(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113347994 B
(45)授权公告日 2022.09.23

(21)申请号 202080009114.6
(22)申请日 2020.09.10
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113347994 A
(43)申请公布日 2021.09.03
(30)优先权数据
1913079.8 2019.09.11 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.07.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/075319 2020.09.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/048274 EN 2021.03.18

(73)专利权人 蜂鸟生物科技私人有限公司
地址 新加坡新加坡市
(72)发明人 J·D·博伊德-柯克普 关思宇
P·英格拉姆 K·帕兹基维奇
V·桑塞农 D·萨克 吴志浩
(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 徐迅 马莉华

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
审查员 张丽颖

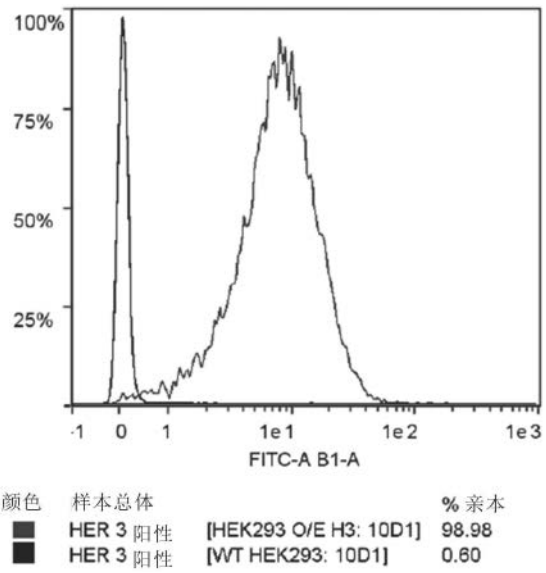
权利要求书2页 说明书145页
序列表147页 附图112页

(54)发明名称

使用HER3抗原结合分子治疗和预防癌症

(57)摘要

公开了治疗或预防受试者中癌症的方法,其中所述癌症包括具有导致HER3配体表达增加的突变的细胞,其中所述方法包括向受试者施用治疗或预防有效量的能够结合HER3抗原结合分子。



CN 113347994 B

1.一种结合HER3的抗原结合分子在制备治疗或预防受试者中的癌症的药物中的用途，其中所述癌症包含含有导致HER3配体表达增加的NRG基因融合突变的细胞，并且其中所述抗原结合分子包括：

(i)包含以下CDR的重链可变区(VH)：

如SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

如SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

如SEQ ID NO:48所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

(ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL)：

如SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

如SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

如SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

2.根据权利要求1所述的用途，其中HER3的配体包含NRG的EGF样结构域。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的用途，其中所述NRG基因融合选自CLU-NRG1、CD74-NRG1、DOC4-NRG1、SLC3A2-NRG1、RBPMS-NRG1、WRN-NRG1、SDC4-NRG1、RAB2IL1-NRG1、VAMP2-NRG1、KIF13B-NRG1、THAP7-NRG1、SMAD4-NRG1、MDK-NRG1、TNC-NRG1、DIP2B-NRG1、MRPL13-NRG1、PARP8-NRG1、ROCK1-NRG1、DPYSL2-NRG1、ATP1B1-NRG1、CDH6-NRG1、APP-NRG1、AKAP13-NRG1、THBS1-NRG1、FOXA1-NRG1、PDE7A-NRG1、RAB3IL1-NRG1、CDK1-NRG1、BMPRIB-NRG1、TNFRSF10B-NRG1、MCPH1-NRG1和SLC12A2-NRG2。

4.根据权利要求3所述的用途，其中所述NRG基因融合选自CLU-NRG1、CD74-NRG1、SLC3A2-NRG1或VAMP2-NRG1。

5.根据权利要求1或权利要求2所述的用途，其中所述癌症包含表达HER3的细胞。

6.根据权利要求1或权利要求2所述的用途，其中所述癌症来源于肺、乳房、头部、颈部、肾脏、卵巢、胰腺、前列腺、子宫、胆囊、结肠、直肠、膀胱、软组织或鼻咽部。

7.根据权利要求1或权利要求2所述的用途，其中所述癌症选自肺癌、乳腺癌、头颈部癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、胆囊癌、胆管癌、结直肠癌、膀胱癌肉瘤、和神经内分泌肿瘤。

8.根据权利要求7所述的用途，其中所述癌症选自非小细胞肺癌、肺腺癌、侵袭性肺粘液腺癌、肺鳞状细胞癌、乳腺恶性上皮癌、乳腺浸润性癌、头颈部鳞状细胞癌、肾透明细胞癌、卵巢浆液性囊腺癌、胰脏腺癌、胰腺导管腺癌、前列腺恶性上皮癌、子宫癌肉瘤、尿路上皮性膀胱癌、软组织肉瘤和鼻咽部神经内分泌肿瘤。

9.根据权利要求1或权利要求2所述的用途，其中所述抗原结合分子包括：

包含以下框架区的VH区：

如SEQ ID NO:53所示氨基酸序列的HC-FR1

如SEQ ID NO:59所示氨基酸序列的HC-FR2

如SEQ ID NO:66所示氨基酸序列的HC-FR3

如SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的HC-FR4。

10.根据权利要求1或权利要求2所述的用途，其中所述抗原结合分子包括：

包含以下框架区的VL区：

如SEQ ID NO:104所示氨基酸序列的LC-FR1

如SEQ ID NO:110所示氨基酸序列的LC-FR2

如SEQ ID NO:120所示氨基酸序列的LC-FR3

如SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的LC-FR4。

11.根据权利要求1或权利要求2所述的用途,所述抗原结合分子包含如SEQ ID NO:36所示氨基酸序列的VH区。

12.根据权利要求1或权利要求2所述的用途,所述抗原结合分子包含如SEQ ID NO:83所示氨基酸序列的VL区。

13.根据权利要求1或权利要求2所述的用途,其中所述抗原结合分子包含如SEQ ID NO:171所示氨基酸序列的重链。

14.根据权利要求1或权利要求2所述的用途,其中所述抗原结合分子包含如SEQ ID NO:177所示氨基酸序列的轻链。

使用HER3抗原结合分子治疗和预防癌症

[0001] 本申请要求2019年9月11日提交的GB 1913079.8的优先权,其内容和要素出于所有目的通过引用并入本文。

发明领域

[0002] 本发明涉及分子生物学领域,更具体地涉及抗体技术和医疗和预防方法。

[0003] 发明背景

[0004] HER3表达增加与多种实体瘤的不良预后有关,包括乳腺癌、胃癌、头颈癌、胰腺癌、卵巢癌和肺癌。HER3介导的信号转导对肿瘤进展有不良影响;HER3上调与抗HER2和抗EGFR治疗的耐药性相关,并且与抗PD-1治疗的应答者相比,抗PD-1治疗难治的实体瘤显示出更高的HER3表达。

[0005] HER3结合抗体在例如Zhang等人,Acta Biochimica et Biophysica Sinica (2016)48(1):39-48中述及。抗HER3抗体LJM-716结合HER3胞外结构域的亚结构域II和IV上的表位,以非活性构象锁定HER3(Garner等,Cancer Res(2013)73:6024-6035)。MM-121(也称为瑟瑞妥单抗(seribantumab))已显示通过阻断调节蛋白(heregulin)(HRG)与HER3的结合来抑制HER3介导的信号转导(Schoeberl等,Sci.Signal.(2009)2(77):ra31)。帕瑞妥单抗(Patritumab)(也称为U-1287和AMG-888)也阻断调节蛋白与HER3的结合(参见例如Shimizu等人.Cancer Chemother Pharmacol.(2017)79(3):489-495。RG7116(也称为鲁妥珠单抗(lumretuzumab)和RO-5479599)识别HER3胞外结构域的亚结构域I中的表位(参见例如Mirschberger等.癌症研究(2013)73(16)5183-5194)。KTN3379通过与亚结构域III中的氨基酸残基相互作用而结合HER3(对应于SEQ ID NO:1的以下位置:Gly476、Pro477、Arg481、Gly452、Arg475、Ser450、Gly420、Ala451、Gly419、Arg421、Thr394、Leu423、Arg426、Gly427、Lys356、Leu358、Leu358、Lys356、Ala330、Lys329和Gly337)和亚结构域II的Met310、Glu311和Pro328(参见Lee等人,Proc Natl Acad Sci U.S.2015年10月27日;112(43):13225)。已显示AV-203(也称为CAN-017)阻断NRG1与HER3的结合并促进HER3降解(参见Meetze等,Eur J Cancer 2012;48:126)。REGN1400还抑制配体与HER3的结合(参见Zhang等,Mol Cancer Ther(2014)13:1345-1355)。RG7597(度戈妥珠单抗(duligotuzumab))是能够结合HER3和EGFR的双作用Fab(DAF),并且结合HER3的亚结构域III(参见Schaefer等,Cancer Cell(2011)20(4):472-486)。MM-111和MM-141是具有抑制HRG配体与HER3结合的HER3结合臂的双特异性抗体(参见see McDonagh等人.Mol Cancer Ther(2012)11:582-593以及Fitzgerald等人,Mol Cancer Ther(2014)13:410-425)。

发明内容

[0006] 本发明提供一种抗原结合分子,其能够根据本文所述的任一实施方式结合HER3,用于受试者的癌症的治疗或预防方法中,其中所述癌症包含以HER3配体表达/过表达为特征的细胞。

[0007] 还提供了根据本文所述任一实施方式,能够结合HER3的抗原结合分子在制备用于

受试者中的癌症的治疗或预防方法的药物中的用途,其中所述癌症包括以HER3配体表达/过表达为特征的细胞。

[0008] 还提供了治疗或预防受试者中的癌症的方法,其中所述癌症包含以HER3配体表达/过表达为特征的细胞,其中所述方法包含给受试者施用治疗或预防有效量的抗原结合分子,根据本文所述的任一实施方式所述抗原结合分子能够结合HER3。

[0009] 在根据本发明各方面的一些实施方式中,所述癌症包含含有导致HER3配体表达增加的突变的细胞。

[0010] 更具体地说,本发明提供一种能够结合HER3的抗原结合分子在治疗或预防受试者中的癌症的方法中的用途,其中所述癌症包含含有导致HER3配体表达增加的突变的细胞,并且其中所述抗原结合分子包括:

[0011] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[0012] 具有SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0013] 具有SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0014] 具有SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[0015] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[0016] 具有SEQ ID NO:91所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0017] 具有SEQ ID NO:94所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0018] 具有SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[0019] 还提供了能够与HER3结合的抗原结合分子在制备用于治疗或预防受试者癌症的方法的药物中的用途,其中所述癌症包含含有导致HER3配体表达增加的突变的细胞,并且其中所述抗原结合分子包括:

[0020] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[0021] 具有SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0022] 具有SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0023] 具有SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[0024] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[0025] 具有SEQ ID NO:91所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0026] 具有SEQ ID NO:94所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0027] 具有SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[0028] 还提供了一种治疗或预防受试者中的癌症的方法,其中所述癌症包括含有导致HER3配体表达增加的突变的细胞,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗或预防有效量的能够结合HER3的抗原结合分子,并且其中所述抗原结合分子包括:

[0029] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[0030] 具有SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0031] 具有SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0032] 具有SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[0033] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[0034] 具有SEQ ID NO:91所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0035] 具有SEQ ID NO:94所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0036] 具有SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[0037] 在根据本发明各方面的一些实施方式中,HER3的配体包含的氨基酸序列与NRG的EGF样结构域具有至少60%的序列同一性。

[0038] 在一些实施方式中,所述癌症包含具有NRG基因融合的细胞。在一些实施方式中,所述NRG基因融合选自CLU-NRG1、CD74-NRG1、DOC4-NRG1、SLC3A2-NRG1、RBPMS-NRG1、WRN-NRG1、SDC4-NRG1、RAB2IL1-NRG1、VAMP2-NRG1、KIF13B-NRG1、THAP7-NRG1、SMAD4-NRG1、MDK-NRG1、TNC-NRG1、DIP2B-NRG1、MRPL13-NRG1、PARP8-NRG1、ROCK1-NRG1、DPYSL2-NRG1、ATP1B1-NRG1、CDH6-NRG1、APP-NRG1、CDH6-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、CDH2-NRG1、NRG1、AKAP13-NRG1、THBS1-NRG1、FOXA1-NRG1、PDE7A-NRG1、RAB3IL1-NRG1、CDK1-NRG1、BMPRIB-NRG1、TNFRSF10B-NRG1、MCPH1-NRG1和SLC12A2-NRG2。在一些实施方式中,所述NRG基因融合选自CLU-NRG1、CD74-NRG1、SLC3A2-NRG1或VAMP2-NRG1。

[0039] 在一些实施例中,所述癌症来源于:肺、乳房、头部、颈部、肾脏、卵巢、胰腺、前列腺、子宫、胆囊、结肠、直肠、膀胱、软组织或鼻咽部。

[0040] 在一些实施方式中,所述癌症选自肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、侵袭性肺粘液腺癌、肺鳞状细胞癌、乳腺癌、乳腺恶性上皮癌、乳腺浸润性癌、头颈部癌、头颈部鳞状细胞癌、肾癌、肾透明细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性囊腺癌、胰腺癌、胰腺癌、胰腺导管腺癌、前列腺癌、前列腺恶性上皮癌、子宫内膜癌、子宫癌肉瘤、胆囊癌、胆管癌、结直肠癌、膀胱癌、尿路上皮性膀胱癌、肉瘤、软组织肉瘤、神经内分泌肿瘤、鼻咽部神经内分泌肿瘤。在一些实施方式中,所述癌症选自肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、侵袭性肺粘液腺癌和肺鳞状细胞癌。

[0041] 在一些实施方式中,所述抗原结合分子包括:

[0042] (i)包含以下CDR的VH区:

[0043] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0044] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0045] 具有SEQ ID NO:48所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[0046] (ii)包含以下CDR的VL区:

[0047] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0048] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0049] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[0050] 在一些实施方案中,所述抗原结合分子包括:

[0051] 包含氨基酸序列与SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列具有至少70%序列同一性的VH区;和

[0052] 包含氨基酸序列与SEQ ID NO:83所示的氨基酸序列具有至少70%序列同一性的VL区。

[0053] 在一些实施方案中,所述抗原结合分子包括:

[0054] 包含以下框架区(FR)的VH区:

[0055] 具有SEQ ID NO:53所示氨基酸序列的HC-FR1

[0056] 具有SEQ ID NO:59所示氨基酸序列的HC-FR2

[0057] 具有SEQ ID NO:66所示氨基酸序列的HC-FR3

[0058] 具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的HC-FR4。

[0059] 在一些实施方式中,所述抗原结合分子包括:

[0060] 包含以下框架区的VL区:

[0061] 具有SEQ ID NO:104所示氨基酸序列的LC-FR1

[0062] 具有SEQ ID NO:110所示氨基酸序列的LC-FR2

[0063] 具有SEQ ID NO:120所示氨基酸序列的LC-FR3

[0064] 具有SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的LC-FR4。

[0065] 在一些实施方式中,所述抗原结合分子包含含有SEQ ID NO:171所示的氨基酸序列的重链。

[0066] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含含有SEQ ID NO:177所示的氨基酸序列的轻链。

[0067] 描述

[0068] 已知的抗HER3抗体大致分为两类。第一类抗体结合HER3的结构域I和/或III,从而竞争性地抑制配体结合HER3。瑟瑞妥单抗(seribantumab)(MM-121)是该类中的代表性成员,其他成员包括帕瑞妥单抗(patritumab)(U3-1287或AMG-888)、鲁妥珠单抗(lumretuzumab)(RG-7116)、AV-203、GSK2849330和REGN1400。第二类抗体通过结合至结构域II和IV之间或结构域II和III之间的交界面将HER3锁定为非活性构象。LJM-716是此类的代表性例子,KTN3379也是。

[0069] 本发明涉及与已知的抗HER3抗体相比具有改进性质的新型HER3-结合分子。

[0070] 本发明人采取靶向产生抗原结合分子,所述抗原结合分子结合至HER3细胞外区域中的特定感兴趣区域。与现有技术中公开的抗原结合分子相比,本发明的HER3-结合分子具有期望的生物物理和/或功能性质的组合。

[0071] 在本发明的实施方式中,抗原结合分子能够结合至HER3的细胞外区的亚结构域II(SEQ ID NO:16),并抑制已结合的HER3分子与互作伴侣的结合。

[0072] 特别地,本文描述的HER3结合抗原结合分子被证明与HER3的表位结合,提供(i)有效抑制HER3与互作伴侣(例如EGFR、HER2)的结合和(ii)在NRG配体存在和不存在时与HER3的高亲和力结合。这种独特的性质组合提供了对下游信号的强烈抑制和对多种癌症的超常抗癌活性。

[0073] HER3

[0074] HER3(也称为例如ERBB3 LCCS2、MDA-BF-1)是鉴定为UniProt P21860的蛋白。人ERBB3基因编码的mRNA的可变剪接产生五种不同的同工型:同工型1(Uniprot:P21860-1,v1;SEQ ID NO:1);同工型2(Uniprot:P21860-2;SEQ ID NO:2),其从第141位包含与SEQ ID NO:1不同的序列,并且缺少对应于SEQ ID NO:1的第183-1342位的氨基酸序列;同工型3(Uniprot:P21860-3;SEQ ID NO:3),其包含相对于SEQ ID NO:1的C331F取代,并且缺少对应于SEQ ID NO:1的332-1342位的氨基酸序列;同工型4(Uniprot:P21860-4;SEQ ID NO:4),其缺少对应于SEQ ID NO:1的第1-59位的氨基酸序列;和同工型5(Uniprot:P21860-5;SEQ ID NO:5),其缺少对应于SEQ ID NO:1的第1-643位的氨基酸序列。

[0075] SEQ ID NO:1至3的N-末端19个氨基酸构成信号肽,因此HER3同工型1、2和3的成熟形式(即经过处理去除信号肽后)分别具有SEQ ID NO:6、7和8所示的氨基酸序列。

[0076] HER3的结构和功能在例如Cho和Leahy Science(2002)297(5585):1330-1333,Singer等人,Journal of Biological Chemistry(2001)276,44266-44274,Roskoski等人,Pharmacol.Res.(2014)79:34-74,Bazley和Gullick Endocrine-Related Cancer(2005)S17-S27和Mujoo等人,Oncotarget(2014)5(21):10222-10236中述及,这些文献均通过引用全部并入本文。HER3是单程跨膜ErbB受体酪氨酸激酶,具有N-末端细胞外区(SEQ ID NO:9),其包括两个富含亮氨酸的亚结构域(结构域I和III,分别示于SEQ ID NO:15和17)和两个富含半胱氨酸的亚结构域(结构域II和IV,分别示于SEQ ID NO:16和18)。结构域II包含一个β发夹式二聚环(SEQ ID NO:19),它参与与其它HER受体分子的分子间相互作用。细胞外区通过跨膜区(SEQ ID NO:10)连接到细胞质区(SEQ ID NO:11)。细胞质区包括膜旁段(SEQ ID NO:12)、蛋白激酶结构域(SEQ ID NO:13)和C-末端段(SEQ ID NO:14)。

[0077] 通过HER3的信号传导涉及受体同源二聚化(即与其它HER3受体)或异源二聚化(与其它HER受体,例如HER2)以及随后由胞质区酪氨酸的蛋白激酶结构域进行的自磷酸化。磷酸化的酪氨酸残基招募适配子/效应子蛋白(例如Grb2和磷脂酶Cγ(PLCγ),包含src同源结构域2(SH2)或磷酸酪氨酸结合(PTB)结构域。

[0078] 通过HER3的信号传导可以通过配体依赖或不依赖配体的方式激活。在缺乏配体的情况下,HER3受体分子通常以具有阻止受体二聚化的构象的单体在细胞表面表达,其中亚结构域II的二聚化环与亚结构域IV上的口袋发生分子内接触。HER3配体如神经调节蛋白(NRG),例如NRG1(也称为调蛋白,HRG)或NRG2与细胞外区的亚结构域I和III的结合引起构象变化,其导致亚结构域II的二聚环暴露,促进受体二聚和信号传递。HER3中的一些癌症相关突变可能破坏形成非活性"闭合"构象所需的亚结构域II和IV的相互作用,从而在没有配体结合的情况下导致二聚环的组成性呈现和HER3介导的信号的激活(参见例如Jaiswal等人,Cancer Cell(2013)23(5):603-617)。

[0079] 在本说明书中,"HER3"是指来自任何物种的HER3,并包括来自任何物种的HER3同工型、片段、变体(包括突变体)或同源物。

[0080] 如本文所用,蛋白的"片段"、"变体"或"同源物"可任选地表征为与参比蛋白(例如参比同工型)的氨基酸序列具有至少60%,优选70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列同一性。在一些实施方式中,参比蛋白的片段、变体、异构体和同源物可以通过执行由此参比蛋白执行功能的能力来表征。

[0081] "片段"一般是指参比蛋白的一部分。"变体"一般是指具有相对于参比蛋白的氨基酸序列包含一个或多个氨基酸取代、插入、缺失或其它修饰的氨基酸序列,但与参比蛋白的氨基酸序列保持相当程度的序列同一性(例如至少60%)的蛋白。"同工型"一般指由与参比蛋白的物种相同的物种表达的参比蛋白的变体(例如,HER3同工型1至5都是彼此的同工型)。"同源物"一般是指与参比蛋白的物种相比由不同物种产生的参比蛋白的变体。例如,人HER3同工型1(P21860-1,v1;SEQ ID NO:1)和恒河猴HER3(Uniprot:F7HEH3-1,v2;SEQ ID NO:20)是彼此的同源物。同源物包括直系同源物。

[0082] 参比蛋白的"片段"可以是任何长度(按氨基酸数目计),尽管可以任选地是参比蛋白(即,该片段来源于的蛋白)长度的至少20%,并且最大长度可以为参比蛋白长度的50%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0083] HER3片段的最小长度可以为10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1100、1200个氨基酸之一，最大长度可以为20、30、40、50、100、100、150、200、250、300、300、400、450、500、600、700、800、900、1000、1100、1200或1300个氨基酸之一。

[0084] 在一些实施方式中，HER3是来自哺乳动物(例如灵长类动物(恒河猴、食蟹猴、非人灵长类动物或人)和/或啮齿动物(例如大鼠或鼠)的HER3。HER3的同工型、片段、变体或同源物可任选地表征为与来自给定物种(例如人)的未成熟或成熟HER3同工型的氨基酸序列具有至少70％，优选80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0085] 正如通过功能特性/活性的合适测定法作分析所确定的，同工型、片段、变体或同源物可以任选地是功能同工型、片段、变体或同源物，例如具有参比HER3(如人HER3同工型1)的功能特性/活性。例如，HER3的同工型、片段、变体或同源物可与以下的一种或多种显示关联:HER2、NRG1(I型、II型、III型、IV型、V型或VI型)或NRG2(α或β)。

[0086] 在一些实施方式中，HER3包含与SEQ ID NO:1至8之一具有至少70％，优选80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列，或由这样的氨基酸序列组成。

[0087] 在一些实施方式中，HER3片段包含与SEQ ID NO:9至19中的一个(例如9、16或19中的一个)具有至少70％，优选80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％氨基酸序列同一性的氨基酸序列，或由这样的氨基酸序列组成。

[0088] 靶分子上特别感兴趣的区域

[0089] 本发明的抗原结合分子被特异性地设计成靶向特别感兴趣的HER3区域。在两步方法中，根据预测的抗原性、功能和安全性分析，选择靶向的HER3区域。然后使用对应于HER3靶区的肽作为免疫原制备针对HER3靶向区的特异性抗体，以产生特异性单克隆抗体，随后筛选鉴定出能够在天然状态下与HER3结合的抗体。这种方法提供了对抗体表位的精确控制。

[0090] 本发明的抗原结合分子可以参照它们结合的HER3区域来定义。本发明的抗原结合分子可结合HER3的特定感兴趣区域。在一些实施方式中，抗原结合分子可结合HER3的线性表位，其由连续的氨基酸序列(即氨基酸一级序列)组成。在一些实施方式中，抗原结合分子可以结合由氨基酸序列中不连续序列的氨基酸组成的HER3的构象表位。

[0091] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子与HER3结合。在一些实施方式中，抗原结合分子结合HER3的胞外区(例如SEQ ID NO:9所示的区域)。在一些实施方式中，抗原结合分子结合到HER3的胞外区域的亚结构域II(例如SEQ ID NO:16所示的区域)。

[0092] 在一些实施方式中，抗原结合分子结合SEQ ID NO:229所示的HER3区域。在一些实施方式中，抗原结合分子接触SEQ ID NO:229所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中，抗原结合分子结合SEQ ID NO:230和231所示的HER3区域。在一些实施方式中，抗原结合分子接触SEQ ID NO:230和231所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中，抗原结合分子结合SEQ ID NO:230所示的HER3区域。在一些实施方式中，抗原结合分子接触SEQ ID NO:230所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中，抗原结合分子结合SEQ ID NO:231所示的HER3区域。在一些实施方式中，抗原结

合分子接触SEQ ID NO:231所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。

[0093] 在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:23所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:23所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:21所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:21所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:19所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:19所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:22所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:22所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。

[0094] 在一些实施方式中,抗原结合分子不结合对应于SEQ ID NO:1的260至279位的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子不接触对应于SEQ ID NO:1的260至279位的HER3区域的氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子不结合SEQ ID NO:23所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子不接触SEQ ID NO:23所示的HER3区域的氨基酸残基。

[0095] 抗体结合的肽/多肽的区域可以由技术人员使用本领域众所周知的各种方法确定,包括抗体-抗原复合物的X射线共晶体分析、肽扫描、诱变作图、质谱的氢-氘交换分析,噬菌体展示、竞争ELISA和基于蛋白水解的"保护"方法。这样的方法在例如:Gershoni等人,BioDrugs,2007,21(3):145-156中描述,其通过引用整体并入本文。

[0096] 在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合HER3的同一区域,或HER3的重叠区域,结合所述HER3区域的抗体包含来自本文所述的抗体克隆10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c93、10A6、4-35-B2或4-35-B4之一的VH和VL序列。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合HER3的同一区域或HER3的重叠区域,结合所述HER3区域的抗体包含来自抗体克隆10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91之一的VH和VL序列。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合HER3的同一区域或HER3的重叠区域,结合所述HER3区域的抗体包含来自抗体克隆10D1_c89的VH和VL序列。

[0097] 本文所用的如本文所用,"肽"是指通过肽键连接的两个或更多个氨基酸单体。肽的长度通常在约2至50个氨基酸的范围内。"多肽"是两个或多个肽的聚合物链。多肽的长度通常大于约50个氨基酸。

[0098] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:1、3、4、6或8之一所示氨基酸序列或由其组成的多肽。

[0099] 在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:9所示氨基酸序列或由其组成的多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:16所示氨基酸序列或由其组成的多肽。

[0100] 在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:229所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:230和231所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:230所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:231所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式

中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:23所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:21所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:19所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:22所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。

[0101] 在一些实施方式中,抗原结合分子不能够结合由SEQ ID NO:1的260至279位对应的氨基酸序列组成的肽。在一些实施方式中,抗原结合分子不能够结合由SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列组成的肽。

[0102] 给定肽/多肽特异性结合给定分子的能力可以根据本领域技术人员已知的方法通过分析来确定,包括通过ELISA、免疫印迹(例如蛋白免疫印迹)、免疫沉淀反应、表面等离振子共振(SPR;参见例如Hearty等人,Methods Mol Biol(2012)907:411-442)或生物层干涉法(参见例如Lad等人,(2015)J Biomol Screen 20(4):498-507)分析。

[0103] 在抗原结合分子能够结合包含参比氨基酸序列的肽/多肽的实施方式中,所述肽/多肽可以在参比氨基酸序列的一个或两个末端包含一个或多个额外的氨基酸。在一些实施方式中,肽/多肽在参比氨基酸序列的一端或两端,包含例如1-5、1-10、1-20、1-30、1-40、1-50、5-10、5-20、5-30、5-40、5-50、10-20、10-30、10-40、10-50、20-30、20-40或20-50个额外的氨基酸。

[0104] 在一些实施方式中,在参比序列的一端或两端(即,N-末端和C-末端)提供的额外氨基酸与HER3氨基酸序列中参比序列末端的位置相对应。举例来说,当抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:23所示序列和在SEQ ID NO:23所示序列的C-末端有两个额外氨基酸的肽时,两个额外氨基酸可以是苏氨酸和赖氨酸,对应于SEQ ID NO:1的278和279位。

[0105] 在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合肽/多肽,所述肽/多肽被含有以下本文所述抗体克隆之一的VH和VL序列的抗体结合:抗体克隆10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c93、10A6、4-35-B2或4-35-B4。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合肽/多肽,所述肽/多肽被含有以下抗体克隆之一的VH和VL序列的抗体结合:抗体克隆10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合肽/多肽,所述肽/多肽被包含抗体克隆10D1_c89的VH和VL序列的抗体结合。

[0106] 抗原结合分子

[0107] 本发明提供能够结合HER3的抗原结合分子。

[0108] “抗原结合分子”是指能够结合靶抗原的分子,包括单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性和多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段(例如Fv、scFv、Fab、scFab、F(ab')$_2$、Fab$_2$、双抗体、三抗体、scFv-Fc、微抗体、单域抗体(例如VhH)等),只要它们显示与相关靶分子的结合即可。

[0109] 本发明的抗原结合分子包括能够与靶抗原结合的部分。在一些实施方式中,能够与靶抗原结合的部分包括能够与靶抗原特异性结合的抗体的抗体重链可变区(VH)和抗体轻链可变区(VL)。在一些实施方式中,能够与靶抗原结合的部分包括能够与靶抗原结合的适体或由其组成,例如核酸适体(例如在Zhou和Rossi Nat Rev Drug Discov.2017 16(3):

181-202中综述)。在一些实施方式中,能够与靶抗原结合的部分包括抗原结合肽/多肽或由其组成,例如肽适体、硫氧还蛋白、单抗体、抗运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、艾薇体(avimer)、结蛋白(knottin)、菲诺体(fynomer)、阿里体(atrimer)、DARPin、亲和体、纳米体(即单域抗体(sdAb))、阿菲林(affilin)、犰狳重复蛋白(ArmRP)、OBody或纤连蛋白-综述于,例如Reverdatto等人,Curr Top Med Chem.2015;15(12):1082-1110,其通过引用整体并入本文(还可参见Boersma等人,J Biol Chem(2011)286:41273-85和Emanuel等人,Mabs(2011)3:38-48)。

[0110] 本发明的抗原结合分子通常包含抗原结合结构域,所述抗原结合结构域包含能够特异性结合靶抗原的抗体的VH和VL。由VH和VL形成的抗原结合结构域在本文中也可称为Fv区。

[0111] 抗原结合分子可以是或可以包含抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。抗原结合分子可包含共同形成抗原结合结构域的一种以上多肽。多肽可以共价或非共价缔合。在一些实施方式中,所述多肽形成包含所述多肽的较大多肽的一部分(例如,在包含VH和VL的scFv的情况下,或在包含VH-CH1和VL-CL的scFab的情况下)。

[0112] 抗原结合分子可指多于一个多肽(例如2、3、4、6或8个多肽)的非共价或共价复合物,例如包含两个重链多肽和两个轻链多肽的IgG样抗原结合分子。

[0113] 本发明的抗原结合分子可以通过能够结合HER3的单克隆抗体(mAb)序列来设计和制备。也可以使用/提供抗体的抗原结合区,例如单链可变片段(scFv)、Fab和$F(ab')_2$片段。“抗原结合区”是能够结合给定抗体的特异性靶标的抗体的任何片段。

[0114] 抗体通常包括六个互补决定区CDR;重链可变(VH)区中的三个:HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3,以及轻链可变(VL)区的三个:LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3。这六个CDR共同定义了抗体的抗原决定簇,即抗体与靶抗原结合的部分。

[0115] VH区和VL区在每个CDR的两侧包含框架区(FR),这些框架区为CDR提供支架。从N末端到C末端,VH区包括以下结构:N末端-[HC-FR1]-[HC-CDR1]-[HC-FR2]-[HC-CDR2]-[HC-FR3]-[HC-CDR3]-[HC-FR4]-C末端;VL区包含以下结构:N末端-[LC-FR1]-[LC-CDR1]-[LC-FR2]-[LC-CDR2]-[LC-FR3]-[LC-CDR3]-[LC-FR4]-C末端。

[0116] 定义抗体CDR和FR有几种不同的惯例,例如Kabat等人在《免疫学意义的蛋白质序列》第5版,美国国立卫生研究院公共卫生服务,贝塞斯达,马里兰州(1991),Chothia等人,分子生物学杂志196:901-917(1987),和VBASE2,如Retter等人,Nucleic Acids Res.(2005)33(增刊1):D671-D674中所描述的。本文所述抗体克隆的VH区和VL区的CDR和FR根据国际IMGT(ImMunoGeneTics)信息系统(LeFranc等人,Nucleic Acids Res.(2015)43(数据库专辑):D413-22)定义,其使用如Lefranc等人,Dev.Comp.Immunol.(2003)27:55-77所述的IMGT V-DOMAIN编号规则。

[0117] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含能够结合HER3的抗原结合分子的CDR。在一些实施方式中,抗原结合分子包含能够结合HER3的抗原结合分子的FR。在一些实施方式中,抗原结合分子包含能够结合HER3的抗原结合分子的CDR和FR。即,在一些实施方式中,抗原结合分子包含能够结合HER3的抗原结合分子的VH区和VL区。

[0118] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含VH区和VL区,所述VL区或VL区源自或衍生自本文所述的结合HER3的抗体克隆(即抗HER3抗体克隆10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、

10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c93、10D1、10A6、4-35-B2或4-35-B4;如10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91;例如10D1_c89)的VH/VL区。

[0119] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含下述(1)至(10)中任一的VH区:

[0120] (1)(10D1衍生)包含以下CDR的VH区:

[0121] 具有SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0122] 具有SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0123] 具有SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0124] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0125] (2)(10D1,10D1_c75,10D1_c76,10D1_c77,10D1_c78v1,10D1_c78v2,10D1_11B,10D1_c87,10D1_c92,10D1_c93)包含以下CDR的VH区域:

[0126] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0127] 具有SEQ ID NO:44所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0128] 具有SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0129] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0130] (3)(10D1_c85v1、10D1_c85v2)包含以下CDR的VH区域:

[0131] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0132] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0133] 具有SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0134] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0135] (4)(10D1_c85o1)包含以下CDR的VH区:

[0136] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0137] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0138] 具有SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0139] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0140] (5)(10D1_c85o2)包含以下CDR的VH区:

[0141] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0142] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0143] 具有SEQ ID NO:50所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0144] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0145] (6)(10D1_c89,10D1_c90)包含以下CDR的VH区:

[0146] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0147] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0148] 具有SEQ ID NO:48所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0149] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0150] (7)(10D1_c91)包含以下CDR的VH区:

[0151] 具有SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0152] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0153] 具有SEQ ID NO:48所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0154] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0155] (8)(10A6)包含以下CDR的VH区:

[0156] 具有SEQ ID NO:158所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0157] 具有SEQ ID NO:159所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0158] 具有SEQ ID NO:160所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0159] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0160] (9)(4-35-B2)包含以下CDR的VH区:

[0161] 具有SEQ ID NO:128所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0162] 具有SEQ ID NO:129所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0163] 具有SEQ ID NO:130所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0164] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0165] (10)(4-35-B4)包含以下CDR的VH区域:

[0166] 具有SEQ ID NO:144所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0167] 具有SEQ ID NO:145所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0168] 具有SEQ ID NO:146所示氨基酸序列的HC-CDR3,

[0169] 或其变体,其中一个或多个HC-CDR1,HC-CDR2或HC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0170] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含下述(11)至(24)中任一的VH区:

[0171] ((11)(10D1)包含以下FR的VH区:

[0172] 具有SEQ ID NO:55所示氨基酸序列的HC-FR1

[0173] 具有SEQ ID NO:58所示氨基酸序列的HC-FR2

[0174] 具有SEQ ID NO:69所示氨基酸序列的HC-FR3

[0175] 具有SEQ ID NO:73所示氨基酸序列的HC-FR4,

[0176] 或其变体,其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0177] ((12)(10D1_c75,10D1_c92)包含以下FR的VH区:

[0178] 具有SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的HC-FR1

[0179] 具有SEQ ID NO:56所示氨基酸序列的HC-FR2

[0180] 具有SEQ ID NO:61所示氨基酸序列的HC-FR3

[0181] 具有SEQ ID NO:70所示氨基酸序列的HC-FR4,

[0182] 或其变体,其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0183] ((13)(10D1_c76,10D1_c77,10D1_c78v1)包含以下FR的VH区:

[0184] 具有SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的HC-FR1

[0185] 具有SEQ ID NO:56所示氨基酸序列的HC-FR2

[0186] 具有SEQ ID NO:62所示氨基酸序列的HC-FR3

[0187] 具有SEQ ID NO:70所示氨基酸序列的HC-FR4,

[0188] 或其变体,其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0189] ((14)(10D1_c78v2)包含以下FR的VH区:

[0190] 具有SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的HC-FR1

[0191] 具有SEQ ID NO:57所示氨基酸序列的HC-FR2

[0192] 具有SEQ ID NO:62所示氨基酸序列的HC-FR3

[0193] 具有SEQ ID NO:70所示氨基酸序列的HC-FR4,

[0194] 或其变体,其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0195] ((15)(10D1_11B)包含以下FR的VH区:

[0196] 具有SEQ ID NO:224所示氨基酸序列的HC-FR1

[0197] 具有SEQ ID NO:60所示氨基酸序列的HC-FR2

[0198] 具有SEQ ID NO:63所示氨基酸序列的HC-FR3

[0199] 具有SEQ ID NO:70所示氨基酸序列的HC-FR4,

[0200] 或其变体,其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0201] ((16)(10D1_c85v1)包含以下FR的VH区:

[0202] 具有SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的HC-FR1

[0203] 具有SEQ ID NO:56所示氨基酸序列的HC-FR2

[0204] 具有SEQ ID NO:64所示氨基酸序列的HC-FR3

[0205] 具有SEQ ID NO:70所示氨基酸序列的HC-FR4,

[0206] 或其变体,其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0207] ((17)(10D1_c85v2,10D1_c85o1,10D1_c85o2)包含以下FR的VH区:

[0208] 具有SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的HC-FR1

[0209] 具有SEQ ID NO:57所示氨基酸序列的HC-FR2

[0210] 具有SEQ ID NO:64所示氨基酸序列的HC-FR3

[0211] 具有SEQ ID NO:70所示氨基酸序列的HC-FR4,

[0212] 或其变体,其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0213] ((18)(10D1_c87,10D1_c93)包含以下FR的VH区:

[0214] 具有SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的HC-FR1

[0215] 具有SEQ ID NO:56所示氨基酸序列的HC-FR2

[0216] 具有SEQ ID NO:65所示氨基酸序列的HC-FR3

[0217] 具有SEQ ID NO:70所示氨基酸序列的HC-FR4，

[0218] 或其变体，其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0219] ((19)(10D1_c89)包含以下FR的VH区：

[0220] 具有SEQ ID NO:53所示氨基酸序列的HC-FR1

[0221] 具有SEQ ID NO:59所示氨基酸序列的HC-FR2

[0222] 具有SEQ ID NO:66所示氨基酸序列的HC-FR3

[0223] 具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的HC-FR4，

[0224] 或其变体，其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0225] ((20)(10D1_c90)包含以下FR的VH区：

[0226] 具有SEQ ID NO:54所示氨基酸序列的HC-FR1

[0227] 具有SEQ ID NO:59所示氨基酸序列的HC-FR2

[0228] 具有SEQ ID NO:67所示氨基酸序列的HC-FR3

[0229] 具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的HC-FR4，

[0230] 或其变体，其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0231] ((21)(10D1_c91)包含以下FR的VH区：

[0232] 具有SEQ ID NO:53所示氨基酸序列的HC-FR1

[0233] 具有SEQ ID NO:59所示氨基酸序列的HC-FR2

[0234] 具有SEQ ID NO:68所示氨基酸序列的HC-FR3

[0235] 具有SEQ ID NO:72所示氨基酸序列的HC-FR4，

[0236] 或其变体，其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0237] ((22)(10A6)包含以下FR的VH区：

[0238] 具有SEQ ID NO:161所示氨基酸序列的HC-FR1

[0239] 具有SEQ ID NO:162所示氨基酸序列的HC-FR2

[0240] 具有SEQ ID NO:163所示氨基酸序列的HC-FR3

[0241] 具有SEQ ID NO:73所示氨基酸序列的HC-FR4，

[0242] 或其变体，其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0243] ((23)(4-35-B2)包含以下FR的VH区：

[0244] 具有SEQ ID NO:131所示氨基酸序列的HC-FR1

[0245] 具有SEQ ID NO:132所示氨基酸序列的HC-FR2

[0246] 具有SEQ ID NO:133所示氨基酸序列的HC-FR3

[0247] 具有SEQ ID NO:134所示氨基酸序列的HC-FR4，

[0248] 或其变体，其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三

个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0249] ((24)(4-35-B4)包含以下FR的VH区：

[0250] 具有SEQ ID NO:147所示氨基酸序列的HC-FR1

[0251] 具有SEQ ID NO:148所示氨基酸序列的HC-FR2

[0252] 具有SEQ ID NO:149所示氨基酸序列的HC-FR3

[0253] 具有SEQ ID NO:73所示氨基酸序列的HC-FR4，

[0254] 或其变体，其中一个或多个HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0255] 在一些实施方式中，抗原结合分子包含含有上述(1)至(10)中任一的CDR和上述(11)至(24)中任一的FR的VH区。

[0256] 在一些实施方式中，抗原结合分子包含下述(25)至(41)中任一的VH区：

[0257] (25)包含(1)所述的CDR和(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)、(19)、(20)或(21)所述的FR的VH区。

[0258] (26)包含(2)所述的CDR和(11)所述的FR的VH区。

[0259] (27)包含(2)所述的CDR和(12)所述的FR的VH区。

[0260] (28)包含(2)所述的CDR和(13)所述的FR的VH区。

[0261] (29)包含(2)所述的CDR和(14)所述的FR的VH区。

[0262] (30)包含(2)所述的CDR和(15)所述的FR的VH区。

[0263] (31)包含(2)所述的CDR和(18)所述的FR的VH区。

[0264] (32)包含(3)所述的CDR和(16)所述的FR的VH区。

[0265] (33)包含(3)所述的CDR和(17)所述的FR的VH区。

[0266] (34)包含(4)所述的CDR和(17)所述的FR的VH区。

[0267] (35)包含(5)所述的CDR和(17)所述的FR的VH区。

[0268] (36)包含(6)所述的CDR和(19)所述的FR的VH区。

[0269] (37)包含(6)所述的CDR和(20)所述的FR的VH区。

[0270] (38)包含(7)所述的CDR和(21)所述的FR的VH区。

[0271] (39)包含(8)所述的CDR和(22)所述的FR的VH区。

[0272] (40)包含(9)所述的CDR和(23)所述的FR的VH区。

[0273] (41)包含(10)所述的CDR和(24)所述的FR的VH区。

[0274] 在一些实施方式中，抗原结合分子包含下述(42)至(61)中任一的VH区：

[0275] (42)VH区，其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:24的氨基酸序列具有至少70％序列同一性，更优选具有至少75％、80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％之一的序列同一性。

[0276] (43)VH区，其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少70％序列同一性，更优选具有至少75％、80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％之一的序列同一性。

[0277] (44)VH区，其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:26的氨基酸序列具有至少70％序列同一性，更优选具有至少75％、80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％之一100％之一的序列同一性。

[0278] (45)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:27的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性。

[0279] (46)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:28的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0280] (47)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:29的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0281] (48)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:30的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0282] (49)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:31的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0283] (50)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0284] (51)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:33的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0285] (52)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:34的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0286] (53)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:35的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0287] (54)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:36的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0288] (55)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:37的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0289] (56)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:38的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0290] (57)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:39的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0291] (58)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:40的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0292] (59)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:127的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0293] (60)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:143的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0294] (61)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:157的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0295] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含下述(62)至(71)中任一的VL区:

[0296] (62)(10D1衍生)包含以下CDR的VL区:

[0297] 具有SEQ ID NO:91所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0298] 具有SEQ ID NO:94所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0299] 具有SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的LC-CDR3;

[0300] 或其变体,其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0301] (63)(10D1、10D1_c75、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c91、10D1_c93)包含以下CDR的VL区:

[0302] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0303] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0304] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3;

[0305] 或其变体,其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0306] (64)(10D1_c76)包含以下CDR的VL区:

[0307] 具有SEQ ID NO:89所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0308] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0309] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3;

[0310] 或其变体,其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0311] (65)(10D1_c77)包含以下CDR的VL区:

[0312] 具有SEQ ID NO:90所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0313] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0314] 具有SEQ ID NO:96所示氨基酸序列的LC-CDR3;

[0315] 或其变体,其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0316] (66)(10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2)包含以下CDR的VL区:

[0317] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0318] 具有SEQ ID NO:93所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0319] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3；

[0320] 或其变体，其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0321] (67)(10D1_c90)包含以下CDR的VL区：

[0322] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0323] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0324] 具有SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的LC-CDR3；

[0325] 或其变体，其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0326] (68)(10D1_c92)包含以下CDR的VL区：

[0327] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0328] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0329] 具有SEQ ID NO:98所示氨基酸序列的LC-CDR3；

[0330] 或其变体，其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0331] (69)(10A6)包含以下CDR的VL区：

[0332] 具有SEQ ID NO:165所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0333] 具有SEQ ID NO:166所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0334] 具有SEQ ID NO:167所示氨基酸序列的LC-CDR3；

[0335] 或其变体，其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0336] (70)(4-35-B2)包含以下CDR的VL区：

[0337] 具有SEQ ID NO:136所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0338] 具有SEQ ID NO:137所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0339] 具有SEQ ID NO:138所示氨基酸序列的LC-CDR3；

[0340] 或其变体，其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0341] (71)(4-35-B4)包含以下CDR的VL区：

[0342] 具有SEQ ID NO:151所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0343] 具有SEQ ID NO:152所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0344] 具有SEQ ID NO:153所示氨基酸序列的LC-CDR3；

[0345] 或其变体，其中一个或多个LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0346] 在一些实施方式中，抗原结合分子包含下述(72)至(86)中任一的VL区：

[0347] (72)(10D1)包含以下FR的VL区：

[0348] 具有SEQ ID NO:106所示氨基酸序列的LC-FR1

[0349] 具有SEQ ID NO:113所示氨基酸序列的LC-FR2

[0350] 具有SEQ ID NO:123所示氨基酸序列的LC-FR3

[0351] 具有SEQ ID NO:126所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0352] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0353] (73)(10D1_c75)包含以下FR的VL区：

[0354] 具有SEQ ID NO:100所示氨基酸序列的LC-FR1

[0355] 具有SEQ ID NO:107氨基酸序列的LC-FR2

[0356] 具有SEQ ID NO:114所示氨基酸序列的LC-FR3

[0357] 具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0358] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0359] (74)(10D1_c76)包含以下FR的VL区：

[0360] 具有SEQ ID NO:101所示氨基酸序列的LC-FR1

[0361] 具有SEQ ID NO:108所示氨基酸序列的LC-FR2

[0362] 具有SEQ ID NO:115所示氨基酸序列的LC-FR3

[0363] 具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0364] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0365] (75)(10D1_c77)包含以下FR的VL区：

[0366] 具有SEQ ID NO:102所示氨基酸序列的LC-FR1

[0367] 具有SEQ ID NO:108所示氨基酸序列的LC-FR2

[0368] 具有SEQ ID NO:116所示氨基酸序列的LC-FR3

[0369] 具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0370] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0371] (76)(10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B)包含以下FR的VL区：

[0372] 具有SEQ ID NO:103所示氨基酸序列的LC-FR1

[0373] 具有SEQ ID NO:108所示氨基酸序列的LC-FR2

[0374] 具有SEQ ID NO:117所示氨基酸序列的LC-FR3

[0375] 具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0376] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0377] (77)(10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2)包含以下FR的VL区：

[0378] 具有SEQ ID NO:103所示氨基酸序列的LC-FR1

[0379] 具有SEQ ID NO:108所示氨基酸序列的LC-FR2

[0380] 具有SEQ ID NO:118所示氨基酸序列的LC-FR3

[0381] 具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0382] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0383] (78)(10D1_c87)包含以下FR的VL区：

[0384] 具有SEQ ID NO:103所示氨基酸序列的LC-FR1

[0385] 具有SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的LC-FR2

[0386] 具有SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的LC-FR3

[0387] 具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0388] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0389] (79)(10D1_c89)包含以下FR的VL区：

[0390] 具有SEQ ID NO:104所示氨基酸序列的LC-FR1

[0391] 具有SEQ ID NO:110所示氨基酸序列的LC-FR2

[0392] 具有SEQ ID NO:120所示氨基酸序列的LC-FR3

[0393] 具有SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0394] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0395] (80)(10D1_c90)包含以下FR的VL区：

[0396] 具有SEQ ID NO:105所示氨基酸序列的LC-FR1

[0397] 具有SEQ ID NO:110所示氨基酸序列的LC-FR2

[0398] 具有SEQ ID NO:121所示氨基酸序列的LC-FR3

[0399] 具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0400] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0401] (81)(10D1_c91)包含以下FR的VL区：

[0402] 具有SEQ ID NO:104所示氨基酸序列的LC-FR1

[0403] 具有SEQ ID NO:111所示氨基酸序列的LC-FR2

[0404] 具有SEQ ID NO:122所示氨基酸序列的LC-FR3

[0405] 具有SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0406] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0407] (82)(10D1_c92)包含以下FR的VL区：

[0408] 具有SEQ ID NO:100所示氨基酸序列的LC-FR1

[0409] 具有SEQ ID NO:112所示氨基酸序列的LC-FR2

[0410] 具有SEQ ID NO:114所示氨基酸序列的LC-FR3

[0411] 具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0412] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0413] (83)(10D1_c93)包含以下FR的VL区：

[0414] 具有SEQ ID NO:103所示氨基酸序列的LC-FR1

[0415] 具有SEQ ID NO:108所示氨基酸序列的LC-FR2

[0416] 具有SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的LC-FR3

[0417] 具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的LC-FR4，

[0418] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0419] (84)(10A6)包含以下FR的VL区：

[0420] 具有SEQ ID NO:168所示氨基酸序列的LC-FR1

[0421] 具有SEQ ID NO:169所示氨基酸序列的LC-FR2

[0422] 具有SEQ ID NO:170所示氨基酸的LC-FR3

[0423] 具有SEQ ID NO:142所示氨基酸的LC-FR4，

[0424] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0425] (85)(4-35-B2)包含以下FR的VL区：

[0426] 具有SEQ ID NO:139所示氨基酸序列的LC-FR1

[0427] 具有SEQ ID NO:140所示氨基酸的LC-FR2

[0428] 具有SEQ ID NO:141所示氨基酸的LC-FR3

[0429] 具有SEQ ID NO:142所示氨基酸的LC-FR4，

[0430] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0431] (86)(4-35-B4)包含以下FR的VL区：

[0432] 具有SEQ ID NO:154所示氨基酸的LC-FR1

[0433] 具有SEQ ID NO:155所示氨基酸的LC-FR2

[0434] 具有SEQ ID NO:156所示氨基酸的LC-FR3

[0435] 具有SEQ ID NO:142所示氨基酸的LC-FR4，

[0436] 或其变体，其中一个或多个LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0437] 在一些实施方式中，抗原结合分子包含含有(62)至(71)中所述任一的CDR和上述(72)至(86)中所述任一的FR的VL区。

[0438] 在一些实施方式中，抗原结合分子包含下述(87)至(102)中任一的VL区：

[0439] (87)包含(62)所述的CDR和(72)、(73)、(74)、(75)、(76)、(77)、(78)、(79)、(80)、(81)或(83)所述的FR的VL区。

[0440] (88)包含(63)所述的CDR和(72)所述的FR的VL区。

[0441] (89)包含(63)所述的CDR和(73)所述的FR的VL区。

[0442] (90)包含(63)所述的CDR和(76)所述的FR的VL区。

[0443] (91)包含(63)所述的CDR和(78)所述的FR的VL区。

[0444] (92)包含(63)所述的CDR和(79)所述的FR的VL区。

[0445] (93)包含(63)所述的CDR和(81)所述的FR的VL区。

[0446] (94)包含(63)所述的CDR和(83)所述的FR的VL区。

[0447] (95)包含(64)所述的CDR和(74)所述的FR的VL区。

[0448] (96)包含(65)所述的CDR和(75)所述的FR的VL区。

[0449] (97)包含(66)所述的CDR和(77)所述的FR的VL区。

[0450] (98)包含(67)所述的CDR和(80)所述的FR的VL区。

[0451] (99)包含(68)所述的CDR和(82)所述的FR的VL区。

[0452] (100)包含(69)所述的CDR和(84)所述的FR的VL区。

[0453] (101)包含(70)所述的CDR和(85)所述的FR的VL区。

[0454] (102)包含(71)所述的CDR和(86)所述的FR的VL区。

[0455] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含下述(103)至(119)中任一的VL区:

[0456] (103)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:74的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0457] (104)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:75的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0458] (105)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:76的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0459] (106)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:77的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选具有至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0460] (107)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:78的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0461] (108)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:79的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0462] (109)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:80的氨基酸序列具有至少70%序列相同性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0463] (110)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:81的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0464] (111)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:82的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0465] (112)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:83的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0466] (113)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:84的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0467] (114)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:85的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0468] (115)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:86的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0469] (116)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:87的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0470] (117)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:135的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0471] (118)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:150的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0472] (119)VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:164的氨基酸序列具有至少70%序列同一性,更优选至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0473] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含含有上述(1)至(61)中任一所述的VH区和上述(62)至(119)中任一所述的VL区。

[0474] 在一个或多个氨基酸被另一氨基酸取代的本发明实施方式中,所述取代可以是保守性取代,例如根据下表所示。在一些实施方式中,中间列中相同区块中的氨基酸被取代。在一些实施方式中,最右边一列中同一行中的氨基酸被取代:

[0475]

脂肪族	非极性	G A P
		I L V
	极性-不带电	C S T M
		N Q
	极性-带电荷	D E
		K R
芳香族		H F W Y

[0476] 在一些实施方式中,取代在功能上可以是保守的。即,在一些实施方式中,与等效的未取代分子相比,取代可能不影响(或可能基本上不影响)包含取代的抗原结合分子的一种或多种功能特性(例如靶标结合)。

[0477] 抗体的抗原结合区的VH和VL区共同构成Fv区。在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子包含结合HER3的Fv区或由其组成。在一些实施方式中,Fv的VH和VL区作为通过接头区连接的单个多肽,即单链Fv(scFv)提供。

[0478] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子包含免疫球蛋白重链恒定序列的一个

或多个区域。在一些实施方式中，免疫球蛋白重链恒定序列是或衍生自IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例如IgA1、IgA2)、IgD、IgE或IgM的重链恒定序列。

[0479] 在一些实施方式中，所述免疫球蛋白重链恒定序列是人免疫球蛋白G1恒定(序列)(IGHG1;UniProt:P01857-1,v1;SEQ ID NO:171)。SEQ ID NO:171的1至98位形成CH1区(SEQ ID NO:172)。SEQ ID NO:171的99至110位形成CH1和CH2区之间的铰链区(SEQ ID NO:173)。SEQ ID NO:171的111至223位形成CH2区(SEQ ID NO:174)。SEQ ID NO:171的224至330位形成CH3区(SEQ ID NO:175)。

[0480] 使用pFUSE-CHIg-hG1制备示例性抗原结合分子，其在CH3区域中包含取代D356E，L358M(根据EU编号作编号的位置)。pFUSE-CHIg-hG1编码的CH3区的氨基酸序列示于SEQ ID NO:176中。应当理解，按照对本文所述的抗原结合分子的Fc区的修饰，可以为CH3区提供进一步的取代。

[0481] 在一些实施方式中，CH1区包含或由SEQ ID NO:172的序列，或与SEQ ID NO:172的氨基酸序列具有至少60％，优选70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％氨基酸序列同一性的序列组成。在一些实施方式中，CH1-CH2铰链区包含或由SEQ ID NO:173的序列，或与SEQ ID NO:173的氨基酸序列具有至少60％，优选70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％氨基酸序列同一性的序列组成。在一些实施方式中，CH2区包含或由SEQ ID NO:174的序列，或与SEQ ID NO:174的氨基酸序列具有至少60％，优选70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％氨基酸序列同一性的序列组成。在一些实施方式中，CH3区包含或由SEQ ID NO:175或176的序列，或与SEQ ID NO:175或176的氨基酸序列具有至少60％，优选70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％之一的氨基酸序列同一性的序列组成。

[0482] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含免疫球蛋白轻链恒定序列的一个或多个区域。在一些实施方式中，所述免疫球蛋白轻链恒定序列是人免疫球蛋白κ恒定(序列)(IGKC;Cκ;UniProt:P01834-1,v2;SEQ ID NO:177)。在一些实施方式中，免疫球蛋白轻链恒定序列是人免疫球蛋白λ恒定(IGLC;Cλ)，例如IGLC1、IGLC2、IGLC3、IGLC6或IGLC7。在一些实施方式中，CL区包含或由SEQ ID NO:177所示序列，或与SEQ ID NO:177的氨基酸序列具有至少60％，优选至少70％、75％、80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％之一的氨基酸序列同一性的序列组成。

[0483] 抗体的抗原结合区的VL和轻链恒定(CL)区，以及VH区和重链恒定1(CH1)区共同构成Fab区。在一些实施方式中，抗原结合分子包含含有VH、CH1、VL和CL(例如Cκ或Cλ)的Fab区。在一些实施方式中，Fab区包含含有VH和CH1的多肽(例如VH-CH1融合多肽)和包含VL和CL的多肽(例如VL-CL融合多肽)。在一些实施方式中，Fab区包含含有VH和CL的多肽(例如VH-CL融合多肽)和包含VL和CH的多肽(例如VL-CH1融合多肽)；即，在一些实施方式中，Fab区是CrossFab区。在一些实施方式中，Fab或CrossFab的VH、CH1、VL和CL区以通过接头区连接的单个多肽的形式提供，即作为单链Fab(scFab)或单链CrossFab(scCrossFab)。

[0484] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含结合HER3的Fab区或由其构成。

[0485] 在一些实施方式中，本文所述的抗原结合分子包含结合HER3的完整抗体或由其构

成。如本文所用,“完整抗体”是指结构基本上类似于免疫球蛋白(Ig)的结构的抗体。不同类的免疫球蛋白和它们的结构描述于,例如Schroeder和Cavacini J Allergy Clin Immunol.(2010)125(202):S41-S52,其通过引用整体并入本文。

[0486] G型免疫球蛋白(即IgG)是约150kDa的糖蛋白,包含两个重链和两个轻链。从N末端到C末端,重链包含VH,其后是包含三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)的重链恒定区,类似地,轻链包含VL,其后是CL。根据重链,免疫球蛋白可以分类为IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例如IgA1、IgA2)、IgD、IgE或IgM。轻链可以是kappa(κ)或lambda(λ)。

[0487] 在一些实施方式中,本文所述的抗原结合分子包含结合HER3的IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例如IgA1、IgA2)、IgD、IgE或IgM或由它们构成。

[0488] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与HER3至少单价结合。结合价是指抗原结合分子中对于给定抗原决定簇的结合位点数。因此,在一些实施方式中,抗原结合分子包含至少一个结合HER3的位点。

[0489] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含多于一个结合HER3的位点,例如2、3或4个结合位点。结合位点可以相同或不同。在一些实施方式中,抗原结合分子相对于HER3是例如,二价、三价或四价的。

[0490] 本发明一些方面涉及多特异性抗原结合分子。“多特异性”是指抗原结合分子显示出与一个以上靶标的特异性结合。在一些实施方式中,抗原结合分子是双特异性抗原结合分子。在一些实施方式中,抗原结合分子包含至少两个不同的抗原结合结构域(即,至少两个抗原结合结构域,例如包含不同的VH和VL)。

[0491] 在一些实施方式中,抗原结合分子与HER3和另一个靶标结合(例如,不同于HER3的抗原),因此至少是双特异性的。术语“双特异性”是指抗原结合分子能够特异性结合至少两个不同的抗原决定簇。

[0492] 应当理解,本发明的抗原结合分子(例如,多特异性抗原结合分子)包含能够与抗原结合分子的特异性靶标结合的抗原结合分子。例如,能够结合HER3和HER3以外的抗原的抗原结合分子可包括:(i)能够与HER3结合的抗原结合分子,和(ii)能够结合HER3以外的抗原的抗原结合分子。

[0493] 还应当理解,本发明的抗原结合分子(例如,多特异性抗原结合分子)可以包含能够结合抗原结合分子的特异性靶标的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。例如,本发明的抗原结合分子可以包含例如(i)能够结合HER3的抗原结合多肽复合物,其包含轻链多肽(包含VL-CL结构)和重链多肽(包含VH-CH1-CH2-CH3结构),和(ii)一种能够结合HER3以外抗原的抗原结合多肽复合物,其包含轻链多肽(包含VL-CL结构)和重链多肽(包含VH-CH1-CH2-CH3结构)。

[0494] 在一些实施方式中,可以将较大的抗原结合分子(例如,多特异性抗原结合分子)的组分抗原结合分子称为例如较大抗原结合分子的“抗原结合结构域”或“抗原结合区域”。

[0495] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含能够结合HER3的抗原结合分子和能够结合HER3以外的抗原的抗原结合分子。在一些实施方式中,除HER3以外的抗原是免疫细胞表面分子。在一些实施方式中,除HER3以外的抗原是癌细胞抗原。在一些实施方式中,除HER3以外的抗原是受体分子,例如细胞表面受体。在一些实施方式中,除HER3以外的抗原是细胞信号分子,例如细胞因子、趋化因子、干扰素、白介素或淋巴因子。在一些实施方式中,除HER3

以外的抗原是生长因子或激素。

[0496] 癌细胞抗原是由癌细胞表达或过表达的抗原。癌细胞抗原可以是任何肽/多肽、糖蛋白、脂蛋白、聚糖、糖脂、脂质或其片段。癌细胞抗原的表达可能与癌症有关。癌细胞抗原可以由癌细胞异常表达(例如,癌细胞表达的抗原的定位异常),或者可以由癌细胞表达异常的结构。癌细胞抗原可能能够引发免疫反应。在一些实施方式中,抗原在癌细胞的细胞表面表达(即,癌细胞抗原是癌细胞表面抗原)。在一些实施方式中,与本文所述的抗原结合分子结合的抗原部分展示在癌细胞的外表面上(即,是胞外的)。癌细胞抗原可以是癌症相关抗原。在一些实施方式中,癌细胞抗原是其表达与癌症的产生、进展或症状严重性相关的抗原。癌症相关抗原可以与癌症的原因或病理相关,或者可以因癌症而异常表达。在一些实施方式中,例如与相当的非癌细胞(例如,源自相同组织/细胞类型的非癌细胞)的表达水平相比,癌细胞抗原是其表达被癌细胞上调(例如在RNA和/或蛋白质水平上)的抗原。在一些实施方式中,癌症相关抗原可以由癌细胞优先表达,而不由相当的非癌细胞(例如,衍生自相同组织/细胞类型的非癌细胞)表达。在一些实施方式中,癌症相关抗原可以是突变的癌基因或突变的抑癌基因的产物。在一些实施方式中,与癌症相关的抗原可以是过度表达的细胞蛋白的产物、由致癌病毒产生的癌症抗原、癌胚抗原或细胞表面糖脂或糖蛋白。

[0497] 在一些实施方式中,除HER3以外的抗原是由HER3相关的癌细胞表达的抗原。与HER3相关的癌症可以是表达HER3的癌症(例如在细胞表面表达HER3蛋白);这样的癌症可以称为“HER3阳性”癌症。HER3相关的癌症包括HER3基因/蛋白的表达是癌症发生、发展、进展或症状的严重性和/或转移的严重危险因子,和/或与之呈正相关的癌症。HER3相关的癌症包括Zhang等人,生物化学与生物物理学报(2016)48(1):39-48和Sithanandam和Anderson Cancer,Gene Ther(2008)15(7):413-448中所述的,其通过引用整体并入本文。在一些实施方式中,与HER3相关的癌症可以是肺癌(例如NSCLC)、黑色素瘤、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌、结肠癌或口腔癌。

[0498] 免疫细胞表面分子可以是在免疫细胞的细胞表面处或细胞表面上表达的任何肽/多肽、糖蛋白、脂蛋白、聚糖、糖脂、脂质或其片段。在一些实施方式中,与本发明的抗原结合分子结合的免疫细胞表面分子的部分在免疫细胞的外表面上(即,胞外)。免疫细胞表面分子可以在任何免疫细胞的细胞表面表达。在一些实施方式中,免疫细胞可以是造血来源的细胞,例如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、树突状细胞、淋巴细胞或单核细胞。淋巴细胞可以是,例如T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞、NKT细胞或先天性淋巴样细胞(ILC)或其前体(例如胸腺细胞或前体B细胞)。在一些实施方式中,免疫细胞表面分子可以是共刺激分子(例如CD28、OX40、4-1BB、ICOS或CD27)或其配体。在一些实施方式中,免疫细胞表面分子可以是检查点分子(例如PD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、VISTA、TIGIT或BTLA)或其配体。

[0499] 可以以任何合适的形式提供本发明的多特异性抗原结合分子,例如在Brinkmann和Kontermann MAbs(2017)9(2):182-212中所述及的那些形式,其通过引用整体并入本文。合适的形式包括那些在Brinkmann和Kontermann MAbs(2017)9(2):182-212的图2中显示的抗体偶联物,例如IgG_2、$F(ab')_2$或CovX体;IgG或IgG样分子,例如IgG、嵌合IgG、κλ体通用HC;CH1/CL融合蛋白,例如scFv2-CH1/CL、VHH2-CH1/CL;“仅可变域”双特异性抗原结合分子,例如串联scFv(taFV)、三抗体、双抗体(Db)、dsDb、Db(kih)、DART、scDB、dsFv-dsFv、tandAb、三

头抗体(triple heads),串联dAb/VHH、四价dAb.VHH;非Ig融合蛋白,例如$scFv_2$-白蛋白、scDb-白蛋白、taFv-白蛋白、taFv-毒素、微抗体、DNL-Fab_2、DNL-Fab_2-scFv、DNL-Fab_2-IgG-细胞因子$_2$、ImmTAC(TCR-scFv);修饰的Fc和CH3融合蛋白,例如scFv-Fc(kih)、scFv-Fc(CH3电荷配对)、scFv-Fc(EW-RVT)、scFv-fc(HA-TF)、scFv-Fc(SEED体)、taFv-Fc(kih)、scFv-Fc(kih)-Fv、Fab-Fc(kih)-scFv、Fab-scFv-Fc(kih)、Fab-scFv-Fc(BEAT)、Fab-scFv-Fc(SEED体)、DART-Fc、scFv-CH3(kih)、TriFab;Fc融合体,例如双抗体、scDb-Fc、taFv-Fc、scFv-Fc-scFv、HCAb-VHH、Fab-scFv-Fc、$scFv_4$-Ig、$scFv_2$-FcAb;CH3融合体,例如双抗体、scDb-CH3;IgE/IgM CH2融合体,例如scFv-EHD2-scFv、scFvMHD2-scFv;Fab融合蛋白,例如Fab-scFv(双抗体)、Fab-$scFv_2$(三抗体)、Fab-Fv、Fab-dsFv、Fab-VHH、正交Fab-Fab';非Ig融合蛋白,例如DNL-Fab_3、DNL-Fab_2-scFv、DNL-Fab_2-IgG-细胞因子$_2$;不对称IgG或IgG样分子,例如IgG(kih)、IgG(kih)通用LC、ZW1 IgG通用LC、Biclonics通用LC、CrossMab、CrossMab(kih)、scFab-IgG(kih)、Fab-scFab-IgG(kih)、正交Fab IgG(kih)、DuetMab、CH3电荷配对+CH1/CL电荷配对、铰链/CH3电荷配对、SEED体、双特异性抗体(Duobody)、四合一CrossMab(kih)、LUZ-Y通用LC;LUZ-Y scFab-IgG、FcFc*;附加的和Fc修饰的IgG,例如IgG(kih)-Fv、IgG HA-TF-Fv、IgG(kih)scFab、scFab-Fc(kih)-scFv2、scFab-Fc(kih)-scFv、半DVD-Ig、DVI-Ig(四合一)、CrossMab-Fab;修饰的Fc和CH3融合蛋白,例如Fab-Fc(kih)-scFv、Fab-scFv-Fc(kih)、Fab-scFv-Fc(BEAT)、Fab-scFv-Fc-SEED体、TriFab;附加的IgG-HC融合体,例如IgG-HC、scFv、IgG-dAb、IgG-taFV、IgG-CrossFab、IgG-正交Fab、IgG-(CαCβ)Fab、scFv-HC-IgG、串联Fab-IgG(正交Fab)Fab-IgG(CαCβFab)、Fab-IgG(CR3)、Fab-绞链-IgG(CR3);附加的IgG-LC融合体,例如IgG-scFv(LC)、scFv(LC)-IgG、dAb-IgG;附加的IgG-HC和LC融合体,例如DVD-Ig、TVD-Ig、CODV-Ig、$scFv_4$-IgG、Zy体(Zybody);Fc融合体,例如Fab-scFv-Fc、scFv4-Ig;$F(ab')_2$融合体,例如$F(ab')_2$-$scFv_2$;CH1/CL融合蛋白,例如$scFv_2$-CH1-铰链/CL;修饰的IgG,例如DAF(二合一IgG)、DutaMab、Mab^2;和非Ig融合体,例如DNL-Fab_4-IgG。

[0500] 技术人员能够设计和制备双特异性抗原结合分子。产生双特异性抗原结合分子的方法包括化学交联抗原结合分子或抗体片段与,例如可还原的二硫键或不可还原的硫醚键,例如Segal和Bast,2001.“双特异性抗原结合分子的产生”,《免疫学最新方法》,14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16中所述,在此以引用的方式全文并入。例如,可利用N-琥珀酰亚胺基-3-(-2-吡啶基二硫代)-丙酸酯(SPDP)经由铰链区SH-基团化学交联例如Fab片段,从而产生二硫键连接的双特异性$F(ab)_2$异二聚体。

[0501] 产生双特异性抗原结合分子的其它方法包括将产生抗体的杂交瘤与例如聚乙二醇融合,以制备能够分泌双特异性抗体的四瘤细胞(quadroma cell),例如D.M.和Bast,B.J.2001.“双特异性抗原结合分子的产生”,《免疫学最新实验方法》,14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16中所述。

[0502] 本发明的双特异性抗原结合分子也可以通过表达,例如编码抗原结合分子的多肽的核酸构建物来重组产生,例如《抗体工程:方法和方案》,第二版(休氏出版社-Humana Press,2012),第40章:“双特异性抗原结合分子的产生:双抗体和串联scFv”(Hornig和Färber-Schwarz),或French,“如何制备双特异性抗原结合分子”,Methods Mol.Med.2000;40:333-339中所述,其全部内容通过引用并入本文。例如,可以通过分子克隆技术制备编码两个抗原结合片段的轻链和重链可变域(即,能够结合HER3的抗原结合片段的轻链和重链

可变域,和能够结合另一靶蛋白的抗原结合片段的轻链和重链可变域)并包括在抗原结合片段之间编码合适的接头或二聚结构域的序列的DNA构建物。然后,可以通过在合适的宿主细胞(例如哺乳动物宿主细胞)中表达(例如体外)该构建物来产生重组双特异性抗体,然后可以任选纯化表达的重组双特异性抗体。

[0503] Fc区

[0504] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子包含Fc区。

[0505] 在IgG、IgA和IgD同种型中,Fc区由一个多肽的CH2和CH3区以及另一个多肽的CH2和CH3区组成。来自两个多肽的CH2和CH3区一起形成Fc区。在IgM和IgE同种型中,Fc区包含三个恒定结构域(CH2、CH3和CH4),并且来自两个多肽的CH2至CH4一起形成Fc区。

[0506] 在本公开的各个方面的优选实施方式中,Fc区包含两个多肽,每个多肽包含CH2区和CH3区。

[0507] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区在一个或多个CH2和CH3区中包含促进Fc区结合的修饰。重组共表达抗原结合分子的组成多肽和随后的结合导致了几种可能的组合。为提高重组生产中抗原结合分子中所需多肽组合的产率,宜在Fc区中引入促进重链多肽的所需组合结合的修饰。修饰可以促进,例如不同多肽链的CH2和/或CH3区域之间的疏水和/或静电相互作用。合适的方法在例如:Ha等人,Front.Immnol(2016)7:394中描述,其通过引用整体并入本文。

[0508] 在一些实施方式中,本发明的抗原-抗原结合分子包含Fc区,在Fc区的CH3区中包含以下形式之一的成对取代,如在Ha等人,Front.Immnol(2016)7:394的表1中所示:KiH、KiHs-s、HA-TF、ZW1、7.8.60、DD-KK、EW-RVT、EW-RVTs-s、SEED或A107。

[0509] 在一些实施方式中,Fc区包含“旋钮入孔”或“KiH”修饰,例如在US7,695,936和Carter,J Immunol Meth 248,7-15(2001)中所述。在此类实施方式中,Fc区的一个CH3区包含“旋钮”修饰,而另一个CH3区包含“孔”修饰。“旋钮”和“孔”修饰位于各自的CH3区内,使得“旋钮”可位于“孔”中,从而促进多肽的异二聚化(和抑制同二聚化)和/或稳定异二聚体。通过将具有小(侧)链的氨基酸替换为具有较大侧链的氨基酸(例如酪氨酸或色氨酸)来构建旋钮。通过将具有大侧链的氨基酸替换为具有较小侧链的氨基酸(例如丙氨酸或苏氨酸)来产生孔。

[0510] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子的Fc区的一个CH3区包含T366W取代(本文中,Fc、CH2和CH3区中的位置/取代的编号根据Kabat等人,《免疫学有意义的蛋白的序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》,第5版.公共卫生服务,国立卫生研究院,贝塞斯达,马里兰州,1991所述的EU编号系统),Fc区的另一CH3区包含Y407V取代。在一些实施方式中,抗原结合分子的Fc区的CH3区之一包含T366W取代,而Fc区的另一CH3区包含T366S和L368A取代。在一些实施方式中,抗原结合分子的Fc区的一个CH3区包含T366W取代,并且Fc区的另一CH3区包含Y407V、T366S和L368A取代。

[0511] 在一些实施方式中,Fc区包含,例如WO2014/131694A1中所述的“DD-KK”修饰。在一些实施方式中,一个CH3区包含K392D和K409D取代,而Fc区的另一CH3区包含E356K和D399K取代。所述修饰促进CH3区之间的静电相互作用。

[0512] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子包含如Labrijn等人,美国科学学院学报.(2013)110(13):5145-50中所述修饰的Fc区,称为“双特异性抗体(Duobody)”形式。在一

些实施方式中，一个CH3区包含K409R取代，而Fc区的另一CH3区包含K405L取代。

[0513] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含Fc区，所述Fc区包含如Strop等人，J Mol Biol.(2012)420(3):204-19中所述的“EEE-RRR”修饰。在一些实施方式中，一个CH3区包含D221E、P228E和L368E取代，并且Fc区的另一CH3区包含D221R、P228R和K409R取代。

[0514] 在一些实施方式中，所述抗原结合分子包含Fc区，所述Fc区包含如Choi等人，Mol Cancer Ther(2013)12(12):2748-59中所述的“EW-RVT”修饰。在一些实施方式中，一个CH3区包含K360E和K409W取代，并且Fc区的另一CH3区包含Q347R、D399V和F405T取代。

[0515] 在一些实施方式中，一个CH3区包含S354C取代，并且Fc区的另一CH3区包含Y349C取代。引入这些半胱氨酸残基导致在Fc区的两个CH3区之间形成二硫桥，从而进一步稳定异二聚体(Carter(2001)，J Immunol Methods 248,7-15)。

[0516] 在一些实施方式中，所述Fc区包含“KiH $_{S\text{-}S}$”修饰。在一些实施方式中，一个CH3区包含T366W和S354C取代，并且Fc区的另一CH3区包含T366S、L368A、Y407V和Y349C取代。

[0517] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含Fc区，所述Fc区包含如Davis等人，Protein Eng Des Sel(2010)23(4):195-202中所述的“SEED”修饰，其中人IgG1 CH3和IgA CH3的β-区段互换。

[0518] 在一些实施方式中，一个CH3区包含S364H和F405A取代，并且Fc区的另一CH3区包含Y349T和T394F取代(参见例如Moore等人，MAbs(2011)3(6):546-57)。

[0519] 在一些实施方式中，一个CH3区包含T350V、L351Y、F405A和Y407V取代，并且Fc区的另一CH3区包含T350V、T366L、K392L和T394W取代(参见例如Von Kreudenstein等人，MAbs(2013)5(5):646-54)。

[0520] 在一些实施方式中，一个CH3区包含K360D、D399M和Y407A取代，并且Fc区的另一CH3区包含E345R、Q347R、T366V和K409V取代(参见例如Leaver-Fay等人，Structure(2016)24(4):641-51)。

[0521] 在一些实施方式中，一个CH3区包含K370E和K409W取代，并且Fc区的另一CH3区包含E357N、D399V和F405T取代(参见例如Choi等人，PLoS One(2015)10(12):e0145349)。

[0522] Fc介导的功能包括Fc受体结合、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、补体依赖性细胞毒性(CDC)，膜攻击复合物(MAC)的形成、细胞脱粒、细胞因子和/或趋化因子的产生，以及抗原的加工和呈递。

[0523] 本领域中，影响Fc介导的功能的抗体Fc区的修饰是已知的，例如在Wang等人，蛋白细胞(2018)9(1):63-73中所述，其通过引用整体并入本文。已知影响抗体效应子功能的示例性Fc区修饰总结在Wang等人，蛋白细胞(2018)9(1):63-73的表1中。

[0524] 取代的组合F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L在Stavenhagen等人，癌症研究，(2007)中描述了取代的组合F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L可增加与FcγRIIIa的结合作用，从而增强ADCC作用。在Lazar等人，美国科学院院报.(2006)103:4005-4010中描述了取代的组合S239D/I332E或S239D/I332E/A330L可增加与FcγRIIIa的结合作用，从而增加ADCC作用。还描述了S239D/I332E/A330L取代的组合可减少与FcγRIIb的结合作用，从而增加ADCC作用。在Shields等人，J Biol Chem.(2001)276:6591-6604中描述了取代的组合S298A/E333A/K334A可增加与FcγRIIIa的结合作用，从而增加ADCC作用。在Mimoto等人，

MAbs.(2013):5:229-236中描述了一条重链中的取代组合L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A,以及另一条重链中的取代组合D270E/K326D/A330M/K334E可增加与FcγRIIIa的结合作用,从而增加ADCC作用。在Richards等人,Mol Cancer Ther(2008)7:2517-2527中描述了取代的组合G236A/S239D/I332E可增加与FcγRIIa的结合作用并增加与FcγRIIIa的结合作用,从而增加ADCP作用。

[0525] 取代的组合K326W/E333S在Idusogie等人,J Immunol.(2001)166(4):2571-5中描述了取代的组合K326W/E333S可增加与C1q的结合作用,从而增加CDC作用。在Moore等人,MAbs.(2010)2(2):181-9中描述了取代的组合S267E/H268F/S324T可增加与C1q的结合作用,从而增加CDC作用。在Natsume等人,Cancer Res,(2008)68(10):3863-72中描述的取代的组合,可增加与C1q的结合作用,从而增加CDC作用。在Diebolder等人,Science(2014)343(6176):1260-3中描述的取代的组合E345R/E430G/S440Y可增加六聚化作用,从而增加CDC作用。

[0526] 取代的组合M252Y/S254T/T256E在Dall'Acqua等人,J Immunol.(2002)169:5171-5180中描述的取代的组合M252Y/S254T/T256E可增加在pH 6.0时与FcRn的结合作用,从而延长抗原结合分子的半衰期。在Zalevsky等人,Nat Biotechnol.(2010)28:157-159中描述的取代的组合M428L/N434可增加在pH 6.0时与FcRn的结合作用,从而延长抗原结合分子的半衰期。

[0527] 当重链恒定区/Fc区/CH2-CH3区/CH2区/CH3区被描述为包含"对应"参考位置/取代基的位置/取代时,考虑了在同源重链恒定区/Fc区/CH2-CH3区/CH2区/CH3区中的等同位置/取代。

[0528] 当Fc区被描述为包含特定位置/取代时,该位置/取代可以存在于一起形成Fc区多肽链的一条或两条中。

[0529] 除非另有说明,否则本文中的位置是指根据EU编号系统编号的人免疫球蛋白恒定区氨基酸序列的位置,如Kabat等人,《免疫学有意义的蛋白的序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》,第5版,公共卫生服务,国立卫生研究院,贝塞斯达,马里兰州(1991)。举例说明,人IgG1中L242C和K334C的取代分别对应于如SEQ ID NO:171所示人IgG1恒定区的125位上的L>C取代,和217位上的K>C取代。

[0530] 同源重链恒定区是这样的重链恒定区,其包含的氨基酸序列与人IgG1的重链恒定区(即SEQ ID NO:171所示的氨基酸序列)具有至少60%,优选70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性。同源Fc区是多肽构成的Fc区,所述多肽包含的氨基酸序列与人IgG1的CH2-CH3区(即SEQ ID NO:174和175所示的氨基酸序列)具有至少60%,优选70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性。同源CH2区是这样的CH2区,其包含的氨基酸序列与人IgG1(即SEQ ID NO:174中所示的氨基酸序列)具有至少60%,优选70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性。同源CH3区是这样的CH3区,其包含的氨基酸序列与人IgG1(即SEQ ID NO:175中所示的氨基酸序列)具有至少60%,优选70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性。

[0531] 与人类IgG1中识别的相应位置可以通过序列比对来识别，例如使用ClustalOmega等序列比对软件(Söding,J.2005,Bioinformatics 21,951-960)。

[0532] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含Fc区，所述Fc区包含修饰以增加Fc介导的功能。在一些实施方式中，Fc区包含修饰以增加ADCC作用。在一些实施方式中，Fc区包含修饰以增加ADCP作用。在一些实施方式中，Fc区包含修饰以增加CDC作用。与包含相应的未修饰Fc区的抗原结合分子相比，包含Fc区修饰以增强Fc介导的功能(例如ADCC，ADCP,CDC)的抗原结合分子诱导更高的相关效应子功能水平。

[0533] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含Fc区，所述Fc区包含修饰以增加对一种或多种Fc受体(例如FcγRIIa,FcγRIIIa)的亲和力。增加对Fc受体的亲和力的修饰可以增加Fc介导的效应子功能，例如抗体依赖的细胞毒性(ADCC)和/或抗体依赖的细胞吞噬作用(ADCP)。在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含Fc区，所述Fc区包含降低对C1q亲和力的修饰，这种降低补体依赖的细胞毒性(CDC)的修饰是理想的。在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含Fc区，其包含增加六聚体形成的修饰。能够增加一个或多个Fc受体亲和力、降低C1q亲和力和/或增加六聚体形成的Fc区修饰，在例如，Saxena和Wu，Front Immunol.(2016)7:580中述及，其全部内容通过引用合并于此。在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含Fc区，所述Fc区包含的CH2/CH3包含在Saxena和Wu,Front Immunol.(2016)7:580的表1中所示的一种或多种取代。

[0534] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含Fc,所述Fc包含增加与Fc受体结合的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加与Fcγ受体结合的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加与FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIc、FcγRIIIa和FcγRIIIb中的一个或多个的结合的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加与FcγRIIIa的结合的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加与FcγRIIa的结合的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加与FcγRIIb的结合的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加与FcRn的结合的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加与补体蛋白的结合的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加或减少与C1q的结合的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含促进抗原结合分子的六聚化的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加抗原结合分子的半衰期的修饰。在一些实施方式中，Fc区包含增加共接合的修饰。

[0535] 在本说明书中，“Fcγ受体”可以来自任何物种，并且包括来自任何物种的同工型、片段、变体(包括突变体)或同源物。类似地，“FcγRI”、“FcγRIIa”、“FcγRIIb”、“FcγRIIc”、“FcγRIIIa”和“FcγRIIIb”分别指任来自何物种的FcγRI/FcγRIIa/FcγRIIb/FcγRIIc/FcγRIIIa/FcγRIIIb,包括来自任何物种的同工型、片段、变体(包括突变体)或同源物。人类具有六类不同的Fcγ受体(小鼠直系同源物显示在括号中):FcγRI(mFcγRI)、FcγRIIa(mFcγRIII)、FcγRIIb(mFcγRIIb)、FcγRIIc、FcγRIIIa(mFcγRIV)和FcγRIIIb。变体Fcγ受体包括例如人FcγRIIIa的158V和158F多形体，以及人FcγRIIa的167H和167R多形体。

[0536] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含Fc区，所述Fc区包含(例如，包含一种或多种包含重链恒定区或包含CH2-CH3区的多肽)下述的一种或多种(例如1、2、3、4、5、6、7或8):C在对应于242位的位置;C在对应于334位的位置;A在对应于236位的位置;D在对应于239位的位置;E在对应于332位的位置;L在对应于330位的位置;K在对应于345位的位

置处;G在对应于430位的位置。

[0537] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区或包含CH2-CH3区的多肽)下述取代(或相应的取代)的一种或多种(例如1、2、3、4、5、6、7或8):L242C、K334C、G236A、S239D、I332E、A330L、E345K和E430G。

[0538] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于242位的位置处的C。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于334位的位置处的C。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于242位的位置处的C和在对应于334位的位置处的C。

[0539] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于236位的位置处的A。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于239位的位置处的D。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于236位的位置处的A,和对应于239位的位置处的D。

[0540] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于332位的位置处的E。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于236位的位置处的A,对应于239位的位置处的D,以及对应于332位的位置处的E。

[0541] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于330位的位置处的L。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于236位的位置处的A,对应于239位的位置处的D,对应于332位的位置处的E,以及对应于330位的位置处的L。

[0542] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH3区的多肽)对应于345位的位置处的K。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH3区的多肽)对应于430位的位置处的G。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于345位的位置处的K,和对应于430位的位置处的G。

[0543] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于242位的位置处的C,对应于334位的位置处的C,对应于236位的位置处的A,和对应于239位的位置处的D。

[0544] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于242位的位置处的C,对应于334位的位置处的C,对应于236位的位置处的A,对应于239位的位置处的D,和对应于332位的位置处的E。

[0545] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)对应于242位的位置处的C,对应于334位的位置处的C,对应于236位的位置处的A,对应于239位的位置处的D,对应于332位的位置处的E,和对应于330位的位置处的L。

[0546] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区的多肽)对应于242位的位置处的C,对应于334位的位置处的C,对应于345位的位置处的K,和对应于430位的位置处的G。

[0547] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)L242C取代(或等效取代)。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)K334C取代(或等效取代)。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)L242C取代(或等效取代)和K334C取代(或等效取代)。

[0548] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)G236A取代(或等效取代)。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)S239D取代(或等效取代)。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)G236A取代(或等效取代)和S239D取代(或等效取代)。

[0549] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)I332E取代(或等效取代)。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)G236A取代(或等效取代),S239D取代(或等效取代)和I332E取代(或等效取代)。

[0550] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)A330L取代(或等效取代)。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH2-CH3区或CH2区的多肽)G236A取代(或等效取代),S239D取代(或等效取代),I332E取代(或等效取代)和A330L取代(或等效取代)。

[0551] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH3-CH3区或CH3区的多肽)E345K取代(或等效取代)。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH3-CH3区或CH3区的多肽)E430G取代(或等效取代)。在一些实施方式中,Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH3-CH3区或CH2区的多肽)E345K取代(或等效取代)和E430G取代(或等效取代)。

[0552] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH3-CH3区或CH2区的多肽)L242C取代(或等效取代)、K334C取代(或等效取代)、G236A取代(或等效取代)和S239D取代(或等效取代)。

[0553] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH3-CH3区或CH2区的多肽)L242C取代(或等效取代)、K334C取代

(或等效取代)、G236A取代(或等效取代)、S239D取代(或等效取代)和I332E取代(或等效取代)。

[0554] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH3-CH3区或CH2区的多肽)L242C取代(或等效取代),K334C取代(或等效取代),G236A取代(或等效取代),S239D取代(或等效取代),I332E取代(或等效取代)和A330L取代(或等效取代)。

[0555] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH3-CH3区的多肽)L242C取代(或等效取代),K334C取代(或等效取代),E345K取代(或等效取代)和E430G取代(或等效取代)。

[0556] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH3-CH3区的多肽)下述的一种或多种(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12):L在243位对应的位置,P在292位对应的位置,L在300位对应的位置,I在305位对应的位置和L在396位对应的位置;D在239位对应的位置和E在332位对应的位置;D在239位对应的位置,E在332位对应的位置和L在330位对应的位置;A在298位对应的位置,A在333位对应的位置和A在334位对应的位置;Y在234位对应的位置,Q在235位对应的,W在236位对应的位置,M在239位对应的位置,D在268位对应的位置,E在270位对应的位置和A在298位对应的位置;E在270位对应的位置,D在326位对应的位置,M在330位对应的位置和E在334位对应的位置;A在236位对应的位置,D在239位对应的位置和E在332位对应的位置;W在326位对应的位置和S在333位对应的位置;E在267位对应的位置,F在268位对应的位置和T在324位对应的位置;R在345位对应的位置,G在430位对应的位置和Y在440位对应的位置;Y在252位对应的位置,T在254位对应的位置和E在256位对应的位置;L在428位对应的位置和S在434位对应的位置。

[0557] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含(例如,包含一种或多种包含重链恒定区,或包含CH3-CH3区的多肽)下述一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12)取代(或相应的取代)的组合:F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L;S239D/I332E;S239D/I332E/A330L;S298A/E333A/K334A;L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A;D270E/K326D/A330M/K334E;G236A/S239D/I332E;K326W/E333S;S267E/H268F/S324T;E345R/E430G/S440Y;M252Y/S254T/T256E;和M428L/N434S。

[0558] 多肽

[0559] 本发明还提供了抗原结合分子的多肽成分。多肽可以以分离或基本上纯化的形式提供。

[0560] 本发明的抗原结合分子可以是或可以包含多肽的复合物。

[0561] 在本说明书中,多肽包含一个以上结构域或区域的,应理解,多个结构域/区域优选存在于同一多肽链中。即,包含一个以上结构域或区域的多肽是包含结构域/区域的融合多肽。

[0562] 在一些实施方式中,根据本发明的多肽包含本文所述的VH或由其组成。在一些实施方式中,根据本发明的多肽包含本文所述的VL或由其组成。

[0563] 在一些实施方式中,多肽另外包含一个或多个抗体重链恒定区(CH)。在一些实施方式中,所述多肽额外地包含一个或多个抗体轻链恒定区(CL)。在一些实施方式中,所述多

肽包含免疫球蛋白(Ig)的CH1、CH2区和/或CH3区。

[0564] 在一些实施方式中，多肽包含免疫球蛋白重链恒定序列的一个或多个区域。在一些实施方式中，所述多肽包含如本文所述的CH1区。在一些实施方式中，所述多肽包含如本文所述的CH1-CH2铰链区。在一些实施方式中，所述多肽包含如本文所述的CH2区。在一些实施方式中，所述多肽包含如本文所述的CH3区。在一些实施方式中，所述多肽包含如本文所述的CH2-CH3区。

[0565] 在一些实施方式中，所述多肽包含CH3区，所述CH3区包含以下任一氨基酸取代/氨基酸取代的组合(例如在Ha等人，Front.Immnol(2016)7:394的表1中所示，通过引用并入上文)：T366W;T366S、L368A和Y407V;T366W和S354C;T366S、L368A、Y407V和Y349C;S364H和F405A;Y349T和T394F;T350V、L351Y，F405A和Y407V;T350V、T366L、K392L和T394W;K360D、D399M和Y407A;E345R、Q347R、T366V和K409V;K409D和K392D;D399K和E356K;K360E和K409W;Q347R、D399V和F405T;K360E、K409W和Y349C;Q347R、D399V、F405T和S354C;K370E和K409W;以及E357N、D399V和F405T。

[0566] 在一些实施方式中，多肽的CH2和/或CH3区包含一个或多个氨基酸取代，用于促进多肽与包含CH2和/或CH3区的另一种多肽缔合。

[0567] 在一些实施方式中，多肽包含免疫球蛋白轻链恒定序列的一个或多个区域。在一些实施方式中，多肽包含本文所述的CL区。

[0568] 在一些实施方式中，本发明的多肽从N末端到C末端包含以下结构之一：

[0569] (i)VH

[0570] (ii)VL

[0571] (iii)VH-CH1

[0572] (iv)VL-CL

[0573] (v)VL-CH1

[0574] (vi)VH-CL

[0575] (vii)VH-CH1-CH2-CH3

[0576] (viii)VL-CL-CH2-CH3

[0577] (ix)VL-CH1-CH2-CH3

[0578] (x)VH-CL-CH2-CH3

[0579] 本发明还提供了由本发明的多肽组成的抗原结合分子。在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含以下多肽组合之一：

[0580] (A)VH+VL

[0581] (B)VH-CH1+VL-CL

[0582] (C)VL-CH1+VH-CL

[0583] (D)VH-CH1-CH2-CH3+VL-CL

[0584] (E)VH-CL-CH2-CH3+VL-CH1

[0585] (F)VL-CH1-CH2-CH3+VH-CL

[0586] (G)VL-CL-CH2-CH3+VH-CH1

[0587] (H)VH-CH1-CH2-CH3+VL-CL-CH2-CH3

[0588] (I)VH-CL-CH2-CH3+VL-CH1-CH2-CH3

[0589] 在一些实施方式中，抗原结合分子包含以上(A)至(I)中所示多肽的组合中的一种以上。举例来说，参考上述(D)，在一些实施方式中，抗原结合分子包含两个含有结构VH-CH1-CH2-CH3的多肽，和两个含有结构VL-CL的多肽。

[0590] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子包含以下多肽组合之一：

[0591] (J)VH(抗HER3)+VL(抗HER3)

[0592] (K)VH(抗HER3)-CH1+VL(抗HER3)-CL

[0593] (L)VL(抗HER3)-CH1+VH(抗HER3)-CL

[0594] (M)VH(抗HER3)-CH1-CH2-CH3+VL(抗HER3)-CL

[0595] (N)VH(抗HER3)-CL-CH2-CH3+VL(抗HER3)-CH1

[0596] (O)VL(抗HER3)-CH1-CH2-CH3+VH(抗HER3)-CL

[0597] (P)VL(抗HER3)-CL-CH2-CH3+VH(抗HER3)-CH1

[0598] (Q)VH(抗-HER3)-CH1-CH2-CH3+VL(抗-HER3)-C1-CH2-CH3

[0599] (R)VH(抗-HER3)-CL-CH2-CH3+VL(抗-HER3)-CH1-CH2-CH3

[0600] 其中："VH(抗-HER3)"是指如本文所述的能够结合HER3的抗原结合分子的VH，如(1)至(61)之一所定义；"VL(抗HER3)"是指是指如本文所述的能够结合HER3的抗原结合分子的VL，如(62)至(119)之一所定义。

[0601] 在一些实施方式中，所述多肽包含与SEQ ID NO:187至223之一所示氨基酸序列具有至少70％，优选75％、80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0602] 接头和额外的序列

[0603] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子和多肽包含铰链区。在一些实施例中，在CH1区和CH2区之间提供铰链区。在一些实施例中，在CL区和CH2区之间提供铰链区。在一些实施方式中，铰链区包含与SEQ ID NO:173的氨基酸序列具有至少70％，优选75％、80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0604] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子和多肽在氨基酸序列之间包含一个或多个接头序列。可以在抗原结合分子/多肽的VH、VL、CH1-CH2铰链区、CH2区和CH3区中的一个或多个的一端或两端提供接头序列。

[0605] 接头序列是技术人员已知的，并且描述于例如Chen等人，Adv Drug Deliv Rev(2013)65(10):1357-1369，其通过引用整体并入本文。在一些实施方式中，接头序列可以是柔性接头序列。柔性接头序列使得通过接头序列连接的氨基酸序列相对运动。柔性接头是技术人员已知的，在Chen等人，Adv Drug Deliv Rev(2013)65(10):1357-1369中鉴定了几种。柔性接头序列通常包含高比例的甘氨酸和/或丝氨酸残基。

[0606] 在一些实施方式中，接头序列包含至少一个甘氨酸残基和/或至少一个丝氨酸残基。在一些实施方式中，接头序列由甘氨酸和丝氨酸残基组成。在一些实施方式中，接头序列长度为1-2、1-3、1-4、1-5或1-10个氨基酸。

[0607] 本发明的抗原结合分子和多肽可以额外包含其它氨基酸或氨基酸序列。例如，所述抗原结合分子和多肽可以包含一条或多条氨基酸序列，以促进抗原结合分子/多肽的表

达、折叠、运输、加工、纯化或检测。例如，所述抗原结合分子/多肽可以在该抗原结合分子/多肽的N-或C-末端任选地包含编码His(例如6Xhis)、Myc、GST、MBP、FLAG、HA、E或生物素标签的序列。在一些实施方式中，所述抗原结合分子/多肽包含可检测部分，例如荧光、发光、可免疫检测的、放射、化学、核酸或酶标记物。

[0608] 本发明的抗原结合分子和多肽可以额外包含信号肽(也称为前导序列或信号序列)。信号肽通常由5-30个疏水性氨基酸的序列组成，形成单个α螺旋。分泌的蛋白质和在细胞表面表达的蛋白质通常包含信号肽。

[0609] 信号肽可以存在于抗原结合分子/多肽的N末端，并且可以存在于新合成的抗原结合分子/多肽中。信号肽提供了抗原结合分子/多肽的有效运输和分泌。信号肽通常通过切割去除，因此不包含在从表达抗原结合分子/多肽的细胞分泌的成熟抗原结合分子/多肽中。

[0610] 许多蛋白的信号肽是已知的，并且记录在诸如GenBank、UniProt、Swiss-Prot、TrEMBL、蛋白信息资源(Protein Information Resource)、蛋白数据库(Protein Data Bank)、Ensembl和InterPro等数据库中，和/或可以被识别/预测，例如采用诸如SignalP(Petersen等人，2011Nature Methods 8:785-786)或Signal-BLAST(Frank和Sippl，2008Bioinformatics 24:2172-2176)等氨基酸序列分析工具。

[0611] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子/多肽的信号肽包含与SEQ ID NO:178至186之一的氨基酸序列具有至少80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0612] 标记物和偶联物

[0613] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子额外包含可检测标记物。

[0614] 在一些实施方式中，所述抗原结合分子包含可检测部分，例如荧光标记物、磷光标记物、发光标记物、免疫可检测标记物(例如表位标签)、放射性标记物、化学、核酸或酶标记物。可以用可检测部分共价或非共价标记所述抗原结合分子。

[0615] 荧光标记物包括，例如荧光素、罗丹明、别藻蓝蛋白、曙红和NDB、稀土的绿色荧光蛋白(GFP)，例如铕(Eu)、铽(Tb)和钐(Sm)螯合物、四甲基罗丹明、德克萨斯红、4-甲基伞形酮、7-氨基-4-甲基香豆素、Cy3和Cy5。放射性标记物包括放射性同位素、例如碘^{123}、碘^{125}、碘^{126}、碘^{131}、碘^{133}、溴^{77}、镅^{99m}、铟^{111}、铟^{113m}、镓^{67}、镓^{68}、钌^{95}、钌^{97}、钌^{103}、钌^{105}、汞^{207}、汞^{203}、铼^{99m}、铼^{101}、铼^{105}、锇^{47}、碲^{121m}、碲^{122m}、碲^{125m}、铥^{165}、铥^{167}、铥^{168}、铜^{67}、氟^{18}、钇^{90}、钯^{100}、铋^{217}和锑^{211}。发光标记物包括放射性发光、化学发光(例如吖啶酯、鲁米诺、异鲁米诺)和生物发光标记物。免疫可检测标记物包括半抗原、肽/多肽、抗体、受体和配体，例如生物素、亲和素、链霉亲和素或洋地黄毒苷。核酸标记包括适体。酶标记物包括例如过氧化物酶、碱性磷酸酶、葡萄糖氧化酶、β-半乳糖苷酶和萤光素酶。

[0616] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子与化学部分偶联。化学部分可以是用于提供治疗作用的部分。化学部分可以是用于提供治疗作用的部分。抗体-药物偶联物在Parslow等人，Biomedicines.2016年9月;4(3):14中综述。在一些实施方式中，化学部分可以是药物部分(例如细胞毒性剂)。在一些实施方式中，药物部分可以是化疗剂。在一些实施方式中，药物部分选自卡奇霉素、DM1、DM4、单甲基奥他汀E(MMAE)、单甲基奥他汀F(MMAF)、

SN-38、阿霉素、杜卡霉素(duocarmycin)、D6.5和PBD。

[0617] 抗原结合分子的具体示范性实施方式

[0618] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0619] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:187所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0620] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:188所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0621] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0622] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:189所示氨基酸序列具有70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0623] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:190所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0624] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0625] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:191所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0626] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:192所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0627] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0628] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:193所示氨基酸序列具有70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0629] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:195所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0630] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0631] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:194所示氨基酸序列具有70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0632] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:195所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0633] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0634] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:196所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、

80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0635] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:195所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0636] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0637] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:197所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0638] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:199所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0639] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0640] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:198所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0641] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:199所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0642] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0643] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:200所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0644] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:201所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0645] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0646] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:202所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0647] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:203所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0648] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0649] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:204所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0650] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:205所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基

酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0651] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0652] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:206所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0653] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:207所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0654] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0655] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:208所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0656] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:209所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0657] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0658] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:210所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0659] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:211所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0660] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0661] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:212所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0662] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:213所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0663] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0664] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:214所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0665] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:215所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0666] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0667] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:216所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基

酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0668] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:217所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0669] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0670] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:218所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0671] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:219所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0672] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0673] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:220所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0674] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:221所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0675] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0676] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:222所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0677] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:223所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0678] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0679] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:225所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0680] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:207所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0681] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0682] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:226所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0683] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:207所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0684] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0685] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:227所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0686] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:217所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0687] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含或由以下多肽组成:

[0688] (i)两条多肽,包含与SEQ ID NO:228所示氨基酸序列具有70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成;和

[0689] (ii)两条多肽,包含与SEQ ID NO:217所示氨基酸序列具有至少70%,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列或由这样的氨基酸序列构成。

[0690] 抗原结合分子的功能特性

[0691] 参考某些功能特性表征本文所述的抗原结合分子。在一些实施方式中,本文所述的抗原结合分子可具有一种或多种以下特性:

[0692] 与HER3结合(例如人、小鼠、大鼠或食蟹猕猴HER3);

[0693] 不与EGFR和/或HER2结合;

[0694] 与表达HER3的细胞结合;

[0695] 结合与HER3细胞外区域的亚结构域II结合;

[0696] 当HER3处于开放和闭合构象时与HER3结合;

[0697] 独立于NRG与HER3结合;

[0698] 不与MM-121和/或LJM-716竞争结合HER3;

[0699] 不与M-05-74和/或M-08-11竞争结合HER3;

[0700] 抑制HER3和HER3的互作伴侣(例如HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R和/或cMet)之间的相互作用;

[0701] 抑制HER3介导的信号传导;

[0702] 抑制表达HER3的细胞增殖(例如响应NRG刺激);

[0703] 通过表达HER3的细胞抑制PI3K/AKT/mTOR和/或MAPK信号传导(例如响应NRG刺激);

[0704] 与活化的Fcγ受体(例如FcγRIIIa)结合;

[0705] 与激活性Fcγ受体的结合增加;

[0706] 与具有由SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等效抗原结合分子相比,与活化性Fcγ受体的结合增加;

[0707] 与具有由SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等效抗原结合分子相比,与抑制性Fcγ受体的结合降低;

[0708] 与具有由SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等效抗原结合分子相比,与活化性Fcγ受体的结合相对于抑制性Fcγ受体增加;

[0709] 与具有由SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等效抗原结合分子相比,与补体蛋白(例如C1q)的结合增加或减少;

[0710] 与具有由SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等效抗原结合分子相比,六聚体增加;

[0711] 与具有由SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等效抗原结合分子相比,ADCC活性增加;

[0712] 与具有由SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等效抗原结合分子相比,ADCP活性增加;

[0713] 与具有由SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等效抗原结合分子相比,CDC活性增加或降低;

[0714] 与具有由SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等效抗原结合分子相比,热稳定性相似或增加;

[0715] 增加对表达HER3的细胞的杀伤;

[0716] 减少表达HER3的细胞的数量/比例;和

[0717] 抑制体内癌症的发展和/或进展。

[0718] 本文所述的抗原结合分子优选显示出对HER3的特异性结合。本文所用的"特异性结合"是指对抗原具有选择性的结合,并且可以与对非靶标抗原的非特异性结合相区分。相比于结合其它非靶标分子,特异性结合靶分子的抗原结合分子优选结合靶标的亲和力更大和/或持续时间更长。

[0719] 给定多肽特异性结合给定分子的能力可以根据本领域已知的方法,通过分析来确定,例如通过ELISA、表面等离振子共振(SPR;参见例如Hearty等人,Methods Mol Biol (2012)907:411-442)、生物层干涉法(参见例如Lad等人,(2015)J Biomol Screen 20(4):498-507)、流式细胞仪或通过放射性标记的抗原结合实验(RIA)、酶联免疫吸附实验。通过这种分析,可以测量和定量与给定分子的结合。在一些实施方式中,结合可以是在给定测定中检测到的应答。

[0720] 在一些实施方式中,抗原结合分子与非靶标分子的结合程度小于抗体与靶标分子的结合程度的约10%,例如通过ELISA、SPR、生物层干涉或RIA所测定的。或者,结合特异性可以反映为结合亲和力,其中抗原结合分子结合解离常数(K_D)比抗原结合分子对非靶标分子的K_D大至少0.1个数量级(即0.1×10^n,其中n为代表数量级的整数)。这可以任选地是至少0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5或2.0之一。

[0721] 在一些实施方式中,抗原结合分子显示出与人HER3、小鼠HER3、大鼠HER3和/或食蟹猕猴(猕猴)HER3的结合。即,在一些实施方式中,抗原结合分子对人HER3、小鼠HER3、大鼠HER3和/或食蟹猕猴HER3具有交叉反应性。在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子显示与非人灵长类动物的HER3的交叉反应性。模型物种中与HER3的交叉反应性允许在体内探索同源模型的有效性,而不依赖代理分子。

[0722] 在一些实施方式中,抗原结合分子结合人HER3、小鼠HER3、大鼠HER3和/或食蟹猕猴HER3;并且不与HER2和/或EGFR(例如人HER2和/或人EGFR)结合。

[0723] 在一些实施方式中,抗原结合分子不表现出与EGFR(例如人EGFR)的特异性结合。在一些实施方式中,抗原结合分子不显示与HER2(例如人HER2)的特异性结合。在一些实施

方式中,抗原结合分子不显示与除HER3以外的EGFR蛋白家族成员的特异性结合(即不与之交叉反应)。在一些实施方式中,抗原结合分子不显示与EGFR、HER2和/或HER4的特异性结合。

[0724] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子结合HER3(例如人HER3)的K_D为10μM或更低,优选≤5μM、≤2μM、≤1μM、≤500nM、≤400nM、≤300nM、≤200nM、≤100nM、≤95nM、≤90nM、≤85nM、≤80nM、≤75nM、≤70nM、≤65nM、≤60nM、≤55nM、≤50nM、≤45nM、≤40nM、≤35nM、≤30nM、≤25nM、≤20nM、≤15nM、≤12.5nM、≤10nM、≤9nM、≤8nM、≤7nM、≤6nM、≤5nM、≤4nM≤3nM、≤2nM、≤1nM、≤900pM、≤800pM、≤700pM、≤600pM、≤500pM、≤400pM、≤300pM、≤200pM、≤100pM、≤90pM、≤80pM、≤70pM、≤60pM、≤50pM、≤40pM、≤30pM、≤20pM、≤10pM、≤9pM、≤8pM、≤7pM、≤6pM、≤5pM、≤4pM、≤3pM、≤2pM、≤1pM之一。

[0725] 本发明的抗原结合分子可结合HER3的特定感兴趣区域。根据本发明的抗原结合分子的抗原结合区可结合HER3的线性表位,所述HER3的线性表位由氨基酸的连续序列(即氨基酸一级序列)组成。在一些实施方式中,抗原结合分子可以结合由氨基酸序列中不连续序列的氨基酸组成的HER3的构象表位。

[0726] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与HER3结合。在一些实施方式中,抗原结合分子结合HER3的胞外区(例如SEQ ID NO:9所示的区域)。在一些实施方式中,抗原结合分子与HER3的细胞外区域的亚结构域II(例如,SEQ ID NO:16所示的区域)结合。

[0727] 在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:229所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:229所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:230和231所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:230和231所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:230所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:230所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:231所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:231所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:23所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:23所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:21所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:21所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:19所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:19所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。在一些实施方式中,抗原结合分子结合SEQ ID NO:22所示的HER3区域。在一些实施方式中,抗原结合分子接触SEQ ID NO:22所示的HER3区域的一个或多个氨基酸残基。

[0728] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:1、3、4、6或8之一所示氨基酸序列或由其组成的多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:9所示氨基酸序列或由其组成的多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:16所示氨基酸序列或由其组成的多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:229所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:230和231所示氨基酸序列或由其组成的肽/多

肽。在一些实施方式中，抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:230所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中，抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:231所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中，抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:23所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中，抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:21所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中，抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:19所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。在一些实施方式中，抗原结合分子能够结合包含SEQ ID NO:22所示氨基酸序列或由其组成的肽/多肽。

[0729] 在一些实施方式中，抗原结合分子不结合对应于SEQ ID NO:1的260至279位的HER3区域。在一些实施方式中，抗原结合分子不接触对应于SEQ ID NO:1的260至279位的HER3区域的氨基酸残基。在一些实施方式中，抗原结合分子不结合SEQ ID NO:23所示的HER3区域。在一些实施方式中，抗原结合分子不接触SEQ ID NO:23所示的HER3区域的氨基酸残基。在一些实施方式中，抗原结合分子不能够结合由对应于SEQ ID NO:1所示氨基酸序列中260至279位的氨基酸序列组成的肽。在一些实施方式中，抗原结合分子不能够结合由SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列组成的肽。

[0730] 本文所用的“肽”是指通过肽键连接的两个或更多个氨基酸单体的链。肽的长度通常在约2至50个氨基酸的范围内。“多肽”是两个或多个肽的聚合物链。多肽的长度通常大于约50个氨基酸。

[0731] 抗原结合分子结合给定肽/多肽的能力可以通过本领域技术人员熟知的方法来分析，包括通过ELISA、免疫印迹(例如，蛋白质印迹)、免疫沉淀、表面等离振子共振和生物层干涉术进行分析。

[0732] 配体与HER3的结合会促进构象变化，使HER3变为同型或异型二聚体，从而激活下游途径。HER3展示了“封闭”和“开放”构象。闭合构象是指HER3处于束缚构象，并且不能用于受体同二聚或异二聚。开放构象是指HER3处于延伸构象，可用于受体同二聚或异二聚。

[0733] 在一些实施方式中，当HER3处于开放构象时，抗原结合分子能够结合HER3。在一些实施方式中，当HER3处于闭合构象时，抗原结合分子能够结合HER3。在一些实施方式中，当HER3处于开放和/或闭合构象时，抗原结合分子能够与HER3结合。在一些实施方式中，当HER3处于开放和/或闭合构象时，抗原结合分子能够结合HER3胞外域。在一些实施方式中，当HER3处于开放和/或闭合构象时，抗原结合分子能够结合HER3二聚臂。与二聚臂的结合使得抗原结合分子能够防止HER3和HER3的互作伴侣之间的相互作用，例如本文所述。

[0734] 在一些实施方式中，抗原结合分子能够在有和/或没有HER3配体存在下结合HER3。在一些实施方式中，抗原结合分子能够独立于HER3的配体结合HER3。在一些实施方式中，配体是NRG、NRG-1和/或NRG-2。HER3通过配体与其细胞外结构域的结合而激活，从而促进构象变化，使HER3变为同型或异型二聚体。不依赖于配体结合的抗原结合分子与HER3的结合使抗原结合分子在缺乏配体和存在配体的构象状态下均能抑制HER3的作用。在一些实施方式中，抗原结合分子不与配体竞争结合HER3。在一些实施方式中，抗原结合分子不在配体结合位点结合HER3。

[0735] 在一些实施方式中，抗原结合分子在存在或不存在HER3的配体时(即，不管HER3是以配体结合的形式提供还是以未结合的形式提供)与HER3结合类似地良好。

[0736] 在一些实施方式中，抗原结合分子在HER3配体存在下与HER3结合的亲和力与在不

存在HER3配体的情况下抗原结合分子与HER3结合的亲和力类似。本公开的实施例8.10和图78A和78B表明，当HER3以NRG1结合形式提供时，以及在不存在NRG1的情况下，10D1F以亚皮摩尔亲和力结合人HER3。

[0737] 在此，与参考结合亲和力“类似”的结合亲和力是指在相当条件下测定的参考结合亲和力的50％以内的结合亲和力，例如在参考结合亲和力的40％、45％、30％、25％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％或1％之一以内。

[0738] 在一些实施方式中，抗原结合分子在HER3的配体(例如NRG1或NRG2)存在下结合HER3的K_D是抗原结合分子在没有配体存在的情况下结合HER3的K_D(如在相当条件下所测定的)的50％以内，例如在40％、45％、30％、25％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％或1％之一以内。

[0739] 在一些实施方式中，抗原结合分子在HER3的配体(例如NRG1或NRG2)存在下结合HER3的K_{on}是抗原结合分子在没有配体存在的情况下结合HER3的K_{on}(如在相当条件下所测定的)的50％以内，例如在40％、45％、30％、25％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％或1％之一以内。

[0740] 在一些实施方式中，抗原结合分子在HER3的配体(例如NRG1或NRG2)存在下结合HER3的K_{off}是抗原结合分子在没有配体存在的情况下结合HER3的K_{off}(如在相当条件下所测定的)的50％以内，例如在40％、45％、30％、25％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％或1％之一以内。

[0741] 在某些实施方式中，抗原结合分子能够结合HER3的相同区域，或HER3的重叠区域，与包含下述抗体结合的HER3结合，所述抗体包含的VH和VL序列选自以下任一克隆：10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B，10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c92、10D1_c93、10A6、4-35-B2或4-35-B4。在某些实施方式中，抗原结合分子能够与HER3的相同区域或HER3的重叠区域结合，与抗体结合的HER3的区域结合，所述抗体包含的VH和VL序列选自以下任一克隆：10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91。在一些实施方式中，抗原结合分子能够结合HER3的相同区域或HER3的重叠区域，与含有克隆10D1_c89的VH和VL序列的抗体结合的HER3区域。

[0742] 抗体结合的肽/多肽的区域可以由技术人员使用本领域众所周知的各种方法确定，包括抗体-抗原复合物的X射线共晶体分析、肽扫描、诱变作图、质谱的氢-氘交换分析，噬菌体展示、竞争ELISA和基于蛋白水解的“保护”方法。这样的方法在例如：Gershoni等人，BioDrugs，2007，21(3)：145-156中描述，其通过引用整体并入本文。这样的方法也可以用于确定抗原结合分子是否能够结合不同构象的蛋白质。

[0743] 不作为包含抗HER3抗体克隆MM-121(例如在Schoeberl等，Sci.Signal.(2009)2(77)：ra31中述及)和/或LJM-716(在例如Garner等，Cancer Res(2013)73：6024-6035中述及)的VH和VL序列的抗体中与HER3的相同区域或HER3的重叠区域中的HER3结合。在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子不与包含抗HER3抗体克隆MM-121和/或LJM-716的VH和VL序列的抗体竞争结合HER3，例如由SPR分析确定。

[0744] 在一些实施方式中，当HER3在细胞表面(即在细胞膜或在细胞膜表面)表达时，本

发明的抗原结合分子在抗原结合分子可接近的区域中与HER3结合(即细胞外抗原结合分子)。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合表达HER3细胞表达在细胞表面的HER3。在一些实施方式中,抗原结合分子能够结合表达HER3的细胞(例如HER3+细胞,例如HER3+癌细胞)。

[0745] 抗原结合分子结合给定细胞类型的能力可以通过使细胞与抗原结合分子接触,并检测结合到细胞上的抗原结合分子来分析,例如在洗涤步骤之后,去除未结合的抗原结合分子。抗原结合分子结合表达免疫细胞表面分子的细胞和/或表达癌细胞抗原的细胞的能力可以通过流式细胞术和免疫荧光显微镜等方法进行分析。

[0746] 本发明的抗原结合分子可以是HER3的拮抗剂。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制由HER3和/或HER3的结合伴侣(例如HER3(即在同型二聚化的情况下)、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R和/或cMet)介导的功能或过程(例如互作、信号传导或其他活性)。在此,"抑制"是指相对于对照条件的降低、减少或减弱。

[0747] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子能够抑制HER3与HER3的互作伴侣之间的相互作用。HER3的互作伴侣可以由与HER3相同的细胞表达。互作伴侣或HER3可以在细胞表面(即在细胞膜中或在细胞膜处)表达。在一些实施方式中,HER3的互作伴侣可以是EGFR蛋白家族的成员,例如HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R和/或cMet。在一些实施方式中,HER3的互作伴侣可以是IGF1R和/或cMet。HER3与HER3的互作伴侣之间的相互作用可能导致多肽复合物的形成。HER3与HER3的互作伴侣之间的相互作用形成多肽复合物可称为多聚化。在多肽单体之间存在多聚化的情况下,多聚化可称为二聚化。

[0748] 在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3单体之间的相互作用。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和HER2之间的相互作用。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和EGFR之间的相互作用。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和HER4之间的相互作用。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和HGFR之间的相互作用。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和IGF1R之间的相互作用。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和cMet之间的相互作用。

[0749] 可以通过使抗原结合分子与HER3和HER3的互作伴侣之间的相互作用所需的HER3区域结合(例如,SEQ ID NO:19所示的HER3的二聚环)来实现相互作用的抑制。在一些实施方式中,抗原结合分子接触HER3和HER3的互作伴侣之间相互作用所必需的HER3的一个或多个残基;以这种方式,抗原结合分子使该区域不可用,从而抑制了相互作用。在一些实施方式中,抗原结合分子以抑制/阻止HER3与HER3的互作伴侣之间的相互作用的方式与HER3结合。在一些实施方式中,抗原结合分子抑制/阻止HER3的互作伴侣进入HER3与HER3的互作伴侣之间相互作用所需的HER3区域;可在抗原结合分子不接触HER3与HER3的互作伴侣之间的相互作用所需的HER3区域的情况下实现,例如,通过空间抑制HER3的互作伴侣进入HER3和互作伴侣之间相互作用所需的HER3区域实现。

[0750] 在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3单体的同二聚。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和HER2之间的二聚化。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和EGFR之间的二聚化。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和HER4之间的二聚化。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和HGFR之间的二聚化。在一些实施方式中,抗原结合分子能够抑制HER3和IGF1R之间的二聚化。在一些实施方式中,抗

原结合分子能够抑制HER3和cMet之间的二聚化。

[0751] 抗原结合分子抑制两种因子之间相互作用的能力可以通过,例如分析在抗体/片段存在或与其中一个或两个相互作用伴侣孵育后的相互作用来确定。用于确定给定的抗原结合分子是否能够抑制两个相互作用伴侣之间相互作用的测定包括竞争性ELISA测定和SPR分析。在一些实施方式中,抗原结合分子是HER3与HER3的互作伴侣之间相互作用的竞争性抑制剂。

[0752] 在一些实施方式中,在合适的测定中,,本发明的抗原结合分子能够将HER3与HER3的互作伴侣(例如HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R和/或cMet)之间的相互作用抑制到在没有抗原结合分子存在下(或者在有适当的对照抗原结合分子存在下)HER3与HER3的互作伴侣之间的相互作用水平的至少小于1倍,例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍或≤0.01倍。

[0753] 抗原结合分子抑制互作伴侣之间相互作用的能力也可以通过分析这种相互作用的下游功能后果来确定。例如,HER3与HER3的相互作用伴侣之间相互作用的下游功能后果包括PI3K/AKT/mTOR和/或MAPK信号传导。例如,抗原结合分子抑制HER3与HER3的相互作用伴侣的相互作用的能力可以通过在抗原结合存在下用NRG分子处理后分析PI3K/AKT/mTOR和/或MAPK信号传导来确定。可以通过例如使用能够检测信号转导通路磷酸化成员的抗体检测和量化PI3K/AKT/mTOR和/或MAPK信号。

[0754] 还可以通过在抗原结合分子存在下用NRG处理后,分析表达HER3的细胞的增殖来确定抗原结合分子抑制HER3和HER3相互作用伴侣的能力。细胞增殖可以通过,例如检测随时间变化的细胞数变化,或通过体外分析^{3}H-胸苷的掺入或通过CFSE稀释测定,例如在Fulcher和Wong,免疫细胞生物(1999)77(6):559-564中所述,在此通过引用整体并入本文。

[0755] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子能够抑制具有向BRAF V600突变的细胞的增殖,所述细胞包含BRAF V600E或V600K突变(参见实施例10)。

[0756] 在一些实施方式中,抗原结合分子抑制HER3介导的信号传导。HER3介导的信号转导可以通过,例如使用HER3介导的信号相关因子的检测进行分析,例如细胞增殖,和/或PI3K/AKT/mTOR和/或MAPK信号转导途径的一种或多种信号转导分子的磷酸化。

[0757] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子能够通过表达HER3的细胞抑制PI3K/AKT/mTOR和/或MAPK信号传导。PI3K/AKT/mTOR和/或MAPK信号传导的水平可以通过检测和定量PI3K/AKT/mTOR和/或MAPK途径的一种或多种组分的磷酸化水平来分析。例如,在NRG刺激后(参见实施例4.3)。

[0758] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子能够抑制表达HER3的细胞的增殖,例如响应NRG的刺激。在一些实施方式中,在合适的测定中,本发明的抗原结合分子能够抑制表达HER3的细胞的增殖作用为在没有抗原结合分子存在下(或者在有适当的对照抗原结合分子存在下)表达HER3的细胞的增殖水平的至少小于1倍,例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍或≤0.01倍。

[0759] 在一些实施方式中,在合适的测定中,本发明的抗原结合分子能够通过表达HER3

的细胞抑制PI3K/AKT/mTOR和/或MAPK信号传导为在没有抗原结合分子存在下(或者在有适当的对照抗原结合分子存在下)表达HER3的细胞的信号水平的至少小于1倍,例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍或≤0.01倍。

[0760] HER3介导的信号传导可以在体外进行研究,例如实施例8.9中所述,或在体内进行研究,例如实施例11中所述。

[0761] ADCC活性可以通过,例如根据在Yamashita等人,科学报告(2016)6:19772(通过引用整体并入本文)中描述的方法,或通过例如在Jedema等人,血液(2004)103:2677-82(通过引用整体并入本文)中描述^{51}Cr释放实验分析。ADCC活性也可以按照制造商的说明,使用Pierce LDH细胞毒性测定试剂盒进行分析(如本文实施例5中所述)。

[0762] ADCP可以通过,例如根据Kamen等人,J Immunol(2017)198(1增刊)157.17(通过引用整体并入本文)中描述的方法分析。

[0763] 诱导CDC的能力可以通过,例如使用C1q结合测定分析,例如Schlothauer等人,蛋白质工程,设计和筛选(2016),29(10):457-466(其通过引用整体并入本文)中所述的。

[0764] 抗原结合分子的热稳定性可以通过本领域技术人员众所周知的方法来分析,包括例如在He等人,J Pharm Sci.(2010)中描述的差示扫描测光法和差示扫描量热法(DSC),其通过引用整体并入本文。热稳定性可以用熔融温度(T_m),展开温度或分解温度(例如以℃或F°表示)来反映。

[0765])的亲和力是含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的同等抗原结合分子结合激活Fcγ受体的亲和力的大于1倍,例如大于2、3、4、5、6、7、8、9、10、15倍,或大于20倍。在一些实施方式中,包含本文所述的Fc区的抗原结合分子结合活化性Fcγ受体的K_D是含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等同抗原结合分子结合激活Fcγ受体的K_D的小于1倍,例如小于0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06倍,或小于0.05倍。

[0766] 在一些实施方式中,包含如本文所述的Fc区的抗原结合分子结合活化性Fcγ受体(例如hFcγRIIa(例如hFcγRIIa167H、hFcγRIIa167R),hFcγRIIIa(例如hFcγRIIIa158V、hFcγRIIIa158F)、mFcγRIV、mFcγRIII)的K_D小于或等于1000nM,优选≤500nM、≤100nM、≤75nM、≤50nM、≤40nM、≤30nM、≤20nM、≤15nM、≤12.5nM、≤10nM、≤9nM、≤8nM、≤7nM、≤6nM、≤5nM、≤4nM、≤3nM、≤2nM或≤1nM之一。

[0767] 在一些实施方式中,包含如本文所述Fc区的抗原结合分子结合FcRn(例如,hFcRn、mFcRn)的亲和力是含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等同抗原结合分子结合FcRn的亲和力的大于1倍,例如大于2、3、4、5、6、7、8、9、10、15倍,或大于20倍。在一些实施方式中,包含如本文所述Fc区的抗原结合分子结合FcRn的K_D是含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等同抗原结合分子结合FcRn的K_D的小于1倍,例如小于0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06倍,或小于0.05倍。

[0768] 在一些实施方式中,包含本文所述的Fc区的抗原结合分子结合FcRn(例如hFcRn,mFcRn)的K_D为小于或等于1000nM,优选≤500nM、≤100nM、≤75nM、≤50nM、≤40nM、≤30nM、

≤20nM、≤15nM、≤12.5nM、≤10nM、≤9nM、≤8nM、≤7nM、≤6nM、≤5nM、≤4nM、≤3nM、≤2nM或≤1nM之一。

[0769] 在一些实施方式中，包含本文所述的Fc区的抗原结合分子结合抑制性Fcγ受体(例如hFcγRIIb，mFcγRIIb)的亲和力是含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等同抗原结合分子结合抑制性Fcγ受体的亲和力的小于1倍，例如小于0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2倍，或小于0.1倍。在一些实施方式中，包含本文所述的Fc区结合抑制性Fcγ受体的抗原结合分子的$K_{D是}$含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等同抗原结合分子抑制性Fcγ受体的K_D的大于1倍，例如大于2、3、4、5、6、7、8、9倍，或大于10倍。

[0770] 在一些实施方式中，包含如本文所述的Fc区的抗原结合分子结合抑制性Fcγ受体(例如hFcγRIIbmFcγRIIb)的K_D为大于或等于1nM，优选≥5nM、≥10nM、≥50nM、≥100nM、≥500nM、≥1000nM、≥2000nM、≥3000nM、≥4000nM或≥5000nM之一。

[0771] 在一些实施方式中，包含如本文所述Fc区的抗原结合分子，相对于抑制性Fcγ受体(例如hFcγRIIb)，结合活化性Fcγ受体(例如hFcγRIIa)的选择性是含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等同抗原结合分子的结合选择性的大于1倍，例如大于2、3、4、5、6、7、8、9、10、15倍，或大于20倍。

[0772] 在一些实施方式中，包含如本文所述的Fc区的抗原结合分子显示出的ADCC是含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等同抗原结合分子的ADCC的大于1倍，例如大于2、3、4、5、6、7、8、9、10、15倍，或大于20倍。

[0773] 在一些实施方式中，包含如本文所述Fc区的抗原结合分子，在ADCC活性的测定中确定的EC50(ng/ml)是含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等同抗原结合分子确定的EC50(ng/ml)的小于1倍，例如小于0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2倍，或小于0.1倍。

[0774] 在一些实施方式中，包含如本文所述Fc区的抗原结合分子，在ADCC活性的测定中的EC50(ng/ml)为500ng/ml或更低，优选≤400ng/ml、≤300ng/ml、≤200ng/ml、≤100ng/ml、≤90ng/ml、≤80ng/ml、≤70ng/ml、≤60ng/ml、≤50ng/ml、≤40ng/ml、≤30ng/ml、≤20ng/ml或≤10ng/ml之一。

[0775] 在一些实施方式中，包含本文所述的Fc区的抗原结合分子的解链温度、伸展温度或分解温度可以是含有SEQ ID NO:174-175所示氨基酸序列的CH2-CH3组成的Fc区的等同抗原结合分子的解链温度、伸展温度或分解温度的≥0.75倍和≤1.25倍，例如≥0.8倍和≤1.2倍、≥0.85倍和≤1.15倍、≥0.9倍和≤1.1倍、≥0.91倍和≤1.09倍、≥0.92倍和≤1.08倍、≥0.93倍和≤1.07倍、≥0.94倍和≤1.06倍、≥0.95倍和≤1.05倍、≥0.96倍和≤1.04倍、≥0.97倍和≤1.03倍、≥0.98倍和≤1.02倍，或≥0.99倍和≤1.01倍。

[0776] 在一些实施方式中，本发明的抗原结合分子能够增加对表达HER3的细胞的杀伤作用。对表达HER3的细胞的杀伤作用可通过抗原结合分子的效应子功能来增加。在抗原结合分子包含Fc区的实施方式中，抗原结合分子可以通过补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)中的一种或多种来增加对表达HER3的细胞的杀伤。

[0777] 与在适当的测定中，可通过观测相比于在无抗原结合分子的情况下(或在存在适

当的对照抗原结合分子的情况下)检测到的细胞杀伤水平,在抗原结合分子存在或用HER3表达细胞孵育后对表达HER3细胞提高的杀伤水平来鉴定能够增加表达HER3细胞杀伤的抗原结合分子。CDC、ADCC和ADCP的测定是技术人员众所周知的。对表达HER3的细胞的杀伤水平也可以通过在暴露于不同处理条件后测量存活和/或无存活的表达HER3的细胞的数目/比例来确定。

[0778] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子能够将表达HER3的细胞(例如表达HER3的癌细胞)的杀伤增加至在没有抗原结合分子存在(或在适当的对照抗原结合分子存在下)的情况下观察到的杀伤水平的大于1倍,例如≥1.01倍、≥1.02倍、≥1.03倍、≥1.04倍、≥1.05倍、≥1.1倍、≥1.2倍、≥1.3倍、≥1.4倍、≥1.5倍、≥1.6倍、≥1.7倍、≥1.8倍、≥1.9倍、≥2倍、≥3倍、≥4倍、≥5倍、≥6倍、≥7倍、≥8倍、≥9倍或≥10倍。

[0779] 在一些实施方式中,在一个可比的实验中,本发明的抗原结合分子能够将表达HER3的细胞(例如表达HER3的癌细胞)的数目减少至在没有抗原结合分子的条件下孵育(或在有适当的对照抗原结合分子条件下孵育)检测到的HER3表达细胞(例如her3表达癌细胞)的数量的至少小于1倍,例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍或≤0.01倍。

[0780] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子抑制体内癌症的发展和/或进展。

[0781] 在一些实施方式中,抗原结合分子引起癌细胞杀伤的提高,例如,通过效应免疫细胞。在一些实施方式中,抗原结合分子导致体内癌细胞数目的减少,例如,与适当的对照条件相比。在一些实施方式中,抗原结合分子抑制肿瘤生长,例如通过测量随时间变化的肿瘤大小/体积来确定。

[0782] 本发明的抗原结合分子可在适当的体内模型(例如,细胞系衍生的异种移植模型)中分析其抑制癌症发展和/或进展的能力。细胞系衍生的异种移植模型可以源自表达HER3的癌细胞。在一些实施方式中,所述模型是N87细胞衍生的模型、SNU16细胞衍生的模型、FaDu细胞衍生的模型、OvCAR8细胞衍生的模型、HCC95细胞衍生的模型、A549细胞衍生的模型、ACHN细胞衍生的模型或HT29细胞衍生的模型。

[0783] 癌症可以是本文所述的HER3相关癌症(即HER3基因/蛋白表达是癌症的发生、发展、进展或症状的严重程度和/或转移的危险因素,和/或与之呈正相关的癌症)。癌症可包含表达HER3的细胞。在一些实施方式中,癌症包括HER3+肿瘤。

[0784] 在一些实施方式中,施用本发明的抗原结合分子可引起以下的一种或多种:抑制癌症的发展/进展、推迟/预防癌症的发作、减少/延迟/预防肿瘤的生长、减少/延迟/预防转移、减少癌症症状的严重程度、减少肿瘤细胞的数量、减少肿瘤大小/体积、和/或增加存活(如无进展存活),例如,在一个适当表达HER3的癌细胞系来源的移植瘤模型中测定。

[0785] 在一些实施方式中,在表达HER3的癌细胞系来源的移植瘤模型中,与未使用抗原结合分子治疗的情况下观察肿瘤生长(或在使用适当的阴性对照抗原结合分子治疗后)相比,本发明的抗原结合分子能够抑制肿瘤生长至小于1倍,例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍或≤0.01倍。

[0786] 嵌合抗原受体(CARs)

[0787] 本发明还提供了包含本发明的抗原结合分子或多肽的嵌合抗原受体(CAR)。

[0788] CAR是提供抗原结合和T细胞激活功能的重组受体。例如,在Dotti等人,Immunol Rev(2014)257(1)中综述了CAR的结构和工程,其全部内容通过引用并入本文。CAR包含连接至细胞膜锚定区和信号传导区的抗原结合区。任选的绞链区可以在抗原结合区和细胞膜锚定区之间提供分隔作用,并且可用作柔性接头。

[0789] 本发明的CAR包含抗原结合区,其包含本发明的抗原结合分子或由本发明的抗原结合分子组成,或包含本发明的多肽或由本发明的多肽组成。

[0790] 细胞膜锚定区位于CAR的抗原结合区和信号传导区之间,用于将CAR锚定到表达CAR的细胞的细胞膜,其中抗原结合区位于胞外空间,而信号传导区在胞内。在一些实施方式中,CAR包含细胞膜锚定区,该细胞膜锚定区包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成,所述氨基酸序列包含CD3-ζ、CD4、CD8或CD28之一的跨膜区氨基酸序列组成或由其衍生。本文所用的"衍生自"参比氨基酸序列的区域包含与该相比序列具有至少60%,例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列。

[0791] CAR的信号传导区域可激活T细胞。CAR信号传导区域可以包含CD3-ζ的细胞内结构域的氨基酸序列,其提供基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM),以供磷酸化和激活表达CAR的T细胞。包含其它含ITAM的蛋白,例如FcγRI的序列的信号区域也已用于CAR(Haynes等人,2001J Immunol 166(1):182-187)。CAR的信号传导区域还可包含衍生自共刺激分子的信号传导区域的共刺激序列,以促进表达CAR的T细胞在与靶蛋白结合后的活化。合适的共刺激分子包括CD28、OX40、4-1BB、ICOS和CD27。在某些情况下,将CAR工程改造以便共同刺激不同的胞内信号通路。例如,与CD28共刺激相关的信号传导优先激活磷脂酰肌醇3-激酶(P13K)通路,而4-1BB介导的信号传导则是通过TNF受体相关因子(TRAF)衔接蛋白。因此,CAR的信号传导区域有时包含源自一个以上共刺激分子的信号传导区域的共刺激序列。在一些实施方式中,本发明的CAR包含一个或多个共刺激序列,所述共刺激序列包含氨基酸序列或由氨基酸序列组成,所述氨基酸序列包含以下一种或多种的胞内结构域的氨基酸序列,由这种氨基酸序列组成或衍生自这种氨基酸序列:CD28、OX40、4-1BB、ICOS和CD27。

[0792] 任选的铰链区可以分隔抗原结合域和跨膜域,并且可以充当柔性接头。铰链区可以源自IgG1。在一些实施方式中,本发明的CAR包含的铰链区含有氨基酸序列或由氨基酸序列组成,所述氨基酸序列包含IgG1的铰链区的氨基酸序列,或由这样的氨基酸序列组成,或衍生自这样的氨基酸序列。

[0793] 还提供了包含本发明的CAR的细胞。本发明的CAR可以用于产生表达CAR的免疫细胞,例如CAR-T或CAR-NK细胞。可以在体外培养过程中将CAR工程改造成免疫细胞。

[0794] 可以提供任何合适形式的本发明的CAR的抗原结合区域可以以任何合适的形式提供,例如scFv、scFab等。

[0795] 核酸和载体

[0796] 本发明提供了一种或多种编码本发明的抗原结合分子、多肽或CAR的核酸。

[0797] 在一些实施方式中,核酸是,例如从其它核酸或天然生物材料中纯化或分离的。在一些实施方式中,一种或多种核酸包含DNA和/或RNA或由其组成。

[0798] 本发明还提供了一种或多种载体,其包含本发明的一种或多种核酸。

[0799] 核苷酸序列可以包含在载体,例如表达载体中。本文所用的“载体”是用作将外源核酸转移入细胞的运载体的核酸分子。载体可以是用于在细胞中表达核酸的载体。此类载体可以包括与编码待表达的序列的核苷酸序列可操作地连接的启动子序列。载体还可以包括终止密码子和表达增强子。本领域已知的任何合适的载体、启动子、增强子和终止密码子可用于从本发明的载体表达肽或多肽。

[0800] 术语“可操作地连接”可以包括这样的情况,其中选择的核酸序列和调节性核酸序列(例如启动子和/或增强子)以将核酸序列的表达置于调节序列的影响或控制下(从而形成表达盒)的方式被共价连接。因此,如果调控序列能够影响核酸序列的转录,则该调控序列可操作地连接至所选择的核酸序列。然后得到的转录本可以翻译成所需的肽/多肽。

[0801] 合适的载体包括质粒、二元载体、DNA载体、mRNA载体、病毒载体(例如γ逆转录病毒载体(如鼠白血病病毒(MLV)-来源的载体)、慢病毒载体、腺病毒载体、腺相关病毒载体、痘苗病毒载体和疱疹病毒载体),基于转座子的载体和人工染色体(例如酵母人工染色体)。

[0802] 在一些实施方式中,载体可以是真核载体,例如所述载体包含在真核细胞中从载体表达蛋白所必需的元件。在一些实施方式中,载体可以是哺乳动物载体,例如包含巨细胞病毒(CMV)或SV40启动子以驱动蛋白表达。

[0803] 本发明的抗原结合分子的组成多肽可以由多种不同核酸编码,或由多种不同载体编码。

[0804] 包含/表达抗原结合分子和多肽的细胞

[0805] 本发明还提供了包含或表达根据本发明的抗原结合分子、多肽或CAR的细胞。还提供了包含或表达本发明的核酸、多种核酸、载体或多种载体的细胞。

[0806] 所述细胞可以是真核细胞,例如哺乳动物细胞。哺乳动物可以是灵长类动物(恒河猴、食蟹猴、非人灵长类动物或人)或非人哺乳动物(例如家兔、豚鼠、大鼠、小鼠或其它啮齿动物(包括啮齿目中的任何动物)、猫、狗、猪、绵羊、山羊、牛(包括母牛,例如奶牛,或牛目的任何动物)、马(包括马目的任何动物)、驴和非人灵长类动物。

[0807] 本发明还提供了一种产生包含本发明的一种或多种核酸或载体的细胞的方法,包括将本发明的核酸、多种核酸,载体或多种载体导入细胞。在一些实施方式中,将本发明的一种或多种分离的核酸或载体导入细胞包括转化、转染、电穿孔或转导(例如逆转录病毒转导)。

[0808] 本发明还提供了生产表达/包含根据本发明的抗原结合分子、多肽或CAR的细胞的方法,包括在细胞中导入根据本发明的核酸、多个核酸、载体或多个载体。在一些实施方式中,所述方法还包括在适合由所述细胞表达核酸或载体的条件下培养所述细胞。在一些实施方式中,该方法是体外进行的。

[0809] 本发明还提供通过本发明的方法获得或可获得的细胞。

[0810] 产生抗原结合分子和多肽

[0811] 本发明的抗原结合分子和多肽可以根据本领域技术人员已知的多肽生产方法制备。

[0812] 多肽可以通过化学合成,例如液相或固相合成来制备。例如,肽/多肽可以通过使用例如Chandrudu等人,Molecules(2013),18:4373-4388中描述的方法来合成,其通过引用

整体并入本文。

[0813] 或者,抗原结合分子和多肽可以通过重组表达产生。适用于重组生产多肽的分子生物学技术是本领域熟知的,例如Green和Sambrook,《分子克隆:实验室手册》(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)(第4版),冷泉港出版社,2012,和Nat Methods.(2008)5(2):135-146中提出的那些,两者均通过引用整体并入本文。重组生产抗原结合分子的方法也描述于Frenzel等人,Front Immunol.(2013);4:217以及Kunert和Reinhart,Appl Microbiol Biotechnol.(2016)100:3451-3461,两者均通过引用整体并入本文。

[0814] 在某些情况下,本发明的抗原结合分子由一个以上的多肽链组成。在这种情况下,抗原结合分子的产生可以包括不止一条多肽的转录和翻译,以及随后的多肽链的结合以形成抗原结合分子。

[0815] 对于根据本发明的重组生产,可以使用适合于表达多肽的任何细胞。该细胞可以是原核生物或真核生物。在一些实施方式中,所述细胞是原核细胞,例如古细菌或细菌的细胞。在一些实施方式中,所述细菌可以是革兰氏阴性细菌,例如肠杆菌科的细菌,例如大肠杆菌。在一些实施方式中,所述细胞是真核细胞,例如酵母细胞、植物细胞、昆虫细胞或哺乳动物细胞,例如CHO、HEK(例如HEK293)、HeLa或COS细胞。在一些实施方式中,所述细胞是瞬时或稳定表达所述多肽的CHO细胞。

[0816] 在某些情况下,所述细胞不是原核细胞,因为一些原核细胞不允许与真核细胞相同的折叠或翻译后修饰。此外,在真核生物中可能有非常高的表达水平,并且使用适当的标签可以更容易地从真核生物中纯化蛋白。也可以使用增强蛋白向培养基中分泌的特定质粒。

[0817] 在一些实施方式中,多肽可以通过无细胞蛋白合成(CFPS),例如采用Zemella等人,Chembiochem(2015)16(17):2420-2431中描述的系统制备,其通过引用整体并入本文。

[0818] 生产可能涉及培养或发酵经过修饰以表达目的多肽的真核细胞。培养或发酵可在配备有适当养分,空气/氧气和/或生长因子的生物反应器中进行。可通过从细胞中分离培养基/发酵液、提取蛋白内含物、分离各蛋白以分离分泌多肽来收集分泌蛋白。培养、发酵和分离技术是本领域技术人员熟知,并且描述于例如Green和Sambrook,《分子克隆:实验室手册》(第4版;通过引用纳入本文)。

[0819] 生物反应器包括一个或多个可以在其中培养细胞的容器。生物反应器中的培养可以连续进行,其中反应物连续流入反应器,培养细胞连续流出反应器。或者,培养可以分批进行。生物反应器监测和控制环境条件,例如pH、氧气、进出容器的流速以及容器内的搅拌,从而为培养的细胞提供最佳条件。

[0820] 培养表达抗原结合分子/多肽的细胞后,可以分离感兴趣的多肽。可以采用本领域已知的从细胞分离蛋白的任何合适方法。为了分离多肽,可能有必要将细胞与营养培养基分离。如果一种或多种多肽是由细胞分泌,则可通过离心将细胞与含有分泌的一种或多种感兴趣多肽的培养基分离。如果一种或多种感兴趣的多肽聚集在细胞内,则蛋白分离可包括离心以分离细胞与细胞培养基,用裂解缓冲液处理细胞沉淀,以及进行细胞破碎,例如通过超声处理、快速冻融或渗透裂解。

[0821] 然后可能需要从上清液或培养基中分离一种或多种感兴趣的多肽,所述上清液或培养基可以包含其它蛋白和非蛋白成分。从上清液或培养基中分离蛋白质成分的常用方法

是沉淀。不同浓度的沉淀剂，例如硫酸铵沉淀不同溶解度的蛋白。例如，低浓度的沉淀剂提取水溶性蛋白。因此，通过添加不同的浓度增加的沉淀剂，可以区分具有不同溶解度的蛋白。随后可采用透析从分离的蛋白中去除硫酸铵。

[0822] 区分不同蛋白的其它方法是本领域已知的，例如离子交换层析和尺寸层析。这些可以用作沉淀的替代方法，或者可以在沉淀之后进行。

[0823] 一旦从培养物中分离出一种或多种感兴趣多肽，就可能需要或必须浓缩所述一种或多种多肽。浓缩蛋白的许多方法是本领域已知的，例如超滤或冻干。

[0824] 组合物

[0825] 本发明还提供包含本文所述抗原结合分子、多肽、CAR、核酸、表达载体和细胞的组合物。

[0826] 可以将本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸、表达载体和细胞配制成临床使用的药物组合物或药物，并且可以包含药学上可接受的运载体、稀释剂、赋形剂或佐剂。可以将组合物配制成用于局部、肠胃外、全身、腔内、静脉内、动脉内、肌内、鞘内、眼内、结膜内、肿瘤内、皮下、皮内、鞘内、口服或透皮给药途径，包括注射或输注。

[0827] 合适的制剂可以包含在无菌或等渗介质中的抗原结合分子。可以将药物和药物组合物配制成包括凝胶在内的流体形式。可以将流体制剂配制成通过注射或输注(例如通过导管)施用于人体或动物体的选定区域。

[0828] 在一些实施方式中，将组合物配制成用于注射或输注例如进入血管或肿瘤的制剂。

[0829] 根据本文所述的发明，还提供了用于生产药学上有用的组合物的方法，此类生产方法可以包括选自以下的一个或多个步骤:生产本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或多个核酸)、表达载体(或多个表达载体)或细胞;分离本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或多个核酸)、表达载体(或多个表达载体)或细胞;和/或将本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或多个核酸)、表达载体(或多个表达载体)或细胞与药学上可接受的运载体、佐剂、赋形剂或稀释剂混合。

[0830] 例如，本文描述的本发明的另一方面涉及配制或生产用于治疗疾病/病症(例如癌症)的药物或药物组合物的方法，该方法包括通过混合本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或多个核酸)、表达载体(或多个表达载体)或细胞与药学上可接受的运载体、佐剂、赋形剂或稀释剂来配制药物组合物。

[0831] 治疗和预防应用

[0832] 本文描述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸、表达载体、细胞和组合物可用于治疗和预防方法。

[0833] 本发明提供了本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或多个核酸)、表达载体(或多个表达载体)、细胞或组合物，用于医学治疗或预防方法。还提供了本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或多个核酸)、表达载体(或多个表达载体)、细胞或组合物在制备用于治疗或预防疾病或病症的药物中的用途。还提供了一种治疗或预防疾病或病症的方法，包括给予对象治疗或预防有效量的本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或多个核酸)、表达载体(或多个表达载体)、细胞或组合物。

[0834] 该所述方法可以有效减少疾病/病症的产生或进展，缓解疾病/病症的症状或减轻

疾病/病症的病理学特性。所述方法可以有效地预防疾病/病症的进展，例如防止疾病/病症的恶化或减慢其发展速度。在一些实施方式中，所述方法可以导致疾病/病症的改善，例如减轻疾病/病症的症状或减轻疾病/病症的严重性/活动性的某些其它相关特性。在一些实施方式中，所述方法可以在较晚阶段(例如慢性阶段或转移)中预防疾病/病症的发展。

[0835] 应当理解，本发明的制品可以用于治疗/预防将从表达HER3的细胞的数量和/或活性减少中获得治疗或预防益处的任何疾病/病症。例如，该疾病/病症可以是表达HER3的细胞在病理学上牵涉其中的疾病/病症，例如其中表达HER3的细胞数量/比例的增加与该疾病/病症的发作、发生或进展和/或该疾病/病症的一种或多种症状的严重程度呈正相关的疾病/病症，或者表达HER3的细胞的数目/比例的增加是该疾病/病症的发作、发生或进展的危险因素的疾病/病症。

[0836] 在一些实施方式中，本发明待治疗/预防的疾病/病症是特征在于表达HER3的细胞的数量/比例/活性增加的疾病/病症，例如与在没有疾病/病症的情况下表达HER3的细胞的数量/比例/活性相比。

[0837] 在一些实施方式中，待治疗/预防的疾病/病症是癌症。

[0838] 癌症可以是任何不良的细胞增殖(或自身表现出不良细胞增殖的任何疾病)、赘生物或肿瘤。癌症可以是良性或恶性的，可以是原发性或继发性(转移性)。赘生物或肿瘤可以是细胞的任何异常生长或增殖，并且可以位于任何组织中。癌症可以是源自以下的组织/细胞，例如肾上腺、肾上腺髓质、肛门、阑尾、膀胱、血液、骨骼、骨髓、大脑、乳腺、盲肠、中枢神经系统(包括或不包括大脑)、小脑、子宫颈、结肠、十二指肠、子宫内膜、上皮细胞(例如肾上皮)、胆囊、食道、神经胶质细胞、心脏、回肠、空肠、肾脏、泪腺、喉、肝、肺、淋巴、淋巴结、淋巴母细胞、上颌骨、纵隔、肠系膜、子宫肌层、鼻咽、网膜、口腔、卵巢、胰腺、腮腺、周围神经系统、腹膜、胸膜、前列腺、唾液腺、乙状结肠、皮肤、小肠、软组织、脾脏、胃、睾丸、胸腺、甲状腺、舌头、扁桃体、气管、子宫、外阴、和/或白细胞。

[0839] 待治疗的肿瘤可以是神经或非神经系统肿瘤。神经系统肿瘤可以源自中枢或周围神经系统，例如胶质瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、神经纤维瘤、室管膜瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤。非神经系统癌症/肿瘤可能起源于任何其他非神经组织、例如包括黑色素瘤、间皮瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金淋巴瘤、慢性粒细胞性白血病(CML)、急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、肝癌、表皮样癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌、胰腺癌、胸腺癌、NSCLC、血液癌和肉瘤。

[0840] HER3及其与癌症的关系和在癌症中的作用在Karachaliou等人，生物药物(2017)31(1)：63-73和Zhang等人，Acta Biochimica et Biophysica Sinica(2016)48(1)：39-48中综述，两者均通过引用整体并入本文。

[0841] 在一些实施方式中，癌症选自：包含表达HER3细胞的癌症、实体瘤、乳腺癌、乳腺肿瘤、导管癌、胃癌、胃肿瘤、胃腺癌、结直肠癌、结直肠肿瘤、结直肠腺癌、头颈癌、头颈鳞状细胞癌(SCCHN)、肺癌、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、卵巢癌、卵巢肿瘤、卵巢浆液性腺癌、肾癌、肾细胞肿瘤、肾透明细胞癌、肾细胞腺癌、肾乳头状细胞癌、胰腺癌、胰腺肿瘤、胰腺导管腺癌、宫颈癌、宫颈鳞状细胞癌、皮肤癌、黑色素瘤、食管癌、食管腺癌、肝癌，肝细胞癌、胆管癌、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、甲状腺肿瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、膀胱癌、膀胱尿路上皮

癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤和胸腺瘤。

[0842] 在一些实施方式中，根据本发明治疗的癌症选自：表达HER3的癌症、胃癌(例如胃肿瘤、胃腺癌、胃肠道腺癌)、头颈癌(例如头颈鳞状细胞癌)、乳腺癌、卵巢癌(例如卵巢肿瘤)、肺癌(例如NSCLC、肺腺癌、鳞状肺细胞癌)、黑色素瘤、前列腺癌、口腔癌(例如口咽癌)、肾癌(例如肾细胞癌)或大肠癌(例如大肠肿瘤)、食道癌、胰腺癌、实体癌和/或液体癌。

[0843] 治疗/预防可以针对以下一种或多种：延迟/预防癌症症状的发作/进展、降低癌症症状的严重程度、降低癌细胞的存活/生长/侵袭/转移、减少癌细胞的数量和/或增加对象的存活率。

[0844] 在一些实施方式中，待治疗/预防的癌症包括表达EGFR家族成员的细胞(例如HER3、EGFR、HER2或HER4)，和/或表达EGFR家族成员配体的细胞。在一些实施方式中，待治疗/预防的癌症是EGFR家族成员阳性的癌症。在一些实施方式中，癌症过表达EGFR家族成员和/或EGFR家族成员的配体。可以通过检测表达水平来确定过表达，该表达水平高于等同的非癌细胞/非肿瘤组织的表达水平。

[0845] 表达可以通过任何合适的方式来确定。表达可以是基因表达或蛋白质表达。可以通过，例如定量实时PCR(qRT-PCR)检测编码HER3的mRNA来测定基因表达。可以通过，例如基于抗体的方法，如蛋白质印迹、免疫组织化学、免疫细胞化学、流式细胞仪或ELISA来测定蛋白表达。

[0846] 在一些实施方式中，待治疗/预防的癌症包括表达HER3的细胞。在一些实施方式中，要治疗/预防的癌症是HER3阳性的癌症。在一些实施方式中，癌症过表达HER3。HER3的过表达可以通过检测HER3的表达水平来确定，该表达水平大于等同的非癌细胞/非肿瘤组织的表达水平。

[0847] 在一些实施方式中，根据检测表达HER3的癌症或过表达HER3的癌症，例如从受试者获得的样品中，来选择患者用于本文所述的治疗。

[0848] 在一些实施方式中，待治疗/预防的癌症包括表达HER3的配体(例如，NRG1和/或NRG2)的细胞。在一些实施方式中，待治疗/预防的癌症包含表达NRG1和/或NRG2的表达水平高于等同的非癌细胞/非肿瘤组织的表达水平的细胞。

[0849] 本文描述的结合HER3的抗原结合分子被证明在HER3被NRG结合时(即当HER3以“开放”构象提供时)，以及当HER3不被NRG结合时(即当HER3以“闭合”构象提供时)以极高的亲和力结合HER3。

[0850] 因此，本发明的抗原结合分子特别适用于治疗/预防以HER3配体表达/过表达为特征的癌症，例如包含表达/过表达HER3配体的细胞的癌症/肿瘤。

[0851] 在一些实施方式中，本发明待治疗的癌症包含携带遗传变体(例如突变)的细胞，所述遗传变体导致相对于携带不包含遗传变体的参考等位基因(例如未突变的或“野生型”等位基因)的可比较细胞，HER3配体(基因和/或蛋白)表达增加。所述遗传变体可以是或包括相对于所述参考等位基因的核苷酸序列的插入、缺失、取代或更大规模的易位/重排。

[0852] “导致”HER3配体表达增加的突变可能已知或预测导致HER3配体的基因/蛋白表达增加，或可能与HER3配体的基因/蛋白表达增加相关。导致HER3配体表达增加的突变可称为“激活”突变。

[0853] 导致HER3配体表达增加的突变可导致HER3配体的基因或蛋白表达，所述基因或蛋

白不由不携带突变的等价细胞的基因组核酸表达,和/或不由其编码。也就是说,HER3的配体可能是由于突变而产生的新抗原,因此“表达增加”可能是因为没有表达。举例来说,包含CD47-NRG1基因融合体的细胞相对于缺乏CD47-NRG1基因融合体的细胞显示出由该基因融合体编码的CD47-NRG1融合多肽的表达增加。

[0854] 导致HER3配体表达增加的突变可导致HER3配体的基因或蛋白表达增加,所述配体由不包含突变的等价细胞的基因组核酸表达,和/或由其编码。举例来说,细胞可包含导致编码NRG1的核酸的转录水平相对于不包含该突变的等同细胞编码NRG1的核酸的转录水平增加的突变。

[0855] 在一些实施方案中,相对于不包含突变的等价细胞,导致HER3配体表达增加的突变可导致HER3配体的基因表达增加。在一些实施方案中,相对于不包含突变的等价细胞,导致HER3配体表达增加的突变可导致HER3配体的蛋白表达增加。

[0856] 在一些实施方案中,相对于不包含突变的等同细胞,导致HER3配体表达增加的突变可导致包含突变的细胞表面上或在细胞表面的HER3配体水平的增加。在一些实施方案中,相对于不包含突变的等价细胞,导致HER3配体表达增加的突变可导致包含突变的细胞增加HER3配体的分泌水平。

[0857] 相对于参考细胞的HER3配体的表达水平,HER3配体的表达增加(例如,由于突变)的细胞可以被描述为HER3配体“过度表达”,或具有HER3配体的“上调表达”。例如,相对于缺乏所述突变的等同细胞,包含突变导致HER3配体表达增加的细胞的癌症,可能被描述为包含HER3配体过表达/上调表达的细胞的癌症。在一些实施方式中,缺乏突变的参考细胞可以是非癌细胞(例如,等同细胞类型的)或癌细胞(例如,等同癌症类型的)。

[0858] 在此,“HER3配体”通常指能够通过HER3的结构域I和III形成的HER3的配体结合区与HER3结合的分子。在一些实施方式中,HER3的配体通过与HER3的结构域I和/或III相互作用与HER3结合。HER3的示例性配体包括神经调节蛋白如NRG1和NRG2,它们通过其EGF样结构域与HER3的配体结合区之间的相互作用而结合到HER3。

[0859] HER3配体优选地能够通过HER3受体和/或包含HER3的受体复合物结合并触发信号传导。从本公开将清楚看出,包含HER3的受体复合物可进一步包含如本文所述的HER3的互作伴侣,例如HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R和/或cMet)。

[0860] 在一些实施方式中,HER3的配体能够与细胞表达的HER3受体/受体复合物结合而不是HER3配体表达增加的细胞。例如,在一些实施方式中,HER3的配体能够与表达HER3的癌细胞结合。

[0861] 在一些实施方式中,HER3的配体能够结合由具有增加的HER3配体表达的细胞表达的HER3受体/受体复合物。

[0862] 在一些实施方式中,待治疗的癌症包括(i)表达HER3的细胞,和(ii)表达HER3配体的细胞(例如细胞中HER3配体的表达增加,例如由于突变导致HER3配体的表达增加)。

[0863] 在一些实施方式中,待治疗的癌症包括(i)表达HER3和(ii)还表达HER3配体的细胞(例如,细胞中HER3配体的表达增加,例如由于突变导致HER3配体的表达增加)。

[0864] 在一些实施方式中,HER3配体包含,或由HER3配体的HER3结合区的氨基酸序列,或衍生自HER3配体的HER3结合区的氨基酸序列组成。衍生自HER3配体的HER3结合区的氨基酸序列与其衍生的氨基酸序列可包含至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、

92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的氨基酸序列同一性。

[0865] 在一些实施方式中,HER3的配体包括能够与HER3结合的EGF样结构域或其HER3结合片段。在一些实施方式中,HER3结合EGF样结构域/片段是或衍生自EGF家族成员(例如肝素结合EGF样生长因子(HB-EGF)、转化生长因子-α(TGF-α)、双调节蛋白(AR)、表皮调节素(EPR)、表皮生长因子(epigen)、细胞素(BTC)、NRG1、NRG2、NRG3或NRG4)。

[0866] EGF家族成员包含一个或多个在SEQ ID NO:240中显示的保守氨基酸序列的重复序列,该序列包含6个半胱氨酸残基,形成3个分子内二硫键,提供3个需要与它们的同源受体高亲和力结合的结构环(见Harris等人,实验细胞研究(2003)284(1):2-13)。在一些实施方式中,HER3的配体包含符合SEQ ID NO:240中所示共有序列的氨基酸序列的一个或多个拷贝。

[0867] HER3的示例性配体包括神经调节蛋白(NRG)。神经调节蛋白包括NRG1、NRG2、NRG3和NRG4。人NRG1(α同工型)的氨基酸序列如SEQ ID NO:232所示。人NRG1的α同工型和其他几种同工型(包括α1a同工型(参见unitprot:Q02297-2),α2b同工型(参见UnitProt:Q02297-3)和α3同工型(参见UnitProt:Q02297-4))包含SEQ ID NO:233所示的EGF样结构域,它们通过该结构域与HER3结合。人NRG2(同工型1)的氨基酸序列如SEQ ID NO:234所示。人NRG2的同工型1和其他几种同工型(包括同工型3(参见Uniprot:O14511-3)、同工型5(参见Uniprot:O14511-5)、同工型6(参见Uniprot:O14511-6)、同工型DON-1B(参见Uniprot:O14511-7)和同工型DON-1R(参见Uniprot:O14511-8))包含SEQ ID NO:235所示的EGF样结构域,它们通过该结构域结合HER3。人NRG3的氨基酸序列如SEQ ID NO:236所示,人NRG3的EGF样结构域如SEQ ID NO:237所示。人NRG4的氨基酸序列如SEQ ID NO:238所示,人NRG3的EGF样结构域如SEQ ID NO:239所示。在一些实施例中,NRG选自NRG1、NRG2、NRG3和NRG4。在一些实施例中,NRG选自NRG1和NRG2。

[0868] 在一些实施方式中,EGF样结构域/片段包含或由氨基酸序列组成,所述氨基酸序列与NRG(NRG1、NRG2、NRG3或NRG4)的EGF样结构域具有至少60％(例如70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的氨基酸序列同一性。在一些实施方式中,EGF样结构域/片段包含或由氨基酸序列组成,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:233、235、237或239之一具有至少60％(例如70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的氨基酸序列同一性。

[0869] 在一些实施方式中,HER3的配体是NRG(例如NRG1、NRG2、NRG3或NRG4;例如NRG1或NRG2),或包含衍生自NRG的氨基酸序列的氨基酸序列(即包含与NRG的氨基酸序列具有至少60％(例如70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0870] 在一些实施方式中,HER3的配体包含或由氨基酸序列组成,所述氨基酸序列与HER3配体的HER3结合区(例如NRG,例如NRG1、NRG2、NRG3或NRG4;例如NRG1或NRG2)具有至少60％(例如70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的氨基酸序列同一性。在一些实施方式中,HER3的配体包含或由氨基酸序列组成,所述氨基酸序列与NRG的EGF样结构域(例如NRG1、NRG2、NRG3或NRG4;例如NRG1或NRG2)具有至少60％(例如70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的氨基酸序列同一性。

[0871] 在一些实施方式中,HER3的配体不是EGFR家族蛋白(例如,HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R、cMet)。

[0872] 在一些实施方式中,导致HER3配体表达增加的突变是NRG基因融合。在一些实施方式中,HER3的配体是NRG基因融合的产物(即由其编码的多肽)。在一些实施方式中,所述癌症包括具有NRG基因融合的细胞。

[0873] 如本文所用,"NRG基因融合体"是指编码多肽的遗传变体,所述多肽包含(i)NRG蛋白(例如NRG1、NRG2、NRG3或NRG4;例如NRG1或NRG2)的氨基酸序列,和(ii)NRG蛋白以外蛋白的氨基酸序列。

[0874] 应当理解,NRG基因融合体优选编码本文所述的HER3配体。在一些实施方式中,NRG基因融合体编码包含NRG蛋白的HER3结合区的多肽。在一些实施方式中,NRG基因融合体编码多肽,所述多肽包含NRG蛋白的EGF样结构域或能够结合HER3并与NRG蛋白的EGF样结构域具有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的氨基酸序列同一性。

[0875] 在一些实施方式中,NRG基因融合体编码包含跨膜结构域的融合多肽。在一些实施方式中,NRG基因融合体编码融合多肽,所述融合多肽包含除NRG蛋白以外蛋白的跨膜结构域。

[0876] 在一些实施方式中,NRG基因融合体是NRG1基因融合体。在一些实施方式中,NRG1基因融合体编码多肽,所述多肽包含NRG1的EGF样结构域或能够结合HER3并且与NRG1的EGF样结构域具有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0877] NRG1基因融合体例如在WO 2018/182422 A1、WO 2019/051155 A1、Dhanasekaran等人,Nat Commun.(2014)5:5893,Drilon等人,Cancer Discov.(2018)8(6):686-695,Nagasaka等人,Journal of Thoracic Oncology(2019)14(8):1354-1359和Jonna等人,Clin Cancer Res..(2019)25(16):4966-4972中描述,所有文献通过引用整体并入本文。NRG1基因融合体的多样性可能是由于NRG1位于8号染色体上,从而特别容易发生基因组易位事件(Adélaïde等人,Genes Chromosomes Cancer.(2003)37(4):333-45)。

[0878] 在一些实施方式中,所述NRG1基因融合体选自CLU-NRG1、CD74-NRG1、DOC4-NRG1、SLC3A2-NRG1、RBPMS-NRG1、WRN-NRG1、SDC4-NRG1、RAB2IL1-NRG1、VAMP2-NRG1、KIF13B-NRG1、THAP7-NRG1、SMAD4-NRG1、MDK-NRG1、TNC-NRG1、DIP2B-NRG1、MRPL13-NRG1、PARP8-NRG1、ROCK1-NRG1、DPYSL2-NRG1、ATP1B1-NRG1、CDH6-NRG1、APP-NRG1、AKAP13-NRG1、THBS1-NRG1、FOXA1-NRG1、PDE7A-NRG1、RAB3IL1-NRG1、CDK1-NRG1、BMPRIB-NRG1、TNFRSF10B-NRG1和MCPH1-NRG1。在一些实施例中,NRG1基因融合体是CLU-NRG1。

[0879] CD74-NRG1基因融合体在Fernandez-Cuesta等人,Cancer Discov.(2014)4:415-22和Nakaoku等人,Clin Cancer Res(2014)20:3087-93中述及。DOC4-NRG1基因融合体在例如Liu等人,Oncogene.(1999)18(50):7110-4和Wang等人,Oncogene.(1999)18(41):5718-21中述及。SLC3A2-NRG1基因融合体在例如Nakaoku等人,Clin Cancer Res(2014)20:3087-93,Shin等人,Oncotarget(2016)7:69450-65和Shin等人,Mol Cancer Ther.(2018)17(9):2024-2033中述及。RBPMS-NRG1、WRN-NRG1、RAB2IL1-NRG1和SDC4-NRG1基因融合体在例如Dhanasekaran等人,Nat Commun.(2014)5:5893中述及。VAMP2-NRG1基因融合体在例如Jung

等人,J Thorac Oncol.(2015)10(7):1107-11和Shim等人,J Thorac Oncol.(2015)10(8):1156-62中述及。KIF13B-NRG1基因融合体在例如Xia等人,Int J Surg Pathol.(2017)25(3):238-240中述及。SMAD4-NRG1、AKAP13-NRG1、THBS1-NRG1、FOXA1-NRG1、PDE7A-NRG1、RAB3IL1-NRG1和THAP7-NRG1基因融合体在例如Drilon等人,Cancer DiscoV.(2018)8(6):686-695中述及。MDK-NRG1、TNC-NRG1、DIP2B-NRG1、MRPL13-NRG1、PARP8-NRG1、ROCK1-NRG1和DPYSL2-NRG1基因融合体在例如Jonna等人,Clin Cancer Res.(2019)25(16):4966-4972中述及。ATP1B1-NRG1基因融合体在例如Drilon等人,Cancer Discov.(2018)8(6):686-695和Jones等人,Annals of Oncology(2017)28:3092-3097中述及。CLU-NRG1基因融合体在例如Drilon等人,Cancer Discov.(2018)8(6):686-695和Nagasaka等人,Journal of Thoracic Oncology(2019)14(8):1354-1359中述及。

[0880] 在一些实施方式中,NRG基因融合是NRG2基因融合体。在一些实施方式中,NRG2基因融合体编码多肽,所述多肽包含NRG2的EGF样结构域或能够结合HER3并且与NRG2的EGF样结构域具有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0881] NRG2基因融合体包括SLC12A2-NRG2,例如在WO 2015/093557 A1中述及,以及ZNF208-NRG2,在Dupain等人,Mol Ther.(2019)27(1):200-218中述及。

[0882] 包含具有导致HER3配体表达增加的突变的细胞的癌症(例如包含具有NRG基因融合体的细胞,例如NRG1基因融合体或NRG2基因融合体)可以是本文所述任何癌症。在一些实施方式中,所述癌症可以是源自肺、乳房、头部、颈部、肾脏、卵巢、胰腺、前列腺、子宫、胆囊、结肠、直肠、膀胱、软组织或鼻咽部的组织/细胞。

[0883] 在一些实施方式中,包含具有导致HER3配体表达增加的突变的细胞的癌症(例如包含具有NRG基因融合体的细胞,例如NRG1基因融合体或NRG2基因融合体)选自下组:肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、侵袭性肺粘液腺癌、肺鳞状细胞癌、乳腺癌、乳腺肿瘤、乳腺浸润性癌、头颈癌、头颈鳞状细胞癌、肾癌、肾透明细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性囊腺癌、胰腺癌、胰腺腺癌、胰腺导管腺癌、前列腺癌、前列腺腺癌、子宫内膜癌、子宫癌肉瘤、胆囊癌、胆管癌、结直肠癌、膀胱癌、尿路上皮性膀胱癌、肉瘤、软组织肉瘤、神经内分泌肿瘤、鼻咽部神经内分泌肿瘤。

[0884] 在特定实施方式中,根据本发明的要治疗的癌症是肺癌(例如非小细胞肺癌、肺腺癌、侵袭性肺粘液腺癌或肺鳞状细胞癌),其包含具有NRG1基因融合体的细胞。

[0885] 应当理解,在本文的实施方式中,包含具有特定特征的细胞的癌症可以是或包括包含具有这些特征的细胞的肿瘤。

[0886] 如本领域中常见的,包含具有特定特征的细胞的癌症/肿瘤在此可简单地称为具有这些特征的癌症/肿瘤。作为说明,包含具有NRG1基因融合体的细胞的癌症/肿瘤可简称为“包含NRG1基因融合体的癌症/肿瘤”,或“NRG1基因融合体的癌症/肿瘤”。

[0887] 给予施用本发明的制品优选是“治疗有效”或“预防有效”的量,从而足以为对象显示出治疗或预防益处。实际给予的量以及给予的速率和时程将取决于疾病/病症的性质和严重程度以及所给予的具体物品。治疗处方,例如剂量等的决定是由全科医生和其他医生负责的,并且通常考虑待治疗的疾病/病症、个体对象的状况、递送部位、给药方法和从业者已知的其它因素。上述技术和方案的例子可见于《雷明顿药物科学》(Remington's

Pharmaceutical Sciences)，第20版，2000，利平科特、威廉姆斯和威尔金斯出版社出版。

[0888] 取决于待治疗的疾病，给药可以是单独的，也可以是与其它治疗方法联用，可以是同时或顺序地。本文所述的抗原结合分子或组合物和治疗剂可以同时或顺序给药。

[0889] 在一些实施方式中，所述方法包括额外的治疗或预防性干预，例如用于治疗/预防癌症。在一些实施方式中，治疗或预防性干预选自化疗、免疫疗法、放疗、手术、疫苗接种和/或激素疗法。在一些实施方式中，治疗或预防性干预包括白细胞分离术。在一些实施方式中，治疗或预防性干预包括干细胞移植。

[0890] 在一些实施方式中，抗原结合分子与能够抑制EGFR家族成员介导的信号传导的试剂联合施用。

[0891] 因此，本发明提供了包含本发明的制品(例如，根据本发明的抗原结合分子)和另一种能够抑制由EGFR家族成员介导的信号传导的试剂(例如，EGFR、HER2、HER3或HER4)的组合物。还提供了此类组合物在本文所述的医学治疗和预防疾病/病症的方法中的用途。

[0892] 还提供了用于治疗/预防本文所述的疾病/病症的方法，所述方法包括施用本发明的制品，(例如，本发明的抗原结合分子)和能够抑制由EGFR家庭成员介导信号传导的另一种药剂。

[0893] 能够抑制EGFR家族成员介导信号转导的药剂是本领域已知的，包括：例如小分子抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂)、单克隆抗体(及其抗原结合片段)、肽/多肽抑制剂(例如诱饵配体/受体或肽适体)和核酸(例如反义核酸、剪接转换核酸或核酸适体)。EGFR家族成员介导的信号转导的抑制剂包括通过直接作用于EGFR家族成员、及其互作伴侣的试剂，和/或参与由EGFR家族成员介导的信号传导的下游因子的试剂。

[0894] 在一些实施方式中，由EGFR家族成员介导的信号传导的拮抗剂抑制由EGFR、HER2、HER4和HER3中的一种或多种介导的信号传导。在Yamaoka等人，Int.J.Mol.Sci.(2018)，19，3491中描述了由EGFR家族成员介导的信号传导抑制剂，其全部内容通过引用并入本文。在一些实施方式中，拮抗剂是泛ErbB抑制剂。在一些实施方式中、拮抗剂是由EGFR介导的信号传导的抑制剂(例如西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、阿法替尼(afatinib)、布里加替尼(brigatinib)、依替替尼(icotinib)、奥西替尼(osimertinib)、扎鲁妥珠单抗(zalutumumab)、凡德他尼(vandetanib)、妥珠单抗(necitumumab)、尼莫妥珠单抗(nimotuzumab)、达可替尼单抗(dacomitinib)、度戈妥珠单抗(duligotuzumab)或马妥珠单抗(matuzumab))。在一些实施方式中，拮抗剂是由HER2介导的信号传导的抑制剂(例如曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、拉帕替尼(lapatinib)、那拉替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)、达可替尼单抗(dacomitinib)、MM-111、MCLA-128或马格妥昔单抗(margetuximab)。在一些实施方式中，拮抗剂是由HER3介导的信号传导的抑制剂(例如塞立单抗(seribantumab)、鲁美珠单抗(lumretuzumab)、埃格曼图姆单抗(elgemtumab)、KTN3379、AV-203、GSK2849330、REGN1400、MP-RM-1、EV20、度戈妥珠单抗(duligotuzumab)、MM-111、依西拉单抗(istiratumab)、MCLA-128、帕妥珠单抗(Patritumab)、EZN-3920、RB200或U3-1402)。在一些实施方式中，拮抗剂是由HER4介导的信号传导的抑制剂(例如拉帕替尼(lapatinib)、依鲁替尼(ibrutinib)、阿法替尼(afatinib)、达可替尼(dacomitinib)或那拉替尼(neratinib))。

[0895] 在一些实施方式中,由EGFR家族成员介导的信号传导拮抗剂抑制了EGFR家族成员的下游信号传导效应子。EGFR家族成员信号传导的下游效应子包括:如PI3K、AKT、KRAS、BRAF、MEK/ERK和mTOR。在一些实施方式中,由EGFR家族成员介导的信号传导的拮抗剂是MAPK/ERK通路的抑制剂。在一些实施方式中,由EGFR家族成员介导的信号传导的拮抗剂是PI3K/ATK/mTOR通路的抑制剂。在一些实施方式中,所述拮抗剂是PI3K抑制剂(例如,皮克提利西(Pictilisib)、布帕利西(buparlisib)、艾代拉里西(idelalisib)、库潘尼西(copanlisib)或杜韦利西(duvelisib))。在一些实施方式中,拮抗剂是AKT抑制剂(例如MK-2206、AZD5363、艾他舍替(ipatasertib)、VQD-002、哌立福辛(periposine)或米替福新(miltefosine))。在一些实施方式中,拮抗剂是BRAF抑制剂(例如例如维罗非尼(vemurafenib)、达布拉非尼(dabrafenib)、SB590885、XL281、RAF265、恩拉非尼(encorafenib)、GDC-0879、PLX-4720、索拉非尼(sorafenib)或LGX818)。在一些实施方式中,拮抗剂是MEK/ERK抑制剂(例如曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、PD-325901、CI-1040、PD035901或TAK-733)。在一些实施方式中,拮抗剂是mTOR抑制剂(例如雷帕霉素(rapamycin)、地福莫司(deforolimus)、替西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)或沙潘西提布(sapanisertib))。

[0896] 在一些实施方式中,本发明一方面的待治疗的癌症(包括单一疗法或联合疗法)对EGFR家族成员(例如EGFR、HER2、HER4和/或HER3)介导的信号传导拮抗剂(例如前三段所述的拮抗剂)治疗产生耐药性。在一些实施方式中,待治疗的受试者的癌症对由EGFR家族成员介导的信号传导拮抗剂的治疗具有抗药性。在一些实施方式中,待治疗的受试者的癌症对由EGFR家族成员介导的信号传导拮抗剂的治疗已发展出抗药性。在一些实施方式中,待治疗的受试者的癌症对由EGFR家族成员介导的信号转导拮抗剂的治疗先前有反应,并且现在对该拮抗剂的治疗具有抗药性。在一些实施方式中,待治疗的受试者的癌症对由EGFR家族成员介导的信号传导拮抗剂治疗后复发和/或进展。在一些实施方式中,待治疗的受试者的癌症对由EGFR家族成员介导的信号传导拮抗剂的治疗起初有反应,但随后在所述治疗上进展。

[0897] 在一些实施方式中,根据本发明要治疗的受试者可能已经被确定患有(即可能已经被诊断患有)癌症,所述癌症包含具有突变的细胞,所述突变导致HER3配体的表达增加(例如,如本文所述)。在一些实施方式中,本发明的方法可包括确定受试者是否患有包含具有突变的细胞的癌症,所述突变导致HER3配体的表达增加。在一些实施方式中,所述方法包括分析来自癌症细胞的核酸。在一些实施方式中,所述方法包括检测引起HER3配体表达增加的突变。

[0898] 本领域技术人员容易确定本文所述的癌症和受试者。此类癌症和受试者的鉴定可以通过,例如监测癌症在一段时间内,例如在由EGFR家族成员介导的信号传导拮抗剂的治疗过程中的发展/进展(和/或其相关性)。在一些实施方式中,此类受试者/癌症的鉴定可包括样品的例如体外分析(例如活检)。在一些实施方式中,包含对拮抗剂治疗的敏感性和/或耐药性降低的相关突变细胞的癌症可以被确定。在一些实施方式中,包含EGFR家族成员表达上调的细胞的癌症可以被确定。

[0899] 在特定的实施方式中,待治疗的癌症对使用EGFR和/或HER2介导信号传导的拮抗

剂的治疗具有耐药性。在一些实施方式中，待治疗的受试者的癌症对EGFR和/或HER2介导信号传导的拮抗剂的治疗具有耐药性。在一些实施方式中，待治疗的受试者的癌症对用EGFR和/或HER2介导的信号传导拮抗剂治疗的已发展出耐药性。在一些实施方式中，待治疗的受试者的癌症对由EGFR和/或HER2介导的信号传导拮抗剂的治疗先前有反应，并且现在对该拮抗剂的治疗耐药。在一些实施方式中，待治疗的受试者的癌症对用EGFR和/或HER2介导的信号传导拮抗剂治疗后复发和/或进展。在一些实施方式中，待治疗的受试者的癌症对由EGFR和/或HER2介导的信号传导拮抗剂的治疗起初有反应，但随后在所述治疗上进展。

[0900] 在特定的实施方式中，待治疗的癌症包括对BRAF抑制剂治疗产生耐药性的突变。在一些实施方式中，所述突变是BRAF V600的突变。在一些实施方式中，所述突变是BRAF V600E或V600K。

[0901] 在特定实施方式中，待治疗的癌症包括对BRAF抑制剂治疗产生抗性的突变(例如，BRAF V600处的突变)，并且所述治疗包括施用维罗非尼(vemurafenib)或达拉菲尼(darafenib)。

[0902] 在一些实施方式中，抗原结合分子与能够抑制由免疫检查点分子介导的信号传导的试剂联合施用。在一些实施方式中，免疫检查点分子是：例如PD-1、CTLA-4、LAG-3、VISTA、TIM-3、TIGIT或BTLA。在一些实施方式中，抗原结合分子与能够促进由共刺激受体介导的信号传导的试剂联合施用。在一些实施方式中，共刺激受体是：例如CD28、CD80、CD40L、CD86、OX40、4-1BB、CD27或ICOS。

[0903] 因此，本发明提供了包含本发明的制品(例如，本发明的抗原结合分子)和能够抑制由免疫检查点分子介导的信号传导的试剂的组合物。还提供了包含本发明制品和能够促进由共刺激受体介导的信号传导的试剂的组合物。还提供了此类组合物在本文所述的医学治疗和预防疾病/病症的方法中的用途。

[0904] 还提供了用于治疗/预防本文所述的疾病/病症的方法，所述方法包括施用本发明的制品(例如，本发明的抗原结合分子)，和能够抑制由免疫检查点分子介导的信号传导的一种药剂。还提供了用于治疗/预防本文所述的疾病/病症的方法，所述方法包括施用本发明的制品(例如，本发明的抗原结合分子)，和能够抑制由共刺激受体介导信号传导的一种药剂。

[0905] 能够抑制由免疫检查点分子介导的信号传导的药剂是本领域已知的，包括：例如能够结合免疫检查点分子或其配体并抑制免疫检查点分子介导的信号传导的抗体。能够抑制由免疫检查点分子介导的信号传导的其他试剂包括能够降低免疫检查点分子或免疫检查点分子的配体的基因/蛋白质表达的试剂(例如，通过抑制编码免疫检查点分子/配体的基因的转录、抑制编码免疫检查点分子/配体的RNA的转录后加工、降低编码免疫检查点分子/配体的RNA的稳定性、促进编码免疫检查点分子/配体的RNA的降解、抑制免疫检查点分子/配体的翻译后加工、降低免疫检查点分子/配体的稳定性，或促进免疫检查点分子/配体的降解)和小分子抑制剂。

[0906] 能够促进由共刺激受体介导的信号转导的试剂是本领域中已知的，包括例如：能够结合共刺激受体并触发或增加由共刺激受体介导的信号传导的激动剂抗体。能够促进由共刺激受体介导的信号传导的其他试剂包括能够增加共刺激受体或共刺激受体的配体的基因/蛋白质表达的试剂(例如，通过促进共刺激受体/配体的基因的转录、促进编码共刺激

受体/配体的RNA的转录后加工、增加编码共刺激受体/配体的RNA的稳定性、抑制编码共刺激受体/配体的RNA的降解、促进共刺激受体/配体的翻译后加工、增加共刺激受体/配体的稳定性,或抑制共刺激受体/配体的降解)和小分子抑制剂。

[0907] 在特定的实施方式中,本发明的抗原结合分子与能够抑制由PD-1介导的信号传导的药剂联合施用。能够抑制由PD-1介导的信号传导的药剂可以是靶向PD-1或PD-L1的药剂。能够抑制由PD-1介导的信号转导的药剂可以是,例如能够与PD-1或PD-L1结合并抑制PD-1介导的信号传导的抗体。

[0908] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与能够抑制由CTLA-4介导的信号传导的药剂联合施用。能够抑制由CTLA-4介导的信号传导的药剂可以是靶向CTLA-4的药剂,或靶向针对CTLA-4的配体(例如CD80或CD86)的药剂。在一些实施方式中,能够抑制由CTLA-4介导的信号转导的药剂可以是,例如能够结合CTLA-4、CD80或CD86并抑制CTLA-4介导的信号传导的抗体。

[0909] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与能够抑制由LAG-3介导的信号传导的药剂联合施用。能够抑制由LAG-3介导的信号转导的药剂可以是靶向LAG-3的药剂,也可以是靶向LAG-3配体(例如II类MHC)的药剂。在一些实施方式中,能够抑制由LAG-3介导的信号转导的药剂可以是,例如能够与LAG-3或II类MHC结合并抑制LAG-3介导的信号传导的抗体。

[0910] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与能够抑制由VISTA介导的信号传导的药剂联合施用。能够抑制由VISTA介导的信号传导的药剂可以是靶向VISTA的药剂,或靶向VISTA配体(例如VSIG-3或VSIG-8)的药剂。在一些实施方式中,能够抑制由VISTA介导的信号转导的药剂可以是,例如能够结合VISTA、VSIG-3或VSIG-8并抑制VISTA介导的信号传导的抗体。

[0911] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子能够与抑制由TIM-3介导的信号传导的药剂联合施用。能够抑制由TIM-3介导的信号传导的药剂可以是TIM-3靶向药剂,也可以是针对TIM-3配体(例如Galectin 9)的药剂。在一些实施方式中,能够抑制由TIM-3介导的信号转导的药剂可以是,例如能够与TIM-3或Galectin 9结合并抑制TIM-3介导的信号传导的抗体。

[0912] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与能够抑制TIGIT介导的信号传导的药剂联合施用。能够抑制由TIGIT介导的信号转导的药剂可以是靶向TIGIT的药剂,或者靶向针对TIGIT配体(例如CD113、CD112或CD155)的药剂。在一些实施方式中,能够抑制由TIGIT介导的信号转导的药剂可以是,例如能够结合TIGIT、CD113、CD112或CD155并抑制TIGIT介导的信号传导的抗体。

[0913] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与能够抑制由BTLA介导的信号传导的药剂联合施用。能够抑制由BTLA介导的信号传导的试剂可以是靶向BTLA的药剂,或靶向BTLA的配体(例如HVEM)的药剂。在一些实施方式中,能够抑制由BTLA介导的信号转导的药剂可以是,例如能够结合BTLA或HVEM并抑制BTLA介导的信号传导的抗体。

[0914] 在一些实施方式中,与其中一种药物用作单一疗法时观察到的效果相比,本发明的抗原结合分子与能够抑制由免疫检查点分子(例如PD-1)介导的信号传导的试剂的组合使用方法提供了改善的治疗效果。在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与能够抑制

由免疫检查点分子(例如PD-1)介导的信号传导的试剂的组合提供了协同的(即,超加性的)治疗效果。

[0915] 同时给药是指将抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或多种核酸)、表达载体(或多种表达载体)、细胞或组合物与治疗剂一起给予,例如作为包含两种药物的药物组合物(联合制剂),或紧接彼此并任选通过相同的给药途径,例如同一动脉/静脉或其它血管。顺序给药是指给予抗原结合分子/组合物或治疗剂中的一种,然后在给定的时间间隔之后分别施用另一种药剂。尽管在某些实施方式中是这种情况,但是不需要通过相同的途径来施用两种药剂。该时间间隔可以是任何时间间隔。

[0916] 化疗和放疗分别是指用药物或电离辐射(例如,使用X射线或γ射线的放疗)治疗癌症。药物可以是化学实体,例如小分子药物、抗生素、DNA嵌入剂、蛋白抑制剂(例如激酶抑制剂)或生物制剂,例如抗体、抗体片段、适体、核酸(例如DNA、RNA)、肽、多肽或蛋白。该药物可以配制成药物组合物或药物。制剂可以包含一种或多种药物(例如一种或多种活性剂)连同一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或运载体。

[0917] 治疗可能涉及给予一种以上的药物。取决于待治疗的病症,可以单独或与其它治疗组合给予药物,可以同时或顺序给药。例如,化疗可以是涉及给予两种药物的联合疗法,其中的一种或多种可能旨在治疗癌症。

[0918] 化疗可以通过一种或多种给药途径给药,例如肠胃外、静脉内注射、口服、皮下、皮内或肿瘤内。

[0919] 化疗可以根据治疗方案进行。治疗方案可以是预定的化学疗法施用的时间表、计划、方案或行程表,可以由医师或医学从业者准备,并且可以具体定制以适合需要治疗的患者。治疗方案可以指示以下一种或多种:给予患者的化疗类型;每种药物或放射线的剂量;给药之间的时间间隔;每次治疗的时间;任何治疗假期的数量和性质(如果有的话)。对于联合治疗,可以提供单一治疗方案,该方案指示如何给予每种药物。

[0920] 化疗药物可以选自:阿比昔步、醋酸阿比特龙,阿比特赛(甲氨蝶呤)、阿伯克森(紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、阿卡替尼、AC-T、阿克里斯(维布妥昔单抗注射液)、ADE、曲妥珠单抗-美坦新偶联物、阿霉素(盐酸阿霉素)、双马来酸阿法替尼、飞尼妥(依维莫司)、阿凯泽(奈妥吡坦和帕洛诺司琼盐酸盐)、艾达乐(咪喹莫特)、阿地白介素、艾乐沙(艾乐替尼)、艾乐替尼、阿仑单抗、力比泰(培美曲塞二钠)、阿利巴(盐酸帕潘立布)、注射用爱克兰(盐酸美法仑)、爱克兰片剂(美法仑)、阿洛西(盐酸帕洛诺司琼)、阿仑里格(布加替尼)、安布洛星(氯胺丁)、氨苄青霉素(氯胺丁)、氨磷汀、氨基乙酰丙酸、阿那曲唑、阿瑞匹坦、阿雷地亚(帕米膦酸二钠)、阿利米得(阿那曲唑)、阿诺新(依西美坦)、阿拉农(奈拉滨)、三氧化二砷、阿泽拉(奥法木单抗)、天冬酰胺酶菊基腐病菌、阿佐里珠单抗、阿瓦斯汀(贝伐单抗)、阿维鲁单抗、耶卡他、阿昔替尼、阿扎胞苷、巴文昔奥(阿维鲁单抗)、BEACOPP、贝森努(亚硝脲氮芥)、贝利达(贝利司他)、贝利司他、盐酸苯达莫司汀、BEP、贝彭撒(奥英妥珠单抗)、贝伐单抗、贝沙罗汀、贝克撒(托西莫单抗和碘I 131托西莫单抗)、比卡鲁胺、BiCNU(亚硝脲氮芥)、博来霉素、博纳吐单抗、倍林妥(博纳吐单抗)、硼替佐米、博苏利夫(博舒替尼)、博舒替尼,维布妥昔单抗、布里格替尼、BuMel,白消安,白消安注射液(白消安)、卡巴他赛、卡波美(苹果酸卡博替尼)、苹果酸卡博替尼、CAF、卡昆斯(阿卡替尼)、坎帕斯(阿仑单抗)、坎普托萨尔(盐酸伊立替康)、卡培他滨、CAPOX、卡拉克(氟尿嘧啶-局部用)、

卡铂、卡铂-他克索、卡非佐米、卡莫布雷斯(卡莫斯汀)、卡莫斯汀、卡莫斯汀植入物、康士得(比卡鲁胺)、CEM、色瑞替尼、头孢呋啶(盐酸柔红霉素)、塞瓦里克斯(重组HPV二价疫苗)、西妥昔单抗、CEV、苯丁酸氮芥、氯丁苯比昔尼松、CHOP、顺铂、克拉屈滨、克拉芬(环磷酰胺)、氯法拉滨、氯法雷克斯(氯法拉滨)、克洛拉(氯法拉滨)、CMF、柯美替尼、可美屈(苹果酸卡博替尼)、盐酸帕潘西伯、COPDAC、COPP、COPP-ABV、更生霉素(放线菌素)、考特里(考比替尼)、克唑替尼、CVP、环磷酰胺、Cyfos(异环磷酰胺)、赛拉萨(雷米单抗)、阿糖胞苷、阿糖胞苷脂质体、Cytosar-U(阿糖胞苷)、癌得星(环磷酰胺)、达拉非尼、达卡巴嗪、达根(地西他滨)、放线菌素、达雷木单抗、兆珂(达雷木单抗)、达沙替尼、盐酸柔红霉素、盐酸柔红霉素和阿糖胞苷脂质体、地西他滨、去纤苷钠、得非乐(去纤苷钠)、德加列里克斯、地尼白介素、地诺单抗、得颇赛(阿糖胞苷脂质体)、地塞米松、盐酸地雷佐生、地那妥昔单抗、多西他赛、Doxil(盐酸阿霉素脂质体)、盐酸阿霉素、盐酸阿霉素脂质体、Dox-SL(盐酸阿霉素脂质体)、DTIC-多姆(达卡巴嗪)、杜鲁伐单抗、Efudex(氟尿嘧啶-局部用药)、埃立特(拉布立酶)、表阿霉素(盐酸表柔比星)、依洛珠单抗、依洛沙汀(奥沙利铂)、艾曲泊帕、意美(阿瑞匹坦)、埃利昔地(依洛珠单抗)、甲磺酸恩西地平、恩杂鲁胺、盐酸表柔比星、EPOCH、乙必妥(西妥昔单抗)、甲磺酸依立普林、瑞利奇(维莫德吉)、盐酸埃洛替尼、欧文泽(天冬酰胺酶菊基腐病菌)、Ethyol(阿米磷汀)、依托磷酸(依托泊苷磷酸酯)、依托泊苷、依托泊苷磷酸酯、依法西酯(盐酸阿霉素脂质体)、依维莫司、依维他命(盐酸雷洛昔芬)、依伏美拉(盐酸麦法仑)、依西美坦、5-FU(氟尿嘧啶注射液)、5-FU(氟尿嘧啶-局部用药)、法乐通(托瑞米芬)、法达克(帕诺比司他)、芙仕得(氟维司汀)、FEC、弗隆(来曲唑)、菲格拉斯汀、氟达拉(氟达拉滨磷酸盐)、氟达拉滨磷酸盐、氟络合物(氟尿嘧啶-局部用)、氟尿嘧啶注射液、氟尿嘧啶-局部用药、氟他胺、Folex(甲氨蝶呤)、Folex PFS(甲氨蝶呤)、福尔菲里、福尔菲里-贝伐单抗、福尔菲里-西妥昔单抗、福尔菲林、福尔福斯、福洛廷(对乙酰氨基甲酸酯)、FU-LV、氟维司琼、加德西(重组HPV四价疫苗)、加德西9(重组HPV九价疫苗)、加济瓦(奥比努珠单抗)、吉非替尼、盐酸吉西他滨、吉西他滨-西沙丁胺、吉西他滨-奥沙利铂、吉妥单抗、吉姆萨尔(盐酸吉西他滨)、吉洛特里夫(阿法替尼二马来酸酯)、格列卫(甲磺酸伊马替尼)、格利亚德尔(卡莫斯汀植入物)、格利亚德尔晶片(卡莫斯汀植入物)、羧肽酶、醋酸戈瑟琳酯、哈文(甲磺酸依立布林)、赫曼戈(盐酸普萘洛尔)、赫赛汀(曲妥珠单抗)、HPV二价疫苗、重组、HPV九价疫苗、重组、HPV四价疫苗、重组和美新(盐酸托泊替康)、羟基脲(羟脲)、羟基脲、Hyper-CVAD、爱博新(帕博西尼)、伊布利他单抗、依鲁替尼、ICE、伊克鲁西格(盐酸波纳替尼)、伊达霉素(盐酸依达比星)、盐酸依达比星、伊达利西布、伊迪法(甲磺酸依西替尼)、伊菲克斯(异环磷酰胺)、异环磷酰胺、异环磷酰胺(异环磷酰胺)、IL-2(阿地白介素)、伊马替尼甲磺酸盐、伊布维卡(依鲁替尼)、因芬齐(杜鲁伐单抗)、咪喹莫特、利吉克(溶瘤病毒)、英利它(阿昔替尼)、依托珠单抗、干扰素Alfa-2b、重组白介素2(阿地白介素)、内含子A(重组干扰素Alfa-2b)、碘I 131托西单抗和托西单抗、伊匹单抗、易瑞沙(吉非替尼)、盐酸依立替康、盐酸依立替康脂质体、伊斯托达克斯(罗米地辛)、伊沙贝比隆、柠檬酸依沙佐米、伊沙普拉(伊沙匹隆)、贾卡菲(磷酸鲁索替尼)、JEB、耶夫塔纳(卡巴他赛)、卡西拉(曲妥珠单抗-美坦新偶联物)、酮咯芬(盐酸雷洛昔芬)、开皮文斯(帕利弗明)、凯特鲁达(派姆单抗)、基斯卡利(瑞博西尼)、金里亚(提香根核)、凯泼利斯(卡非佐米)、醋酸兰瑞肽、二甲苯磺酸拉帕替尼、拉鲁佛(奥拉单抗)、来那度胺、甲磺酸伦伐替尼、伦维玛(甲磺酸伦伐替尼)、来曲唑、白细胞钙、勒克兰(氯丁酸)、醋酸亮丙瑞

林、洛伐他汀(克拉屈滨)、勒武兰(氨基乙酰丙酸)、利福林(氯丁酸)、力普多(盐酸阿霉素脂质体)、洛莫司汀、朗瑟夫(三氟吡啶和盐酸提普拉西奇)、卢普龙(醋酸亮丙瑞林)、长效卢普龙(醋酸亮丙瑞林)、长效卢普龙(醋酸亮丙瑞林)、林帕扎(奥拉帕利布)、马其波(硫酸长春新碱脂质体)、曼图兰(盐酸卡巴嗪)、盐酸异丙草胺、醋酸孕甾酮、麦金尼斯特(曲美替尼)、美法仑、盐酸美法仑、巯基嘌呤、梅斯纳、梅斯内克斯(梅斯纳)、甲唑拉酮(替莫唑胺)、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤LPF(甲氨蝶呤)、溴代甲基纳曲酮、梅克赛特(甲氨蝶呤)、梅克赛特-AQ(甲氨蝶呤)、甲骨膜素、丝裂霉素C、盐酸米托蒽醌、线粒体曲霉菌素(丝裂霉素C)、MOPP、莫唑比尔(培来沙福)、芥子碱(盐酸甲氧乙胺)、突变霉素(丝裂霉素C)、米勒兰(白消安)、迈洛萨尔(阿扎胞苷)、米洛塔格(吉妥珠单抗)、纳米粒紫杉醇(紫杉醇白蛋白稳定的纳米粒配方)、纳维滨(酒石酸维诺瑞滨)、尼珠单抗、奈拉拉宾、尼奥萨(环磷酰胺)、马来酸、耐力士(马来酸奈拉替尼)、内匹坦特和帕洛诺司琼盐酸盐、诺拉斯塔(培格非司亭)、纽泼金(菲格拉斯汀)、蕾莎瓦(索拉非尼甲苯磺酸酯)、尼兰德龙(尼鲁米特)、尼洛替尼、尼鲁米特、尼拉罗(柠檬酸依沙米布)、甲苯磺酸尼拉帕布一水合物、尼伏鲁单抗、诺尔维德斯(柠檬酸他莫昔芬)、纳雷特(罗米洛司汀)、奥比努妥珠单抗、奥多佐(索尼得昔)、OEPA、奥他妥单抗、OFF、奥拉帕利布、奥拉单抗、甲磺酸琥珀酸奥马西汀、恩卡斯帕(培加曲霉酶)、盐酸恩丹西酮、奥尼维德(盐酸伊立替康脂质体)、奥塔克(地尼白介素)、奥普达(尼武单抗)、OPPA、奥西替尼、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂、PAD、帕布昔利布、帕利夫明、盐酸帕洛诺司琼、盐酸帕洛诺司琼和内匹坦特、帕米膦酸二钠、帕尼单抗、帕诺比司他、派拉特(卡铂)、顺铂(卡铂)、盐酸帕唑帕尼、PCV、PEB、培门冬酶、吡非司亭、聚乙二醇干扰素Alfa-2b、PEG-内含子(聚乙二醇干扰素Alfa-2b)、派姆单抗、培美曲塞二钠、佩列塔(帕妥珠单抗)、帕妥珠单抗、铂醇(顺铂)、铂醇-AQ(顺铂)、培来沙福、泊马度胺、波马利斯特(泊马度胺)、盐酸帕那替尼、波特拉扎(尼珠单抗)、普拉曲酸、泼尼松、盐酸丙卡巴嗪、普罗白介素(阿地白介素)、普罗利亚(地诺单抗)、普罗马塔(艾曲波帕)、盐酸普萘洛尔、普列威(西普赛尔)、普里涅特霍尔(巯基嘌呤)、普里克桑(巯基嘌呤)、[无条目]、镭223二氯化物、盐酸雷洛昔芬、雷莫昔单抗、芥酸酶、R-CHOP、R-CVP、重组人乳头瘤病毒(HPV)二价疫苗、重组人乳头瘤病毒(HPV)九价疫苗、重组人乳头瘤病毒(HPV)四价疫苗、重组干扰素Alfa-2b、雷戈非尼、口服溴甲纳曲酮(溴化甲基纳曲酮)、R-EPOCH、瑞复美(来那度胺)、瑞马特雷(甲氨蝶呤)、瑞博西尼、R-ICE、瑞妥生(利妥昔单抗)、瑞妥生海拉(利妥昔单抗和人透明质酸酶)、利妥昔单抗、利妥昔单抗和人透明质酸酶、盐酸罗拉匹坦、罗米地辛、罗米普司汀、柔红霉素(盐酸柔红霉素)、鲁巴拉卡(樟脑磺酸瑞卡帕布)、樟脑磺酸瑞卡帕布、磷酸鲁索替尼、里达普(米哚妥林)、司兰索胸膜内气雾剂(滑石粉)、西妥昔单抗、西普赛尔、长效索马图林(醋酸兰瑞肽)、索尼德吉、甲苯磺酸索拉非尼、普赖赛尔(达沙替尼)、斯坦福特V、无菌滑石粉(滑石粉)、斯特拉泰克(滑石粉)、斯蒂瓦尔加(雷戈非尼)、苹果酸舒尼替尼、索坦(苹果酸舒尼替尼)、萨拉特龙(PEG干扰素Alfa-2b)、西尔万特(西妥昔单抗)、三利伯(盐酸奥美他汀)、太伯洛(硫鸟嘌呤)、TAC、塔菲拉尔(达拉非尼)、塔格里索(奥西替尼)、滑石粉、塔利莫金拉帕维克、他莫昔芬柠檬酸盐、他拉滨PFS(阿糖胞苷)、特罗凯(盐酸厄洛替尼)、塔格列汀(贝沙罗汀)、塔西格(尼洛替尼)、紫杉醇(紫杉醇)、泰索帝(多西他赛)、特森特里克(阿佐利珠单抗)、特莫达(替莫唑胺)、替莫唑胺、替莫罗莫司、沙利度胺、沙利度(沙利度胺)、硫鸟嘌呤、蒂奥帕、提香根核、托拉克(氟尿嘧啶-局部用药)、盐酸托泊替康、托瑞米芬、托里赛尔(特罗罗莫司)、托西

单抗和碘I 131托西单抗、托泰克(盐酸地雷佐生)、TPF、曲贝丁、曲美替尼、曲妥珠单抗、特雷安达(盐酸苯达莫司汀)、曲氟尿苷盐酸/替吡嘧啶、曲森诺克斯(三氧化二砷)、泰克布(拉帕替尼二甲苯磺酸酯)、由吐新(地昔单抗)、尿苷三乙酸酯、VAC、戊柔比星、缬沙星(戊柔比星)、万得他尼、VAMP、瓦鲁比(盐酸罗拉匹坦)、维克替比(帕尼单抗)、VeIP、维尔斑(硫酸长春碱)、万珂(硼替佐米)、维尔萨(硫酸长春碱)、维拉非尼、维耐托克(威尼托克斯)、威尼托克斯、韦尔泽尼奥(阿贝马西比)、维德尔(醋酸亮丙瑞林)、维达扎(阿扎胞苷)、硫酸长春碱、文卡萨PFS(硫酸长春新碱)、硫酸长春新碱、长春新碱硫酸盐脂质体、酒石酸长春瑞滨、VIP、维莫德吉、维斯托加德(三乙酸尿苷)、伏拉沙泽(葡糖苷酶)、伏立诺他、沃曲恩(盐酸帕唑帕尼)、维克斯(盐酸达柔比星和阿糖胞苷脂质体)、维考弗林(盐酸左索夫林钙)、赛可瑞(克鲁索替尼)、希罗达(卡培他滨)、希莱里、施乐、狄诺赛麦(地诺单抗)、克索菲戈(二氯化镭223)、克斯坦迪(恩杂鲁胺)、耶佛(伊匹单抗)、耶卡他(艾克西)、翁德利斯(特拉贝丁)、扎特拉普(阿柏西普)、扎尔西奥(菲格拉斯汀)、泽朱拉(甲苯磺酸尼泊拉布一水合物)、泽尔博拉夫(维拉非尼)、泽伐林(伊布利他单抗)、新卡德(盐酸地雷佐生)、阿柏西普、佐夫兰(盐酸恩丹西酮)、诺雷德(醋酸戈塞瑞林)、唑来膦酸、佐林扎(伏立诺他)、佐美塔(唑来膦酸)、齐德利格(伊达利西布)、扎卡迪亚(色瑞替尼)和扎迪加(醋酸阿比特龙)。

[0921] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与曲妥珠单抗、西妥昔单抗、顺铂、5-FU或卡培他滨中的一种或多种联合施用。在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与曲妥珠单抗和顺铂以及5-FU或卡培他滨联合施用。

[0922] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合分子与西妥昔单抗组合施用。特别考虑与西妥昔单抗联合给药以治疗头颈癌(例如头颈鳞状细胞癌)。

[0923] 可以提供多剂量的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或其多个)、表达载体(或其多个),细胞或组合物。一个或多个剂量或各剂量可以与同时或顺次给予另一治疗剂相伴。

[0924] 多个剂量可以以预定时间间隔分开,该预定时间间隔可以选择为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或31天,或1、2、3、4、5或6个月中的一种。举例来说,可以每7、14、21或28天(正负3、2或1天)给予一次剂量。

[0925] 检测方法

[0926] 本发明还提供了用于检测、定位或成像HER3或表达HER3的细胞的方法中的本发明制品。

[0927] 本文所述的抗原结合分子可以用于涉及HER3的抗原结合分子的方法中。这样的方法可能涉及检测抗原结合分子和HER3的结合复合物。

[0928] 如此,提供了这样的方法,该方法包括接触包含或怀疑包含HER3的样品,并检测抗原结合分子和HER3的复合物的形成。还提供了这样的方法,该方法包括接触包含或怀疑包含表达HER3的细胞的样品,并检测抗原结合分子与表达HER3的细胞的复合物的形成。

[0929] 合适的方法形式是本领域熟知的,包括免疫测定,例如夹心测定,如ELISA。所述方法可包括用可检测的部分,例如本文所述的荧光标记物、磷光标记物、发光标记物、免疫可检测标记物、放射性标记物、化学、核酸或酶标记物标记抗原结合分子或靶标,或两者。检测技术是本领域技术人员众所周知的,并且可以选择与标记剂相对应的检测技术。

[0930] 此类方法可以为疾病或病症,例如癌症的诊断或/和预后评估方法提供基础。此类

方法可以在体外对患者样品进行,或者在对患者样品进行处理之后进行。一旦收集了样品,就不需要患者出现在待进行的体外方法中,因此该方法可以是不在人体或动物体上实践的方法。在一些实施方式中,该方法在体内进行。

[0931] 样品中的检测可用于诊断疾病/病症(例如癌症)、疾病/病症的易感性的目的或提供疾病/病症,例如本文所述的疾病/病症的预后(预测)。诊断或预后可能与现有(先前诊断的)的疾病/病症有关。

[0932] 此类方法可能涉及检测或定量测定,例如患者样本中的HER3或表达HER3的细胞。如果该方法包括定量测定相关因素,该方法可以进一步包括比较测定的量与标准或参比值,作为诊断或预后评估的一部分。可以将其它诊断/预后测试与本文所述的测试联用,以提高诊断或预后的准确性或确认采用本文所述的测试获得的结果。

[0933] 样品可以从任何组织或体液中获取。该样品可以包含或可以源自:一定量的血液;源自个体血液的一定量的血清,可能包含去除纤维蛋白凝块和血细胞后获得的血液中的液体部分;组织样品或活检样品;胸水;脑脊液(CSF);或从所述个体分离的细胞。在一些实施方式中,样品可以获自或衍生自受疾病/病症影响的一种或多种组织(例如,其中表现出疾病症状或涉及疾病/病症的发病机理的一种或多种组织)。

[0934] 本发明还提供了选择对象/对对象分级以供HER3靶向剂治疗的方法。在一些实施方式中,根据对例如从个体获得的样品中的HER3或表达HER3的细胞的检测/定量测定,选择对象以供本发明的治疗/预防方法,或者将对象鉴定为将从此类治疗/预防方法中获益的对象。

[0935] 对象

[0936] 按照本文描述的本发明的诸方面,对象可以是任何动物或人。对象优选哺乳动物,更优选人。对象可以是非人哺乳动物,但更优选是人。对象可以是男性或女性。对象可以是患者。对象可能已经诊断为患有需要治疗的疾病或病症(例如癌症),可能怀疑患有此类疾病/病症,或者可能具有产生/患有此类疾病/病症的风险。

[0937] 在本发明的实施方式中,对象优选人类对象。在一些实施方式中,有待本发明的治疗或预防方法治疗的对象是患有癌症或具有患癌风险的对象。在本发明的实施方式中,可以基于此类疾病/病症的某些标志物的表征,根据所述方法选择对象进行治疗。

[0938] 试剂盒

[0939] 在本文描述的发明的一些方面,提供了诸多部分组成的试剂盒。在一些实施方式中,试剂盒可具有至少一个容器,该容器具有预定量的本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或其多种)、表达载体(或其多种)、细胞或组合物。

[0940] 在一些实施方式中,试剂盒可以包含用于产生本文所述的抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或其多种)、表达载体(或其多种)、细胞或组合物的材料。

[0941] 试剂盒可提供抗原结合分子、多肽、CAR、核酸(或其多种)、表达载体(或其多种)、细胞或组合物,以及给予患者以治疗特定疾病/病症的说明书。

[0942] 在一些实施方式中,试剂盒可进一步包括至少一个容器,该容器具有预定量的另一种治疗剂(例如抗感染剂或化疗剂)。在此类实施方式中,试剂盒还可以包含第二种药物或药物组合物,使得可以同时或分别给予两种药物或药物组合物,从而提供针对特定疾病或病症的联合治疗。还可以配制治疗剂以适合于注射或输注入肿瘤或血液。

[0943] 序列同一性

[0944] 本文所用的“序列同一性”是指在比对序列并在必要时引入缺口以实现序列之间最大序列同一性百分比后，主题序列中与参比序列中的核苷酸/氨基酸残基相同的核苷酸/氨基酸残基的百分比。为了确定两个或更多个氨基酸或核酸序列之间的序列同一性百分比，可以采用本领域技术人员已知的多种方式来实现成对和多序列比对，例如利用可公开获得的计算机软件，如ClustalOmega(Söding,J.,2005,Bioinformatics 21,951-960)、T-coffee(Notredame等人，2000，J.Mol.Biol.(2000)302,205-217)、Kalign(Lassmann和Sonnhammer 2005,BMC Bioinformatics,6(298))和MAFFT(Katoh和Standley 2013，分子生物学和进化，30(4)772-780)软件。使用此类软件时，优选使用默认参数，例如空位罚分和延伸罚分。

[0945] 序列

[0946]

SEQ ID NO：	描述	序列
1	人HER3同工型1（UniProt：P21860-1，v1）	MRANDALQVLGLLFSLARGSEVGNSQAVCPGTLN GLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEIVLT GHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLR VVRGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLT QLTEILSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWRDIVRDRDA EIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGSEDCQTLTK TICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECAGGCSGPQDTD CFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPH TKYQYGGVCVASCPHNFVVDQTSCVRACPPDKME VDKNGLKMCEPCGGLCPKACEGTGSGSRFQTVDSS NIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKIPALDPE KLNVFRTVREITGYLNIQSWPPHMHNFSVFSNLTTI GGRSLYNRGFSLLIMKNLNVTSLGFRSLKEISAGRI YISANRQLCYHHSLNWTKVLRGPTEERLDIKHNRP RRDCVAEGKVCDPLCSSGGCWGPGPGQCLSCRNY SRGGVCVTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHPECQP MEGTATCNGSGSDTCAQCAHFRDGPHCVSSCPHG VLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHENCTQGCKGPELQ

[0947]

		DCLGQTLVLIGKTHLTMALTVIAGLVVIFMMLGGT FLYWRGRRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKAN KVLARIFKETELRKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEG ESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTDHMLAIGSLDHA HIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGSLLDHVRQHRG ALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEHGMVHRNLAA RNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAK TPIKWMALESIHFGKYTHQSDVWSYGVTVWELMT FGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGERLAQPQICTIDVY MVMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRY LVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEEVELEPELDLD LDLEAEEDNLATTTLGSALSLPVGTLNRPRGSQSLL SPSSGYMPMNQGNLGESCQESAVSGSSERCPRPVSL HPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELQEKVSMCRSRS RSRSPRPRGDSAYHSQRHSLLTPVTPLSPPGLEEED VNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSVGLSSVLGTEE EDEDEEYEYMNRRRRHSPPHPPRPSSLEELGYEYM DVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDEDYE YMNRQRDGGGPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRA FQGPGHQAPHVHYARLKTLRSLEATDSAFDNPDY WHSRLFPKANAQRT
2	人 HER3 同工型2（UniProt：P21860-2）	MRANDALQVLGLLFSLARGSEVGNSQAVCPGTLN GLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEIVLT GHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLR VVRGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLT QLTGQFPMVPSGLTPQPAQDWYLLDDDPRLLTLSA SSKVPVTLAAV
3	人 HER3 同工型3（UniProt：P21860-3）	MRANDALQVLGLLFSLARGSEVGNSQAVCPGTLN GLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEIVLT GHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLR VVRGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLT QLTEILSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWRDIVRDRDA EIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGSEDCQTLTK TICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECAGGCSGPQDTD CFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPH TKYQYGGVCVASCPHNFVVDQTSCVRACPPDKME VDKNGLKMCEPCGGLCPKAF
4	人 HER3 同工型4（UniProt：P21860-4）	MGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEF STLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSH ALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWR DIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGS EDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECAGG CSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLT FQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVVDQTSCVR ACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKACEGTGSG SRFQTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPW HKIPALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQSWPPHMHNF

[0948]

		SVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNLNV TSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTKVL RGPTEERLDIKHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGC WGPGPGQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFA HEAECFSCHPECQPMEGTATCNGSGSDTCAQCAHF RDGPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCH ENCTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVI AGLVVIFMMLGGTFLYWRGRRIQNKRAMRRYLER GESIEPLDPSEKANKVLARIFKETELRKLKVLGSGV FGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAV TDHMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPL GSLLDHVRQHRGALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLE EHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLP PDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYTHQSDVW SYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGER LAQPQICTIDVYMVMVKCWMIDENIRPTFKELANE FTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKL EEVELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSLPVG TLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQ GNLGESCQESAVSGSSERCPRPVSLHPMPRGCLASE SSEGHVTGSEAELQEKVSMCRSRSRSRSPRPRGDSA YHSQRHSLLTPVTPLSPPGLEEEDVNGYVMPDTHL KGTPSSREGTLSSVGLSSVLGTEEEDEDEEYEYMNR RRRHSPPHPPRPSSLEELGYEYMDVGSDLSASLGST QSCPLHPVPIMPTAGTTPDEDYEYMNRQRDGGGPG GDYAAMGACPASEQGYEEMRAFQGPGHQAPHVH YARLKTLRSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQR T
5	人 HER3 同工型5（UniProt：P21860-5）	MALTVIAGLVVIFMMLGGTFLYWRGRRIQNKRAM RRYLERGESIEPLDPSEKANKVLARIFKETELRKLK VLGSGVFGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVIEDKSGR QSFQAVTDHMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLV TQYLPLGSLLDHVRQHRGALGPQLLLNWGVQIAK GMYYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFG VADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYT HQSDVWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDL LEKGERLAQPQICTIDVYMVMVKCWMIDENIRPTF KELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHG LTNKKLEEVELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSA LSLPVGTLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGES CQESAVSGSSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHV TGSEAELQEKVSMCRSRSRSRSPRPRGDSAYHSQR HSLLTPVTPLSPPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSS REGTLSSVGLSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHS PPHPPRPSSLEELGYEYMDVGSDLSASLGSTQSCPL HPVPIMPTAGTTPDEDYEYMNRQRDGGGPGGDYA AMGACPASEQGYEEMRAFQGPGHQAPHVHYARLK

[0949]

		TLRSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
6	成熟人HER3同工型1（UniProt：P21860-1，v1 20至1342位）	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLY ERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVL VAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNY NTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHM DTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGR CWGPGSEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCH DECAGGCSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPL VYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVVD QTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKAC EGTGSGSRFQTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGL NGDPWHKIPALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQSWPP HMHNFSVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNLNVTS LGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTKVLRG PTEERLDIKHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGCWG PGPGQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFAHE AECFSCHPECQPMEGTATCNGSGSDTCAQCAHFRD GPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHEN CTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVIAG LVVIFMMLGGTFLYWRGRRIQNKRAMRRYLERGE SIEPLDPSEKANKVLARIFKETELRKLKVLGSGVFG TVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTD HMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGS LLDHVRQHRGALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEH GMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPD DKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYTHQSDVWSY GVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGERLA QPQICTIDVYMVMVKCWMIDENIRPTFKELANEFT RMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEE VELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSLPVGTL NRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGESCQESAVSG SSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELQ EKVSMCRSRSRSRSPRPRGDSAYHSQRHSLLTPVTP LSPPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSVG LSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHSPPHPPRPSSL EELGYEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAG TTPDEDYEYMNRQRDGGGPGGDYAAMGACPASE QGYEEMRAFQGPGHQAPHVHYARLKTLRSLEATD SAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
7	成熟人HER3同工型2（UniProt：P21860-2 20-183位）	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLY ERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVL VAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNY NTSHASHAQQLRLTQLTGQFPMVPSGLTPQPAQDW YLLDDDPRLLTLSASSKVPVTLAAV
8	成熟人HER3同工型3	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLY ERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVL VAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNY

[0950]

	（UniProt：P21860-3 20-331位置）	NTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHM DTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGR CWGPGSEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCH DECAGGCSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPL VYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVVD QTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKAF
9	人HER3同工型1细胞外区域（UniProt：P21860-1，v1 20至643位）	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLY ERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVL VAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNY NTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHM DTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGR CWGPGSEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCH DECAGGCSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPL VYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVVD QTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKAC EGTGSGSRFQTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGL NGDPWHKIPALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQSWPP HMHNFSVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNLNVTS LGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTKVLRG PTEERLDIKHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGCWG PGPGQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFAHE AECFSCHPECQPMEGTATCNGSGSDTCAQCAHFRD GPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHEN CTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLT
10	人HER3同工型1跨膜结构域（UniProt：P21860-1，v1 644-664位）	MALTVIAGLVVIFMMLGGTFL
11	人HER3同工型1胞质域（UniProt：P21860-1，v1 665-1342位）	YWRGRRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKANKV LARIFKETELRKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGESI KIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTDHMLAIGSLDHAHI VRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGSLLDHVRQHRGAL GPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEHGMVHRNLAARN VLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPI KWMALESIHFGKYTHQSDVWSYGVTVWELMTFG AEPYAGLRLAEVPDLLEKGERLAQPQICTIDVYMV MVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVI KRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEEVELEPELDLDLD LEAEEDNLATTTLGSALSLPVGTLNRPRGSQSLLSP SSGYMPMNQGNLGESCQESAVSGSSERCPRPVSLH PMPRGCLASESSEGHVTGSEAELQEKVSMCRSRSR SRSPRPRGDSAYHSQRHSLLTPVTPLSPPGLEEEDV NGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSVGLSSVLGTEEE DEDEEYEYMNRRRRHSPPHPPRPSSLEELGYEYMD VGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDEDYEY MNRQRDGGGPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRAF

[0951]

		QGPGHQAPHVHYARLKTLRSLEATDSAFDNPDYW HSRLFPKANAQRT
12	人HER3同工型1近膜片段（UniProt：P21860-1，v1 665-708位）	YWRGRRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKANKV LARIFKETE
13	人HER3同工型1蛋白激酶结构域（UniProt：P21860-1，v1 709-966位）	MIDENIRPTFKELANEFT
14	人HER3同工型1 C末端片段（UniProt：P21860-1，v1位置967至1342）	RMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEE VELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSLPVGTL NRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGESCQESAVSG SSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELQ EKVSMCRSRSRSRSPRPRGDSAYHSQRHSLLTPVTP LSPPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSVG LSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHSPPHPPRPSSL EELGYEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAG TTPDEDYEYMNRQRDGGGPGGDYAAMGACPASE QGYEEMRAFQGPGHQAPHVHYARLKTLRSLEATD SAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
15	人HER3细胞外区域亚结构域I（UniProt：P21860-1，v1 20-183位）	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLY ERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVL VAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNY NTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHM DTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSC
16	人HER3细胞外区域亚结构域II（UniProt：P21860-1，v1 184至329位）	PPCHEVCKGRCWGPGSEDCQTLTKTICAPQCNGHC FGPNPNQCCHDECAGGCSGPQDTDCFACRHFNDSG ACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVA SCPHNFVVDQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEP CGGLCPK
17	人HER3细胞外区域亚结构域III（UniProt：P21860-1，v1 330至495位）	ACEGTGSGSRFQTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLIT GLNGDPWHKIPALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQS WPPHMHNFSVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNLN V TSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTKVL RGPTEERLDIKHNRPRRDCVA
18	人HER3细胞	EGKVCDPLCSSGGCWGPGPGQCLSCRNYSRGGVC

[0952]

	外区域亚结构域IV（UniProt：P21860-1，v1 496至643位）	VTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHPECQPMEGTAT CNGSGSDTCAQCAHFRDGPHCVSSCPHGVLGAKGP IYKYPDVQNECRPCHENCTQGCKGPELQDCLGQTL LGIGKTHLT
19	人HER3细胞外区域亚域II二聚环（UniProt：P21860-1，v1 261至278位）	QPLVYNKLTFQLEPNPH
20	恒河猴HER3（UniProt：F7HEH3-1，v2）	MGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEF STLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSH ALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWK DIVRDQDAEIVVKDNGRSCPLCHEVCKGRCWGPGP EDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECAGG CSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLT FQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVVDQTSCVR ACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKACEGTGSG SRFQTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPW HKIPALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQSWPPHMYNF SVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNLNV TSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTKVL RGPTEERLDIKHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGC WGPGPGQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFA HEAECFSCHPECQPMEGTATCNGSGSDTCAQCAHF RDGPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCH ENCTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVI AGLVVIFMMLGGTFLYWRGRRIQNKRAMRRYLER GESIEPLDPSEKANKVLARIFKETELRKLKVLGSGV FGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKIIEDKSGRQSFQAV TDHMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPL GSLLDHVRQHRGALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLE EHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLP PDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYTHQSDVW SYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGER LAQPQICTIDVYMVMVKCWMIDENIRPTFKELANE FTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKL EEVELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSLPVG TLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGEAFQESAV SGSSEWCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAE LQEKVSTCRSRSRSRSPRPRGDSAYHSQRHSLLTPV TPLSPPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSS VGLSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHSPPRPPRPS SLEELGYEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPVMP TAGTTPDEDYEYMNRQRGGSGPGGDYAAMGACP

[0953]

		ASEQGYEEMRAFQGPGHQAPHVHYAHLKTLRSLE ATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
21	被抗HER3抗体克隆10A6识别的表位	YNKLTFQLEPNPH
22	被抗HER3抗体克隆4-35-B2和4-35-B4识别的表位	PRCPQPLVYNKLTF
23	抗HER3抗体克隆4-35-B2、4-35-B4和10A6识别的表位的复合序列	PRCPQPLVYNKLTFQLEPNPH
24	10D1重链可变区	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTCTVTGYSITSGYS WHWIRQFPGNKLEWMGSIHYSGGTNYNPSLKSRISI TRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYFCARMTTAPRY PFDYWGQGTTLTVSS
25	10D1_c75重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPTLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
26	10D1_c76重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
27	10D1_c77重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
28	10D1_c78v1重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
29	10D1_c78v2重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGkGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
30	10D1_11B重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYSW HWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPRYP FDYWGQGTLVTVSS
31	10D1_c85v1	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW

[0954]

	重链可变区	HWIRQFPGNGLEWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
32	10D1_c85v2 重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGKGLEWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
33	10D1_c85o1 重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGKGLEWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARETTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
34	10D1_c85o2 重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGKGLEWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARGTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
35	10D1_c87 重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
36	10D1_c89 重链可变区	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYSWH WIRQHPGKGLEWIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISA DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPWYP FDYWGQGTTVTVSS
37	10D1_c90 重链可变区	QVQLQESGPGLVKPSQTLFLTCTVSGYSITSGYSWH WIRQHPGKGLEWIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPWYP FDYWGQGTTVTVSS
38	10D1_c91 重链可变区	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYYITSGYSW HWIRQHPGKGLEWIGSIRYSGGTDYNPSLKSLATIS ADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPWY PFDYWGQGTAVTVSS
39	10D1_c92 重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPTLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
40	10D1_c93 重链可变区	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSS
41	10D1、10D1_c75 、10D1_c76 、10D1_c77 、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B 、	GYSITSGYS

[0955]

	10D1_C85V1，10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87 、10D1_c89 、10D1_c90 、10D1_c92 、10D1_c93 重链CDR1	
42	10D1_c91 重链CDR1	GYYITSGYS
43	10D1衍生的共有重链CDR1	GYX$_1$ITSGYS 其中X$_1$ = S或Y
44	10D1、10D1_c75 、10D1_c76 、10D1_c77 、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B ，10D1_c87 、10D1_c92 、10D1_c93 重链CDR2	IHYSGGT
45	10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c89 、10D1_c90，10D1_c91 重链CDR2	IRYSGGT
46	10D1衍生的共有重链CDR2	IX$_2$YSGGT 其中X$_2$ = H或R
47	10D1、10D1_c75 、10D1_c76 、10D1_c77 、	ARMTTAPRYPFDY

[0956]

	10D1_c78v1，10D1_c78v2、10D1_11B 、10D1_c85v1，10D1_c85v2、10D1_c87 、10D1_c92 、10D1_c93重链CDR3	
48	10D1_c89 、10D1_c90、10D1_c91 重链CDR3	ARMTTAPWYPFDY
49	10D1_c85o1重链CDR3	ARETTAPRYPFDY
50	10D1_c85o2重链CDR3	ARGTTAPRYPFDY
51	10D1衍生的共有重链CDR3	ARX_3TTAPX_4YPFDY 其中X_3 = M，E或G; X_4 = R或W
52	10D1_c75 10D1_c76 、10D1_c77 、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87 、10D1_c92 、10D1_c93重链FR1	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVT
53	110D1_c89、10D1_c91 重链FR1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS
54	10D1_c90 重链FR1	QVQLQESGPGLVKPSQTLFLTCTVS
55	10D1重链FR1	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVT
56	10D1_c75 10D1_c76 、10D1_c77 、	WHWIRQFPGNGLEWIGS

[0957]

	10D1_c78v1、10D1_c85v1、10D1_c87、10D1_c92 、10D1_c93 重链FR2	
57	10D1_c78v2、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2重链FR2	WHWIRQFPGKGLEWIGS
58	10D1重链FR2	WHWIRQFPGNKLEWMGS
59	10D1_c89 、10D1_c90、10D1_c91 重链FR2	WHWIRQHPGKGLEWIGS
60	10D1_11B 重链FR2	WHWIRQPPGKGLEWIGS
61	10D1_c75 、10D1_c92 重链FR3	NYNPTLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFC
62	10D1_c76 、10D1_c77 、10D1_c78v1、10D1_c78v2重链FR3	NYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFC
63	10D1_11B 重链FR3	NYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
64	10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2重链FR3	NYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFC
65	10D1_c87、10D1_c93 重链FR3	NYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYFC
66	10D1_c89 重链FR3	DYNPSLKSLVTISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
67	10D1_c90 重链FR3	DYNPSLKSLVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
68	10D1_c91 重链FR3	DYNPSLKSLATISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC

[0958]

69	10D1重链FR3	NYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYFC
70	10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c92、10D1_c93 重链FR4	WGQGTLVTVSS
71	10D1_c89、10D1_c90 重链FR4	WGQGTTVTVSS
72	10D1_c91 重链FR4	WGQGTAVTVSS
73	10D1 、4-35-B4 、10A6重链FR4	WGQGTTLTVSS
74	10D1 轻链可变区	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQIVGSNVAWYQQKPGQSPKPLIYSASYRYSGSGVPDRFTASGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYSSHPLTFGAGTKLELK
75	10D1_c75 轻链可变区	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKASQIVGSNVAWYQMKPGKSPKPLIYSASYLYFGVPSRFSGSGSGTGTTLTISSLQPEDVAEYFCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK
76	10D1_c76 轻链可变区	DIVMTQSPSSLSASGGGGVTITCKASQIVGYNVAWYQQKPGKSPKPLIYSASYLYSDVPSRFSASGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK
77	10D1_c77 轻链可变区	VIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGPNVAWYQQKPGKSPKPLIYSASYGYSDVPSRFSGSGSGTGTTLTISSLQPEDVAEYFCQQYSTHPLTFGPGTKVEIK
78	10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B 轻链可变区	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPLIYSASYGYSDVPSRFSGSGSGTGTTLTISSLRPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK
79	10D1_c85v1、10D1_c85v2	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPLIYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK

[0959]

	轻链可变区	
80	10D1_c85o1 轻链可变区	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQKPGKSPKPLIYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK
81	10D1_c85o2 轻链可变区	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQKPGKSPKPLIYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK
82	10D1_c87 轻链可变区	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQMPGKSPEPLIYSASYLYSDVPSRFSGSGSGTGTT MTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK
83	10D1_c89 轻链可变区	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAW YQQKPGKAPEPLIYSASYLYSGVPSRFSGSGSGTGT TLTISSLQPEDFATYYCQQYSSHPLTFGQGTKLEIK
84	10D1_c90 轻链可变区	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTFTCKASQIVGSNVAW YQQKPGKAPEPLIYSASYLYSSVPSRFSGSGSGTEFT MTISSLEPEDFATYYCQQYTTHPLTFGPGTKVEIK
85	10D1_c91 轻链可变区	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAW YQQKPGKAPMPLIYSASYGYSGVPSRFSGSGSGTGT TLTISSLQPEDFATYYCQQYSSHPLTFGQGTKLEIK
86	10D1_c92 轻链可变区	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKASQIVGSNVAWY QMKLGKSPKPLIYSASYLYFGVPSRFSGSGSGTGTT LTISSLQPEDVAEYFCQQYFSHPLTFGPGTKVEIK
87	10D1_c93 轻链可变区	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQKPGKSPKPLIYSASYLYSDVPSRFSGSGSGTGTT MTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK
88	10D1、10D1_c75 、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B 、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87 、10D1_c89 、10D1_c90、10D1_c91 、10D1_c92 、10D1_c93 轻链CDR1	QIVGSN
89	10D1_c76 轻链CDR1	QIVGYN
90	10D1_c77 轻	QIVGPN

[0960]

	链CDR1	
91	10D1衍生的共有轻链CDR1	QIVGX$_5$N 其中X$_5$ = S，Y或P
92	10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c87 、10D1_c89 、10D1_c90、10D1_c91 、10D1_c92 、10D1_c93 轻链CDR2	SAS
93	10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2 轻链CDR2	SAR
94	10D1衍生的共有轻链CDR2	SAX$_6$ 其中X$_6$ = S或R
95	10D1、10D1_c75、10D1_c76 、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B 、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87 、10D1_c89、10D1_c91 、10D1_c93 轻链CDR3	QQYSSHPLT
96	10D1_c77 轻	QQYSTHPLT

[0961]

	链CDR3	
97	10D1_c90 轻链CDR3	QQYTTHPLT
98	10D1_c92 轻链CDR3	QQYFSHPLT
99	10D1衍生的共有轻链CDR3	QQYX_7X_8HPLT 其中X_7 = S，T或F; X_8 = S或T
100	10D1_c75、10D1_c92 轻链FR1	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKAS
101	10D1_c76 轻链FR1	DIVMTQSPSSLSASGGGGVTITCKAS
102	10D1_c77 轻链FR1	VIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS
103	10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c93 轻链FR1	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS
104	10D1_c89、10D1_c91 轻链FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKAS
105	10D1_c90 轻链FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTFTCKAS
106	10D1轻链FR1	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKAS
107	10D1_c75 轻链FR2	VAWYQMKPGKSPKPLIY
108	10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、	VAWYQQKPGKSPKPLIY

[0962]

	10D1_c93 轻链FR2	
109	10D1_c87 轻链FR2	VAWYQQMPGKSPEPLIY
110	10D1_c89、10D1_c90 轻链FR2	VAWYQQKPGKAPEPLIY
111	10D1_c91 轻链FR2	VAWYQQKPGKAPMPLIY
112	10D1_c92 轻链FR2	VAWYQMKLGKSPKPLIY
113	10D1轻链FR2	VAWYQQKPGQSPKPLIY
114	10D1_c75、10D1_c92 轻链FR3	YLYFGVPSRFSGSGSGTGTTLTISSLQPEDVAEYFC
115	10D1_c76 轻链FR3	YLYSDVPSRFSASGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFC
116	10D1_c77 轻链FR3	YGYSDVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFC
117	10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B 轻链FR3	YGYSDVPSRFSGSGSGTGTTLTISSLRPEDVATYYC
118	10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2 轻链FR3	YQYSGVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC
119	10D1_c87、10D1_c93 轻链FR3	YLYSDVPSRFSGSGSGTDFTMTISSLQPEDVATYYC
120	10D1_c89 轻链FR3	YLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
121	10D1_c90 轻链FR3	YLYSSVPSRFSGSGSGTEFTMTISSLEPEDFATYYC
122	10D1_c91 轻链FR3	YGYSGVPSRFSGSGSGTGTTLTISSLQPEDFATYYC
123	10D1轻链FR3	YRYSGVPDRFTASGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFC
124	10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、	FGPGTKVEIK

[0963]

	10D1_c78v2、10D1_11B、，10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c90、10D1_c92、10D1_c93轻链FR4	
125	10D1_c89、10D1_c91 轻链FR4	FGQGTKLEIK
126	10D1轻链FR4	FGAGTKLELK
127	4-35-B2 重链可变区	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVKQSHGKSLEWIGHINPYNGGTTYNQKFKGRATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYFCVSLRWGAMDYWGQGTSVTVSS
128	4-35-B2 重链CDR1	GYSFTDYN
129	4-35-B2 重链CDR2	INPYNGGT
130	4-35-B2 重链CDR3	VSLRWGAMDY
131	4-35-B2 重链FR1	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKAS
132	4-35-B2 重链FR2	MYWVKQSHGKSLEWIGH
133	4-35-B2 重链FR3	TYNQKFKGRATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYFC
134	4-35-B2 重链FR4	WGQGTSVTVSS
135	4-35-B2 轻链可变区	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWNSNPYTFGGGTKLEIK
136	4-35-B2 轻链CDR1	SSVSY
137	4-35-B2 轻链CDR2	LTS
138	4-35-B2 轻链CDR3	QQWNSNPYT

[0964]

139	4-35-B2 轻链 FR1	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCSAS
140	4-35-B2 轻链 FR2	MYWYQQKPRSSPKPWIY
141	4-35-B2 轻链 FR3	NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC
142	4-35-B2 、4-35-B4 、10A6轻链FR4	FGGGTKLEIK
143	4-35-B4 重链可变区	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIH WVKQRPDQGLEWIGKIIDPANGNTNYDPKFQGKAT ITADTSSNTAYLQLSSLSSEDTAVYFCARGLHWGQ GTTLTVSS
144	4-35-B4 重链 CDR1	GFNIKDTY
145	4-35-B4 重链 CDR2	IDPANGNT
146	4-35-B4 重链 CDR3	ARGLH
147	4-35-B4 重链 FR1	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTAS
148	4-35-B4 重链 FR2	IHWVKQRPDQGLEWIGK
149	4-35-B4 重链 FR3	NYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLSSEDTAVY FC
150	4-35-B4 轻链可变区	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSY MHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGS GTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPYTFGGGT KLEIK
151	4-35-B4 轻链 CDR1	KSVSTSGYSY
152	4-35-B4 轻链 CDR2	LAS
153	4-35-B4 轻链 CDR3	QHSRELPYT
154	4-35-B4 轻链 FR1	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS
155	4-35-B4 轻链 FR2	MHWYQQKPGQPPKLLIY
156	4-35-B4 轻链 FR3	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC
157	10A6 重链可变区	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGNFITSGYFWN WIRQFPGNKLEWMGFISYDGSNNYKPSLKNRISITR DTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARENYGFGFDY

[0965]

		WGQGTTLTVSS
158	10A6 重链CDR1	GNFITSGYF
159	10A6 重链CDR2	ISYDGSN
160	10A6 重链CDR3	ARENYGFGFDY
161	10A6重链FR1	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVT
162	10A6重链FR2	WNWIRQFPGNKLEWMGF
163	10A6重链FR3	NYKPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYC
164	10A6轻链可变区	DIVLTQSPSSLPVSIGEKVTMSCKSSQSLLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTWKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYFTFPWTFGGGTKLEIK
165	10A6 轻链CDR1	QSLLYSDNQKNY
166	10A6 轻链CDR2	是WAS
167	10A6 轻链CDR3	QQYFTFPWT
168	10A6轻链FR1	DIVLTQSPSSLPVSIGEKVTMSCKSS
169	10A6轻链FR2	LAWYQQKPGQSPKLLIY
170	10A6轻链FR3	TWKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC
171	人IgG1恒定区（IGHG1; UniProt：P01857-1，v1）	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
172	CH1 IgG1（P01857-1，v1的1-98位）	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
173	铰链 IgG1（P01857-1，v1 的 99-110位）	EPKSCDKTHTCP
174	CH2 IgG1（P01857-1，	PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

[0966]

	v1 的 111-223 位）	EKTISKAK
175	CH3 IgG1（P01857-1，v1 的 224-330 位）	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
176	CH3(D356E、L358M；位置按 EU 编号编码）	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
177	C κ CL(IGCK; UniProt: P01834-1，v2）	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
178	10A6 重链 SignalP	MKVLSLLYLLTAIPGILS
179	10D1 重链 SignalP	MRVLILLCLFTAFPGILS
180	10D1 轻链 SignalP	MESQTQVFVYMLLWLSGVDG
181	4-35-B2 重链 SignalP	MEWSWIFLFLLSGTTGVHS
182	4-35-B2 轻链 SignalP	MDFQVQIFSFLLMSASVMMSRG
183	4-35-B4 重链 SignalP	MKCSWVIFFLMAVVTGVNS
184	4-35-B4 轻链 SignalP	METDTLLLWVLLLWVPGSTG
185	10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87 、10D1_c89 、10D1_c90、10D1_c91、	MELGLRWVFLIATLAGARC

[0967]

	10D1_c92、10D1_c93 重链 SignalP	
186	10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、，10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c93 轻链 SignalP	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC
187	10D1_c75 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPTLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
188	10D1_c75 VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKASQIVGSNVAWY QMKPGKSPKPLIYSASYLYFGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVAEYFCQQYSSHPLTFGPGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
189	10D1_c76 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT

[0968]

		AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
190	10D1_c76 VL-C κ	DIVMTQSPSSLSASGGDRVTITCKASQIVGYNVAW YQQKPGKSPKPLIYSASYLYSDVPSRFSASGSGTDF TLTISSLQPEDVAEYFCQQYSSHPLTFGPGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
191	10D1_c77 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
192	10D1_c77 VL-C κ	VIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGPNVAWY QQKPGKSPKPLIYSASYGYSDVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVAEYFCQQYSTHPLTFGPGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
193	10D1_c78v1 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0969]

194	10D1_c78v2 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGkGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
195	10D1_c78v1、 10D1_c78v2、 10D1_11B VL-C κ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQKPGKSPKPLIYSASYGYSDVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLRPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
196	10D1_11B VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYSW HWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPRYP FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
197	10D1_c85v1 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
198	10D1_c85v2 VH-CH1-CH2	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGKGLEWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISR

[0970]

	-CH3	DTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
199	10D1_c85v1, 10D1_c85v2 VL-C κ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQKPGKSPKPLIYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
200	10D1_c85o1 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGKGLEWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARETTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
201	10D1_c85o1 VL-C κ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQKPGKSPKPLIYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
202	10D1_c85o2 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGKGLEWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARGTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

[0971]

		ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
203	10D1_c85o2 VL-C κ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQKPGKSPKPLIYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
204	10D1_c87 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
205	10D1_c87 VL-C κ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQMPGKSPEPLIYSASYLYSDVPSRFSGSGSGTDFT MTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
206	10D1_c89 VH-CH1-CH2 -CH3	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYSWH WIRQHPGKGLEWIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISA DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPWYP FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
207	10D1_c89 VL-C κ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAW YQQKPGKAPEPLIYSASYLYSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQYSSHPLTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
208	10D1_c90	QVQLQESGPGLVKPSQTLFLTCTVSGYSITSGYSWH

[0972]

	VH-CH1-CH2-CH3	WIRQHPGKGLEWIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPWYP FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
209	10D1_c90 VL-C κ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTFTCKASQIVGSNVAW YQQKPGKAPEPLIYSASYLYSSVPSRFSGSGSGTEFT MTISSLEPEDFATYYCQQYTTHPLTFGPGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
210	10D1_c91 VH-CH1-CH2-CH3	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYYITSGYSW HWIRQHPGKGLEWIGSIRYSGGTDYNPSLKSLATIS ADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPWY PFDYWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
211	10D1_c91 VL-C K	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAW YQQKPGKAPMPLIYSASYGYSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQYSSHPLTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
212	10D1_c92 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPTLKSRITISR DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

		PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
213	10D1_c92 VL-C κ	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKASQIVGSNVAWY QMKLGKSPKPLIYSASYLYFGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVAEYFCQQYFSHPLTFGPGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
214	10D1_c93 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSW HWIRQFPGNGLEWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISR DTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
215	10D1_c93 VL-C κ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWY QQKPGKSPKPLIYSASYLYSDVPSRFSGSGSGTDFT MTISSLQPEDVATYYCQQYSSHPLTFGPGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
216	10D1 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSWH WIRQFPGNKLEWMGSIHYSGGTNYNPSLKSRISITR DTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
217	10D1 VL-C κ	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQIVGSNVA WYQQKPGQSPKPLIYSASYRYSGVPDRFTASGSGT DFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYSSHPLTFGAGTKLE LKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN

[0973]

[0974]

		RGEC
218	4-35-B2 VH-CH1-CH2 -CH3	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMY WVKQSHGKSLEWIGHINPYNGGTTYNQKFKGRAT LTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYFCVSLRWGAM DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
219	4-35-B2 VL-Cκ	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWY QQKPRSSPKPWIYLTSNLASGVPARFSGSGSGTSYS LTISSMEAEDAATYYCQQWNSNPYTFGGGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
220	4-35-B4 VH-CH1-CH2 -CH3	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIH WVKQRPDQGLEWIGKIIDPANGNTNYDPKFQGKAT ITADTSSNTAYLQLSSLSSEDTAVYFCARGLHWGQ GTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
221	4-35-B4 VL-Cκ	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSY MHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGS GTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPYTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
222	10A6 VH-CH1-CH2 -CH3	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGNFITSGYFWN WIRQFPGNKLEWMGFISYDGSNNYKPSLKNRISITR DTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARENYGFGFDY WGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK

[0975]

		KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
223	10A6 VL-C κ	DIVLTQSPSSLPVSIGEKVTMSCKSSQSLLYSDNQK NYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTWKSGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYFTFPWTFGG GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
224	10D1_11B 重链FR1	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVY
225	10D1F VH-CH1-CH2 -CH3 (GASDALIE; LCKC) (10D1F.FcB)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYSWH WIRQHPGKGLEWIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISA DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPWYP FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFCFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPLPEECTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
226	10D1F VH-CH1-CH2 -CH3 (N297Q)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYSWH WIRQHPGKGLEWIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISA DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTTAPWYP FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
227	10D1 VH-CH1-CH2 -CH3 (GASDALIE;	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSWH WIRQFPGNKLEWMGSIHYSGGTNYNPSLKSRISITR DTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA

[0976]

	LCKC)	ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFCFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPLPEECTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
228	10D1 VH-CH1-CH2 -CH3 (GASD)	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSWH WIRQFPGNKLEWMGSIHYSGGTNYNPSLKSRISITR DTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYFCARMTTAPRYPF DYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
229	10D1 衍生克隆的 HER3 结合位点	CFGPNPNQCCHDECAGGC
230	结合位点基序1	PNPNQ
231	结合位点基序2	DECAG
232	人 NRG1(Uniprot:Q02297-1，v3)	MSERKEGRGKGKGKKKERGSGKKPESAAGSQSPA LPPRLKEMKSQESAAGSKLVLRCETSSEYSSLRFKW FKNGNELNRKNKPQNIKIQKKPGKSELRINKASLAD SGEYMCKVISKLGNDSASANITIVESNEIITGMPAST EGAYVSSESPIRISVSTEGANTSSSTSTSTTGTSHLV KCAEKEKTFCVNGGECFMVKDLSNPSRYLCKCQP GFTGARCTENVPMKVQNQEKAEELYQKRVLTITGI CIALLVVGIMCVVAYCKTKKQRKKLHDRLRQSLRS ERNNMMNIANGPHHPNPPPENVQLVNQYVSKNVIS SEHIVEREAETSFSTSHYTSTAHHSTTVTQTPSHSWS NGHTESILSESHSVIVMSSVENSRHSSPTGGPRGRLN GTGGPRECNSFLRHARETPDSYRDSPHSERYVSAM TTPARMSPVDFHTPSSPKSPPSEMSPPVSSMTVSMP SMAVSPFMEEERPLLLVTPPRLREKKFDHHPQQFSS FHHNPAHDSNSLPASPLRIVEDEEYETTQEYEPAQE PVKKLANSRRAKRTKPNGHIANRLEVDSNTSSQSS NSESETEDERVGEDTPFLGIQNPLAASLEATPAFRL

[0977]

		ADSRTNPAGRFSTQEEIQARLSSVIANQDPIAV
233	人NRG1 EGF样结构域(Uniprot:Q02297-1 的178-222位)	HLVKCAEKEKTFCVNGGECFMVKDLSNPSRYLCK CQPGFTGARCT
234	人NRG2(Uniprot:O14511-1，v1)	MRQVCCSALPPPPLEKGRCSSYSDSSSSSSERSSSSS SSSSESGSSSRSSSNNSSISRPAAPPEPRPQQQPQPRS PAARRAAARSRAAAAGGMRRDPAPGFSMLLFGVS LACYSPSLKSVQDQAYKAPVVVEGKVQGLVPAGG SSSNSTREPPASGRVALVKVLDKWPLRSGGLQREQ VISVGSCVPLERNQRYIFFLEPTEQPLVFKTAFAPLD TNGKNLKKEVGKILCTDCATRPKLKKMKSQTGQV GEKQSLKCEAAAGNPQPSYRWFKDGKELNRSRDIR IKYGNGRKNSRLQFNKVKVEDAGEYVCEAENILGK DTVRGRLYVNSVSTTLSSWSGHARKCNETAKSYC VNGGVCYYIEGINQLSCKCPNGFFGQRCLEKLPLRL YMPDPKQKAEELYQKRVLTITGICVALLVVGIVCV VAYCKTKKQRKQMHNHLRQNMCPAHQNRSLANG PSHPRLDPEEIQMADYISKNVPATDHVIRRETETTFS GSHSCSPSHHCSTATPTSSHRHESHTWSLERSESLTS DSQSGIMLSSVGTSKCNSPACVEARARRAAAYNLE ERRRATAPPYHDSVDSLRDSPHSERYVSALTTPARL SPVDFHYSLATQVPTFEITSPNSAHAVSLPPAAPISY RLAEQQPLLRHPAPPGPGPGPGPGPGPGADMQRSY DSYYYPAAGPGPRRGTCALGGSLGSLPASPFRIPED DEYETTQECAPPPPPRPRARGASRRTSAGPRRWRRS RLNGLAAQRARAARDSLSLSSGSGGGSASASDDDA DDADGALAAESTPFLGLRGAHDALRSDSPPLCPAA DSRTYYSLDSHSTRASSRHSRGPPPRAKQDSAPL
235	人NRG2 EGF样结构域(Uniprot:O14511-1 的341-382位)	HARKCNETAKSYCVNGGVCYYIEGINQLSCKCPNG FFGQRCL
236	人NRG3(Uniprot:B9EGV5-1，v1)	MSEGAAAASPPGAASAAAASAEEGTAAAAAAAAA GGGPDGGGEGAAEPPRELRCSDCIVWNRQQTWLC VVPLFIGFIGLGLSLMLLKWIVVGSVKEYVPTDLVD SKGMGQDPFFLSKPSSFPKAMETTTTTTSTTSPATPS AGGAASSRTPNRISTRLTTITRAPTRFPGHRVPIRAS PRSTTARNTAAPATVPSTTAPFFSSSTLGSRPPVPGT PSTQAMPSWPTAAYATSSYLHDSTPSWTLSPFQDA ASSSSSSSSSATTTTPETSTSPKFHTTTYSTERSEHFK PCRDKDLAYCLNDGECFVIETLTGSHKHCRCKEGY QGVRCDQFLPKTDSILSDPNHLGIEFMESEEVYQRQ VLSISCIIFGIVIVGMFCAAFYFKSKKQAKQIQEQLK

[0978]

		VPQNGKSYSLKASSTMAKSENLVKSHVQLQNYSK VERHPVTALEKMMESSFVGPQSFPEVPSPDRGSQSV KHHRSLSSCCSPGQRSGMLHRNAFRRTPPSPRSRLG GIVGPAYQQLEESRIPDQDTIPCQGYSSSGLKTQRN TSINMQLPSRETNPYFNSLEQKDLVGYSSTRASSVPI IPSVGLEETCLQMPGISEVKSIKWCKNSYSADVVNV SIPVSDCLIAEQQEVKILLETVQEQIRILTDARRSED YELASVETEDSASENTAFLPLSPTAKSEREAQFVLR NEIQRDSALTK
237	人NRG3 EGF样结构域(Uniprot:B9EGV5-1 的286-329位）	HFKPCRDKDLAYCLNDGECFVIETLTGSHKHCRCK EGYQGVRCD
238	人NRG4(Uniprot:Q8WWG1-1，v1)	MPTDHEEPCGPSHKSFCLNGGLCYVIPTIPSPFCRCV ENYTGARCEEVFLPGSSIQTKSNLFEAFVALAVLVT LIIGAFYFLCRKGHFQRASSVQYDINLVETSSTSAHH SHEQH
239	人NRG4 EGF样结构域(Uniprot:Q8WWG1-1的5-46位)	HEEPCGPSHKSFCLNGGLCYVIPTIPSPFCRCVENYT GARCE
240	EGF家族共有基序	$C(X)_7C(X)_{4-5}C(X)_{10-13}CXC(X)_8GXRC$ 其中“X”是任何氨基酸,并且其中所述数字表示前面一个括号的残基数目（即'$(X)_7$'='xxxxxx')

[0979] 编号段落

[0980] 以下编号的段落(段落)提供了预期与本发明有关的特征和特征组合的进一步陈述：

[0981] 1.任选分离的抗原结合分子,其能够结合细胞外区域亚结构域II中的HER3。

[0982] 2.如第1段所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子抑制HER3与HER3互作伴侣之间的相互作用。

[0983] 3.如第1或第2段所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子能够结合包含或由SEQ ID NO:16的氨基酸序列组成的多肽。

[0984] 4.如第1至3段中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子能够与包含SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:229的氨基酸序列的多肽结合。

[0985] 5.如第1至4段中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子能够与包含SEQ ID NO:21或SEQ ID NO:229的氨基酸序列的多肽结合。

[0986] 6.如第1至5段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括：

[0987] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH)：

[0988] 具有SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0989] 具有SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0990] 具有SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[0991] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL)：

[0992] 具有SEQ ID NO:91所示氨基酸序列的LC-CDR1

[0993] 具有SEQ ID NO:94所示氨基酸序列的LC-CDR2

[0994] 具有SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[0995] 7.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[0996] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[0997] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[0998] 具有SEQ ID NO:44所示氨基酸序列的HC-CDR2

[0999] 具有SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1000] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1001] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1002] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1003] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1004] 8.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1005] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1006] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1007] 具有SEQ ID NO:44所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1008] 具有SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1009] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1010] 具有SEQ ID NO:89所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1011] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1012] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1013] 9.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1014] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1015] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1016] 具有SEQ ID NO:44所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1017] 具有SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1018] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1019] 具有SEQ ID NO:90所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1020] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1021] 具有SEQ ID NO:96所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1022] 10.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1023] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1024] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1025] 具有SEQ ID NO:44所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1026] 具有SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1027] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1028] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1029] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1030] 具有SEQ ID NO:98所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1031] 11.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1032] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1033] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1034] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1035] 具有SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1036] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1037] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1038] 具有SEQ ID NO:93所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1039] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1040] 12.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1041] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1042] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1043] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1044] 具有SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的HC-CDR3;而且

[1045] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1046] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1047] 具有SEQ ID NO:93所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1048] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1049] 13.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1050] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1051] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1052] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1053] 具有SEQ ID NO:50所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1054] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1055] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1056] 具有SEQ ID NO:93所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1057] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1058] 14.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1059] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1060] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1061] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1062] 具有SEQ ID NO:48所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1063] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1064] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1065] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1066] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1067] 15.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1068] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1069] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1070] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1071] 具有SEQ ID NO:48所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1072] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1073] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1074] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1075] 具有SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1076] 16.如第1至6段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1077] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1078] 具有SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1079] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1080] 具有SEQ ID NO:48所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1081] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1082] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1083] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1084] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1085] 17.如第1至5段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1086] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1087] 具有SEQ ID NO:158所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1088] 具有SEQ ID NO:159所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1089] 具有SEQ ID NO:160所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1090] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1091] 具有SEQ ID NO:165所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1092] 具有SEQ ID NO:166所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1093] 具有SEQ ID NO:167所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1094] 18.如第1至4段中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子能够与包含EQ ID NO:22的氨基酸序列的多肽结合。

[1095] 19.根据第1至4段或第18段中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子包括:

[1096] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1097] 具有SEQ ID NO:128所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1098] 具有SEQ ID NO:129所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1099] 具有SEQ ID NO:130所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1100] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1101] 具有SEQ ID NO:136所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1102] 具有SEQ ID NO:137所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1103] 具有SEQ ID NO:138所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1104] 20.根据第1至4段或第18段中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子包括:

[1105] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1106] 具有SEQ ID NO:144所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1107] 具有SEQ ID NO:145所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1108] 具有SEQ ID NO:146所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1109] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1110] 具有SEQ ID NO:151所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1111] 具有SEQ ID NO:152所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1112] 具有SEQ ID NO:153所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1113] 21.如第1至4段中任一项所述的抗原结合分子,其中,所述抗原结合分子包括:

[1114] (i)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1115] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:74所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;

[1116] 或

[1117] (ii)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1118] VL区,其包含与SEQ ID NO:75的氨基酸序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

[1119] 或

[1120] (iii)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1121] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:76所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;

[1122] 或

[1123] (iv)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1124] VL区,其包含与SEQ ID NO:77的氨基酸序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

[1125] 或

[1126] (v)VH区,其包含氨基酸序列与SEQ ID NO:28所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1127] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;

[1128] 或

[1129] (vi)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列具有至少70%序列相同性;和

[1130] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;

[1131] 或

[1132] (vii)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列具有至少

70％序列相同性;和

[1133] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;

[1134] 或

[1135] (viii)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:31所示的氨基酸序列具有至少70％序列相同性;和

[1136] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:79所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;

[1137] 或

[1138] (ix)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;和

[1139] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:79所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;

[1140] 或

[1141] (x)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性氨;和

[1142] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:80所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;

[1143] 或

[1144] (xi)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;和

[1145] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:81所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;

[1146] 或

[1147] (xii)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;和

[1148] VL区,其包含与SEQ ID NO:82的氨基酸序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

[1149] 或

[1150] (xiii)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列具有至少70％序列相同性;和

[1151] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:83所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;

[1152] 或

[1153] (xiv)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;和

[1154] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:84所示的氨基酸序列具有至少70％的序列相同性;

[1155] 或

[1156] (xv)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1157] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:85所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;

[1158] 或

[1159] (xvi)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列具有至少70%序列相同性;和

[1160] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:86所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;

[1161] 或

[1162] (xvii)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1163] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;

[1164] 或

[1165] (xviii)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1166] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:135所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;

[1167] 或

[1168] (xix)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:143所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1169] VL区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:150所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;

[1170] 或

[1171] (xx)VH区,其包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:157所示的氨基酸序列具有至少70%的序列相同性;和

[1172] 包含氨基酸序列与SEQ ID NO:164所示的氨基酸序列具有至少70%序列同一性的VL区。

[1173] 22.根据第1至21段中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子能够结合人HER3和小鼠HER3、大鼠HER3和食蟹猴HER3中的一种或多种。

[1174] 23.一种任选分离的抗原结合分子,包括(i)根据第1至22段中任一项的抗原结合分子,和(ii)能够结合除HER3以外的抗原的抗原结合分子。

[1175] 24.根据第1至23段中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子能够与在细胞表面表达HER3的细胞结合。

[1176] 25.根据第1至24段中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子能够抑制HER3介导的信号转导。

[1177] 26.根据第1至25段中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子包含Fc区,所述Fc区包含具有以下的多肽:(i)在对应于242位的位置具有C,在对应于334位的位置

具有C,以及(ii)以下一个或多个:在对应于236位的位置具有A,在对应于239位的位置具有D,在对应于332位的位置具有E,在对应于330位的位置具有L,在对应于345位的位置具有K,以及在对应于430位的位置具有G。

[1178] 27.如第26段所述的抗原结合分子,其中,所述Fc区包含在对应于242位的位置具有C,在对应于334位的位置具有C,在对应于236位的位置具有A,在对应于236位的位置具有D,在对应于239位的位置具有D,在对应于332位的位置具有E,在对应于330位的位置具有L的多肽。

[1179] 28.一种嵌合抗原受体(CAR),其包含第1至27段中任一项的抗原结合分子。

[1180] 29.一种或多种任选分离的核酸,其编码根据第1至27段中任一项的抗原结合分子或根据第28段的CAR。

[1181] 30.一种表达载体或多种表达载体,其包含根据第29段的一种核酸或多种核酸。

[1182] 31.一种细胞,其包含根据第1至27段中任一项的抗原结合分子,根据第28段的CAR,根据第29段的一种核酸或多种核酸,或根据第29段的一种表达载体或多种表达载体到第30段。

[1183] 32.一种方法,包括在适合于从一种或多种核酸或一种或多种表达载体表达抗原结合分子或CAR的条件下,培养包含根据第29段的一种核酸或多种核酸,或根据第30段的一种表达载体或多种表达载体的细胞。

[1184] 33.一种组合物,其包含根据第1至27段中任一项的抗原结合分子,根据第28段的CAR,根据第29段的一种核酸或多种核酸,根据第30段的一种表达载体或多种表达载体,或第31段所述的细胞。

[1185] 34.根据第1到27段中任一项的抗原结合分子,根据第28段的CAR,根据第29段的一种或多种核酸,根据第30段的一种表达载体或多种表达载体,第31段所述的细胞,或第33段所述的组合物,用于医疗或预防方法。

[1186] 35.根据第1到27段中任一项的抗原结合分子,根据第28段的CAR,根据第29段的一种或多种核酸,根据第30段的一种表达载体或多种表达载体,第31段所述的细胞或第33段所述的组合物,用于治疗或预防癌症的方法。

[1187] 36.第1至27段中任一项的抗原结合分子,第28段中的CAR,第29段中的一种或多种核酸,第30段中的一种表达载体或多种表达载体,根据第31段的细胞或根据第33段的组合物的用途,用于制造用于治疗或预防癌症的方法的药物。

[1188] 37.一种治疗或预防癌症的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的根据第1至27段中任一项的抗原结合分子,根据第28段所述的CAR,第29段所述的一种核酸或多种核酸,第30段所述的一种表达载体或多种表达载体,第31段的细胞或第33段的组合物。

[1189] 38.根据第34段或第35段使用的抗原结合分子、CAR、一种或多种核酸,一种表达载体或多种表达载体、细胞或组合物,根据第36段的用途或根据第37段的方法,其中所述方法还包括施用由EGFR家族成员介导的信号转导的抑制剂,任选地,其中由EGFR家族成员介导的信号转导的抑制剂是由HER2和/或EGFR介导的信号转导的抑制剂。

[1190] 39.如段落34至段落38中任一项的用途,用途或方法的抗原结合分子、CAR、核酸或多种核酸、表达载体或多种表达载体、细胞或组合物,其中所述癌症是选自:包含表达EGFR家族成员的细胞的癌症,包含表达HER3的细胞的癌症,实体瘤、乳腺癌、乳腺恶性上皮癌、导

管癌、胃癌、胃恶性上皮癌、胃腺癌、结直肠癌、结直肠恶性上皮癌、结直肠腺肿瘤、头颈癌、头颈鳞状细胞癌(SCCHN)、肺癌、肺恶性上皮癌、鳞状细胞肺恶性上皮癌、卵巢癌、卵巢恶性上皮癌、卵巢浆液性腺癌、肾癌、肾细胞恶性上皮癌、肾透明细胞癌、肾细胞腺癌、肾乳头状细胞癌、胰腺癌、胰脏腺癌、胰腺导管腺癌、宫颈癌、宫颈鳞状细胞癌、皮肤癌、黑素瘤、食道癌、食管腺癌、肝癌,肝细胞癌、胆管癌、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、甲状腺恶性上皮癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤和胸腺瘤。

[1191] 40.一种抑制HER3介导的信号传导的方法,包括使表达HER3的细胞与根据第1至27段中任一项的抗原结合分子接触。

[1192] 41.一种减少表达HER3的细胞的数量或活性的方法,该方法包括使表达HER3的细胞与根据第1-27段中任一项的抗原结合分子接触。

[1193] 42.一种任选分离的体外复合物,其包含与HER3结合的根据段落1至27中任一项的抗原结合分子。

[1194] 43.一种方法,其包括使含有或怀疑含有HER3的样品与根据段落1至27中任一项的抗原结合分子接触,并检测抗原结合分子与HER3的复合物的形成。

[1195] 44.一种选择受试者或对受试者分层次以供HER3靶向药物治疗的方法,该方法包括体外使受试者的样品接触如第1至27段中任一项所述的抗原结合分子,并检测抗原结合分子与HER3形成的复合物。

[1196] 45.如第1至27段中任一项所述的抗原结合分子作为体外或体内诊断或预后剂的用途。

[1197] 46.如段落1至27中任一项所述的抗原结合分子在用于检测,定位或成像癌症的方法中的用途,任选地其中所述癌症选自:包含表达EGFR家族成员的细胞的癌症,包含细胞的癌症表达HER3的实体瘤、乳腺癌、乳腺恶性上皮癌、导管癌、胃癌、胃恶性上皮癌、胃腺癌、结直肠癌、结直肠恶性上皮癌、结直肠腺肿瘤、头颈癌、头颈鳞状细胞癌(SCCHN)、肺癌、肺恶性上皮癌、鳞状细胞肺恶性上皮癌、卵巢癌、卵巢恶性上皮癌、卵巢浆液性腺癌、肾癌、肾细胞恶性上皮癌、肾透明细胞癌、肾细胞腺癌、肾乳头状细胞癌、胰腺癌、胰脏腺癌、胰腺导管腺癌、宫颈癌、宫颈鳞状细胞癌、皮肤癌、黑素瘤、食道癌、食管腺癌、肝癌,肝细胞癌、胆管癌、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、甲状腺恶性上皮癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤和胸腺瘤。

[1198] 47.一种任选分离的抗原结合分子,其能够与HER3结合,其中所述抗原结合分子包括:

[1199] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH):

[1200] 具有SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1201] 具有SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1202] 具有SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1203] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL):

[1204] 具有SEQ ID NO:91所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1205] 具有SEQ ID NO:94所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1206] 具有SEQ ID NO:99所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1207] 48.根据第47段的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子包括:

[1208] (i)包含以下CDR的重链可变区(VH)：

[1209] 具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的HC-CDR1

[1210] 具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的HC-CDR2

[1211] 具有SEQ ID NO:48所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

[1212] (ii)包含以下CDR的轻链可变区(VL)：

[1213] 具有SEQ ID NO:88所示氨基酸序列的LC-CDR1

[1214] 具有SEQ ID NO:92所示氨基酸序列的LC-CDR2

[1215] 具有SEQ ID NO:95所示氨基酸序列的LC-CDR3。

[1216] 49.根据第47段或第48段所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子包括：

[1217] 包含氨基酸序列与SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列具有至少70％序列同一性的VH区;和

[1218] 包含氨基酸序列与SEQ ID NO:83所示的氨基酸序列具有至少70％序列同一性的VL区。

[1219] 50.一种任选分离的抗原结合分子,包括(i)根据第47至49段中任一项的抗原结合分子,和(ii)能够结合除HER3以外的抗原的抗原结合分子。

[1220] 51.一种嵌合抗原受体(CAR),其包含第47至50段中任一项的抗原结合分子。

[1221] 52.一种或多种任选分离的核酸,其编码根据第47至50段中任一项的抗原结合分子或根据第51段的CAR。

[1222] 53.一种表达载体或多种表达载体,其包含根据第52段的一种核酸或多种核酸。

[1223] 54.一种细胞,其包含根据第47至50段中任一项的抗原结合分子,根据第51段的CAR,根据第52段的一种核酸或多种核酸,或根据第29段的一种表达载体或多种表达载体到第53段。

[1224] 55.一种方法,包括在适合于从一种或多种核酸或一种或多种表达载体表达抗原结合分子或CAR的条件下,培养包含根据第52段的一种核酸或多种核酸,或根据第53段的一种表达载体或多种表达载体的细胞。

[1225] 56.一种组合物,其包含根据第47至50段中任一项的抗原结合分子,根据第51段的CAR,根据第52段的一种核酸或多种核酸,根据第53段的一种表达载体或多种表达载体,或第54段所述的细胞。

[1226] 57.根据第47到50段中任一项的抗原结合分子,根据第51段的CAR,根据第52段的一种或多种核酸,根据第53段的一种表达载体或多种表达载体,第54段所述的细胞,或第56段所述的组合物,用于医疗或预防方法。

[1227] 58.根据第47到50段中任一项的抗原结合分子,根据第51段的CAR,根据第52段的一种或多种核酸,根据第53段的一种表达载体或多种表达载体,第54段所述的细胞或第56段所述的组合物,用于治疗或预防癌症的方法。

[1228] 59.第47至50段中任一项的抗原结合分子,第51段中的CAR,第52段中的一种或多种核酸,第53段中的一种表达载体或多种表达载体,根据第54段的细胞或根据第56段的组合物的用途,用于制造用于治疗或预防癌症的方法的药物。

[1229] 60.一种治疗或预防癌症的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的根据第47至50段中任一项的抗原结合分子,根据第51段所述的CAR,第52段所述的一种核酸或多种

核酸，第53段所述的一种表达载体或多种表达载体，第54段的细胞或第56段的组合物。

[1230] 61.根据第57段或第58段使用的抗原结合分子、CAR、一种或多种核酸，一种表达载体或多种表达载体、细胞或组合物，根据第59段的用途或根据第60段的方法，其中所述方法还包括施用由EGFR家族成员介导的信号转导的抑制剂，任选地，其中由EGFR家族成员介导的信号转导的抑制剂是由HER2和/或EGFR介导的信号转导的抑制剂。

[1231] 62.如段落57至段落61中任一项的用途，用途或方法的抗原结合分子、CAR、核酸或多种核酸、表达载体或多种表达载体、细胞或组合物，其中所述癌症是选自：包含表达EGFR家族成员的细胞的癌症，包含表达HER3的细胞的癌症，实体瘤、乳腺癌、乳腺恶性上皮癌、导管癌、胃癌、胃恶性上皮癌、胃腺癌、结直肠癌、结直肠恶性上皮癌、结直肠腺肿瘤、头颈癌、头颈鳞状细胞癌(SCCHN)、肺癌、肺恶性上皮癌、鳞状细胞肺恶性上皮癌、卵巢癌、卵巢恶性上皮癌、卵巢浆液性腺癌、肾癌、肾细胞恶性上皮癌、肾透明细胞癌、肾细胞腺癌、肾乳头状细胞癌、胰腺癌、胰脏腺癌、胰腺导管腺癌、宫颈癌、宫颈鳞状细胞癌、皮肤癌、黑素瘤、食道癌、食管腺癌、肝癌，肝细胞癌、胆管癌、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、甲状腺恶性上皮癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤和胸腺瘤。

[1232] 63.一种抑制HER3介导的信号传导的方法，包括使表达HER3的细胞与根据第47至50段中任一项的抗原结合分子接触。

[1233] 64.一种减少表达HER3的细胞的数量或活性的方法，该方法包括使表达HER3的细胞与根据第47-50段中任一项的抗原结合分子接触。

[1234] 65.一种任选分离的体外复合物，其包含与HER3结合的根据段落47至50中任一项的抗原结合分子。

[1235] 66.一种方法，其包括使含有或怀疑含有HER3的样品与根据段落47至50中任一项的抗原结合分子接触，并检测抗原结合分子与HER3的复合物的形成。

[1236] 67.一种选择受试者或对受试者分层次以供HER3靶向药物治疗的方法，该方法包括体外使受试者的样品接触如第47至50段中任一项所述的抗原结合分子，并检测抗原结合分子与HER3形成的复合物。

[1237] 68.如第47至50段中任一项所述的抗原结合分子作为体外或体内诊断或预后剂的用途。

[1238] 69.如段落47至50中任一项所述的抗原结合分子在用于检测，定位或成像癌症的方法中的用途，任选地其中所述癌症选自：包含表达EGFR家族成员的细胞的癌症，包含细胞的癌症表达HER3的实体瘤、乳腺癌、乳腺恶性上皮癌、导管癌、胃癌、胃恶性上皮癌、胃腺癌、结直肠癌、结直肠恶性上皮癌、结直肠腺肿瘤、头颈癌、头颈鳞状细胞癌(SCCHN)、肺癌、肺恶性上皮癌、鳞状细胞肺恶性上皮癌、卵巢癌、卵巢恶性上皮癌、卵巢浆液性腺癌、肾癌、肾细胞恶性上皮癌、肾透明细胞癌、肾细胞腺癌、肾乳头状细胞癌、胰腺癌、胰脏腺癌、胰腺导管腺癌、宫颈癌、宫颈鳞状细胞癌、皮肤癌、黑素瘤、食道癌、食管腺癌、肝癌，肝细胞癌、胆管癌、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、甲状腺恶性上皮癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤和胸腺瘤。

[1239] ***

[1240] 本发明包括所描述诸方面和优选特征的组合，除非这种组合是明显不允许或明确避免的。

[1241] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,而不应解释为限制所描述的主题。。

[1242] 现在将参考附图,借助实施例示出本发明的诸方面和实施方式。其它方面和实施方式对于本领域技术人员是显而易见的。本文中提及的所有文件均通过引用纳入本文。

[1243] 除非上下文另有要求,否则在整个说明书,包括所附权利要求书中的词语"包括"以及诸如"包含"和"含有"等变体将理解为暗示包括所述整数或步骤或整数或步骤的组,但不排除任何其它整数或步骤或整数或步骤的组。

[1244] 必须注意的是,除非上下文另外明确指出,说明书和所附权利要求书中所使用的单数形式的"一个"、"一种"和"该"包括复数指示物。范围可以在本文中表示为从"约"一个特定值和/或到"约"另一特定值。当表达此类范围时,另一实施方式包括从一个特定值和/或至另一特定值。类似地,当利用先行词"约"将数值表示为近似值时,将理解该特定值形成另一实施方式。

[1245] 在本文公开了核酸序列的情况下,也明确考虑了其反向互补。

[1246] 本文描述的方法可以优选地在体外进行。术语"体外"旨在涵盖用培养的细胞进行的程序,而术语"体内"旨在涵盖使用/在完整的多细胞生物上的程序。

[1247] 附图简述

[1248] 现在将参考附图讨论说明本发明原理的实施方式和实验。

[1249] 图1A和1B.直方图显示通过流式细胞仪测定的抗HER3抗体对细胞的染色。直方图显示了(1A,1B)抗HER3抗体克隆10D1和(1B)抗HER3抗体克隆LJM716对HEK293细胞(不表达HER3),或HER3过表达的HEK293细胞(HEK293 HER3 O/E)的染色。

[1250] 图2A和2B.直方图显示通过流式细胞仪测定的抗HER3抗体对细胞的染色。直方图显示了(2A,2B)抗-HER3抗体克隆4-35-B2和(2B)抗-HER3抗体克隆LJM716对HEK293细胞(不表达HER3),或HER3过表达的HEK293细胞(HEK293 HER3 O/E)的染色。

[1251] 图3A和3B.直方图显示通过流式细胞仪测定的抗HER3抗体对细胞的染色。直方图显示了抗HER3抗体克隆4-35-B4(3A,3B)和抗HER3抗体克隆LJM716(3B)对HEK293细胞(不表达HER3),或HER3过表达的HEK293细胞(HEK293 HER3 O/E)的染色。

[1252] 图4.直方图显示通过流式细胞仪测定的抗HER3抗体对细胞的染色。直方图显示抗HER3抗体克隆10A6对HEK293细胞(不表达HER3)或HER3过表达的HEK293细胞(HEK293 HER3 O/E)的染色。

[1253] 图5A和5B.如图显示了抗-HER3抗体克隆10D1与(5A)人、小鼠、大鼠和食蟹猕猴HER3和(5B)人EGFR和人HER2结合的ELISA分析结果。EC_{50}值如图显示。

[1254] 图6A和6B.如图显示了抗-HER3抗体克隆4-35-B2与(6A)人、小鼠、大鼠和食蟹猕猴HER3以及(6B)人EGFR和人HER2结合的ELISA分析结果。

[1255] 图7A和7B.如图显示了抗-HER3抗体克隆4-35-B4与(7A)人HER3、人EGFR和人HER2以及(7B)人、小鼠、大鼠和食蟹猕猴HER3结合的ELISA分析结果。

[1256] 图8.代表性传感图显示了抗HER3抗体克隆10D1与人HER3结合的亲和力分析结果。显示了Kon、Koff和K_D。

[1257] 图9.代表性传感图显示了抗HER3抗体克隆4-35-B2与人HER3结合的亲和力分析结果。

[1258] 图10.代表性传感图显示了抗HER3抗体克隆4-35-B4与人HER3的结合亲和力的分

析结果。

[1259] 图11.如图显示了通过差示扫描荧光法分析抗HER3抗体克隆10D1的稳定性的结果。

[1260] 图12.如图显示了通过尺寸排阻色谱法分析重组表达的抗HER3抗体克隆10D1的结果。

[1261] 图13.如图显示通过SDS-PAGE和蛋白质印迹分析抗HER3抗体克隆10D1的表达结果。泳道:M1＝TaKaRa蛋白标记,货号3452;M2＝GenScript蛋白标记物,货号M00521;1＝还原条件;2＝非还原条件;P＝阳性对照:人IgG1,κ(Sigma货号I5154)。对于蛋白质印迹,使用的一抗是山羊抗人IgG-HRP(GenScript货号A00166)和山羊抗人κ-HRP(SouterhnBiotech货号2060-05)。

[1262] 图14A和14B。代表性传感图和表格显示了不同抗HER3抗体克隆之间与HER3竞争结合的竞争结果。

[1263] 图15.如图显示了通过ELISA确定的抗HER3抗体克隆10D1抑制HER3和HER2之间相互作用的分析结果。

[1264] 图16A和16B.表和直方图显示了不同癌细胞系的EGFR蛋白家族成员及其配体的基因和蛋白表达。

[1265] 图17.图像显示了抗HER3抗体克隆10D1处理对N87和FaDu细胞中HER3介导的信号传导的影响磷酸化蛋白质印迹分析结果。Un＝未处理;T＝用抗HER3抗体克隆10D1处理。

[1266] 图18.图像和图形显示使用磷酸蛋白抗体阵列分析试剂盒分析抗HER3抗体克隆10D1处理对FaDu细胞中HER3介导的信号传导的影响的分析结果。未处理＝未处理的FaDu细胞;已处理＝用抗HER3抗体克隆10D1处理过的FaDu细胞。

[1267] 图19A和19B.图像显示了在抗HER3抗体克隆10D1存在下孵育后,通过CCK8分析确定的所示细胞系相对于未处理对照条件(100％)的细胞融合百分比。(19A)显示从N87细胞获得的结果,而(19B)显示从FaDu细胞获得的结果。

[1268] 图20.该图显示了源自N87细胞系的小鼠胃癌模型中随时间推移的肿瘤体积分析结果。腹腔注射抗HER3抗体克隆10D1,每两周一次,每剂500μg,共10剂。对照治疗组接受等体积的PBS(载体)。

[1269] 图21.该图显示了源自N87细胞系的小鼠胃癌模型中随时间推移的肿瘤体积分析结果。以11mg/kg每周一次的剂量腹腔注射抗HER3抗体克隆4-35-B2,共4剂。对照治疗组接受等量的同种型对照抗体(同种型)。

[1270] 图22.该图显示了在SNU16细胞系衍生的小鼠胃癌模型中随时间推移的肿瘤体积分析结果。腹腔注射抗HER3抗体克隆9D1,每两周一次,每剂500μg,共10剂。对照治疗组接受等体积的PBS(媒介物)。

[1271] 图23.该图显示了在FaDu细胞系衍生的头颈部鳞状细胞癌小鼠模型中随时间推移的肿瘤体积分析结果。腹膜内注射抗HER3抗体克隆10D1,每周一次,每剂500μg,共4剂。对照治疗组接受等体积的PBS(载体)或相同剂量的同型对照抗体(同种型)。

[1272] 图24.该图显示了在FaDu细胞系衍生的头颈部鳞状细胞癌小鼠模型中随时间推移的肿瘤体积分析结果。腹腔注射抗HER3抗体克隆10D1,每两周一次,每剂500μg,共8剂。对照治疗组接受等体积的PBS(载体)。

[1273] 图25.该图显示了源自OvCAR8细胞系的小鼠卵巢癌模型中随时间推移的肿瘤体积分析结果。腹腔注射抗HER3抗体克隆9D1,每两周一次,每剂500μg,共10剂。对照治疗组接受等体积的PBS(媒介物)。

[1274] 图26.该图显示了来源于小鼠鳞状肺细胞癌模型的HCC-95细胞系随时间推移的肿瘤体积分析结果。腹腔注射抗HER3抗体克隆4D1,每两周一次,每剂500μg,共10剂。对照治疗组接受等体积的PBS(载体)。

[1275] 图27.该图显示了源自A549细胞系的小鼠肺腺癌模型中随时间推移的肿瘤体积分析结果。腹腔注射抗HER3抗体克隆10D1,每两周一次,每剂500μg,共10剂。对照治疗组接受等体积的PBS(载体)。

[1276] 图28.该图显示了源自A549细胞系的小鼠肺腺癌中随时间推移的肿瘤体积分析结果。腹腔注射抗HER3抗体克隆4-35-B2,每两周一次,每剂500μg,共10剂。对照治疗组接受等体积的PBS(载体)。

[1277] 图29.该图显示了源自ACHN细胞系的小鼠肾细胞癌模型中随时间推移的肿瘤体积分析结果。腹腔注射抗HER3抗体克隆7D1,每两周一次,每剂500μg,共10剂。对照治疗组接受等体积的PBS(载体)。

[1278] 图30.直方图显示通过流式细胞仪测定的抗HER3抗体克隆10D1_c89对细胞的染色。直方图显示HEK293细胞(不表达HER3)或HEK293 HER3过表达的细胞(HEK293 HER3 O/E)的染色。

[1279] 图31.直方图显示通过流式细胞仪测定的抗HER3抗体克隆10D1_c90对细胞的染色。直方图显示HEK293细胞(不表达HER3)或HEK293 HER3过表达的细胞(HEK293 HER3 O/E)的染色。

[1280] 图32.直方图显示通过流式细胞仪测定的抗HER3抗体克隆10D1_c91对细胞的染色。直方图显示HEK293细胞(不表达HER3)或HEK293 HER3过表达的细胞(HEK293 HER3 O/E)的染色。

[1281] 图33A和33B.如图显示抗-HER3抗体10D1变体克隆与人HER3结合的ELISA分析结果。(33A)显示抗HER3抗体克隆10D1(称为10D1P)、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78、10D1_11B(称为v11b78L)、10D1_c85、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c93、LJM716和hIgG(阴性对照)的结合。(33B)显示的数据与33A相同,但仅适用于克隆10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91和LJM716。

[1282] 图34A和34B.如图显示通过尺寸排阻色谱法分析重组表达的抗HER3抗体10D1变异克隆的结果。(34A)显示抗HER3抗体克隆10D1_c93、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78、10D1_11B(称为C78 v11b),10D1_c85、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91和10D1_c93的结果。(34B)显示的数据与33A相同,但仅适用于克隆10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91。

[1283] 图35A至35C.如图显示通过差示扫描荧光法分析抗HER3抗体10D1变体克隆的稳定性的结果。(35A)显示了抗HER3抗体克隆LJM716(也称为埃格曼图姆单抗)、10D1(称为10D1(亲代))、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77和10D1_c78的结果。(35B)显示了10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_11B(称为c78_V11B)、10D1_c85和10D1_c85o1的结果。(35C)显示了10D1_c90、10D1_c91和10D1_c93的结果。

[1284] 图36A至36M.代表性传感图显示了抗HER3抗体10D1变异克隆与人HER3的亲和力分析结果。显示了Kon、Koff和K_D。(36A)显示克隆10D1_c89的结果，(36B)显示克隆10D1_c90的结果，(36C)显示克隆10D1_c91的结果，(36D)显示克隆10D1_c11B的结果，(36E)显示克隆10D1_c85o2的结果，(36F)显示结果克隆10D1_c87的结果，(36G)显示克隆10D1_c93的结果，(36H)显示克隆10D1_c76的结果，(36I)显示克隆10D1_c77的结果，(36J)显示克隆10D1_c78的结果，(36K)显示克隆10D1_c75的结果，(36L)显示克隆10D1_c85的结果，而(36M)显示克隆10D1_c85o1的结果。

[1285] 图37.表格汇总了与安全性和可开发性有关的抗HER3抗体10D1变异克隆的特性。

[1286] 图38A和38B.在CH2区中包含GASDALIE和LCKC取代的Fc修饰的抗-HER3抗体克隆10D1，其生物层干涉法(38A)和热稳定性(38B)分析。(38A)BLI显示了代表性的传感图，显示了通过Fc修饰的抗HER3抗体克隆10D1与FcγRIIIa结合的亲和力的分析结果。显示了Kon、Koff和K_D。

[1287] 图39A和39B.代表性传感图显示了通过(39A)非Fc修饰的抗HER3抗体克隆10D1和(39B)Fc修饰的在CH2区中包含GASD取代的抗HER3抗体克隆10D1与FcγRIIIa结合的亲和力分析结果。显示了Kon、Koff和K_D。

[1288] 图40.该图显示了通过差示扫描荧光分析法分析抗HER3抗体克隆10D1GASD变体的稳定性的结果。

[1289] 图41A和41B.表显示了与沉默变体N297Q，同种型变体和市售抗体相比，抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和10D1F.FcB(GASDALIE-LCKC变体)对小鼠和人Fc受体的结合亲和力。ND＝由于低结合亲和力未确定K_D。

[1290] 图42A和42B.直方图显示通过流式细胞仪测定的抗HER3抗体对细胞的染色。直方图显示(42A)抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和(42B)抗HER3抗体克隆10D1和LJM-716对HEK293细胞(不表达HER3)或HEK293 HER3过表达的细胞(HEK293 HER3 O/E)的染色。

[1291] 图43.该图显示了抗-HER3抗体克隆10D1F.FcA与人EGFR(HER1)和人HER2结合的ELISA分析结果。显示了EC_{50}值。

[1292] 图44.直方图显示通过流式细胞仪测定的抗HER3和抗HER4抗体对细胞的染色。直方图显示抗HER3抗体克隆10D1F.FcA，抗HER3抗体LJM-716和MM-121以及市售抗HER4抗体对HEK293 HER4过表达细胞的染色。

[1293] 图45.该图显示了抗HER3抗体克隆10D1F.FcA与人、小鼠、大鼠和食蟹猕猴HER3结合的ELISA分析结果。显示了EC_{50}值。

[1294] 图46A和46B.代表性传感图显示了抗HER3抗体克隆(46A)10D1F.FcA和(46B)10D1F.FcB与人HER3结合的亲和力分析结果。显示了Kon、Koff和K_D。

[1295] 图47A和47B.该图显示了通过差示扫描荧光分析法分析抗-HER3抗体克隆(47A)10D1F.FcA和(47B)10D1F.FcB的稳定性的结果。

[1296] 图48A和48B.该图显示了通过尺寸排阻色谱法分析的抗HER3抗体(48A)10D1F.FcA和(48B)10D1F.FcB的克隆纯度结果。

[1297] 图49A和49B.代表性的传感图和表格显示了抗HER3抗体克隆10D1F.FcA与抗HER3抗体M-05-74和M-08-11之间的HER3结合竞争分析结果。

[1298] 图50.图和表格显示了在小鼠中抗HER3抗体克隆10D1的药代动力学分析结果。

[1299] 图51A至51F.图显示了抗HER3抗体克隆10D1处理对小鼠血细胞计数(51A)、电解质指数(51B)以及肝毒性、肾毒性和胰腺毒性指数(51C-51F)的影响。左柱代表媒介物对照,右柱代表10D1治疗。虚线表示查尔斯河(Charles River)基准范围的终点。肝毒性、肾毒性和胰腺毒性的指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、碱性磷酸酶(ALP)、葡萄糖(GLU)、钙(CAL)、总胆红素(BIL)、总蛋白(TPR)和白蛋白(ALB)。

[1300] 图52.图像和表格显示了通过ELISA确定的抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和抗体MM-121、LJM-716和罗氏(Roche)MO5抑制HER2和HER3之间相互作用的分析结果。

[1301] 图53.图像和表格显示了通过ELISA确定的抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和抗体MM-121和LJM716抑制EGFR和HER3之间相互作用的分析结果。

[1302] 图54.图形和表格显示了抗HER3抗体克隆10D1F.FcA(10D1F.A)、10D1F.FcB(10D1F.B)、10D1F-hIgG1(N297Q)和抗HER3抗体LJM-716和塞立单抗(MM-121),诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的分析结果。显示了EC_{50}值。

[1303] 图55A至55C.图像显示了通过磷酸化蛋白质印迹分析,抗HER3抗体处理对(55A)N87、(55B)FaDu和(55C)OvCar8细胞中HER3介导信号传导的影响结果。

[1304] 图56A和56B.图像和表格显示了在小鼠中抗HER3抗体克隆(56A)10D1F.FcA和(56B)10D1F.FcB的药代动力学分析结果。参数:最大浓度(C_{max}),T_{max},AUC(0-336小时),AUC(0-无穷大),半衰期($t_{1/2}$),间隙(CL),稳态下的分布体积(V_{ss})。

[1305] 图57A至57D.图像和表格显示了在大鼠中抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和10D1F.FcB在(57A)10mg/kg、(57B)25mg/kg、(57C)100mg/kg和(57D)250mg/kg时的药代动力学分析结果。参数:最大浓度(C_{max}),T_{max},AUC(0-336小时),AUC(0-无穷大),半衰期($t_{1/2}$),间隙(CL),稳态下的分布体积(V_{ss})。

[1306] 图58A至58F.如图显示抗HER3抗体克隆10D1F.FcA或10D1F.FcB在200ug(～10mg/kg)、500ug(～25mg/kg)、2mg(～100mg/kg)或5mg(～250mg/kg)时在(58A,58B)红细胞指数、(58C)白细胞指数、(58D)肝毒性、(58E)肾脏和胰腺指数以及(58F)电解质指数上的治疗效果。

[1307] 图59A至59D.如图显示,与(59A和59B)抗HER3抗体塞立单抗和LJM-716和(59C和59D)EGFR家族疗法西妥昔单抗、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗相比,使用抗HER3抗体克隆10D1F.FcA治疗对N87细胞(胃癌)、HCC95细胞(肺癌)、FaDu细胞(头颈癌)、SNU-16细胞(胃癌)、A549细胞(肺癌)、OvCar8细胞(卵巢癌)、ACHN细胞(肾脏癌)和HT29细胞(结肠直肠癌)的体外小鼠癌症模型中肿瘤抑制百分比的影响。

[1308] 图60.该图显示了在A549细胞系衍生的肺腺癌小鼠模型中,以指示浓度的抗体每两周一次治疗六周后,随时间推移的肿瘤体积分析结果(n＝6,载体对照n＝8)。沿x轴的三角形表示抗体施用。

[1309] 图61.该图显示了在FaDu细胞系衍生的头颈部鳞状细胞癌小鼠模型中,按指定浓度的抗体每周一次治疗六周后(n＝6),随时间推移分析肿瘤体积的结果。沿x轴的三角形表示抗体施用。

[1310] 图62.该图显示了在OvCAR8细胞系衍生的卵巢癌小鼠模型中,在以指定浓度的抗体每周一次治疗六周后(n＝6),随着时间的推移对肿瘤体积进行分析的结果。沿x轴的三角

形表示抗体施用。

[1311] 图63A至63D.箱形图显示了在10D1F.FcA、LJM-716或塞立单抗处理的癌细胞系的体外磷酸化分析中，基因组富集分析通路激活的结果。63A显示从N87细胞获得的结果，63B显示从A549细胞获得的结果，63C显示从OvCar8细胞获得的结果，而63D显示从FaDu细胞获得的结果。

[1312] 图64.图像显示在指定的时间点通过抗磷酸化蛋白质印迹分析，抗HER3抗体处理对A549细胞中HER3介导的信号传导的影响的结果。

[1313] 图65.该图显示了通过PathHunter帕妥珠单抗生物测定确定的10D1F.FcA或帕妥珠单抗抑制HER2:HER3相互作用的结果。显示了IC50(M)值。

[1314] 图66A至66C.直方图显示了(66A)BCPAP(66B)BHT101和(66C)SW1736细胞对EGFR、HER2和HER3表达的分析结果。1＝未染色的细胞，2＝同种型对照，3＝西妥昔单抗，4＝曲妥珠单抗，5＝10D1F.FcA。

[1315] 图67A至67C.图像显示了分析不同抗ErbB抗体体外抑制$BRAF^{V600E}$突变型甲状腺癌细胞系增殖的能力的结果。67A显示从BHT101细胞获得的结果，687显示从BCPAP细胞获得的结果，而67C显示从SW1736细胞获得的结果。

[1316] 图68A至68C.图像显示了10D1F.FcA单独使用或与维拉非尼(vemurafenib)联合使用，在体外抑制$BRAF^{V600E}$突变型甲状腺癌细胞系增殖能力的分析结果。68A显示从BHT101细胞获得的结果，68B显示从SW1736细胞获得的结果，而68C显示从BCPAP细胞获得的结果。

[1317] 图69A至69C.表格显示了在施用10mg/kg、25mg/kg、100mg/kg或250mg/kg的10D1F.FcA或等体积的PBS后，BALB/c小鼠的代表性血液学特征。69A显示分析红细胞的结果，69B显示分析白细胞的结果，69C显示分析肝、肾、胰腺功能以及电解质水平的相关结果。RBC＝红细胞，MVC＝平均红细胞体积，MCH＝平均红细胞血红蛋白，MCHC＝平均微粒血红蛋白浓度，WBC＝白细胞，ALB＝白蛋白，ALT＝丙氨酸氨基转移酶，ALP＝碱性磷酸酶，CREA＝肌酐，BUN＝血尿素氮，GLU＝胰高血糖素，AMY＝淀粉酶，NA＝钠，K＝钾，P＝磷，CA＝钙。

[1318] 图70A至70C.表格显示了在施用250mg/kg 10D1F.FcA或等体积的PBS后在指定时间点SD大鼠的代表性血液学特征。70A显示分析红细胞的结果，70B显示分析白细胞的结果，70C显示分析肝、肾、胰腺功能以及电解质水平的相关结果。RBC＝红细胞，MVC＝平均红细胞体积，MCH＝平均红细胞血红蛋白，MCHC＝平均微粒血红蛋白浓度，WBC＝白细胞，ALB＝白蛋白，ALP＝碱性磷酸酶，CREA＝肌酐，BUN＝血尿素氮，GLU＝胰高血糖素，AMY＝淀粉酶，NA＝钠，K＝钾，P＝磷，CA＝钙。

[1319] 图71.图像显示通过磷酸化蛋白质印迹测定，10D1F.FcA处理对FaDu或OvCar8细胞来源的肿瘤细胞中HER3介导的体内信号传导的影响的分析结果。

[1320] 图72.箱式图显示了指定细胞系对不同抗ErbB抗体内化的分析结果。

[1321] 图73A和73B.直方图和表格显示了通过流式细胞仪测定的在不同时间点指定的细胞系对10D1F.FcA或曲妥珠单抗内化的分析结果。73B显示了中值荧光强度和从73A中显示的直方图确定的PE阳性细胞的百分比。

[1322] 图74.该图显示了用指示浓度的所示抗ErbB抗体每两周一次治疗六周(n＝6)后，在N87细胞系衍生的胃癌小鼠模型中随时间推移的肿瘤体积分析结果。沿x轴的三角形表示抗体施用。

[1323] 图75A和75B.图片显示使用10D1F.FcA对恶性和正常人体组织进行的免疫组织化学染色。75A和75B显示不同组织的染色。

[1324] 图76.图像显示在指定的放大倍数下显示10D1F或兔多抗HER3抗体对A549肿瘤异种移植物切片的免疫组织化学染色。显示了仅次要的对照染色。

[1325] 图77A和77B.条形图显示以25mg/kg给小鼠腹腔注射后,抗体血清浓度达到Cmax时,所示抗ErbB抗体抑制所示癌细胞系体外增殖的能力的分析结果。77A和77B显示了使用不同细胞系获得的结果。

[1326] 图78A至78F.代表性的传感器图显示了抗HER3抗体10D1F.A(78A,78B)、MM-121(78C,78D)和LJM-716(78E,78F),在不存在人NRG1的情况下(78A,78C,78E),以及在人NRG1存在下(78B,78D,78F)与人HER3结合的亲和力分析结果。显示了Kon、Koff和K_D。

[1327] 图79.图像显示了在用25mg/kg的10D1F或同种型匹配的对照抗体(每个治疗组n=10)进行每两周一次的治疗后,包含CLU-NRG1融合的患者来源的卵巢癌异种移植模型中肿瘤体积随时间的分析结果。沿x轴的三角形表示抗体施用。

实施例

[1328] 在以下实施例中,发明人描述了靶向HER3分子中特定感兴趣区域的新型抗HER3抗体克隆的产生,以及这些抗原结合分子的生物物理和功能特征以及治疗评价。

[1329] 实施例1:HER3靶标设计和抗HER3抗体杂交瘤的生产

[1330] 发明人在人HER3的细胞外区域(SEQ ID NO:9)中选择了两个区域用于生产结合HER3的单克隆抗体。

[1331] 1.1杂交瘤的产生

[1332] 从InVivos(新加坡)获得大约6周龄的雌性BALB/c小鼠。将动物在无特定病原体的条件下圈养,并按照机构动物护理和使用委员会(IACUC)指南进行培养。

[1333] 为了产生杂交瘤,用抗原肽、重组靶蛋白或表达靶蛋白的细胞的专有混合物免疫小鼠。

[1334] 在收获脾脏进行融合之前,小鼠通过抗原混合物进行连续三天或仅一天的加强免疫。在最后一次加强免疫后24小时,按照制造商的说明(干细胞技术,加拿大),使用ClonaCell-HY杂交瘤克隆试剂盒分离总脾细胞,并用PEG与骨髓瘤细胞系P3X63.Ag8.653(ATCC,美国)融合。

[1335] 在ClonaCell-HY培养基C(干细胞技术,加拿大),5%CO_2培养箱中,37℃过夜培养融合细胞。次日,于10ml的ClonaCell-HY培养基C中离心并重悬融合细胞,然后与90ml含HAT成分的基于半固体甲基纤维素的ClonaCell-HY培养基D(干细胞技术,加拿大)轻轻混合,将杂交瘤筛选和克隆结合为一个步骤。

[1336] 然后将融合的细胞接种到96孔板中,在5%CO_2培养箱中,37℃下生长。7-10天后,分离出单个杂交瘤克隆,并通过酶联免疫吸附测定(ELISA)和荧光激活细胞分选(FAC)筛选上清液,从而选择产生抗体的杂交瘤。

[1337] 1.2抗体可变区扩增和测序

[1338] 按照制造商的实验步骤,使用TRIzol试剂(生命技术有限公司,美国)从杂交瘤细胞中提取总RNA。按照制造商的说明,使用SMARTer RACE 5'/3'试剂盒(Clontech™,美国)合

成双链cDNA。简而言之，使用5'-RACE CDS引物(试剂盒中提供)将1μg总RNA用于生成全长cDNA，然后按照制造商的说明将5'衔接子(SMARTer II A引物)掺入每个cDNA中。cDNA合成反应包括：5X第一链缓冲液，DTT(20mM)，dNTP Mix(10mM)，RNase抑制剂(40U/μl)和SMARTScribe逆转录酶(100U/μl)。

[1339] 使用SeqAmp DNA聚合酶(Clontech™，美国)扩增race备用的cDNA。扩增反应包含SeqAmp DNA聚合酶，2X Seq AMP缓冲液，5'SMARTer Race试剂盒中提供的5'通用引物(与衔接子序列互补)，以及与相应的重链或轻链恒定区引物退火的3'引物。根据下述先前报道的引物混合物设计5'恒定区：Krebber等，免疫方法杂志1997;201:35-55，Wang等，免疫方法杂志2000,233;167-177或Tiller等，免疫方法杂志2009;350:183-193。使用以下加热方法：94℃的变性前循环1分钟；94℃，30s，55℃，30s和72℃，45s，35个循环；终延伸，72℃，3分钟。

[1340] 使用CloneJET PCR克隆试剂盒(赛默飞科技，美国)将所得的大约550bp的VH和VL PCR产物克隆到pJET1.2/钝载体中，用于转化高感受态的大肠杆菌DH5α。使用Miniprep试剂盒(Qiagene，德国)从所得的转化体中制备质粒DNA，并进行测序。DNA测序由AITbiotech进行。使用国际IMGT(免疫遗传学，ImMunoGeneTics)信息系统(LeFranc等，核酸研究(2015)43(数据库专辑)：D413-22)来分析这些测序数据，以表征各个CDR和框架序列。通过SignalP鉴定VH和VL的5'端的信号肽(v 4.1;Nielsen，刊于Kihara，D(编)："蛋白质功能预测"(Protein Function Prediction)(《分子生物学方法》(Methods in Molecular Biology)1611卷)59-73，Springer 2017)。

[1341] 选择了四个单克隆抗HER3抗体克隆进行进一步开发：10D1、10A6、4-35-B2和4-35-B4。

[1342] 计算机设计了10D1的人源化版本，通过将互补决定区(CDR)移植到包含人抗体框架区的VH和VL中，并通过酵母展示方法进一步优化了抗原结合。

[1343] 为了进行酵母展示，通过聚合酶链反应(PCR)将人源化序列转换为单链片段可变(scFv)形式，并用作模板通过随机诱变生成突变体文库。然后将突变的PCR文库与线性化的pCTcon2载体一起电穿孔到酵母中，生成酵母文库。文库用人HER3抗原染色，并挑选最佳的结合物。经过4-5轮分选后，对单个酵母克隆进行测序，鉴定出独特的抗体序列。

[1344]

抗体克隆	VH/VL序列	
10A6	VH = SEQ ID NO：157	
	VL = SEQ ID NO：164	
10D1	VH = SEQ ID NO：24	
	VL = SEQ ID NO：74	
10D1_c75	VH = SEQ ID NO：25	
	VL = SEQ ID NO：75	
10D1_c76	VH = SEQ ID NO：26	

[1345]

	VL = SEQ ID NO：76	
10D1_c77	VH = SEQ ID NO：27	
	VL = SEQ ID NO：77	
10D1_c78v1	VH = SEQ ID NO：28	
	VL = SEQ ID NO：78	
10D1_c78v2	VH = SEQ ID NO：29	
	VL = SEQ ID NO：78	
10D1_11B	VH = SEQ ID NO：30	
	VL = SEQ ID NO：78	
10D1_c85v1	VH = SEQ ID NO：31	
	VL = SEQ ID NO：79	
10D1_c85v2	VH = SEQ ID NO：32	
	VL = SEQ ID NO：79	
10D1_c85o1	VH = SEQ ID NO：33	
	VL = SEQ ID NO：80	
10D1_c85o2	VH = SEQ ID NO：34	
	VL = SEQ ID NO：81	
10D1_c87	VH = SEQ ID NO：35	
	VL = SEQ ID NO：82	
10D1_c89	VH = SEQ ID NO：36	
	VL = SEQ ID NO：83	
10D1_c90	VH = SEQ ID NO：37	
	VL = SEQ ID NO：84	
10D1_c91	VH = SEQ ID NO：38	
	VL = SEQ ID NO：85	
10D1_c92	VH = SEQ ID NO：39	
	VL = SEQ ID NO：86	
10D1_c93	VH = SEQ ID NO：40	
	VL = SEQ ID NO：87	
4-35-B2	VH = SEQ ID NO：127	
	VL = SEQ ID NO：135	

[1346]

4-35-B4	VH = SEQ ID NO：143	
	VL = SEQ ID NO：150	

[1347] 实施例2:抗体生产与纯化

[1348] 2.1将VH和VL克隆到表达载体中:

[1349] 将编码抗-HER3抗体克隆的重链和轻链可变区的DNA序列亚克隆到pmAbDZ_IgG1_CH和pmAbDZ_IgG1_CL(英基公司,美国)真核表达载体中,以构建人-鼠嵌合抗体。

[1350] 或者,将编码抗-HER3抗体克隆的重链和轻链可变区的DNA序列亚克隆到pFUSE-CHIg-hG1和pFUSE2ss-CLIg-hk(美国,英基公司)真核表达载体中,以构建人-鼠嵌合抗体。由pFUSE-CHIg-hG1编码的人IgG1恒定区在CH3区中相对于人IgG1恒定区(IGHG1;UniProt:P01857-1,v1;SEQ ID NO:176)包括D356E、L358M取代(根据欧盟编号所编号的位置)。pFUSE2ss-CLIg-hk编码人IgG1轻链κ恒定区(IGCK;UniProt:P01834-1,v2)。

[1351] 按照制造商的实验方法,使用SeqAmp酶(Clontech™,美国)从克隆载体中扩增出可变区以及信号肽。使用与VH或VL中的适当区域有15-20bp重叠的正向和反向引物,并在5'端加上6bp作为限制位点。用制造商推荐的限制酶消化DNA插入片段和载体,以确保不引入移码,并使用T4连接酶(赛默飞科技,美国)将其插入各自的质粒中。以DNA插入片段与载体的摩尔比为3:1用于连接。

[1352] 2.2在哺乳动物细胞中表达抗体

[1353] 按照制造商的说明,使用1)Expi293瞬时表达系统试剂盒(生命技术公司,美国),或2)HEK293-6E瞬时表达系统(CNRC-NRC,加拿大)来表达抗体。

[1354] 1)Expi293瞬态表达系统:

[1355] 细胞系维持:

[1356] HEK293F细胞(Expi293F)获自生命技术公司(美国)。37℃下,在补充了50IU/ml青霉素和50μg/ml链霉素(吉可公司,美国)的无血清、无蛋白、化学成分确定的培养基(Expi293表达培养基,赛默飞世尔公司,美国)中,在带有振荡平台的8%CO_2和80%加湿培养箱中培养细胞。

[1357] 转染:

[1358] 按照制造商的方案,利用ExpiFectamine 293试剂盒(吉可公司,美国),用表达质粒转染Expi293F细胞。简而言之,在转染前1天,通过离心培养物对维持的细胞进行培养基交换以去除抗生素,将细胞沉淀重悬在没有抗生素的新鲜培养基中。转染当天,每次转染将2.5×10^6/ml的活细胞接种在摇瓶中。室温下,在减血清培养基Opti-MEM(吉可公司,美国)中形成DNA-ExpiFectamine复合物,25分钟,然后添加入细胞。在转染后16-18小时,将增强子加入转染的细胞中。在转染后第4天将等量的培养基加到转染物中以防止细胞聚集。在第7天通过4000×g离心15分钟收获转染物,并通过0.22μm无菌过滤器过滤。

[1359] 2)HEK293-6E瞬时表达系统

[1360] 细胞系维持:

[1361] HEK293-6E细胞来自加拿大国家研究委员会。37℃下,在补充了0.1%Kolliphor-P188和4mM L-谷氨酰胺(吉可公司,美国)和25μg/ml G-418的无血清、无蛋白、化学成分确定的Freestyle F17培养基(英杰公司,美国)中,在带有振荡平台的5%CO2和80%加湿培养

箱中培养细胞。

[1362] 转染：

[1363] 根据其制造商的方案，使用PEIproTM(美国，Polyplus)用表达质粒转染HEK293-6E细胞。简而言之，在转染前1天，通过离心对维持的细胞进行培养基交换以去除抗生素，将细胞沉淀重悬在没有抗生素的新鲜培养基中。转染当天，每次转染均需将1.5-2×10^6细胞/ml活细胞接种在摇瓶中。将DNA和PEIproTM以1:1的比例混合，然后在室温下，复合物在F17培养基中形成，5分钟，然后添加入细胞。在转染后24-48小时，将0.5％(w/v)的胰蛋白N1加入转染物。在第6-7天通过4000×g离心15分钟收获转染物，并通过0.22μm无菌过滤器过滤上清液。

[1364] 利用编码以下多肽组合的载体转染细胞：

[1365]

抗原结合分子	多肽	抗体
[1]	10D1 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:216) + 10D1 VL-Cκ (SEQ ID NO:217)	抗HER3克隆10D1 IgG1
[2]	10A6 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:222) + 10A6 VL-Cκ (SEQ ID NO:223)	抗HER3克隆10A6 IgG1
[3]	4-35-B2 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:218)	抗HER3克隆4-35-B2 IgG1

[1366]

	+ 4-35-B2 VL-Cκ (SEQ ID NO:219)	
[4]	4-35-B4 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:220) + 4-35-B4 VL-Cκ (SEQ ID NO:221)	抗 HER3 克隆 4-35-B4 IgG1
[5]	10D1_c75 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:187) + 10D1_c75 VL-Cκ (SEQ ID NO:188)	抗 HER3 克隆 10D1_C75 IgG1
[6]	10D1_c76 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:189) + 10D1_c76 VL-Cκ (SEQ ID NO:190)	抗 HER3 克隆 10D1_C76 IgG1
[7]	10D1_c77 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:191) + 10D1_c77 VL-Cκ (SEQ ID NO:192)	抗 HER3 克隆 10D1_C77 IgG1
[8]	10D1_c78v1 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:193) + 10D1_c78v1 VL-Cκ (SEQ ID NO:195)	抗 HER3 克隆 10D1_C78V1 IgG1
[9]	10D1_c78v1 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:194) + 10D1_c78v2 VL-Cκ (SEQ ID NO:195)	抗 HER3 克隆 10D1_C78V2 IgG1
[10]	10D1_11B VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:196) + 10D1_11B VL-Cκ (SEQ ID NO:195)	抗 HER3 克隆 10D1_11B IgG1
[11]	10D1_c85v1 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:197)	抗 HER3 克隆 10D1_C85V1 IgG1

[1367]

	+ 10D1_c85v1 VL-Cκ (SEQ ID NO:199)	
[12]	10D1_c85v2 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:198) + 10D1_c85v2 VL-Cκ (SEQ ID NO:199)	抗 HER3 克隆 10D1_C85V2 IgG1
[13]	10D1_c85o1 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:200) + 10D1_c85o1 VL-Cκ (SEQ ID NO:201)	抗 HER3 克隆 10D1_C85O1 IgG1
[14]	10D1_c85o2 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:202) + 10D1_c85o2 VL-Cκ (SEQ ID NO:203)	抗 HER3 克隆 10D1_C85O2 IgG1
[15]	10D1_c87 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:204) + 10D1_c87 VL-Cκ (SEQ ID NO:205)	抗 HER3 克隆 10D1_C87 IgG1
[16]	10D1_c89 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:206) + 10D1_c89 VL-Cκ (SEQ ID NO:207)	抗 HER3 克隆 10D1_C89 IgG1
[17]	10D1_c90 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:208) + 10D1_c90 VL-Cκ (SEQ ID NO:209)	抗 HER3 克隆 10D1_C90 IgG1
[18]	10D1_c91 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:210) + 10D1_c91 VL-Cκ (SEQ ID NO:211)	抗 HER3 克隆 10D1_C91 IgG1
[19]	10D1_c92 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:212)	抗 HER3 克隆 10D1_C92 IgG1

[1368]

	+ 10D1_c92 VL-Cκ (SEQ ID NO:213)	
[20]	10D1_c93 VH-CH1-CH2-CH3 (SEQ ID NO:214) + 10D1_c93 VL-Cκ (SEQ ID NO:215)	抗 HER3 克隆 10D1_C93 IgG1

[1369] 2.3抗体纯化

[1370] 亲和纯化、缓冲液交换和储存：

[1371] 使用液相色谱系统AKTA Start(GE保健公司,英国)纯化由转染细胞分泌到培养上清液中的抗体。具体而言,将上清液以5ml/min的结合速率加载到HiTrap G蛋白色谱柱(GE保健公司,英国)上,然后用10柱体积的洗涤缓冲液(20mM磷酸钠,pH 7.0)洗涤。用洗脱缓冲液(0.1M甘氨酸,pH 2.7)洗脱结合的单克隆抗体,并将洗脱液分馏至收集管中,该管中装有适量的中和缓冲液(1M Tris,pH 9)。使用30K MWCO蛋白浓缩器(赛默飞世尔公司,美国)或3.5K MWCO透析盒(赛默飞世尔公司,美国)将含有纯化mAb的中和洗脱缓冲液交换为PBS。通过0.22μm过滤器对单克隆抗体进行灭菌,将其等分并在-80℃速冻保存。

[1372] 2.4抗体纯度分析

[1373] 尺寸排阻色谱(SEC)：

[1374] 在AKTA Explorer液相色谱系统(GE保健公司,英国)上使用Superdex 20010/30GL色谱柱(GE保健公司,英国),在PBS电泳缓冲液中,通过尺寸排阻色谱法(SEC)分析抗体纯度。在室温下,以0.75ml/min的流速,将溶于pH 7.2的500μlPBS中的150μg抗体注入色谱柱。蛋白根据分子量进行洗脱。

[1375] 抗HER3抗体克隆10D1(实施例2.2的[1])的结果如图12所示。

[1376] 从不同的10D1变体克隆获得的结果如图34所示。

[1377] 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)；

[1378] 还根据标准方法,在还原和非还原条件下通过SDS-PAGE分析抗体纯度。简而言之,使用Mini-Protean电泳系统(Bio-Rad,美国),使用4％-20％TGX蛋白凝胶(美国,Bio-Rad)来解析蛋白。对于非还原条件,通过将蛋白样品与2x Laemmli样品缓冲液(伯乐公司,美国)混合,并在上样至凝胶之前于95℃煮沸5-10分钟使其变性。对于还原条件,使用含有5％β-巯基乙醇(βME)或40mM DTT(二硫苏糖醇)的2x样品缓冲液。在SDS电泳缓冲液(25mM Tris,192mM甘氨酸,1％SDS,pH 8.3)中,在150V的恒定电压下电泳1h。

[1379] 免疫印迹

[1380] 如上所述,通过SDS-PAGE分馏蛋白质样品(30μg),并转移到硝酸纤维素膜上。然后将膜封闭,4℃下用抗体作免疫印迹过夜。在PBS-Tween中洗涤3次后,然后将膜与辣根过氧化物酶(HRP)缀合的二抗在室温下孵育1小时。通过化学发光的Pierce ECL底物Western印迹检测系统(美国赛默飞科技)和放射自显影胶片(柯达XAR胶片)对结果进行可视化。

[1381] 用于检测的一抗是山羊抗人IgG-HRP(GenScript Cat No.A00166)和山羊抗人kappa-HRP(SouterhnBiotech Cat No.2060-05)。

[1382] 抗HER3抗体克隆10D1(实施例2.2的[1])的结果如图13所示。10D1易于在高浓度下

表达、纯化和加工。

[1383] 实施例3:生物物理表征

[1384] 3.1通过流式细胞术分析细胞表面抗原结合

[1385] 4℃下,将野生型HEK293细胞(不表达高水平的HER3)和编码人HER3的载体转染的HEK293细胞(即HEK293 HER 0/E细胞)与20μg/ml抗-HER3抗体或同种型对照抗体孵育1.5小时。分析中包括抗HER3抗体克隆LJM716(例如Garner等,癌症研究(2013)73:6024-6035中所述)作为阳性对照。

[1386] 2-8℃下,将细胞用FACS缓冲液(含5mM EDTA和0.5%BSA的PBS)洗涤三次,并重悬于FITC偶联的抗FC抗体(英杰公司,美国)中,40分钟。再次洗涤细胞,并重悬于200μLFACS流式缓冲液(含5mM EDTA的PBS)中,使用MACSQuant 10(美天旎生物技术公司,德国)进行流式细胞术分析。采集后,使用Flowlogic软件分析所有原始数据。使用正向和侧面散射曲线对细胞进行门控,确定天然细胞和过表达细胞群体中阳性细胞的百分比。

[1387] 结果如图1至图4和图30至图32所示。显示抗HER3抗体与人HER3有很高的特异性结合。已显示10D1和LJM716与表达人HER3的细胞结合的程度相似。

[1388] 3.2用于确定抗体特异性和交叉反应性的ELISA实验

[1389] ELISA用于确定抗体的结合特异性。分析了抗体与人HER3多肽以及HER3各自的小鼠、大鼠和猴子同源物的结合情况(Sino生物股份有限公司,中国)。还分析了抗体结合人EGFR和人HER2的能力(Sino生物股份有限公司,中国)。

[1390] 根据标准方案进行ELISA。简而言之,用磷酸盐缓冲液(PBS)配制的0.1μg/ml的目标多肽包被96孔板(农克公司,丹麦),在4℃下孵育16小时。在室温下用含1%BSA的Tris缓冲盐水(TBS)封闭1小时后,将抗HER3抗体进行系列稀释,最高浓度为10μg/ml,并添加到平板中。在室温下孵育1小时后,用含有0.05%吐温20的TBS(TBS-T)洗涤平板3次,然后与HRP偶联的抗His抗体(生命科技有限公司,美国)在室温下孵育1h。洗涤后,用比色检测底物3,3',5,5'-四甲基联苯胺(Turbo-TMB;皮尔斯公司,美国)显影平板10分钟。用2M H_2SO_4终止反应,在450nM下测定OD。

[1391] ELISA的结果如图5至图7和图33所示。

[1392] 结果表明即使在高浓度抗体下,抗HER3抗体克隆10D1也不与人HER2或人EGFR结合(图5A)。还发现抗-HER3抗体克隆10D1与小鼠HER3、大鼠HER3和食蟹猕猴HER3表现出显著的交叉反应性(图5B)。

[1393] 结果表明抗HER3抗体克隆4-35-B2与人HER2和人EGFR结合(图6A)。抗-HER3抗体克隆4-35-B2也显示出与小鼠HER3、大鼠HER3和食蟹猕猴HER3的显著的交叉反应(图6B)。

[1394] 结果表明抗HER3抗体克隆4-35-B4结合人HER2和人EGFR(图7A)。抗HER3抗体克隆4-35-B4也显示出与小鼠HER3、大鼠HER3和食蟹猕猴HER3的显著交叉反应(图7B)。

[1395] 所有10D1变体均被证明与人HER3结合(图33A和33B)。

[1396] 3.3使用Octet QK384系统进行整体亲和力研究

[1397] 分析了IgG1形式的抗HER3抗体克隆与人HER3的结合亲和力。

[1398] 使用Octet QK384系统(佛特生物公司)进行了生物层干涉(BLI)实验。使用抗人IgG捕获(AHC)八隅体传感器探针(颇尔佛特生物公司,美国)捕获抗HER3抗体(25nM)。所有测量均在25℃下以1000rpm的转速进行。通过将不同浓度的带His标签的人HER3抗原负载

120s,然后通过将生物传感器转移到含有孔的测定缓冲液中,进行120s的解离,来进行抗原结合的动力学测量。传感图参考缓冲液效果,然后使用Octet QK384用户软件(颇尔佛特生物公司,美国)进行拟合。使用一个位点结合模型对动力学响应进行整体拟合,以获得结合值(K_{on})、解离率(K_{off})速率常数和平衡解离常数(K_D)。只有能够可靠地被软件(R^2>0.90)拟合的曲线才被纳入分析。

[1399] 图8显示了用于分析克隆10D1的代表性传感图。发现克隆10D1结合人HER3的亲和力K_D=9.58nM。

[1400] 人源化/优化的10D1变体以非常高的亲和力结合人HER3。代表性的传感图在图36A至36M中示出。

[1401] 10D1克隆变体确定的亲和力如下所示:

[1402]

抗体克隆	亲和力(K_D)
10D1_c89	72.6pM
10D1_c90	<1pM
10D1_c91	176pM
10D1_11B	0.41nM
10D1_c85o	17.3nM
10D1_c87	<1pM
10D1_c93	<1pM
10D1_c76	<1pM
10D1_c77	1.93nM
10D1_c78	<1pM
10D1_c75	<1pM
10D1_c85	7.58nM
10D1_c85o1	18.2nM

[1403] 结果发现克隆4-35-B2以K_D=80.9nM的亲和力与人HER3结合(图9),克隆4-35-B4以K_D=50.3nM的亲和力与人HER3结合(图10)。

[1404] 3.4通过差示扫描荧光法分析热稳定性

[1405] 简而言之,在25μLPBS中制备三份0.2mg/mL的抗体和宝石橙染料(赛默飞世尔)的反应混合物,转移到微安光学96孔板(赛默飞世尔)的反应孔中,并用微安光学胶膜(赛默飞世尔)密封。在7500快速实时PCR系统(应用生物系统公司)中运行熔解曲线,选择TAMRA作为报告基因,ROX作为参比荧光。热曲线包括在25℃下2分钟的初始步骤和在99℃下2分钟的最终步骤,其升温速率为1.2%。将原始数据的一阶导数绘制为温度的函数,以获得导数熔解曲线。从导数曲线的峰中提取抗体的解链温度(Tm)。

[1406] 通过差示扫描荧光法分析抗体克隆10D1的热稳定性获得原始数据的一阶导数如图11所示。分析了抗体的三种不同样品。测定的Tm为70.3℃。

[1407] 还对10D1变体克隆和LJM716进行了分析。原始数据的一阶导数和确定的Tm如图35A至35C所示。

[1408] 3.5抗HER3抗体10D1表位分析

[1409] 分析抗HER3抗体10D1,以确定其是否与抗HER3抗体MM-121和/或LJM-716竞争结合

HER3。MM-121的表位已定位到HER3的结构域I中;它阻断了NRG配体结合位点。LJM-716的表位已定位到结构域II和IV中分布的构象表位,并且将HER3锁定在非活性构象中。

[1410] 使用Octet QK384系统(佛特生物公司)进行生物层干涉(BLI)实验。使用抗五HIS(HIS1K)涂层的生物传感器探头(佛特生物公司,美国)捕获带有His标记的人HER3(75nM;300s)。检测与饱和抗体的结合情况(400nm;600s),然后进行解离步骤(120s),接着检测与竞争抗体结合情况(300nM;300s),然后进行解离步骤(120s)。将MM-121抗体的可变区克隆到具有人IgG2和Igκ Fc骨架的PDZ载体中。将LJM-716抗体的可变区克隆到具有人IgG1和Igκ Fc骨架的PDZ载体中。

[1411] 分析结果示于图14A和14B。发现抗HER3抗体不与MM-121和/或LJM-716竞争结合HER3。

[1412] 发现和MM-121和/或LJM-716相比,10D1结合HER3的一个独特且在拓扑上相距遥远的表位。

[1413] 使用重叠的15个氨基酸定位10D1的表位,以覆盖整个HER3细胞外结构域。每个独特的15个残基通过GS接头在C和N端延伸,并与384孔板中的独特孔偶联,然后在0.1、1、10和100ug/ml的10D1抗体中于4℃孵育16小时。洗涤板,然后在20℃下与POD缀合的山羊抗人IgG孵育1小时。最后,将POD底物溶液添加到孔中20分钟。在结合之前,通过在425nm处使用LI-COR Odyssey成像系统测量化学发光来评估,然后使用PepSlide分析软件包进行定量和分析。实验进行两次。

[1414] 发现10D1表位不是直接在位于结构域II的HER3二聚化臂的β-发夹结构上,而是在β-发夹的N-末端的二聚化界面处。

[1415] 测定到与10D1和10D1衍生克隆结合的HER3位点对应结合于人HER3的氨基酸序列的218至235位(例如,如SEQ ID NO:1所示);HER3此区域的氨基酸序列示于SEQ ID NO:229。在该区域内,鉴定了两个共有结合位点基序,并示于SEQ ID NO:230和231中。

[1416] 结合到HER3的该位置,起到阻碍HER家族异二聚化和随后的下游信号传导途径的作用(参见实施例4)。结合不依赖于配体(NRG)。在开放和封闭的HER3构象中,10D1结合位点都是溶剂可及的,在HER3和其他HER家族成员之间不保守,并且在人、小鼠、大鼠和猴子HER3直系同源物中是100%保守的。

[1417] 实施例4:功能表征

[1418] 4.1抑制HER2和HER3的二聚化

[1419] 分析了抗HER3抗体抑制HER3和HER2异源二聚化的能力。

[1420] 简而言之,4℃下,用PBS中的0.1μg/ml His标签的HER2蛋白包被96孔板(农克公司,丹麦)16h。在室温下用1%BSA的PBS封闭1小时后,在存在不同浓度的抗HER3抗体克隆10D1的情况下添加重组生物素化的人HER3蛋白,并将板在室温下孵育1小时。随后将板洗涤3次,然后在室温下与缀合有HRP的二抗孵育1小时。洗涤后,用比色检测底物3,3',5,5'-四甲基联苯胺(Turbo-TMB;皮尔斯公司,美国)显影平板10分钟。用2M H_2SO_4终止反应,在450nM下测定OD。

[1421] 结果如图15所示。发现抗HER3抗体克隆10D1以剂量依赖性方式抑制HER2和HER3之间的相互作用。

[1422] 在进一步的实验中,分析了HER2:HER3二聚化的抑制作用。

[1423] 在进一步的实验中，根据制造商的说明书，使用PathHunter帕妥珠单抗生物测定试剂盒(DiscoverX)评估了HER2:HER3二聚化的抑制作用。

[1424] 简而言之，使用1ml预热的CP5培养基融化HER2和HER3过表达的U2OS细胞，每孔接种5,000个细胞，并在5％CO_2气氛中于37℃培养4小时。然后从25μg/ml开始，用10D1F.FcA或帕妥珠单抗的8点系列稀释液处理细胞。

[1425] 温育4小时后，将30ng/ml的调节蛋白-β2添加到每个孔中，并将细胞再温育16小时。将10μLPathHunter生物测定检测试剂1添加到孔中，并在黑暗中于室温孵育15分钟。随后加入40μLPathHunter生物测定检测试剂2，并在黑暗中于室温下孵育60分钟。然后通过Synergy4 Biotek在1秒后读取板。

[1426] 结果如图65所示。发现10D1F.FcA比帕妥珠单抗具有更高的抑制HER2:HER3二聚作用的能力，如其较低的IC50所反映的。

[1427] 4.2鉴定癌细胞系以进行分析

[1428] 发明人表征了癌细胞系中EGFR蛋白家族成员的表达，以鉴定合适的细胞以研究HER3的抑制。

[1429] 图16A显示了N87、SNU16、HT29、FaDu、A549、HCC95、OvCAR8和AHCN细胞对EGFR家族成员和配体的mRNA表达数据，根据《癌细胞系百科全书》(CCLE;Barretina等，自然(2012)483:603-607。和《癌细胞系百科全书联盟》以及癌症联盟中药物敏感性的基因组学，自然(2015)528:84-87中所描述的)。图16A还显示了由FlowLogic确定的EGFR、HER2和HER3的蛋白表达数据。

[1430] 实验中使用的细胞系购自ATCC并按建议进行培养。简而言之，将细胞系维持在指定的细胞培养基中，并补充有10％FBS和1％Pen/Strep。在37℃，5％CO2培养箱中培养细胞。将培养的细胞以合适的接种密度接种在96孔板中：HT29、HCC95、FADU和OvCar8细胞以2000个细胞/孔接种，NCl-N87细胞以5000个细胞/孔接种，SNU-16、ACHN和细胞以1500细胞/孔接种，A549细胞以1200细胞/孔接种。

[1431] 图16B显示通过流式细胞术确定的EGFR、HER2和HER3的表面表达。简而言之，在4℃下，将500,000个细胞在含有0.5％BSA和2mM EDTA的染色缓冲液中以一抗(20μg/ml)染色1.5h。使用抗人Alexafluor488为二抗，在10μg/ml下，4℃下处理20分钟。

[1432] 4.3抑制HER3介导的信号转导

[1433] 分析了抗HER3抗体10D1在体外抑制HER-3介导的信号传导的能力。

[1434] 简而言之，在37℃，5％CO_2下将N87和FaDu细胞接种到含有10％血清的6孔板的孔中。16小时后，在含有1％FBS的细胞培养基中过夜饥饿培养细胞(以减少血清中生长因子引发的信号传导)。在第二天，将细胞用50μg/ml抗HER3抗体10D1处理4小时，然后用NRG(100ng/ml)刺激15分钟。然后提取蛋白，使用标准Bradford蛋白测定法定量，通过SDS-PAGE分离，然后转移至硝酸纤维素膜上。然后封闭膜并在4℃下用抗pHER3、抗pAKT、泛抗HER3、泛抗AKT和抗β-肌动蛋白抗体免疫印迹过夜。通过Bio-Rad Clarity Western ECL底物观察印迹，并使用光密度分析法对条带进行定量;将数据根据β肌动蛋白对照标准化。

[1435] 结果如图17所示。发现抗HER3抗体10D1抑制HER3磷酸化和下游信号传导。

[1436] 在进一步的实验中，发明人研究了抗HER3抗体介导的HER3抑制作用影响的细胞内信号传导途径。

[1437] 将FaDu细胞在37℃、5％CO_2下接种到6孔板的孔中，其中血清浓度为10％。16小时后，通过在1％FBS细胞培养基中过夜饥饿培养细胞。在第二天，将细胞用50μg/ml抗HER3抗体10D1处理4小时，然后用NRG(100ng/ml)刺激15分钟。然后提取蛋白质，使用标准Bradford蛋白质测定法定量，并与预先封闭的磷酸蛋白抗体阵列膜(雷生物技术公司)在4℃孵育过夜。然后将膜用洗涤缓冲液洗涤，并与检测抗体混合物在室温下孵育2小时，然后洗涤并与HRP缀合的抗IgG一起孵育。2小时后，洗涤膜并使用试剂盒检测缓冲液探测。用Syngene Gbox成像系统捕获图像，测量每个点/磷酸蛋白的强度，并通过与在没有抗体的情况下以相同方式处理的细胞的强度进行比较来计算抑制百分比。

[1438] 结果如图18所示。发现抗HER3抗体10D1抑制PI3K/AKT/mTOR和MAPK信号传导。

[1439] 在进一步的实验中，发明人研究了抗HER3抗体10D1处理对表达HER3细胞增殖的影响。

[1440] 简而言之，从100μg/ml开始，用连续稀释浓度的抗HER3抗体10D1，以9点半对数稀释法处理N87和FaDu细胞。5天后，根据制造商的说明，使用CCK-8增殖测定法(同仁化学，日本)测量细胞增殖。简要地，将1x CCK-8溶液添加到每个孔中，然后在37℃下孵育2小时。然后在450nm下测量OD。

[1441] 图19A和19B显示了相对于未处理的对照细胞的细胞融合百分数(数据点是三个重复的平均值)。

[1442] 抗HER3抗体10D1对N87细胞和FaDu细胞显示出剂量依赖性的细胞增殖抑制作用。

[1443] 实施例5:体内分析

[1444] 5.1药代动力学分析

[1445] 将大约6-8周龄大的雌性NCr裸鼠饲养在无特定病原体的条件下，并按照机构动物护理和使用委员会(IACUC)指南进行处理。

[1446] 施用500μg抗HER3抗体，并在施用后在基线(-2小时)，0.5小时，6小时，24小时，96小时，168小时和336小时通过心脏穿刺从3只小鼠获得血液。血清中的抗体通过ELISA定量。

[1447] 结果如图50所示。在NCr裸鼠中发现抗HER3抗体克隆10D1的半衰期为16.3天。

[1448] 5.2安全免疫毒性

[1449] 使用IMGT DomainGapAlign(Ehrenmann等，核酸研究，38，D301-307(2010))和IEDB脱免疫工具(Dhanda等，免疫学(2018)153(1):118-132)，对HER3抗体克隆10D1进行计算机分析，以分析安全性和免疫原性。

[1450] 抗HER3抗体克隆10D1的潜在免疫原性肽数量很少，足以被认为是安全的，并且不具有任何其他可能导致潜在可开发性问题的特性。

[1451] 图37的表格概述了与安全性和可开发性有关的10D1变体克隆的特性。

[1452] 监测在实施例5.3中描述的实验中用抗HER3抗体处理的小鼠的体重和大体解剖的变化。与仅用载体处理的小鼠相比，在这些小鼠中没有检测到差异。

[1453] 在一项实验中研究了血液毒性，在该实验中，在6-8周大的雌性BALB/c小鼠(20-25g)的腹膜内注射了单剂量的1000μg抗-HER3 10D1抗体或等体积的PBS。在注射后96小时获得血液样品，并通过流式细胞术和NA^+、K^+和Cl^-的电解质指数分析不同类型白细胞的数量。

[1454] 图51A和51B表明，发现不同细胞类型和电解质指数的数目在查尔斯河参考范围内

(3只小鼠),与PBS处理组(3只小鼠)没有显著差异。左柱代表载体,右柱代表10D1处理,用虚线表示查尔斯河(Charles River)参考范围的终点。在不同组之间没有发现临床体征、大体解剖或体重差异。

[1455] 还分析了小鼠在注射后96小时的肝毒性、肾毒性和胰腺毒性的相关性。在给予单一剂量的1000μg抗her3抗体后,与PBS处理组相比,发现检测的丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、碱性磷酸酶(ALP)、葡萄糖(GLU)、钙(CAL)、总胆红素(BIL)、总蛋白(TPR)和白蛋白(ALB)在查尔斯河参考范围内,这些标志物的水平没有显著差异。这些如图51C至51F所示。左柱代表载体,右柱代表10D1处理,用虚线表示查尔斯河(Charles River)参考范围的终点。10D1治疗对肾脏、肝脏或胰腺指数没有影响,因此不会影响正常的肾脏、肝脏或胰腺功能。

[1456] 5.3体内治疗癌症疗效分析

[1457] 约6-8周龄的雌性NCr裸鼠购自InVivos(新加坡)。将动物在无特定病原体的条件下圈养,并按照机构动物护理和使用委员会(IACUC)指南进行培养。

[1458] 使用的细胞系包括N87细胞(胃癌)、FaDu细胞(头颈癌)、OvCAR8细胞(卵巢癌)、SNU16细胞(胃癌)、HT29细胞(结肠直肠癌)、A549细胞(肺癌)、HCC95细胞(肺癌)和AHCN细胞(肾脏)。

[1459] 使用数字卡尺每周测量3次肿瘤体积,并使用公式[L×W2/2]计算。一旦对照臂的肿瘤长度>1.5cm,就认为已经达到研究终点。

[1460] 5.3.1N87模型

[1461] 图20显示了在衍生自小鼠胃癌模型的N87细胞系中研究抗HER3抗体10D1(实施例2.2的[1])的抗癌作用的实验结果。通过将1×10^6N87细胞皮下注射到右胁腹(每个治疗组n=6只小鼠)来建立模型。

[1462] 每两周一次,每剂500μg(共10剂),腹腔给药10D1;对照治疗组接受等体积的PBS。

[1463] 发现抗HER3抗体克隆10D1在此模型中非常有效,并且能够将肿瘤生长抑制约76%。

[1464] 图21显示了在类似实验中获得的结果,其中每周以11mg/kg的剂量(总共4剂),腹膜内给药抗HER3抗体克隆4-35-B4。发现抗HER3抗体克隆4-35-B4在此模型中非常有效,并且能够将肿瘤生长抑制约60%。

[1465] 5.3.2SNU16模型

[1466] 图22显示了在SNU16细胞系衍生的小鼠胃癌模型中研究抗HER3抗体10D1(实施例2.2的[1])的抗癌作用的实验结果。通过向右胁腹皮下注射1×10^6SNU16细胞建立模型(每个治疗组n=6只小鼠)。

[1467] 每两周一次,每剂500μg(共9剂),腹腔给药10D1;对照治疗组接受等体积的PBS。

[1468] 发现抗HER3抗体克隆10D1在此模型中非常有效,并且能够将肿瘤生长抑制约68%。

[1469] 5.3.3FaDu模型

[1470] 图23显示了FaDu细胞系细胞系衍生的头颈部鳞状细胞癌的小鼠模型中研究抗HER3抗体10D1(实施例2.2的[1])的抗癌作用的实验结果。通过将1×10^6FaDu细胞皮下注射到雌性NPG小鼠的右侧腹中来建立模型(NOD scidγ表型;每个治疗组n=6只小鼠)。

[1471] 腹膜内给药10D1，各剂量每周500μg(共4剂)。对照治疗组接受等体积的PBS或相同剂量的同型对照抗体。

[1472] 发现抗HER3抗体克隆10D1在此模型中非常有效，并且能够将肿瘤生长抑制约85％。

[1473] 图24显示了FaDu细胞系细胞系衍生的头颈部鳞状细胞癌的小鼠模型中研究抗HER3抗体10D1(实施例2.2的[1])的抗癌作用的实验结果。通过将1×10^6FaDu细胞皮下注射到雌性NCr裸鼠的右侧腹中(每个治疗组n＝6只小鼠)来建立模型。

[1474] 每两周一次，每剂500μg(共8剂)，腹腔给药10D1；对照治疗组接受等体积的PBS。

[1475] 发现抗HER3抗体克隆10D1在此模型中非常有效，并且能够将肿瘤生长抑制约86％。

[1476] 5.3.4OvCAR8模型

[1477] 图25显示了在源自OvCAR8细胞系的卵巢癌小鼠模型中中研究抗HER3抗体10D1(实施例2.2的[1])的抗癌作用的实验结果。通过将1×10^6OvCAR8细胞皮下注射到雌性NCr裸鼠的右侧腹中建立模型(每个治疗组n＝6只小鼠)。

[1478] 每两周一次，每剂500μg(共9剂)，腹腔给药10D1；对照治疗组接受等体积的PBS。

[1479] 发现抗HER3抗体克隆10D1在此模型中非常有效，并且能够将肿瘤生长抑制约74％。

[1480] 5.3.5HCC-95模型

[1481] 图26显示在HCC-95细胞系衍生的鳞状细胞肺癌小鼠模型中研究了抗HER3抗体10D1(实施例2.2的[1])的抗癌作用的实验结果。通过将1×10^6HCC-95细胞皮下注射到雌性NCr裸鼠的右侧腹中建立模型(每个治疗组n＝6只小鼠)。

[1482] 每两周一次，每剂500μg(共4剂)，腹腔给药10D1；对照治疗组接受等体积的PBS。

[1483] 发现抗HER3抗体克隆10D1在此模型中非常有效，并且能够将肿瘤生长抑制约90％。

[1484] 5.3.6A549模型

[1485] 图27显示在源自A549细胞系的肺腺癌小鼠模型中研究了抗HER3抗体10D1(实施例2.2的[1])的抗癌作用的实验结果。通过将1×10^6A549细胞皮下注射到雌性NCr裸鼠的右侧腹中建立模型(每个治疗组n＝6只小鼠)。

[1486] 每两周一次，每剂500μg(共10剂)，腹腔给药10D1；对照治疗组接受等体积的PBS。

[1487] 发现抗HER3抗体克隆10D1在此模型中非常有效，并且能够将肿瘤生长抑制约91％。

[1488] 图28显示了在类似实验中获得的结果，其中在通过向NPG雌性小鼠(NOD scidγ表型)的右腹侧注射1×10^6A549细胞建立的A549细胞系衍生模型中，研究了抗HER3抗体克隆4-35-B2的抗癌作用。每周通过腹腔施用抗HER3抗体克隆4-35-B2，每剂量500μg(共4剂)。对照治疗组接受等体积的PBS(每个治疗组6只小鼠)。

[1489] 同样，在该模型中发现抗HER3抗体克隆4-35-B2具有很高的效力，并且能够将肿瘤的生长抑制约63％。

[1490] 5.3.6ACHN模型

[1491] 图29显示了在ACHN细胞系衍生的肾细胞癌小鼠模型中研究了抗HER3抗体10D1(实

施例2.2的[1])的抗癌作用的实验结果。通过将1×10^6ACHN细胞皮下注射到雌性NCr裸鼠的右侧腹中建立模型(每处理组n=6只小鼠)。

[1492] 每两周一次,每剂500μg(共7剂),腹腔给药10D1;对照治疗组接受等体积的PBS。

[1493] 发现抗HER3抗体克隆10D1在此模型中非常有效,并且能够将肿瘤生长抑制约61%。

[1494] 5.4胃癌的治疗

[1495] 首先在人类中进行

[1496] 失败或无法接受曲妥珠单抗治疗的HER2+晚期胃癌患者可以通过静脉注射选自以下的抗HER3抗体进行治疗:10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92和10D1_c93,按照安全调整的"预期最低生物效应水平"(MABEL)方法计算的剂量。给药后28天监测患者。

[1497] 然后,根据不良事件通用术语标准(CTCAE)对患者进行评估,以确定治疗的安全性和耐受性,以及确定分子的药代动力学。

[1498] 发现用抗HER3抗体治疗是安全且可耐受的。

[1499] 剂量递增-单一疗法

[1500] 通过静脉注射选自以下的抗HER3抗体治疗12-48例失败或无法接受曲妥珠单抗的HER2+晚期胃癌患者:10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92和10D1_c93(例如10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91;例如10D1_c89),基于3+3模型的剂量递增设计(EWOC)控制剂量递增。

[1501] 然后,根据不良事件通用术语标准(CTCAE)对患者进行评估,以确定治疗的安全性和耐受性,并评估分子的药代动力学和治疗功效。还确定了最大耐受剂量(MTD)和最大给药剂量(MAD)。

[1502] 剂量递增-联合疗法

[1503] 通过静脉注射选自以下的抗HER3抗体治疗9-18例失败或曲妥珠单抗的HER2+晚期胃癌患者:10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92和10D1_c93(例如10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91;例如10D1_c89)与曲妥珠单抗的组合,根据基于3+3模型的抗PD-L1抗体(3mg/kg)的递增。

[1504] 然后,根据不良事件通用术语标准(CTCAE)对患者进行评估,以确定治疗的安全性和耐受性,并评估分子的药代动力学和治疗功效。

[1505] 剂量扩大

[1506] 近期曲妥珠单抗治疗失败的HER2+晚期胃癌患者,其肿瘤在遗传学和组织学上已被很好地表征,可以使用选自以下的抗HER3抗体进行治疗:10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c93(例如10D1_c89,例如10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91),与曲妥珠单抗、顺铂,以及5-FU或卡培他滨(capecitabine)组合。

[1507] 发现抗HER3抗体是安全和可耐受的,能够减少癌细胞的数量/比例,减少肿瘤细胞标志物的表达,增加无进展生存期并增加总体生存期。

[1508] 实施例6:亲和力成熟和人源化克隆

[1509] 亲本小鼠抗体10D1P可变区的人源化是通过CDR嫁接完成的。通过将亲本氨基酸序列与人V结构域数据库进行比对来鉴定用于嫁接的人框架序列,并选择与亲本序列具有最高同一性的基因。将小鼠CDR移植到选定的人框架中后,该框架规范位置的残基被重新突变为亲本小鼠序列,以保留抗原结合力。设计了10D1P的9种人源化变体。

[1510] 使用酵母展示,通过两轮亲和力成熟来提高对人HER3的亲和力。在第一轮中,通过随机诱变构建了9个设计变体的混合文库,并使用生物素化抗原通过流式细胞术进行了筛选。在第二轮中,将在第一轮中分离的一个重链和一个轻链克隆用作模板,以生成和筛选另一个文库。总共分离出10个人源化和亲和力成熟的克隆。

[1511] 使用计算机模拟预测工具评估了设计和分离的10D1P人源化变体的可变区中的潜在特点(免疫原性、糖基化位点、暴露的反应性残基、聚集潜力)。使用IEDB去免疫工具将序列去免疫。10D1F的最终序列是根据其可开发性特征以及体外理化和功能特性从优化的变体中选择的。

[1512] 克隆10D1F包含SEQ ID NO:36的VH和SEQ ID NO:83的VL。10D1F与人的重链显示89.9%的同源性,与人的轻链显示85.3%的同源性。

[1513] 包含10D1F可变区和人IgG1恒定区的抗原结合分子,其由SEQ ID NO:206和207所示的多肽组成,标记为10D1F.FcA(有时在本文中也称为“10D1F.A”或“抗-HER3克隆10D1_c89 IgG1”-例如参见实施例2.2的[16])。

[1514] 实施例7:Fc工程改造

[1515] 工程改造10D1和10D1变体以在CH2和/或CH3区域中包含突变以增加抗体的效价,例如优化Fc效应子功能,增强抗体-依赖性的细胞毒性(ADCC)和/或抗体-依赖性的细胞吞噬作用(ADCP)和改善半衰期。

[1516] 通过修饰克隆10D1和10D1F.FcA的Fc区,使CH2区中包含“GASDALIE”(G236A、S239D、A330L、I332E)和“LCKC”(L242C、K334C)。实验发现通过GASDALIE的取代增加了对FcγRIIa(GA)和FcγRIIIa(SDALIE)受体的亲和力,并增强了ADCP和NK介导的ADCC(参见实施例8.8),同时降低了对C1q(AL)的亲和力并降低了CDC。实验发现LCKC的取代通过产生新的分子内二硫键而增加了Fc区的热稳定性。

[1517] 包含GASDALIE和LCKC突变的10D1F.FcA重链多肽的修饰版本如SEQ ID NO:225所示。由SEQ ID NO:225和207所示的多肽组成的抗原结合分子标记为10D1F.FcB(有时在本文中也称为“10D1F.B”)。

[1518] 制备在CH2区中包含GASDALIE和LCKC取代的10D1修饰版本,通过生物层干涉分析法分析了其与Fc受体FcγRIIIa的结合能力。10D1VH-CH1-CH2-CH3的序列如SEQ ID NO:227中所示,其中包含对应于G236A、S239D、A330L、I332E和L242C、K334C的GASDALIE和LCKC取代。

[1519] 简而言之,使用抗五-HIS(HIS1K)涂层的生物传感器探头(颇尔佛特生物公司,美国)来捕获His标记的FcγRIIIa(V158)(270nM),持续120s。所有测量均在25℃下以1000rpm的转速进行。通过将抗her3抗体在不同浓度(500nM至15.6nM)孵育60s,然后将生物传感器

转移到含pH 7.2的实验缓冲液中，解离时间为120s，对抗原结合的结合动力学进行测量。传感图参考缓冲液效果，然后使用Octet QK384用户软件(颇尔佛特生物公司，美国)进行拟合。使用一个位点结合模型对动力学响应进行整体拟合，以获得结合值(K_{on})、解离率(K_{off})速率常数和平衡解离常数(K_D)。只有能够可靠地被软件(R^2>0.90)拟合的曲线才被纳入分析。

[1520] 如实施例3.4中所述，还通过差示扫描荧光法分析来分析变体的热稳定性。

[1521] 图38A和38B分别显示了BLI分析和热稳定性分析，包含GASDALIE和LCKC Fc取代的10D1的。与非Fc工程改造的10D1(参见图39A)相比，Fc改造的10D1变体与FcγRIIIa的结合表现出显著改善(亲和力增加了9倍)(见图39A)，并且在60℃以上维持热稳定性。

[1522] 还制备了在CH2区域中包含GASD取代的10D1构建体。包含对应于G236A和S239D的取代的10D1 VH-CH1-CH2-CH3的序列示于SEQ ID NO:228。

[1523] 通过生物层干涉术分析抗HER3抗体克隆10D1(实施例2.2的[1])及其GASD变体与FcγRIIIa的结合亲和力。BLI按上述方式进行。

[1524] 图39A和39B显示了代表性的传感图，K_{on}、K_{off}和K_D值。如预期的那样，与10D1(39A)相比，10D1 GASD变体(39B)对FcγRIIIa的亲和力大大提高。

[1525] 如实施例3.4中所述，还通过差示扫描荧光法分析来分析10D1 GASD变体的热稳定性。结果如图40所示。

[1526] 其他10D1F Fc变体

[1527] 创建了另一个抗体变体，其在CH2区域中包含N297Q取代。包含N297Q取代的10D1F VH-CH1-CH2-CH3的代表性序列示于SEQ ID NO:226。这种沉默形式既防止了Fc区的N-联糖基化，又阻止了Fc与FcγRIIIa受体的结合，并被用作阴性对照。

[1528] 图41A和41B显示了如上所述测定的10D1F hIgG1 Fc变体10D1F.FcA和10D1F.FcB与人和小鼠Fc受体的结合亲和力。与未修饰的10D1F.FcA或市售抗体相比，发现10D1F.FcB与人和小鼠FcγRIIIa和FcRn受体的结合显著改善。ND＝由于低结合亲和力未确定的K_D。

[1529] 实施例8:人源化和改良克隆的特性

[1530] 8.1通过流式细胞术分析细胞表面抗原结合

[1531] 将野生型(WT)HEK293细胞(不表达高水平的HER3)和用编码人HER3的载体转染的HEK293细胞(即HEK293 HER O/E细胞)与10μg/ml的人源化抗HER3抗体10D1F.FcA(10D1F)、抗HER3抗体10D1(10D1P)，或同种型对照抗体在4℃孵育1.5小时。分析中包括抗HER3抗体克隆LJM716(例如Garner等，癌症研究(2013)73:6024-6035，和实施例3.5)作为阳性对照。

[1532] 在4℃下，将细胞用缓冲液(含2mM EDTA和0.5％BSA的PBS)洗涤，并在10μg/ml的浓度的FITC偶联的抗FC抗体(英杰公司，美国)中重悬20分钟。再次洗涤细胞，并重悬于200μL的FACS流动缓冲液(含5mM EDTA的PBS)中，使用MACSQuant 10(美天旎生物技术公司，德国)进行流式细胞术分析。分析中包括未染色的WT和转染的HEK293细胞作为阴性对照。采集后，使用Flowlogic软件分析所有原始数据。使用正向和侧面散射曲线对细胞进行门控，确定天然细胞和过表达细胞群体中阳性细胞的百分比。

[1533] 结果如图42A和42B所示。抗HER3抗体10D1F.FcA与人HER3结合具有高特异性(42A)。10D1F.FcA，10D1P和LJM716与人HER3表达细胞的结合程度相似(42B)。

[1534] 8.2用于确定抗体特异性和交叉反应性的ELISA实验

[1535] 通过ELISA来确认10D1F.FcA抗体的结合特异性。分析了抗体与人HER3多肽以及人HER1(EGFR)和人HER2(Sino生物股份有限公司,中国)结合的能力。人IgG同种型和无关抗原被包括作为阴性对照。

[1536] 根据标准方案进行ELISA。在4℃下,用磷酸盐缓冲液(PBS)配置的0.1μg/ml的目标多肽包被板16h。在室温下用1%BSA的Tris缓冲盐水(TBS)封闭1小时后,将抗HER3抗体进行系列稀释,最高浓度为10μg/ml,并添加到平板中。在室温下孵育1小时后,将用含有0.05%吐温20的TBS(TBS-T)洗涤平板3次,然后与HRP偶联的抗His抗体(生命科技有限公司,美国)在室温下孵育1h。洗涤后,用比色检测底物3,3',5,5'-四甲基联苯胺(Turbo-TMB;皮尔斯公司,美国)显影平板10分钟。用2M H_2SO_4终止反应,450nM测定OD。

[1537] 结果如图43所示。发现即使在高浓度的抗体下,抗HER3抗体10D1F.FcA也不结合人HER2或人HER1(EGFR)。

[1538] 流式细胞术分析10D1F.FcA与HER4结合的能力。将野生型(WT)HEK293细胞(不表达高水平的HER4)和用编码人HER4的载体转染的HEK293细胞(即HEK293 HER 0/E细胞)与10μg/ml的抗HER3抗体10D1F.FcA(10D1F)或同型对照抗体(阴性对照)在4℃孵育1.5小时。抗HER3抗体克隆LJM716(例如Garner等,癌症研究(2013)73:6024-6035中所述)和如实施例3.5中所述的MM-121(塞立单抗),作为分析中的阳性对照。还包括商品化的抗HER4抗体(罗福斯,目录号:FAB11311P)。未染色的HEK293细胞作为阴性对照纳入分析。

[1539] 将HEK293细胞与10μg/ml的每种抗体在4℃孵育1小时。如上所述进行流式细胞术。在4℃,将细胞接触FITC偶联的抗FC抗体(英杰公司,美国)30分钟。

[1540] 结果如图44所示。发现抗HER3抗体10D1F.FcA不结合细胞表面表达的HER4。

[1541] 此外,分析了抗体10D1F.FcA与小鼠,大鼠和猴的HER3多肽同源物结合的能力(Sino生物股份有限公司,中国)。小鼠(M.musculus)、大鼠(R.norvegicus)和食蟹猴(M.cynomolgus)的HER3同源物分别与人HER3有91.1、91.0和98.9%的序列同一性,而HER3信号通路在这四个物种之间是保守的。

[1542] ELISA如上所述进行。

[1543] 结果如图45所示。发现10D1F.FcA抗体与食蟹猴、小鼠、大鼠HER3和人类直系同源物具有高亲和力结合,因此在物种之间表现出显著的交叉反应性。

[1544] 8.3通过Octet QK384系统的全亲和力研究

[1545] 分析抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和10D1F.FcB与人HER3的结合亲和力。

[1546] 利用Octet QK384系统(ForteBio)进行了生物层干涉测量(BLI)实验。将抗体(25nM)涂到抗人IgG捕获(AHC)八隅传感器探针(颇尔佛特生物公司,美国)上。通过滴定的有HIS标签的人HER3,在基线(60s)、负载(120s)、基线2(60s)、结合(120s)、解离(FcA 120s,FcB 600s)和再生(15秒)检测结合力。抗原浓度示于图46A和46B的表中。如实施例3.3所述分析传感图。获得了结合(K_{on}),解离(K_{off})速率常数和平衡解离常数(K_D)的值。

[1547] 图46A和46B显示了用于分析克隆10D1F.FcA和10D1F.FcB的代表性传感图。10D1F.FcA以K_D=72.6pM(46A)的高亲和力结合人HER3。10D1F.FcB以K_D=22.2pM(46B)的高亲和力结合人HER3。

[1548] 8.4通过差示扫描荧光法分析热稳定性

[1549] 如实施例3.4中所述对抗体10D1F.FcA和10D1F.FcB进行差示扫描荧光法。

[1550] 通过差示扫描荧光法分析抗体克隆10D1F.FcA的热稳定性而获得的原始数据的一阶导数如图47A所示。分析了抗体的三个不同样品，并将Tm确定为70.0℃。

[1551] 通过差示扫描荧光法分析抗体克隆10D1F.FcB的热稳定性而获得的原始数据的一阶导数如图47B所示。分析了抗体的三个不同样品，并将Tm确定为62.7℃。

[1552] 8.5抗体纯度分析

[1553] 通过尺寸排阻色谱法(SEC)分析抗体10D1F.FcA和10D1F.FcB的纯度。将溶于500μlPBS pH 7.2的150μg 10D1F.FcA或溶于500μlPBS pH 7.45的150μg10D1F.FcB以0.75min/ml或0.5min/ml的流速分别注入有PBS流式缓冲液的Superdex 200 10/30GL柱中，在室温下记录了A280下的流通量。

[1554] 结果显示在图48A(10D1F.FcA)和48B(10D1F.FcB)中。

[1555] 8.6抗HER3抗体10D1F.FcA表位分析

[1556] 分析抗HER3抗体10D1F.FcA以确定其是否与抗HER3抗体M-05-74或M-08-11(罗氏)竞争与HER3的结合。M-05-74和M-08-11的表位均定位于位于结构域II的HER3二聚臂的β发夹结构。M-08-11不与HER4结合，而M-05-74识别HER4二聚臂。M-05-74和M-08-11与HER3的结合不依赖于配体(NRG)。

[1557] 如实施例3.5中所述进行BLI实验，但有一点不同：使用400nM的竞争抗体。将M-05-74和M-08-11抗体的可变区克隆到具有人IgG1和IgκFc骨架的PDZ载体中。

[1558] 分析结果示于图49A和49B。发现抗HER3 10D1F.FcA抗体不与M-05-74或M-08-11竞争与HER3的结合。与M-05-74和M-08-11相比，发现10D1F.FcA结合HER3的一个独特且在拓扑上相距遥远的表位。10D1F.FcA与HER3的结合不依赖于配体(NRG)。

[1559] 结论：

[1560] • 10D1F.FcA与人HER3的结合可以以不依赖配体的方式实现。

[1561] • 10D1F.FcA结合表位与M-05-74和M-08-11的结合表位是不同的，并且在拓扑上距离较远。

[1562] 8.7抑制HER2-HER3和EGFR-HER3的二聚化

[1563] 分析了抗HER3抗体10D1F.FcA抑制HER3和HER2异源二聚化的能力。

[1564] 按照标准方案进行基于平板的ELISA二聚试验。用1μg/ml HER2-Fc蛋白包被平板。封闭并洗涤后，将板与不同浓度的候选抗体10D1F.FcA、MM-121、LJM716、帕妥珠单抗、罗氏M05、罗氏M08或同种型对照以及恒定的HER3 His2μg/ml和NRG 0.1μg/ml孵育1小时。然后洗涤板，并与抗HIS HRP二抗孵育1小时。洗涤板，用TMB处理10分钟，并用2M H_2SO_4终止溶液停止反应。在450nm处读取吸光度。

[1565] 结果如图52所示。发现抗HER3抗体克隆10D1F.FcA以剂量依赖的方式直接抑制HER2和HER3之间的相互作用。

[1566] 在另一种测定中，二聚化的抑制使用Pathhunter®Pertuzumab

[1567] 生物测定试剂盒(DiscoverX，旧金山，美国)检测。使用1ml预热的CP5培养基融化HER2和HER3过表达的U2OS细胞，并在37℃，5％CO_2中分别接种5K细胞4小时。用连续稀释的10D1F.FcA，塞立单抗或帕妥珠单抗浓度从25μg/ml开始，以8点系列稀释液处理细胞。孵育4小时后，将30ng/ml的调节蛋白-β2添加至每个孔，并将板进一步温育16小时。孵育后，添加10μL PathHunter生物测定检测试剂1并在黑暗中于室温下孵育15分钟，然后添加40μL

PathHunter生物测定检测试剂2，然后将其在室温下于黑暗中孵育60分钟。通过Synergy4 Biotek在1秒后读取板。

[1568] 发现10D1F.FcA抑制HER2-HER3异二聚化的EC_{50}值为3.715e-11。在同一试验中，发现塞立单抗/MM-121的EC_{50}相对值是6.788e-10，而帕妥珠单抗的EC_{50}相对值是2.481e-10。

[1569] 分析抗HER3抗体10D1F.FcA抑制EGFR和HER3异源二聚的能力。

[1570] 按照标准方案进行基于平板的ELISA二聚试验。用1μg/ml人EGFR-His包被平板。封闭并洗涤后，将板与不同浓度的候选抗体10D1F.FcA、MM-121、LJM716、帕妥珠单抗或同种型对照以及恒定的HER3-生物素4μg/ml和NRG 0.1μg/ml孵育1小时。然后洗涤板，并与抗亲和素HRP二抗孵育1小时。洗涤板，用TMB处理10分钟，并用2M H_2SO_4终止溶液停止反应。在450nm处读取吸光度。

[1571] 结果如图53所示。发现抗HER3抗体克隆10D1F.FcA以剂量依赖的方式直接抑制EGFR和HER3之间的相互作用。

[1572] 8.8诱导ADCC能力分析

[1573] 分析抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和10D1F.FcB诱导抗体依赖性的细胞毒性(ADCC)的能力。

[1574] 靶细胞(过表达HER3的HEK293)以20,000个细胞/孔的密度铺板于U底96孔板中。细胞的处理通过下述系列稀释(50,000ng/ml-0.18ng/ml)的10D1F.FcA、10D1F.FcB、10D1F.FcA_N297Q(沉默形式)、LJM-716、塞立单抗(MM-121)之一或不经处理，然后在37℃和5％CO_2中孵育30分钟。将效应细胞(人类自然杀伤细胞系No-GFP-CD16.NK-92;176V)以60,000细胞/孔的密度添加至含有靶细胞的平板中。

[1575] 包括以下对照：靶细胞的最大LDH释放量(仅靶细胞)、自发释放(无抗体的靶细胞和效应细胞)、背景(仅培养基)。离心板，并在37℃和5％CO_2下温育21小时。

[1576] LDH释放测定(Pierce LDH细胞毒性测定试剂盒)：测定前，将10μL裂解缓冲液(10x)加入靶细胞最大LDH释放对照中，并在37℃和5％CO_2下孵育20分钟。孵育后，将平板短暂离心，将50μL上清液转移到透明的平底96孔板中。通过向上清液中加入50μL含底物的LDH分析混合物，并在37℃孵育30分钟以开始反应。通过加入50μL终止溶液停止反应，并用BioTek Synergy HT酶标仪在490nm和680nm处记录吸光度。

[1577] 为了进行数据分析，将来自测试样品的吸光度被校正为背景和来自靶细胞和效应细胞的自发释放。相对于靶细胞最大LDH释放对照计算测试样品的细胞毒性百分比，并作为抗体浓度的函数作图。

[1578] 结果如图54所示。发现抗HER3抗体10D1F.FcB以剂量依赖的方式诱导抗HER3过表达细胞的强效ADCC活性。

[1579] 8.9抑制HER3介导的信号转导

[1580] 分析了抗HER3抗体10D1F.FcA在体外癌细胞系中抑制HER-3介导的信号传导的能力。

[1581] 将N87、FaDu或OvCAR8细胞接种在6％孔板中的孔中，在10％血清中于37℃用5％CO_2过夜。用0.2％FBS培养基使细胞饥饿16小时，然后用对应于细胞系IC50的不同抗体处理0.5小时。检测的抗体为：10D1F.FcA(10D1)、塞立单抗(SBT)、埃格曼图姆单抗(LJM)、帕妥珠单抗(PTM)、西妥昔单抗(CTX)和曲妥珠单抗(TZ)。

[1582] 在收获之前，用100ng/ml的NRG1刺激细胞。使用标准的Bradford蛋白质测定法对从细胞系提取的蛋白质进行定量。通过SDS-PAGE分离蛋白质样品(50μg)，并转移到硝酸纤维素膜上。然后用指定的抗体封闭膜并进行免疫印迹。结果通过Bio-Rad Clarity Western ECL底物可视化。用密度分析法对印迹进行定量，并将数据归一化为β肌动蛋白。

[1583] 结果如图55A至55C所示。发现抗HER3抗体10D1F.FcA在N87(55A)、FaDu(55B)、OvCar8(55C)和A549(55D)细胞系中抑制HER3磷酸化和下游信号传导。

[1584] 对于使用N87细胞、A549细胞、OvCar8细胞和FaDu细胞的实验，分析了抗体处理后16小时的总RNA，并通过基因集富集分析基于关键信号转导途径蛋白的表达水平来确定途径激活。

[1585] 分析结果如图63A至63D所示。10D1F.FcA是最有效的下游信号抑制剂。

[1586] 在使用A549细胞的进一步实验中，除了用不同抗体处理细胞0.5小时或4小时之外，如上所述进行体外磷酸化测定。结果如图64所示。

[1587] 8.10分析以“开放”和“闭合”构象提供的抗体与HER3的结合

[1588] 在进一步的实验中，分析抗HER3抗体以确定在人HER3:人NRG1复合物(即HER3以配体结合的“开放”构象提供)的背景下与人HER3结合的亲和力，与在没有NRG1复合物(即HER3以未结合的“闭合”构象提供)的情况下与人HER3结合的亲和力相比。

[1589] 用BLI法评价抗HER3抗体与人HER3的结合。简单地说，抗人IgG捕获(AHC)传感器(ForteBio)负载有抗HER3 IgG抗体(25nM)。在不存在或存在NRG1的情况下进行动力学测量。NRG1与HER3以1:1的摩尔比使用，其中使配合物在室温下形成2小时。His标记的人HER3或HER3-NRG1复合物以不同浓度负载于抗体包被的AHC传感器上120s，随后为120s的离解时间。所有测量均在25℃下以1000rpm的转速进行。参考传感器图的缓冲效应，然后使用Octet QK384软件(ForteBio)进行分析。使用一个位点结合模型对动力学响应进行整体拟合，以获得结合值(K_{on})、解离率(K_{off})速率常数和平衡解离常数(K_D)。

[1590] 在实验中分析了以下抗HER3抗体：10D1F.A(实施例2.2[16])、MM-121和LJM-716。

[1591] 结果如图78A至78F所示。发现10D1F.A在NRG1存在或不存在时以亚皮摩尔亲和力与人HER3结合(图78A和78B)。在NRG1存在或不存在的情况下，MM-121以纳摩尔与人HER3结合(图78C和78D)。在不存在NRG1的情况下，LJM-716以亚皮摩尔亲和力与人HER3结合(图78E)。然而，在NRG1的存在下，与HER3的结合显著降低(图78F)。

[1592] 8.11结论

[1593] 总之，结果鉴定10D1F为抗HER3抗体，该抗体结合HER3的表位，为其提供独特的性质组合，即(i)其竞争性地抑制HER3与EGFR或HER2的异源二聚化(见实施例8.7和图52和53)，和(ii)在NRG1存在或不存在的情况下与HER3类似地良好结合(图78A和78B)。

[1594] 实施例9：人源化和经修饰克隆的体外和体内分析

[1595] 9.1药代动力学分析

[1596] 小鼠

[1597] 将大约6-8周龄大的雌性NCr裸鼠饲养在无特定病原体的条件下，并按照机构动物护理和使用委员会(IACUC)指南进行处理。

[1598] 施用500μg抗HER3抗体10D1F.FcA或10D1F.FcB，并在施用后在基线(-2小时)、6小时、24小时、96小时、168小时和336小时通过心脏穿刺从4只小鼠获得血液。血清中的抗体通

过ELISA定量。

[1599] 药代动力学分析的参数来源于非房室模型:最大浓度(C_{max})、AUC(0-336hr)、AUC(0-无穷大)、半衰期($t_{1/2}$)、清除率(CL)、稳态下的分配量(V_{ss})。

[1600] 结果如图56A和56B所示。在NCr裸鼠中发现抗HER3抗体克隆10D1F.FcA的半衰期为253小时(56A),发现抗HER3抗体克隆10D1F.FcB的半衰期为273小时(56B)。

[1601] 大鼠

[1602] 分析10D1F变体以确定雌性Sprague Dawley大鼠的单剂量药代动力学特征,平均体重为320g。

[1603] 通过尾静脉缓慢静脉注射,抗体克隆10D1F.FcA和10D1F.FcB以4mg(～10mg/kg)、10mg(～25mg/kg)、40mg(～100mg/kg)或100mg(～250mg/kg)的单剂量给药。载体作为阴性对照。给药后在基线(-24小时),6小时,24小时,96小时,168小时和336小时从每个处理中获得2只大鼠的血液。血清中的抗体通过ELISA定量。

[1604] 药代动力学分析的参数来源于非房室模型:最大浓度(C_{max})、AUC(0-336hr)、AUC(0-无穷大)、半衰期($t_{1/2}$)、清除率(CL)、稳态下的分配量(V_d)。

[1605] 结果显示在图57A(10mg/kg)、57B(25mg/kg)、57C(100mg/kg)和57D(250mg/kg)中。

[1606] 9.2安全免疫毒性

[1607] 对10D1F.FcA和10D1F.FCB的毒理作用进行了分析。

[1608] 小鼠

[1609] 将6-8周龄雌性BALB/c小鼠(20-25g)腹腔注射以下剂量之一的单剂量10D1F.FcA和10D1F.FcB:200ug(～10mg/kg)、500ug(～25mg/kg)、2mg(～100mg/kg)或5mg(～250mg/kg)或等体积的PBS。每种处理注射3只小鼠,PBS对照注射4只小鼠。注射后96小时采集血样并分析RBC指数(RBC总数、血细胞比容、血红蛋白、血小板计数、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白、平均红细胞血红蛋白浓度)和WBC指数(WBC总数、淋巴细胞总数、中性粒细胞计数、单核细胞计数)。用HM5血液学分析仪进行分析。

[1610] 结果显示在图58A、58B(RBC指数)和58C(WBC指数)中。抗HER3抗体10D1F.FcA和10D1F.FcB对RBC指数无影响,但发现在较高剂量下(10D1F.FcA 250mg/kg、10D1F.FcB 100mg/kg、10D1F.FcB 250mg/kg)对WBC指数有影响。

[1611] 注射后96小时后,还分析了肝毒性、肾毒性和胰腺毒性。10D1F.FcA和10D1F.FcB对丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、白蛋白、总蛋白(肝指数;图58D)、肌酸、血尿素氮、葡萄糖或淀粉酶(肾脏和胰腺指数;图58E)的水平没有影响。10D1F.FcA和10D1F.FcB也不会对电解质指数钠、钾、钙或磷酸盐产生影响(图58F)。

[1612] 用10D1F.FcA或10D1F.FcB处理的小鼠在体重、行为、皮肤状况、口腔检查、粪便和尿液检查或眼睛检查96小时后未显示异常。在用较高剂量处理的小鼠中观察到脾脏增大(脾肿大)约为正常大小的1.5倍:10D1F.FcA 250mg/kg,10D1F.FCB 100mg/kg,10D1F.FCB 250mg/kg。

[1613] 在BALB/c小鼠中进行了进一步的研究,以评估重复剂量500μg(～25mg/kg)10D1F.FcA或10D1F.FcB的毒理作用。抗体每周施用一次,持续4周。第一次给药后28天获得血液。没有观察到任何一种抗体对RBC、肝、肾、胰或电解质指数的影响,没有临床异常的迹象,在总的肾镜检查中没有发现差异。在用10D1F.FcA或10D1F.FcB处理的小鼠中,观察到总

的WBC计数,淋巴细胞计数和中性粒细胞计数降低,但这被认为没有毒性。

[1614] 在另一项研究中,给予BALB/c小鼠单剂量的10D1F.FcA或等体积的PBS(载体对照),并在96小时(载体)或336小时(10D1F.FcA)后进行分析。代表性结果如图69A至69C所示。

[1615] 大鼠

[1616] 向6-8周龄的Sprague Dawley雌性大鼠(400-450g)腹膜内注射以下剂量之一的单剂量10D1F.FcA或10D1F.FcB抗体:4mg(～10mg/kg)、10mg(～25mg/kg)、40mg(～100mg/kg)、100mg(～250mg/kg)。在-24小时、6小时、24小时、96小时、168小时和336小时获得血液。注射后长达366小时,对RBC指数无影响,对WBC指数无毒性作用,对肝、肾、胰腺或电解质指数无影响。没有临床异常的迹象,整体解剖检查(gross necroscopy)也没有发现差异。

[1617] 从给予250mg/kg 10D1F.FcA的大鼠获得的代表性结果显示在图70A至70C中。

[1618] 啮齿动物毒理学模型中没有毒性信号表明10D1及其变体具有优越的临床安全性。

[1619] 9.3体外治疗癌症疗效分析

[1620] 在多种肿瘤模型中分析了抗HER3抗体10D1F.FcA在体外抑制肿瘤生长的能力:N87细胞(胃癌)、HCC95细胞(肺癌)、FaDu细胞(头颈癌)、SNU-16细胞(胃癌)、A549细胞(肺癌)、OvCar8细胞(卵巢癌)、ACHN细胞(肾脏)癌症)和HT29细胞(大肠癌)。将10D1F.FcA的功效与其他抗HER3抗体的塞立单抗(MM-121)和LJM-716以及其他EGFR家族疗法西妥昔单抗、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗进行了比较。

[1621] 通过起始浓度为1500ug/ml的9点稀释,以连续稀释浓度的治疗性抗体处理细胞。在处理后3-5天,使用CCK-8细胞增殖测定法测量细胞活力。显示的细胞抑制百分比是相对于仅用缓冲液(PBS)处理的细胞而言的。数据点表示三个重复的平均值。

[1622] 结果如图59A至59D所示。与其他HER3抗体(59A和59B)和EGFR家族疗法(59C和59D)相比,抗HER3抗体10D1F.FcA在多种肿瘤模型中显示出优异的体外肿瘤抑制作用。

[1623] 图77A和77B显示了不同的抗ErbB抗体在体外以25mg/kg相关抗体腹膜内给药的小鼠达到的C_{max}浓度抑制不同癌细胞系增殖的能力。10D1F.FcA显示出抑制多种不同癌细胞类型生长的出色能力。

[1624] 9.4体内治疗癌症疗效分析

[1625] 在体内癌症模型中评估了抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和10D1F.FcB对肿瘤生长的影响。

[1626] 9.4.1A549模型

[1627] 将肿瘤细胞皮下注入雌性NCr裸鼠的右侧腹。每两周一次给予抗体(25mg/kg 10D1F.FcA、10D1F.FcB、西妥昔单抗、LJM-716或MM-121;每种治疗n＝6)或赋形剂(n＝8),每六周一次。

[1628] 结果如图60所示。抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和10D1F.FcB在肺癌A549模型中均显示出有效的功效。发现10D1F.FcB特别有效并且使肿瘤消退。

[1629] 9.4.2FaDu模型

[1630] 用基质胶将肿瘤细胞皮下插入雌性NCr裸鼠的右侧腹中。抗体(10和25mg/kg 10D1F.FcA和10D1F.FcB、或25mg/kg西妥昔单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、LJM-716或MM-121;每种治疗方法n＝6)或媒介物(n＝6)每周一次,共六周。

[1631] 结果如图61所示。在头颈癌的FaDu模型中，发现抗HER3抗体克隆10D1F.FcA和10D1F.FcB均有效预防肿瘤生长。

[1632] 9.4.30vCar8模型

[1633] 用基质胶将肿瘤细胞皮下插入雌性NCr裸鼠的右侧腹中。每周一次给予抗体(10和25mg/kg 10D1F.FcA、或25mg/kg西妥昔单抗、LJM-716或MM-121;n＝6)或媒介物(n＝6)，连续六周。

[1634] 结果如图62所示。发现抗HER3抗体克隆10D1F.FcA在高剂量下可有效减少肿瘤体积。

[1635] 9.4.4N87模型

[1636] 用基质胶将肿瘤细胞皮下插入雌性NCr裸鼠的右侧腹中。每两周一次给予抗体(25mg/kg 10D1F.FcA或50mg/kg曲妥珠单抗、LJM-716或MM-121;每种治疗方法n＝6)或媒介物(n＝6)，每六周一次。

[1637] 结果如图74所示。抗HER3抗体10D1F.FcA在胃癌N87模型中被发现可有效预防肿瘤生长。

[1638] 实施例10:抑制BRAFV600E突变型甲状腺癌细胞系增殖的分析

[1639] 研究了下列细胞系：

[1640]

细胞系	癌症类型	突变
SW1736	间变性甲状腺癌	BRAF V600E
BHT101	间变性甲状腺癌	BRAF V600E
BCPAP	甲状腺乳头状癌	BRAF V600E与p53突变

[1641] 通过流式细胞术研究细胞中EGFR家族成员的表面表达。简而言之，将300,000个细胞与20μg/ml的10D1F.FcA，西妥昔单抗或曲妥珠单抗在4℃下孵育1小时。使用浓度为10μg/ml的Alexafluor 488偶联抗人抗体，作为二抗(4℃下40分钟)。

[1642] 结果显示在图66A至66C中。显示SW1736、BHT101和BCPAP细胞表达EGFR、HER2和HER3。

[1643] 发明人研究了不同的HER3结合抗体抑制具有V600E BRAF突变的不同甲状腺癌细胞系体外增殖的能力。

[1644] 简而言之，将不同细胞系的细胞以1.5×10^5细胞/孔的密度接种，并在第二天以10D1F.FcA、塞立单抗、LJM-716、帕妥珠单抗或同型对照抗体从1000μg/ml起始的10点系列稀释液处理细胞。3天后，使用CCK-8细胞增殖测定法测定增殖。相对于用等体积的PBS代替抗体处理的细胞，计算了增殖抑制百分比。

[1645] 结果如图67A至67C所示。10D1F.FcA被发现比分析的任何其它抗HER3抗体更有效地抑制携带BRAF V600E突变的细胞系的增殖。

[1646] 在进一步的实验中，研究了10D1F.FcA和维罗非尼(vemurafenib)的组合抑制具有V600E BRAF突变的不同甲状腺癌细胞系体外增殖的能力。

[1647] 将细胞以1.5×10^5细胞/孔的密度接种，并在第二天，在存在或不存在200nM维罗非尼时，以10D1F.FcA或同种型对照抗体从1000μg/ml开始的10点系列稀释液的处理细胞。3天后，使用CCK-8细胞增殖测定法测定增殖。相对于用等体积的PBS代替抗体处理的细胞，计算了增殖抑制百分比。

[1648] 结果如图68A至68C所示。发现10D1F.FcA增强了维罗非尼抑制SW1736和BHT101细胞增殖的能力,所述SW1736和BHT101细胞易受维罗非尼影响。还发现10D1F.FcA是抗维罗非尼BCPAP细胞增殖的有效抑制剂。

[1649] 实施例11:抑制HER3介导的信号传导的体内分析

[1650] 发明人研究了10D1F.FcA体内抑制HER3介导的信号传导的能力。

[1651] 将1×10^6FaDu或OvCar8细胞皮下注入NCr裸鼠中,以建立异位异种移植肿瘤。

[1652] 一旦肿瘤的体积超过100mm^3,就每两周一次腹膜内注射剂量为25mg/kg的10D1F.FcA或等体积的媒介物(对照)治疗小鼠。4周后,收获肿瘤。从肿瘤制备蛋白提取物,并通过Bradford测定法定量,通过SDS-PAGE分离50μg样品,并使用抗体通过western印迹分析,以测定HER3和AKT的体内磷酸化,如实施例4.3中所述。

[1653] 结果如图71所示。发现10D1F.FcA在体内抑制肿瘤细胞中HER3和AKT的磷酸化。

[1654] 实施例12:抗HER3抗体的内化分析

[1655] 本发明人研究了HER3表达细胞对抗HER3抗体的内化作用。

[1656] 简而言之,将100,000个工程化表达HER3、HCC95、N87或OVCAR8细胞的HEK293细胞接种到96孔组织培养板的孔中,并在37℃,5%CO_2中培养过夜。然后将细胞用120nM的10D1F.FcA、LJM-716、塞立单抗或曲妥珠单抗和360nM的pHrodo iFL绿色试剂处理,并在37℃,5%CO_2中孵育。每30分钟将培养的细胞在每个孔的4个不同视野中成像24小时。在24小时内量化每个场的FITC通道中的最大信号强度。

[1657] 结果如图72所示。在OvCar8细胞中观察到LJM-716和塞立单抗的中度内化,而在N87细胞中观察到曲妥珠单抗中度内化。

[1658] 在HCC95、N87和OvCar8细胞中未观察到10D1F.FcA的显著内化。

[1659] 如预期的那样,在过表达HER3的HEK293细胞中观察到10D1F.FcA、LJM-716和塞立单抗(seribantumab)的明显内在化。

[1660] 在进一步的实验中,通过流式细胞术研究抗体内化。

[1661] 将N87细胞以50,000个细胞/孔的密度接种在96孔组织培养板的孔中,并允许贴壁过夜(37℃,5%CO_2)。将10D1F.FcA或曲妥珠单抗与标记试剂混合,将标记的复合物加入细胞中。通过抽吸细胞培养基,用PBS洗涤并用Accutase处理,在0分钟、10分钟、30分钟、1小时、2小时和4.5小时的时间点收集样品。中和Accutase的活性,并将细胞重悬于FACs缓冲液中,并通过流式细胞术分析。

[1662] 结果如图73A和73B所示。10D1F.FcA的内化程度最低。相比之下,观察到抗HER2抗体曲妥珠单抗的大量内化。

[1663] 实施例13:HER3结合抗体在免疫组化中的应用

[1664] 评估了mIgG2a形式的抗HER3抗体10D1F在免疫组织化学中用于检测人HER3蛋白的能力。

[1665] 切片的处理使用Bond试剂(Leica Biosystems)进行。获得了市场上可买到的冷冻组织切片数组。将载玻片在干燥器中干燥10分钟,然后进行以下处理,并在步骤之间进行水洗和/或TBS-T漂洗:(i)通过在室温下用100%丙酮处理10分钟进行固定;(ii)通过在室温下用3%(v/v)H_2O_2处理15分钟来阻断内源性过氧化物酶;(iii)在室温下用10%山羊血清处理30分钟来封闭,(iv)在6.2mg/ml溶液的1:250稀释下与10D1F-mIgG2a在4℃下孵育过夜,

(v)与HRP孵育-聚合物缀合的山羊抗小鼠抗体在室温下放置30分钟,(vi)在室温下用邦德Mixed DAB Refine显影5分钟,然后用去离子水和1x邦德洗脱液冲洗以终止反应。

[1666] 然后将玻片脱水,在合成固定介质中固定,并进行高分辨率扫描。

[1667] 结果如图75A和75B所示。10D1F优先染色恶性人组织切片,与正常组织交叉反应性低。

[1668] 在进一步的实验中,在冷PBS中收获A549异种移植瘤,将其包埋在OCT冷冻嵌入培养基中,在干冰中冷冻并保存在-80℃中。使用低温恒温器获得10μm切片。

[1669] 将载玻片在干燥器中干燥10分钟,然后进行以下处理,并在步骤之间进行水洗和/或TBS-T漂洗:(i)通过在室温下用100%丙酮处理10分钟进行固定;(ii)通过在室温下用3%(v/v)H_2O_2处理15分钟来阻断内源性过氧化物酶;(iii)在室温下用10%山羊血清处理30分钟来封闭;(iv)4℃下,与1:50稀释到8.8mg/ml溶液的10D1F.FcA孵育,或与1:200稀释的Sino生物的兔抗HER3(货号.10201-T24)孵育过夜,(v)与英杰公司的F(ab')2-羊抗人IgG(H+L)HRP(A24470)(1:500)或HRP-聚合物缀合的羊抗兔抗体在室温下一起孵育30分钟,(vi)用邦德Mixed DAB Refine在室温下放置5分钟,然后用去离子水和1x清洗液(Bond Wash)冲洗以终止反应。

[1670] 然后将玻片用苏木精复染色,脱水,在合成固定介质中固定,并进行高分辨率扫描。

[1671] 结果如图76所示。10D1F.FcA显示出A549肿瘤异种移植冰冻切片的特异性膜和细胞质染色。

[1672] 实施例14:HER3结合抗体在含有CLU-NRG1融合的患者来源的卵巢癌异种移植模型中的治疗功效

[1673] 本发明人研究了10D1F在包含CLU-NRG1融合的患者来源的卵巢癌异种移植模型中的治疗功效。

[1674] 将大约5-7周龄的雌性BALB/c裸鼠置于特定的无病原体条件下,并按照机构动物护理和使用委员会(IACUC)指南进行处理。

[1675] 包含CLU-NRG1融合的卵巢癌模型是通过在小鼠右侧皮下接种四粒患者来源的异种移植物OV6308(皇冠生物科学公司)建立的。OV6308是一个来自51岁女性患者的卵巢高级别浆液性腺癌,包含CLU-NRG1基因融合。

[1676] 使用数字卡尺每周测量3次肿瘤体积,并使用公式[L×W2/2]计算。一旦对照臂的肿瘤长度>1.5cm,就认为已经达到研究终点。

[1677] 每两周用(i)25mg/kg 10D1F.FcA(即实施例2.2[16])或(i)25mg/kg hIgG1同种型对照抗体(每个治疗组n=10)腹腔注射给药小鼠。

[1678] 结果如图79所示。10D1F.FcA治疗被发现是极其有效的,相对于同型对照治疗组抑制肿瘤生长111%。

[0001] 序列表

[0002] <110> 蜂鸟生物科技控股私人有限公司 (所有指定国)

[0003] R•克莱格 (仅针对莱索托)

[0004] <120> 使用HER3抗原结合分子治疗和预防癌症

[0005] <130> 007705346

[0006] <150> GB 1913079.8

[0007] <151> 2019-09-11

[0008] <160> 240

[0009] <170> PatentIn version 3.5

[0010] <210> 1

[0011] <211> 1342

[0012] <212> PRT

[0013] <213> 智人(Homo sapiens)

[0014] <400> 1

[0015] Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu

[0016] 1 5 10 15

[0017] Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

[0018] 20 25 30

[0019] Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr

[0020] 35 40 45

[0021] Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu

[0022] 50 55 60

[0023] Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile

[0024] 65 70 75 80

[0025] Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr

[0026] 85 90 95

[0027] Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp

[0028] 100 105 110

[0029] Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser

[0030] 115 120 125

[0031] His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser

[0032] 130 135 140

[0033] Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr

[0034] 145 150 155 160

[0035] Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val

[0036] 165 170 175

[0037] Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly

[0038] 180 185 190

[0039] Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr
[0040] 195 200 205
[0041] Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn
[0042] 210 215 220
[0043] Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp
[0044] 225 230 235 240
[0045] Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val
[0046] 245 250 255
[0047] Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
[0048] 260 265 270
[0049] Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala
[0050] 275 280 285
[0051] Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala
[0052] 290 295 300
[0053] Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys
[0054] 305 310 315 320
[0055] Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser
[0056] 325 330 335
[0057] Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val
[0058] 340 345 350
[0059] Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu
[0060] 355 360 365
[0061] Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu
[0062] 370 375 380
[0063] Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln
[0064] 385 390 395 400
[0065] Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr
[0066] 405 410 415
[0067] Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile
[0068] 420 425 430
[0069] Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu
[0070] 435 440 445
[0071] Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr
[0072] 450 455 460
[0073] His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu
[0074] 465 470 475 480
[0075] Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu
[0076] 485 490 495
[0077] Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro

[0078] 500 505 510

[0079] Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val

[0080] 515 520 525

[0081] Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala

[0082] 530 535 540

[0083] His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu

[0084] 545 550 555 560

[0085] Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys

[0086] 565 570 575

[0087] Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly

[0088] 580 585 590

[0089] Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn

[0090] 595 600 605

[0091] Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro

[0092] 610 615 620

[0093] Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr

[0094] 625 630 635 640

[0095] His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe

[0096] 645 650 655

[0097] Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln

[0098] 660 665 670

[0099] Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu

[0100] 675 680 685

[0101] Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe

[0102] 690 695 700

[0103] Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe

[0104] 705 710 715 720

[0105] Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys

[0106] 725 730 735

[0107] Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser

[0108] 740 745 750

[0109] Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His

[0110] 755 760 765

[0111] Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln

[0112] 770 775 780

[0113] Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg

[0114] 785 790 795 800

[0115] Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val

[0116] 805 810 815

[0117] Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His
[0118] 820 825 830
[0119] Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val
[0120] 835 840 845
[0121] Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys
[0122] 850 855 860
[0123] Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu
[0124] 865 870 875 880
[0125] Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
[0126] 885 890 895
[0127] Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr
[0128] 900 905 910
[0129] Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu
[0130] 915 920 925
[0131] Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met
[0132] 930 935 940
[0133] Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu
[0134] 945 950 955 960
[0135] Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu
[0136] 965 970 975
[0137] Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro
[0138] 980 985 990
[0139] His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu
[0140] 995 1000 1005
[0141] Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala
[0142] 1010 1015 1020
[0143] Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu
[0144] 1025 1030 1035
[0145] Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly
[0146] 1040 1045 1050
[0147] Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu
[0148] 1055 1060 1065
[0149] Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser
[0150] 1070 1075 1080
[0151] Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu
[0152] 1085 1090 1095
[0153] Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser
[0154] 1100 1105 1110
[0155] Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly

[0156] 1115 1120 1125

[0157] Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val

[0158] 1130 1135 1140

[0159] Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly

[0160] 1145 1150 1155

[0161] Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg

[0162] 1160 1165 1170

[0163] Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr

[0164] 1175 1180 1185

[0165] Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg

[0166] 1190 1195 1200

[0167] Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu

[0168] 1205 1210 1215

[0169] Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala

[0170] 1220 1225 1230

[0171] Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile

[0172] 1235 1240 1245

[0173] Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met

[0174] 1250 1255 1260

[0175] Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala

[0176] 1265 1270 1275

[0177] Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg

[0178] 1280 1285 1290

[0179] Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala

[0180] 1295 1300 1305

[0181] Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe

[0182] 1310 1315 1320

[0183] Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn

[0184] 1325 1330 1335

[0185] Ala Gln Arg Thr

[0186] 1340

[0187] <210> 2

[0188] <211> 183

[0189] <212> PRT

[0190] <213> 智人(Homo sapiens)

[0191] <400> 2

[0192] Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu

[0193] 1 5 10 15

[0194] Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

[0195] 20 25 30

[0196] Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr

[0197] 35 40 45

[0198] Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu

[0199] 50 55 60

[0200] Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile

[0201] 65 70 75 80

[0202] Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr

[0203] 85 90 95

[0204] Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp

[0205] 100 105 110

[0206] Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser

[0207] 115 120 125

[0208] His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Gly Gln Phe Pro

[0209] 130 135 140

[0210] Met Val Pro Ser Gly Leu Thr Pro Gln Pro Ala Gln Asp Trp Tyr Leu

[0211] 145 150 155 160

[0212] Leu Asp Asp Asp Pro Arg Leu Leu Thr Leu Ser Ala Ser Ser Lys Val

[0213] 165 170 175

[0214] Pro Val Thr Leu Ala Ala Val

[0215] 180

[0216] <210> 3

[0217] <211> 331

[0218] <212> PRT

[0219] <213> 智人(Homo sapiens)

[0220] <400> 3

[0221] Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu

[0222] 1 5 10 15

[0223] Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

[0224] 20 25 30

[0225] Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr

[0226] 35 40 45

[0227] Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu

[0228] 50 55 60

[0229] Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile

[0230] 65 70 75 80

[0231] Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr

[0232] 85 90 95

[0233] Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp

[0234] 100 105 110

[0235] Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser

[0236] 115 120 125

[0237] His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser

[0238] 130 135 140

[0239] Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr

[0240] 145 150 155 160

[0241] Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val

[0242] 165 170 175

[0243] Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly

[0244] 180 185 190

[0245] Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr

[0246] 195 200 205

[0247] Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn

[0248] 210 215 220

[0249] Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp

[0250] 225 230 235 240

[0251] Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val

[0252] 245 250 255

[0253] Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu

[0254] 260 265 270

[0255] Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala

[0256] 275 280 285

[0257] Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala

[0258] 290 295 300

[0259] Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys

[0260] 305 310 315 320

[0261] Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Phe

[0262] 325 330

[0263] <210> 4

[0264] <211> 1283

[0265] <212> PRT

[0266] <213> 智人(Homo sapiens)

[0267] <400> 4

[0268] Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser

[0269] 1 5 10 15

[0270] Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met

[0271] 20 25 30

[0272] Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly

[0273] 35 40 45

[0274] Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr

[0275] 50 55 60

[0276] Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu

[0277] 65 70 75 80

[0278] Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu

[0279] 85 90 95

[0280] Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp

[0281] 100 105 110

[0282] Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His

[0283] 115 120 125

[0284] Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln

[0285] 130 135 140

[0286] Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe

[0287] 145 150 155 160

[0288] Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys

[0289] 165 170 175

[0290] Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp

[0291] 180 185 190

[0292] Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys

[0293] 195 200 205

[0294] Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly

[0295] 210 215 220

[0296] Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr

[0297] 225 230 235 240

[0298] Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn

[0299] 245 250 255

[0300] Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys

[0301] 260 265 270

[0302] Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn

[0303] 275 280 285

[0304] Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe

[0305] 290 295 300

[0306] Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu

[0307] 305 310 315 320

[0308] Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly

[0309] 325 330 335

[0310] Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val

[0311] 340 345 350

[0312] Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly
[0313] 355 360 365
[0314] Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe
[0315] 370 375 380
[0316] Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn
[0317] 385 390 395 400
[0318] Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg
[0319] 405 410 415
[0320] Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg
[0321] 420 425 430
[0322] Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly
[0323] 435 440 445
[0324] Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr
[0325] 450 455 460
[0326] Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu
[0327] 465 470 475 480
[0328] Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu
[0329] 485 490 495
[0330] Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp
[0331] 500 505 510
[0332] Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser
[0333] 515 520 525
[0334] Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr
[0335] 530 535 540
[0336] Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln
[0337] 545 550 555 560
[0338] Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val
[0339] 565 570 575
[0340] Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly
[0341] 580 585 590
[0342] Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg
[0343] 595 600 605
[0344] Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg
[0345] 610 615 620
[0346] Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val
[0347] 625 630 635 640
[0348] Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu
[0349] 645 650 655
[0350] Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu

[0351] 660 665 670

[0352] Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys

[0353] 675 680 685

[0354] Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile

[0355] 690 695 700

[0356] Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro

[0357] 705 710 715 720

[0358] Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu

[0359] 725 730 735

[0360] Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu

[0361] 740 745 750

[0362] Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu

[0363] 755 760 765

[0364] His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys

[0365] 770 775 780

[0366] Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu

[0367] 785 790 795 800

[0368] Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile

[0369] 805 810 815

[0370] Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln

[0371] 820 825 830

[0372] Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe

[0373] 835 840 845

[0374] Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu

[0375] 850 855 860

[0376] Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp

[0377] 865 870 875 880

[0378] Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg

[0379] 885 890 895

[0380] Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp

[0381] 900 905 910

[0382] Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala

[0383] 915 920 925

[0384] Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val

[0385] 930 935 940

[0386] Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu

[0387] 945 950 955 960

[0388] Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val

[0389] 965 970 975

[0390] Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser
[0391] 980 985 990
[0392] Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln
[0393] 995 1000 1005
[0394] Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val
[0395] 1010 1015 1020
[0396] Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser
[0397] 1025 1030 1035
[0398] Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val
[0399] 1040 1045 1050
[0400] Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg
[0401] 1055 1060 1065
[0402] Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro
[0403] 1070 1075 1080
[0404] Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn
[0405] 1085 1090 1095
[0406] Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser
[0407] 1100 1105 1110
[0408] Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly
[0409] 1115 1120 1125
[0410] Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg
[0411] 1130 1135 1140
[0412] Arg Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu
[0413] 1145 1150 1155
[0414] Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser
[0415] 1160 1165 1170
[0416] Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro
[0417] 1175 1180 1185
[0418] Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr
[0419] 1190 1195 1200
[0420] Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala
[0421] 1205 1210 1215
[0422] Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met
[0423] 1220 1225 1230
[0424] Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr
[0425] 1235 1240 1245
[0426] Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala
[0427] 1250 1255 1260
[0428] Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala

[0429] 1265 1270 1275

[0430] Asn Ala Gln Arg Thr

[0431] 1280

[0432] <210> 5

[0433] <211> 699

[0434] <212> PRT

[0435] <213> 智人(Homo sapiens)

[0436] <400> 5

[0437] Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu

[0438] 1 5 10 15

[0439] Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg

[0440] 20 25 30

[0441] Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp

[0442] 35 40 45

[0443] Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr

[0444] 50 55 60

[0445] Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val

[0446] 65 70 75 80

[0447] His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val

[0448] 85 90 95

[0449] Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala

[0450] 100 105 110

[0451] Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile

[0452] 115 120 125

[0453] Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr

[0454] 130 135 140

[0455] Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg

[0456] 145 150 155 160

[0457] Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala

[0458] 165 170 175

[0459] Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu

[0460] 180 185 190

[0461] Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala

[0462] 195 200 205

[0463] Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu

[0464] 210 215 220

[0465] Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile

[0466] 225 230 235 240

[0467] His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val

[0468] 245 250 255

[0469] Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu

[0470] 260 265 270

[0471] Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala

[0472] 275 280 285

[0473] Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys

[0474] 290 295 300

[0475] Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn

[0476] 305 310 315 320

[0477] Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys

[0478] 325 330 335

[0479] Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu

[0480] 340 345 350

[0481] Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu

[0482] 355 360 365

[0483] Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu

[0484] 370 375 380

[0485] Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly

[0486] 385 390 395 400

[0487] Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln

[0488] 405 410 415

[0489] Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser

[0490] 420 425 430

[0491] Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys

[0492] 435 440 445

[0493] Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu

[0494] 450 455 460

[0495] Leu Gln Glu Lys Val Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser

[0496] 465 470 475 480

[0497] Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu

[0498] 485 490 495

[0499] Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp

[0500] 500 505 510

[0501] Val Asn Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser

[0502] 515 520 525

[0503] Ser Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly

[0504] 530 535 540

[0505] Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg

[0506] 545 550 555 560

[0507] Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu
[0508] 565 570 575
[0509] Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu
[0510] 580 585 590
[0511] Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr
[0512] 595 600 605
[0513] Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg
[0514] 610 615 620
[0515] Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro
[0516] 625 630 635 640
[0517] Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly
[0518] 645 650 655
[0519] His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser
[0520] 660 665 670
[0521] Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser
[0522] 675 680 685
[0523] Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr
[0524] 690 695
[0525] <210> 6
[0526] <211> 1323
[0527] <212> PRT
[0528] <213> 智人(Homo sapiens)
[0529] <400> 6
[0530] Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly
[0531] 1 5 10 15
[0532] Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
[0533] 20 25 30
[0534] Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
[0535] 35 40 45
[0536] Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
[0537] 50 55 60
[0538] Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
[0539] 65 70 75 80
[0540] Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
[0541] 85 90 95
[0542] Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
[0543] 100 105 110
[0544] Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
[0545] 115 120 125

[0546] Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
[0547] 130 135 140
[0548] Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
[0549] 145 150 155 160
[0550] Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
[0551] 165 170 175
[0552] Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
[0553] 180 185 190
[0554] Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
[0555] 195 200 205
[0556] His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
[0557] 210 215 220
[0558] Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
[0559] 225 230 235 240
[0560] Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
[0561] 245 250 255
[0562] Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
[0563] 260 265 270
[0564] His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
[0565] 275 280 285
[0566] Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
[0567] 290 295 300
[0568] Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg
[0569] 305 310 315 320
[0570] Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr
[0571] 325 330 335
[0572] Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp
[0573] 340 345 350
[0574] Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe
[0575] 355 360 365
[0576] Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro
[0577] 370 375 380
[0578] Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly
[0579] 385 390 395 400
[0580] Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn
[0581] 405 410 415
[0582] Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala
[0583] 420 425 430
[0584] Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser

[0585] 435 440 445

[0586] Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp

[0587] 450 455 460

[0588] Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val

[0589] 465 470 475 480

[0590] Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly

[0591] 485 490 495

[0592] Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr

[0593] 500 505 510

[0594] His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala

[0595] 515 520 525

[0596] Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala

[0597] 530 535 540

[0598] Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe

[0599] 545 550 555 560

[0600] Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly

[0601] 565 570 575

[0602] Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg

[0603] 580 585 590

[0604] Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln

[0605] 595 600 605

[0606] Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr

[0607] 610 615 620

[0608] Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu

[0609] 625 630 635 640

[0610] Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg

[0611] 645 650 655

[0612] Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp

[0613] 660 665 670

[0614] Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr

[0615] 675 680 685

[0616] Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val

[0617] 690 695 700

[0618] His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val

[0619] 705 710 715 720

[0620] Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala

[0621] 725 730 735

[0622] Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile

[0623] 740 745 750

[0624] Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr
[0625] 755 760 765
[0626] Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg
[0627] 770 775 780
[0628] Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala
[0629] 785 790 795 800
[0630] Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu
[0631] 805 810 815
[0632] Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala
[0633] 820 825 830
[0634] Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu
[0635] 835 840 845
[0636] Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile
[0637] 850 855 860
[0638] His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val
[0639] 865 870 875 880
[0640] Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu
[0641] 885 890 895
[0642] Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala
[0643] 900 905 910
[0644] Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys
[0645] 915 920 925
[0646] Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn
[0647] 930 935 940
[0648] Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys
[0649] 945 950 955 960
[0650] Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu
[0651] 965 970 975
[0652] Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu
[0653] 980 985 990
[0654] Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu
[0655] 995 1000 1005
[0656] Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg
[0657] 1010 1015 1020
[0658] Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met
[0659] 1025 1030 1035
[0660] Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser
[0661] 1040 1045 1050
[0662] Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met

[0663] 1055 1060 1065

[0664] Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr

[0665] 1070 1075 1080

[0666] Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser Met Cys Arg Ser

[0667] 1085 1090 1095

[0668] Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala Tyr

[0669] 1100 1105 1110

[0670] His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser

[0671] 1115 1120 1125

[0672] Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr Val Met Pro

[0673] 1130 1135 1140

[0674] Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu Gly Thr Leu

[0675] 1145 1150 1155

[0676] Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu Asp

[0677] 1160 1165 1170

[0678] Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg His Ser

[0679] 1175 1180 1185

[0680] Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr

[0681] 1190 1195 1200

[0682] Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser

[0683] 1205 1210 1215

[0684] Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala

[0685] 1220 1225 1230

[0686] Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg

[0687] 1235 1240 1245

[0688] Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys

[0689] 1250 1255 1260

[0690] Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly

[0691] 1265 1270 1275

[0692] Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr

[0693] 1280 1285 1290

[0694] Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp

[0695] 1295 1300 1305

[0696] Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr

[0697] 1310 1315 1320

[0698] <210> 7

[0699] <211> 164

[0700] <212> PRT

[0701] <213> 智人(Homo sapiens)

[0702] <400> 7

[0703] Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly

[0704] 1 5 10 15

[0705] Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys

[0706] 20 25 30

[0707] Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu

[0708] 35 40 45

[0709] Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val

[0710] 50 55 60

[0711] Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu

[0712] 65 70 75 80

[0713] Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

[0714] 85 90 95

[0715] Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu

[0716] 100 105 110

[0717] Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Gly Gln Phe Pro Met Val Pro

[0718] 115 120 125

[0719] Ser Gly Leu Thr Pro Gln Pro Ala Gln Asp Trp Tyr Leu Leu Asp Asp

[0720] 130 135 140

[0721] Asp Pro Arg Leu Leu Thr Leu Ser Ala Ser Ser Lys Val Pro Val Thr

[0722] 145 150 155 160

[0723] Leu Ala Ala Val

[0724] <210> 8

[0725] <211> 312

[0726] <212> PRT

[0727] <213> 智人(Homo sapiens)

[0728] <400> 8

[0729] Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly

[0730] 1 5 10 15

[0731] Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys

[0732] 20 25 30

[0733] Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu

[0734] 35 40 45

[0735] Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val

[0736] 50 55 60

[0737] Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu

[0738] 65 70 75 80

[0739] Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

[0740] 85 90 95

[0741] Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
[0742] 100 105 110
[0743] Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
[0744] 115 120 125
[0745] Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
[0746] 130 135 140
[0747] Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
[0748] 145 150 155 160
[0749] Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
[0750] 165 170 175
[0751] Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
[0752] 180 185 190
[0753] Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
[0754] 195 200 205
[0755] His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
[0756] 210 215 220
[0757] Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
[0758] 225 230 235 240
[0759] Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
[0760] 245 250 255
[0761] Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
[0762] 260 265 270
[0763] His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
[0764] 275 280 285
[0765] Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
[0766] 290 295 300
[0767] Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Phe
[0768] 305 310
[0769] <210> 9
[0770] <211> 624
[0771] <212> PRT
[0772] <213> 智人(Homo sapiens)
[0773] <400> 9
[0774] Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly
[0775] 1 5 10 15
[0776] Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
[0777] 20 25 30
[0778] Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
[0779] 35 40 45

[0780] Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
[0781] 50 55 60
[0782] Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
[0783] 65 70 75 80
[0784] Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
[0785] 85 90 95
[0786] Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
[0787] 100 105 110
[0788] Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
[0789] 115 120 125
[0790] Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
[0791] 130 135 140
[0792] Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
[0793] 145 150 155 160
[0794] Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
[0795] 165 170 175
[0796] Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
[0797] 180 185 190
[0798] Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
[0799] 195 200 205
[0800] His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
[0801] 210 215 220
[0802] Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
[0803] 225 230 235 240
[0804] Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
[0805] 245 250 255
[0806] Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
[0807] 260 265 270
[0808] His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
[0809] 275 280 285
[0810] Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
[0811] 290 295 300
[0812] Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg
[0813] 305 310 315 320
[0814] Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr
[0815] 325 330 335
[0816] Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp
[0817] 340 345 350
[0818] Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe

[0819] 355 360 365

[0820] Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro

[0821] 370 375 380

[0822] Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly

[0823] 385 390 395 400

[0824] Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn

[0825] 405 410 415

[0826] Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala

[0827] 420 425 430

[0828] Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser

[0829] 435 440 445

[0830] Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp

[0831] 450 455 460

[0832] Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val

[0833] 465 470 475 480

[0834] Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly

[0835] 485 490 495

[0836] Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr

[0837] 500 505 510

[0838] His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala

[0839] 515 520 525

[0840] Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala

[0841] 530 535 540

[0842] Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe

[0843] 545 550 555 560

[0844] Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly

[0845] 565 570 575

[0846] Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg

[0847] 580 585 590

[0848] Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln

[0849] 595 600 605

[0850] Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr

[0851] 610 615 620

[0852] <210> 10

[0853] <211> 21

[0854] <212> PRT

[0855] <213> 智人(Homo sapiens)

[0856] <400> 10

[0857] Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu

[0858] 1 5 10 15

[0859] Gly Gly Thr Phe Leu

[0860] 20

[0861] <210> 11

[0862] <211> 678

[0863] <212> PRT

[0864] <213> 智人(Homo sapiens)

[0865] <400> 11

[0866] Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr

[0867] 1 5 10 15

[0868] Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala

[0869] 20 25 30

[0870] Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu

[0871] 35 40 45

[0872] Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp

[0873] 50 55 60

[0874] Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile

[0875] 65 70 75 80

[0876] Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met

[0877] 85 90 95

[0878] Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly

[0879] 100 105 110

[0880] Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu

[0881] 115 120 125

[0882] Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro

[0883] 130 135 140

[0884] Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr

[0885] 145 150 155 160

[0886] Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val

[0887] 165 170 175

[0888] Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala

[0889] 180 185 190

[0890] Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys

[0891] 195 200 205

[0892] Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr

[0893] 210 215 220

[0894] Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu

[0895] 225 230 235 240

[0896] Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val

[0897] 245 250 255

[0898] Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys

[0899] 260 265 270

[0900] Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu

[0901] 275 280 285

[0902] Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met

[0903] 290 295 300

[0904] Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro

[0905] 305 310 315 320

[0906] Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu

[0907] 325 330 335

[0908] Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu

[0909] 340 345 350

[0910] Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser

[0911] 355 360 365

[0912] Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu

[0913] 370 375 380

[0914] Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu

[0915] 385 390 395 400

[0916] Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg

[0917] 405 410 415

[0918] Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser

[0919] 420 425 430

[0920] Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val

[0921] 435 440 445

[0922] Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly

[0923] 450 455 460

[0924] Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr

[0925] 465 470 475 480

[0926] Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr Val

[0927] 485 490 495

[0928] Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu Gly Thr

[0929] 500 505 510

[0930] Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu Asp

[0931] 515 520 525

[0932] Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg His Ser Pro

[0933] 530 535 540

[0934] Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr

[0935] 545 550 555 560

[0936] Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser
[0937] 565 570 575
[0938] Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro
[0939] 580 585 590
[0940] Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro
[0941] 595 600 605
[0942] Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly
[0943] 610 615 620
[0944] Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His
[0945] 625 630 635 640
[0946] Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp
[0947] 645 650 655
[0948] Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys
[0949] 660 665 670
[0950] Ala Asn Ala Gln Arg Thr
[0951] 675
[0952] <210> 12
[0953] <211> 44
[0954] <212> PRT
[0955] <213> 智人(Homo sapiens)
[0956] <400> 12
[0957] Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr
[0958] 1 5 10 15
[0959] Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala
[0960] 20 25 30
[0961] Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu
[0962] 35 40
[0963] <210> 13
[0964] <211> 258
[0965] <212> PRT
[0966] <213> 智人(Homo sapiens)
[0967] <400> 13
[0968] Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His
[0969] 1 5 10 15
[0970] Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys
[0971] 20 25 30
[0972] Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val
[0973] 35 40 45
[0974] Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val

[0975] 50 55 60

[0976] Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln

[0977] 65 70 75 80

[0978] Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly

[0979] 85 90 95

[0980] Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys

[0981] 100 105 110

[0982] Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala

[0983] 115 120 125

[0984] Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp

[0985] 130 135 140

[0986] Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr

[0987] 145 150 155 160

[0988] Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His

[0989] 165 170 175

[0990] Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr

[0991] 180 185 190

[0992] Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg

[0993] 195 200 205

[0994] Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln

[0995] 210 215 220

[0996] Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp

[0997] 225 230 235 240

[0998] Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu

[0999] 245 250 255

[1000] Phe Thr

[1001] <210> 14

[1002] <211> 376

[1003] <212> PRT

[1004] <213> 智人(Homo sapiens)

[1005] <400> 14

[1006] Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser

[1007] 1 5 10 15

[1008] Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys

[1009] 20 25 30

[1010] Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp

[1011] 35 40 45

[1012] Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala

[1013] 50 55 60

[1014] Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser
[1015] 65 70 75 80
[1016] Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu
[1017] 85 90 95
[1018] Gly Glu Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys
[1019] 100 105 110
[1020] Pro Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser
[1021] 115 120 125
[1022] Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu
[1023] 130 135 140
[1024] Lys Val Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro
[1025] 145 150 155 160
[1026] Arg Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro
[1027] 165 170 175
[1028] Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly
[1029] 180 185 190
[1030] Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu
[1031] 195 200 205
[1032] Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu
[1033] 210 215 220
[1034] Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg His
[1035] 225 230 235 240
[1036] Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr
[1037] 245 250 255
[1038] Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr
[1039] 260 265 270
[1040] Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr
[1041] 275 280 285
[1042] Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly
[1043] 290 295 300
[1044] Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu
[1045] 305 310 315 320
[1046] Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala
[1047] 325 330 335
[1048] Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala
[1049] 340 345 350
[1050] Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe
[1051] 355 360 365
[1052] Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr

[1053] 370 375

[1054] <210> 15

[1055] <211> 164

[1056] <212> PRT

[1057] <213> 智人(Homo sapiens)

[1058] <400> 15

[1059] Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly

[1060] 1 5 10 15

[1061] Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys

[1062] 20 25 30

[1063] Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu

[1064] 35 40 45

[1065] Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val

[1066] 50 55 60

[1067] Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu

[1068] 65 70 75 80

[1069] Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

[1070] 85 90 95

[1071] Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu

[1072] 100 105 110

[1073] Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val

[1074] 115 120 125

[1075] Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp

[1076] 130 135 140

[1077] Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn

[1078] 145 150 155 160

[1079] Gly Arg Ser Cys

[1080] <210> 16

[1081] <211> 146

[1082] <212> PRT

[1083] <213> 智人(Homo sapiens)

[1084] <400> 16

[1085] Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser

[1086] 1 5 10 15

[1087] Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn

[1088] 20 25 30

[1089] Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys

[1090] 35 40 45

[1091] Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg

[1092] 50 55 60
[1093] His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu
[1094] 65 70 75 80
[1095] Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys
[1096] 85 90 95
[1097] Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val
[1098] 100 105 110
[1099] Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu
[1100] 115 120 125
[1101] Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys
[1102] 130 135 140
[1103] Pro Lys
[1104] 145
[1105] <210> 17
[1106] <211> 166
[1107] <212> PRT
[1108] <213> 智人(Homo sapiens)
[1109] <400> 17
[1110] Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser
[1111] 1 5 10 15
[1112] Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu
[1113] 20 25 30
[1114] Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro
[1115] 35 40 45
[1116] Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile
[1117] 50 55 60
[1118] Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe
[1119] 65 70 75 80
[1120] Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn
[1121] 85 90 95
[1122] Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu
[1123] 100 105 110
[1124] Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser
[1125] 115 120 125
[1126] Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val
[1127] 130 135 140
[1128] Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro
[1129] 145 150 155 160
[1130] Arg Arg Asp Cys Val Ala

[1131] 165

[1132] <210> 18

[1133] <211> 148

[1134] <212> PRT

[1135] <213> 智人(Homo sapiens)

[1136] <400> 18

[1137] Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly

[1138] 1 5 10 15

[1139] Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly

[1140] 20 25 30

[1141] Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe

[1142] 35 40 45

[1143] Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met

[1144] 50 55 60

[1145] Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln

[1146] 65 70 75 80

[1147] Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His

[1148] 85 90 95

[1149] Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln

[1150] 100 105 110

[1151] Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly

[1152] 115 120 125

[1153] Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys

[1154] 130 135 140

[1155] Thr His Leu Thr

[1156] 145

[1157] <210> 19

[1158] <211> 17

[1159] <212> PRT

[1160] <213> 智人(Homo sapiens)

[1161] <400> 19

[1162] Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro

[1163] 1 5 10 15

[1164] His

[1165] <210> 20

[1166] <211> 1283

[1167] <212> PRT

[1168] <213> 猕猴(Rhesus macaque)

[1169] <400> 20

[1170] Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser
[1171] 1 5 10 15
[1172] Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met
[1173] 20 25 30
[1174] Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly
[1175] 35 40 45
[1176] Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr
[1177] 50 55 60
[1178] Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu
[1179] 65 70 75 80
[1180] Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu
[1181] 85 90 95
[1182] Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp Lys Asp Ile Val Arg Asp Gln Asp
[1183] 100 105 110
[1184] Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Leu Cys His
[1185] 115 120 125
[1186] Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp Gly Pro Gly Pro Glu Asp Cys Gln
[1187] 130 135 140
[1188] Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe
[1189] 145 150 155 160
[1190] Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys
[1191] 165 170 175
[1192] Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp
[1193] 180 185 190
[1194] Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys
[1195] 195 200 205
[1196] Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly
[1197] 210 215 220
[1198] Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr
[1199] 225 230 235 240
[1200] Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn
[1201] 245 250 255
[1202] Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys
[1203] 260 265 270
[1204] Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn
[1205] 275 280 285
[1206] Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe
[1207] 290 295 300
[1208] Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu

[1209] 305 310 315 320
[1210] Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly
[1211] 325 330 335
[1212] Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met Tyr Asn Phe Ser Val
[1213] 340 345 350
[1214] Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly
[1215] 355 360 365
[1216] Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe
[1217] 370 375 380
[1218] Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn
[1219] 385 390 395 400
[1220] Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg
[1221] 405 410 415
[1222] Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg
[1223] 420 425 430
[1224] Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly
[1225] 435 440 445
[1226] Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr
[1227] 450 455 460
[1228] Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu
[1229] 465 470 475 480
[1230] Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu
[1231] 485 490 495
[1232] Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp
[1233] 500 505 510
[1234] Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser
[1235] 515 520 525
[1236] Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr
[1237] 530 535 540
[1238] Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln
[1239] 545 550 555 560
[1240] Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val
[1241] 565 570 575
[1242] Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly
[1243] 580 585 590
[1244] Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg
[1245] 595 600 605
[1246] Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg
[1247] 610 615 620

[1248] Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val
[1249] 625 630 635 640
[1250] Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu
[1251] 645 650 655
[1252] Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu
[1253] 660 665 670
[1254] Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Ile Ile Glu Asp Lys
[1255] 675 680 685
[1256] Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile
[1257] 690 695 700
[1258] Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro
[1259] 705 710 715 720
[1260] Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu
[1261] 725 730 735
[1262] Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu
[1263] 740 745 750
[1264] Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu
[1265] 755 760 765
[1266] His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys
[1267] 770 775 780
[1268] Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu
[1269] 785 790 795 800
[1270] Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile
[1271] 805 810 815
[1272] Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln
[1273] 820 825 830
[1274] Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe
[1275] 835 840 845
[1276] Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu
[1277] 850 855 860
[1278] Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp
[1279] 865 870 875 880
[1280] Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg
[1281] 885 890 895
[1282] Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp
[1283] 900 905 910
[1284] Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala
[1285] 915 920 925
[1286] Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val

[1287] 930 935 940

[1288] Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu

[1289] 945 950 955 960

[1290] Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val

[1291] 965 970 975

[1292] Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser

[1293] 980 985 990

[1294] Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ala Phe Gln

[1295] 995 1000 1005

[1296] Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Trp Cys Pro Arg Pro Val

[1297] 1010 1015 1020

[1298] Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser

[1299] 1025 1030 1035

[1300] Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val

[1301] 1040 1045 1050

[1302] Ser Thr Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg

[1303] 1055 1060 1065

[1304] Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro

[1305] 1070 1075 1080

[1306] Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn

[1307] 1085 1090 1095

[1308] Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser

[1309] 1100 1105 1110

[1310] Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly

[1311] 1115 1120 1125

[1312] Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg

[1313] 1130 1135 1140

[1314] Arg Arg Arg His Ser Pro Pro Arg Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu

[1315] 1145 1150 1155

[1316] Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser

[1317] 1160 1165 1170

[1318] Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro

[1319] 1175 1180 1185

[1320] Val Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr

[1321] 1190 1195 1200

[1322] Met Asn Arg Gln Arg Gly Gly Ser Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala

[1323] 1205 1210 1215

[1324] Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met

[1325] 1220 1225 1230

[1326] Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr
[1327] 1235 1240 1245
[1328] Ala His Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala
[1329] 1250 1255 1260
[1330] Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala
[1331] 1265 1270 1275
[1332] Asn Ala Gln Arg Thr
[1333] 1280
[1334] <210> 21
[1335] <211> 13
[1336] <212> PRT
[1337] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1338] <400> 21
[1339] Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His
[1340] 1 5 10
[1341] <210> 22
[1342] <211> 14
[1343] <212> PRT
[1344] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1345] <400> 22
[1346] Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe
[1347] 1 5 10
[1348] <210> 23
[1349] <211> 21
[1350] <212> PRT
[1351] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1352] <400> 23
[1353] Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
[1354] 1 5 10 15
[1355] Glu Pro Asn Pro His
[1356] 20
[1357] <210> 24
[1358] <211> 120
[1359] <212> PRT
[1360] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1361] <400> 24
[1362] Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
[1363] 1 5 10 15
[1364] Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

[1365] 20 25 30
[1366] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
[1367] 35 40 45
[1368] Met Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1369] 50 55 60
[1370] Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[1371] 65 70 75 80
[1372] Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[1373] 85 90 95
[1374] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1375] 100 105 110
[1376] Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[1377] 115 120
[1378] <210> 25
[1379] <211> 120
[1380] <212> PRT
[1381] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1382] <400> 25
[1383] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1384] 1 5 10 15
[1385] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1386] 20 25 30
[1387] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[1388] 35 40 45
[1389] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Thr Leu
[1390] 50 55 60
[1391] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1392] 65 70 75 80
[1393] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1394] 85 90 95
[1395] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1396] 100 105 110
[1397] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1398] 115 120
[1399] <210> 26
[1400] <211> 120
[1401] <212> PRT
[1402] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1403] <400> 26

[1404] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1405] 1 5 10 15
[1406] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1407] 20 25 30
[1408] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[1409] 35 40 45
[1410] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1411] 50 55 60
[1412] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1413] 65 70 75 80
[1414] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1415] 85 90 95
[1416] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1417] 100 105 110
[1418] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1419] 115 120
[1420] <210> 27
[1421] <211> 120
[1422] <212> PRT
[1423] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1424] <400> 27
[1425] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1426] 1 5 10 15
[1427] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1428] 20 25 30
[1429] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[1430] 35 40 45
[1431] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1432] 50 55 60
[1433] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1434] 65 70 75 80
[1435] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1436] 85 90 95
[1437] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1438] 100 105 110
[1439] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1440] 115 120
[1441] <210> 28
[1442] <211> 120

[1443] <212> PRT
[1444] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1445] <400> 28
[1446] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1447] 1 5 10 15
[1448] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1449] 20 25 30
[1450] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[1451] 35 40 45
[1452] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1453] 50 55 60
[1454] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1455] 65 70 75 80
[1456] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1457] 85 90 95
[1458] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1459] 100 105 110
[1460] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1461] 115 120
[1462] <210> 29
[1463] <211> 120
[1464] <212> PRT
[1465] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1466] <400> 29
[1467] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1468] 1 5 10 15
[1469] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1470] 20 25 30
[1471] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[1472] 35 40 45
[1473] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1474] 50 55 60
[1475] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1476] 65 70 75 80
[1477] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1478] 85 90 95
[1479] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1480] 100 105 110
[1481] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1482] 115 120

[1483] <210> 30

[1484] <211> 120

[1485] <212> PRT

[1486] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1487] <400> 30

[1488] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

[1489] 1 5 10 15

[1490] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

[1491] 20 25 30

[1492] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

[1493] 35 40 45

[1494] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

[1495] 50 55 60

[1496] Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

[1497] 65 70 75 80

[1498] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1499] 85 90 95

[1500] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

[1501] 100 105 110

[1502] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1503] 115 120

[1504] <210> 31

[1505] <211> 120

[1506] <212> PRT

[1507] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1508] <400> 31

[1509] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

[1510] 1 5 10 15

[1511] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

[1512] 20 25 30

[1513] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp

[1514] 35 40 45

[1515] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

[1516] 50 55 60

[1517] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

[1518] 65 70 75 80

[1519] Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

[1520] 85 90 95

[1521] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1522] 100 105 110
[1523] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1524] 115 120
[1525] <210> 32
[1526] <211> 120
[1527] <212> PRT
[1528] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1529] <400> 32
[1530] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1531] 1 5 10 15
[1532] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1533] 20 25 30
[1534] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[1535] 35 40 45
[1536] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1537] 50 55 60
[1538] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1539] 65 70 75 80
[1540] Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1541] 85 90 95
[1542] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1543] 100 105 110
[1544] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1545] 115 120
[1546] <210> 33
[1547] <211> 120
[1548] <212> PRT
[1549] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1550] <400> 33
[1551] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1552] 1 5 10 15
[1553] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1554] 20 25 30
[1555] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[1556] 35 40 45
[1557] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1558] 50 55 60
[1559] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

[1560] 65 70 75 80
[1561] Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1562] 85 90 95
[1563] Ala Arg Glu Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1564] 100 105 110
[1565] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1566] 115 120
[1567] <210> 34
[1568] <211> 120
[1569] <212> PRT
[1570] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1571] <400> 34
[1572] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1573] 1 5 10 15
[1574] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1575] 20 25 30
[1576] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[1577] 35 40 45
[1578] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1579] 50 55 60
[1580] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1581] 65 70 75 80
[1582] Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1583] 85 90 95
[1584] Ala Arg Gly Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1585] 100 105 110
[1586] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1587] 115 120
[1588] <210> 35
[1589] <211> 120
[1590] <212> PRT
[1591] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1592] <400> 35
[1593] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1594] 1 5 10 15
[1595] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1596] 20 25 30
[1597] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[1598] 35 40 45

[1599] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1600] 50 55 60
[1601] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1602] 65 70 75 80
[1603] Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1604] 85 90 95
[1605] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1606] 100 105 110
[1607] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1608] 115 120
[1609] <210> 36
[1610] <211> 120
[1611] <212> PRT
[1612] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1613] <400> 36
[1614] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[1615] 1 5 10 15
[1616] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1617] 20 25 30
[1618] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[1619] 35 40 45
[1620] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
[1621] 50 55 60
[1622] Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1623] 65 70 75 80
[1624] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1625] 85 90 95
[1626] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1627] 100 105 110
[1628] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[1629] 115 120
[1630] <210> 37
[1631] <211> 120
[1632] <212> PRT
[1633] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1634] <400> 37
[1635] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[1636] 1 5 10 15
[1637] Thr Leu Phe Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

[1638] 20 25 30
[1639] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[1640] 35 40 45
[1641] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
[1642] 50 55 60
[1643] Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1644] 65 70 75 80
[1645] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1646] 85 90 95
[1647] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1648] 100 105 110
[1649] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[1650] 115 120
[1651] <210> 38
[1652] <211> 120
[1653] <212> PRT
[1654] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1655] <400> 38
[1656] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[1657] 1 5 10 15
[1658] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Tyr Ile Thr Ser Gly
[1659] 20 25 30
[1660] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[1661] 35 40 45
[1662] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
[1663] 50 55 60
[1664] Lys Ser Leu Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1665] 65 70 75 80
[1666] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1667] 85 90 95
[1668] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1669] 100 105 110
[1670] Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
[1671] 115 120
[1672] <210> 39
[1673] <211> 120
[1674] <212> PRT
[1675] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1676] <400> 39

[1677] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1678] 1 5 10 15
[1679] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1680] 20 25 30
[1681] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[1682] 35 40 45
[1683] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Thr Leu
[1684] 50 55 60
[1685] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1686] 65 70 75 80
[1687] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1688] 85 90 95
[1689] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1690] 100 105 110
[1691] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1692] 115 120
[1693] <210> 40
[1694] <211> 120
[1695] <212> PRT
[1696] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1697] <400> 40
[1698] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1699] 1 5 10 15
[1700] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[1701] 20 25 30
[1702] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[1703] 35 40 45
[1704] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[1705] 50 55 60
[1706] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[1707] 65 70 75 80
[1708] Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1709] 85 90 95
[1710] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1711] 100 105 110
[1712] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1713] 115 120
[1714] <210> 41
[1715] <211> 9

[1716] <212> PRT
[1717] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1718] <400> 41
[1719] Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
[1720] 1 5
[1721] <210> 42
[1722] <211> 9
[1723] <212> PRT
[1724] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1725] <400> 42
[1726] Gly Tyr Tyr Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
[1727] 1 5
[1728] <210> 43
[1729] <211> 9
[1730] <212> PRT
[1731] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1732] <400> 43
[1733] Gly Tyr Xaa Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
[1734] 1 5
[1735] <210> 44
[1736] <211> 7
[1737] <212> PRT
[1738] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1739] <400> 44
[1740] Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr
[1741] 1 5
[1742] <210> 45
[1743] <211> 7
[1744] <212> PRT
[1745] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1746] <400> 45
[1747] Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr
[1748] 1 5
[1749] <210> 46
[1750] <211> 7
[1751] <212> PRT
[1752] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1753] <400> 46
[1754] Ile Xaa Tyr Ser Gly Gly Thr

[1755] 1 5

[1756] <210> 47

[1757] <211> 13

[1758] <212> PRT

[1759] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1760] <400> 47

[1761] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr

[1762] 1 5 10

[1763] <210> 48

[1764] <211> 13

[1765] <212> PRT

[1766] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1767] <400> 48

[1768] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr

[1769] 1 5 10

[1770] <210> 49

[1771] <211> 13

[1772] <212> PRT

[1773] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1774] <400> 49

[1775] Ala Arg Glu Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr

[1776] 1 5 10

[1777] <210> 50

[1778] <211> 13

[1779] <212> PRT

[1780] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1781] <400> 50

[1782] Ala Arg Gly Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr

[1783] 1 5 10

[1784] <210> 51

[1785] <211> 13

[1786] <212> PRT

[1787] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1788] <400> 51

[1789] Ala Arg Xaa Thr Thr Ala Pro Xaa Tyr Pro Phe Asp Tyr

[1790] 1 5 10

[1791] <210> 52

[1792] <211> 25

[1793] <212> PRT

[1794] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1795] <400> 52
[1796] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1797] 1 5 10 15
[1798] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr
[1799] 20 25
[1800] <210> 53
[1801] <211> 25
[1802] <212> PRT
[1803] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1804] <400> 53
[1805] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[1806] 1 5 10 15
[1807] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
[1808] 20 25
[1809] <210> 54
[1810] <211> 25
[1811] <212> PRT
[1812] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1813] <400> 54
[1814] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[1815] 1 5 10 15
[1816] Thr Leu Phe Leu Thr Cys Thr Val Ser
[1817] 20 25
[1818] <210> 55
[1819] <211> 25
[1820] <212> PRT
[1821] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1822] <400> 55
[1823] Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
[1824] 1 5 10 15
[1825] Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr
[1826] 20 25
[1827] <210> 56
[1828] <211> 17
[1829] <212> PRT
[1830] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1831] <400> 56
[1832] Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1833] 1 5 10 15
[1834] Ser
[1835] <210> 57
[1836] <211> 17
[1837] <212> PRT
[1838] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1839] <400> 57
[1840] Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1841] 1 5 10 15
[1842] Ser
[1843] <210> 58
[1844] <211> 17
[1845] <212> PRT
[1846] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1847] <400> 58
[1848] Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly
[1849] 1 5 10 15
[1850] Ser
[1851] <210> 59
[1852] <211> 17
[1853] <212> PRT
[1854] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1855] <400> 59
[1856] Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1857] 1 5 10 15
[1858] Ser
[1859] <210> 60
[1860] <211> 17
[1861] <212> PRT
[1862] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1863] <400> 60
[1864] Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1865] 1 5 10 15
[1866] Ser
[1867] <210> 61
[1868] <211> 38
[1869] <212> PRT
[1870] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1871] <400> 61

[1872] Asn Tyr Asn Pro Thr Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr
[1873] 1 5 10 15
[1874] Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
[1875] 20 25 30
[1876] Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1877] 35
[1878] <210> 62
[1879] <211> 38
[1880] <212> PRT
[1881] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1882] <400> 62
[1883] Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr
[1884] 1 5 10 15
[1885] Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
[1886] 20 25 30
[1887] Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1888] 35
[1889] <210> 63
[1890] <211> 38
[1891] <212> PRT
[1892] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1893] <400> 63
[1894] Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
[1895] 1 5 10 15
[1896] Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
[1897] 20 25 30
[1898] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1899] 35
[1900] <210> 64
[1901] <211> 38
[1902] <212> PRT
[1903] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1904] <400> 64
[1905] Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr
[1906] 1 5 10 15
[1907] Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp
[1908] 20 25 30
[1909] Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1910] 35

[1911] <210> 65
[1912] <211> 38
[1913] <212> PRT
[1914] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1915] <400> 65
[1916] Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr
[1917] 1 5 10 15
[1918] Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
[1919] 20 25 30
[1920] Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[1921] 35
[1922] <210> 66
[1923] <211> 38
[1924] <212> PRT
[1925] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1926] <400> 66
[1927] Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr
[1928] 1 5 10 15
[1929] Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
[1930] 20 25 30
[1931] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1932] 35
[1933] <210> 67
[1934] <211> 38
[1935] <212> PRT
[1936] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1937] <400> 67
[1938] Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
[1939] 1 5 10 15
[1940] Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
[1941] 20 25 30
[1942] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1943] 35
[1944] <210> 68
[1945] <211> 38
[1946] <212> PRT
[1947] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1948] <400> 68
[1949] Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Leu Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr

[1950] 1 5 10 15
[1951] Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
[1952] 20 25 30
[1953] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1954] 35
[1955] <210> 69
[1956] <211> 38
[1957] <212> PRT
[1958] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1959] <400> 69
[1960] Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr
[1961] 1 5 10 15
[1962] Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp
[1963] 20 25 30
[1964] Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[1965] 35
[1966] <210> 70
[1967] <211> 11
[1968] <212> PRT
[1969] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1970] <400> 70
[1971] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1972] 1 5 10
[1973] <210> 71
[1974] <211> 11
[1975] <212> PRT
[1976] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1977] <400> 71
[1978] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[1979] 1 5 10
[1980] <210> 72
[1981] <211> 11
[1982] <212> PRT
[1983] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1984] <400> 72
[1985] Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
[1986] 1 5 10
[1987] <210> 73
[1988] <211> 11

[1989] <212> PRT
[1990] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1991] <400> 73
[1992] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[1993] 1 5 10
[1994] <210> 74
[1995] <211> 107
[1996] <212> PRT
[1997] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1998] <400> 74
[1999] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
[2000] 1 5 10 15
[2001] Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[2002] 20 25 30
[2003] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[2004] 35 40 45
[2005] Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala
[2006] 50 55 60
[2007] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
[2008] 65 70 75 80
[2009] Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[2010] 85 90 95
[2011] Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[2012] 100 105
[2013] <210> 75
[2014] <211> 107
[2015] <212> PRT
[2016] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2017] <400> 75
[2018] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2019] 1 5 10 15
[2020] Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[2021] 20 25 30
[2022] Val Ala Trp Tyr Gln Met Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[2023] 35 40 45
[2024] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2025] 50 55 60
[2026] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2027] 65 70 75 80

[2028] Glu Asp Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[2029] 85 90 95
[2030] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2031] 100 105
[2032] <210> 76
[2033] <211> 107
[2034] <212> PRT
[2035] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2036] <400> 76
[2037] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Gly Gly
[2038] 1 5 10 15
[2039] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Tyr Asn
[2040] 20 25 30
[2041] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[2042] 35 40 45
[2043] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
[2044] 50 55 60
[2045] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2046] 65 70 75 80
[2047] Glu Asp Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[2048] 85 90 95
[2049] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2050] 100 105
[2051] <210> 77
[2052] <211> 107
[2053] <212> PRT
[2054] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2055] <400> 77
[2056] Val Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2057] 1 5 10 15
[2058] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Pro Asn
[2059] 20 25 30
[2060] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[2061] 35 40 45
[2062] Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2063] 50 55 60
[2064] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2065] 65 70 75 80
[2066] Glu Asp Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Thr His Pro Leu

[2067] 85 90 95

[2068] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[2069] 100 105

[2070] <210> 78

[2071] <211> 107

[2072] <212> PRT

[2073] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2074] <400> 78

[2075] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2076] 1 5 10 15

[2077] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn

[2078] 20 25 30

[2079] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile

[2080] 35 40 45

[2081] Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[2082] 50 55 60

[2083] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Arg Pro

[2084] 65 70 75 80

[2085] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu

[2086] 85 90 95

[2087] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[2088] 100 105

[2089] <210> 79

[2090] <211> 107

[2091] <212> PRT

[2092] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2093] <400> 79

[2094] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2095] 1 5 10 15

[2096] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn

[2097] 20 25 30

[2098] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile

[2099] 35 40 45

[2100] Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe Arg Phe Ser Gly

[2101] 50 55 60

[2102] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[2103] 65 70 75 80

[2104] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu

[2105] 85 90 95

[2106] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2107] 100 105
[2108] <210> 80
[2109] <211> 107
[2110] <212> PRT
[2111] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2112] <400> 80
[2113] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2114] 1 5 10 15
[2115] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[2116] 20 25 30
[2117] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[2118] 35 40 45
[2119] Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe Arg Phe Ser Gly
[2120] 50 55 60
[2121] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2122] 65 70 75 80
[2123] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[2124] 85 90 95
[2125] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2126] 100 105
[2127] <210> 81
[2128] <211> 107
[2129] <212> PRT
[2130] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2131] <400> 81
[2132] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2133] 1 5 10 15
[2134] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[2135] 20 25 30
[2136] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[2137] 35 40 45
[2138] Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe Arg Phe Ser Gly
[2139] 50 55 60
[2140] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2141] 65 70 75 80
[2142] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[2143] 85 90 95
[2144] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[2145] 100 105

[2146] <210> 82

[2147] <211> 107

[2148] <212> PRT

[2149] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2150] <400> 82

[2151] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2152] 1 5 10 15

[2153] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn

[2154] 20 25 30

[2155] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Met Pro Gly Lys Ser Pro Glu Pro Leu Ile

[2156] 35 40 45

[2157] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[2158] 50 55 60

[2159] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[2160] 65 70 75 80

[2161] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu

[2162] 85 90 95

[2163] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[2164] 100 105

[2165] <210> 83

[2166] <211> 107

[2167] <212> PRT

[2168] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2169] <400> 83

[2170] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

[2171] 1 5 10 15

[2172] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn

[2173] 20 25 30

[2174] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Pro Leu Ile

[2175] 35 40 45

[2176] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[2177] 50 55 60

[2178] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[2179] 65 70 75 80

[2180] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu

[2181] 85 90 95

[2182] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[2183] 100 105

[2184] <210> 84
[2185] <211> 107
[2186] <212> PRT
[2187] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2188] <400> 84
[2189] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[2190] 1 5 10 15
[2191] Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[2192] 20 25 30
[2193] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Pro Leu Ile
[2194] 35 40 45
[2195] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Ser Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2196] 50 55 60
[2197] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[2198] 65 70 75 80
[2199] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Thr His Pro Leu
[2200] 85 90 95
[2201] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2202] 100 105
[2203] <210> 85
[2204] <211> 107
[2205] <212> PRT
[2206] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2207] <400> 85
[2208] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[2209] 1 5 10 15
[2210] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[2211] 20 25 30
[2212] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Pro Leu Ile
[2213] 35 40 45
[2214] Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2215] 50 55 60
[2216] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2217] 65 70 75 80
[2218] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[2219] 85 90 95
[2220] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2221] 100 105
[2222] <210> 86

[2223] <211> 107
[2224] <212> PRT
[2225] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2226] <400> 86
[2227] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2228] 1 5 10 15
[2229] Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[2230] 20 25 30
[2231] Val Ala Trp Tyr Gln Met Lys Leu Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[2232] 35 40 45
[2233] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2234] 50 55 60
[2235] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2236] 65 70 75 80
[2237] Glu Asp Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Phe Ser His Pro Leu
[2238] 85 90 95
[2239] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2240] 100 105
[2241] <210> 87
[2242] <211> 107
[2243] <212> PRT
[2244] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2245] <400> 87
[2246] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2247] 1 5 10 15
[2248] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[2249] 20 25 30
[2250] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[2251] 35 40 45
[2252] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2253] 50 55 60
[2254] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2255] 65 70 75 80
[2256] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[2257] 85 90 95
[2258] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2259] 100 105
[2260] <210> 88
[2261] <211> 6

[2262] <212> PRT
[2263] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2264] <400> 88
[2265] Gln Ile Val Gly Ser Asn
[2266] 1 5
[2267] <210> 89
[2268] <211> 6
[2269] <212> PRT
[2270] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2271] <400> 89
[2272] Gln Ile Val Gly Tyr Asn
[2273] 1 5
[2274] <210> 90
[2275] <211> 6
[2276] <212> PRT
[2277] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2278] <400> 90
[2279] Gln Ile Val Gly Pro Asn
[2280] 1 5
[2281] <210> 91
[2282] <211> 6
[2283] <212> PRT
[2284] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2285] <400> 91
[2286] Gln Ile Val Gly Xaa Asn
[2287] 1 5
[2288] <210> 92
[2289] <211> 3
[2290] <212> PRT
[2291] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2292] <400> 92
[2293] Ser Ala Ser
[2294] 1
[2295] <210> 93
[2296] <211> 3
[2297] <212> PRT
[2298] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2299] <400> 93
[2300] Ser Ala Arg

[2301] 1
[2302] <210> 94
[2303] <211> 3
[2304] <212> PRT
[2305] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2306] <400> 94
[2307] Ser Ala Xaa
[2308] 1
[2309] <210> 95
[2310] <211> 9
[2311] <212> PRT
[2312] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2313] <400> 95
[2314] Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu Thr
[2315] 1 5
[2316] <210> 96
[2317] <211> 9
[2318] <212> PRT
[2319] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2320] <400> 96
[2321] Gln Gln Tyr Ser Thr His Pro Leu Thr
[2322] 1 5
[2323] <210> 97
[2324] <211> 9
[2325] <212> PRT
[2326] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2327] <400> 97
[2328] Gln Gln Tyr Thr Thr His Pro Leu Thr
[2329] 1 5
[2330] <210> 98
[2331] <211> 9
[2332] <212> PRT
[2333] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2334] <400> 98
[2335] Gln Gln Tyr Phe Ser His Pro Leu Thr
[2336] 1 5
[2337] <210> 99
[2338] <211> 9
[2339] <212> PRT

[2340] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2341] <400> 99
[2342] Gln Gln Tyr Xaa Xaa His Pro Leu Thr
[2343] 1 5
[2344] <210> 100
[2345] <211> 26
[2346] <212> PRT
[2347] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2348] <400> 100
[2349] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2350] 1 5 10 15
[2351] Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
[2352] 20 25
[2353] <210> 101
[2354] <211> 26
[2355] <212> PRT
[2356] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2357] <400> 101
[2358] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Gly Gly
[2359] 1 5 10 15
[2360] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
[2361] 20 25
[2362] <210> 102
[2363] <211> 26
[2364] <212> PRT
[2365] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2366] <400> 102
[2367] Val Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2368] 1 5 10 15
[2369] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
[2370] 20 25
[2371] <210> 103
[2372] <211> 26
[2373] <212> PRT
[2374] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2375] <400> 103
[2376] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2377] 1 5 10 15
[2378] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

[2379] 20 25

[2380] <210> 104

[2381] <211> 26

[2382] <212> PRT

[2383] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2384] <400> 104

[2385] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

[2386] 1 5 10 15

[2387] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

[2388] 20 25

[2389] <210> 105

[2390] <211> 26

[2391] <212> PRT

[2392] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2393] <400> 105

[2394] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

[2395] 1 5 10 15

[2396] Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser

[2397] 20 25

[2398] <210> 106

[2399] <211> 26

[2400] <212> PRT

[2401] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2402] <400> 106

[2403] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

[2404] 1 5 10 15

[2405] Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser

[2406] 20 25

[2407] <210> 107

[2408] <211> 17

[2409] <212> PRT

[2410] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2411] <400> 107

[2412] Val Ala Trp Tyr Gln Met Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile

[2413] 1 5 10 15

[2414] Tyr

[2415] <210> 108

[2416] <211> 17

[2417] <212> PRT

[2418] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2419] <400> 108

[2420] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile

[2421] 1 5 10 15

[2422] Tyr

[2423] <210> 109

[2424] <211> 17

[2425] <212> PRT

[2426] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2427] <400> 109

[2428] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Met Pro Gly Lys Ser Pro Glu Pro Leu Ile

[2429] 1 5 10 15

[2430] Tyr

[2431] <210> 110

[2432] <211> 17

[2433] <212> PRT

[2434] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2435] <400> 110

[2436] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Pro Leu Ile

[2437] 1 5 10 15

[2438] Tyr

[2439] <210> 111

[2440] <211> 17

[2441] <212> PRT

[2442] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2443] <400> 111

[2444] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Pro Leu Ile

[2445] 1 5 10 15

[2446] Tyr

[2447] <210> 112

[2448] <211> 17

[2449] <212> PRT

[2450] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2451] <400> 112

[2452] Val Ala Trp Tyr Gln Met Lys Leu Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile

[2453] 1 5 10 15

[2454] Tyr

[2455] <210> 113

[2456] <211> 17

[2457] <212> PRT
[2458] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2459] <400> 113
[2460] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[2461] 1 5 10 15
[2462] Tyr
[2463] <210> 114
[2464] <211> 36
[2465] <212> PRT
[2466] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2467] <400> 114
[2468] Tyr Leu Tyr Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[2469] 1 5 10 15
[2470] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
[2471] 20 25 30
[2472] Glu Tyr Phe Cys
[2473] 35
[2474] <210> 115
[2475] <211> 36
[2476] <212> PRT
[2477] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2478] <400> 115
[2479] Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly
[2480] 1 5 10 15
[2481] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
[2482] 20 25 30
[2483] Glu Tyr Phe Cys
[2484] 35
[2485] <210> 116
[2486] <211> 36
[2487] <212> PRT
[2488] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2489] <400> 116
[2490] Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[2491] 1 5 10 15
[2492] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
[2493] 20 25 30
[2494] Glu Tyr Phe Cys
[2495] 35

[2496] <210> 117
[2497] <211> 36
[2498] <212> PRT
[2499] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2500] <400> 117
[2501] Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[2502] 1 5 10 15
[2503] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Val Ala
[2504] 20 25 30
[2505] Thr Tyr Tyr Cys
[2506] 35
[2507] <210> 118
[2508] <211> 36
[2509] <212> PRT
[2510] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2511] <400> 118
[2512] Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[2513] 1 5 10 15
[2514] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
[2515] 20 25 30
[2516] Thr Tyr Tyr Cys
[2517] 35
[2518] <210> 119
[2519] <211> 36
[2520] <212> PRT
[2521] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2522] <400> 119
[2523] Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[2524] 1 5 10 15
[2525] Thr Asp Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
[2526] 20 25 30
[2527] Thr Tyr Tyr Cys
[2528] 35
[2529] <210> 120
[2530] <211> 36
[2531] <212> PRT
[2532] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2533] <400> 120
[2534] Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

[2535] 1 5 10 15
[2536] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
[2537] 20 25 30
[2538] Thr Tyr Tyr Cys
[2539] 35
[2540] <210> 121
[2541] <211> 36
[2542] <212> PRT
[2543] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2544] <400> 121
[2545] Tyr Leu Tyr Ser Ser Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[2546] 1 5 10 15
[2547] Thr Glu Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
[2548] 20 25 30
[2549] Thr Tyr Tyr Cys
[2550] 35
[2551] <210> 122
[2552] <211> 36
[2553] <212> PRT
[2554] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2555] <400> 122
[2556] Tyr Gly Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[2557] 1 5 10 15
[2558] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
[2559] 20 25 30
[2560] Thr Tyr Tyr Cys
[2561] 35
[2562] <210> 123
[2563] <211> 36
[2564] <212> PRT
[2565] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2566] <400> 123
[2567] Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala Ser Gly Ser Gly
[2568] 1 5 10 15
[2569] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala
[2570] 20 25 30
[2571] Glu Tyr Phe Cys
[2572] 35
[2573] <210> 124

[2574] <211> 10
[2575] <212> PRT
[2576] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2577] <400> 124
[2578] Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2579] 1 5 10
[2580] <210> 125
[2581] <211> 10
[2582] <212> PRT
[2583] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2584] <400> 125
[2585] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2586] 1 5 10
[2587] <210> 126
[2588] <211> 10
[2589] <212> PRT
[2590] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2591] <400> 126
[2592] Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[2593] 1 5 10
[2594] <210> 127
[2595] <211> 117
[2596] <212> PRT
[2597] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2598] <400> 127
[2599] Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[2600] 1 5 10 15
[2601] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
[2602] 20 25 30
[2603] Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[2604] 35 40 45
[2605] Gly His Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[2606] 50 55 60
[2607] Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
[2608] 65 70 75 80
[2609] Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[2610] 85 90 95
[2611] Val Ser Leu Arg Trp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
[2612] 100 105 110

[2613] Val Thr Val Ser Ser
[2614] 115
[2615] <210> 128
[2616] <211> 8
[2617] <212> PRT
[2618] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2619] <400> 128
[2620] Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn
[2621] 1 5
[2622] <210> 129
[2623] <211> 8
[2624] <212> PRT
[2625] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2626] <400> 129
[2627] Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
[2628] 1 5
[2629] <210> 130
[2630] <211> 10
[2631] <212> PRT
[2632] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2633] <400> 130
[2634] Val Ser Leu Arg Trp Gly Ala Met Asp Tyr
[2635] 1 5 10
[2636] <210> 131
[2637] <211> 25
[2638] <212> PRT
[2639] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2640] <400> 131
[2641] Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[2642] 1 5 10 15
[2643] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
[2644] 20 25
[2645] <210> 132
[2646] <211> 17
[2647] <212> PRT
[2648] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2649] <400> 132
[2650] Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
[2651] 1 5 10 15

[2652] His
[2653] <210> 133
[2654] <211> 38
[2655] <212> PRT
[2656] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2657] <400> 133
[2658] Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
[2659] 1 5 10 15
[2660] Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp
[2661] 20 25 30
[2662] Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[2663] 35
[2664] <210> 134
[2665] <211> 11
[2666] <212> PRT
[2667] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2668] <400> 134
[2669] Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[2670] 1 5 10
[2671] <210> 135
[2672] <211> 106
[2673] <212> PRT
[2674] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2675] <400> 135
[2676] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
[2677] 1 5 10 15
[2678] Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[2679] 20 25 30
[2680] Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[2681] 35 40 45
[2682] Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[2683] 50 55 60
[2684] Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[2685] 65 70 75 80
[2686] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Tyr Thr
[2687] 85 90 95
[2688] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2689] 100 105
[2690] <210> 136

[2691] <211> 5
[2692] <212> PRT
[2693] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2694] <400> 136
[2695] Ser Ser Val Ser Tyr
[2696] 1 5
[2697] <210> 137
[2698] <211> 3
[2699] <212> PRT
[2700] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2701] <400> 137
[2702] Leu Thr Ser
[2703] 1
[2704] <210> 138
[2705] <211> 9
[2706] <212> PRT
[2707] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2708] <400> 138
[2709] Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Tyr Thr
[2710] 1 5
[2711] <210> 139
[2712] <211> 26
[2713] <212> PRT
[2714] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2715] <400> 139
[2716] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
[2717] 1 5 10 15
[2718] Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
[2719] 20 25
[2720] <210> 140
[2721] <211> 17
[2722] <212> PRT
[2723] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2724] <400> 140
[2725] Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile
[2726] 1 5 10 15
[2727] Tyr
[2728] <210> 141
[2729] <211> 36

[2730] <212> PRT
[2731] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2732] <400> 141
[2733] Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[2734] 1 5 10 15
[2735] Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala
[2736] 20 25 30
[2737] Thr Tyr Tyr Cys
[2738] 35
[2739] <210> 142
[2740] <211> 10
[2741] <212> PRT
[2742] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2743] <400> 142
[2744] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2745] 1 5 10
[2746] <210> 143
[2747] <211> 113
[2748] <212> PRT
[2749] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2750] <400> 143
[2751] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[2752] 1 5 10 15
[2753] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[2754] 20 25 30
[2755] Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2756] 35 40 45
[2757] Gly Lys Ile Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Asp Pro Lys
[2758] 50 55 60
[2759] Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala
[2760] 65 70 75 80
[2761] Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
[2762] 85 90 95
[2763] Cys Ala Arg Gly Leu His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
[2764] 100 105 110
[2765] Ser
[2766] <210> 144
[2767] <211> 8
[2768] <212> PRT

[2769] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2770] <400> 144
[2771] Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
[2772] 1 5
[2773] <210> 145
[2774] <211> 8
[2775] <212> PRT
[2776] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2777] <400> 145
[2778] Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr
[2779] 1 5
[2780] <210> 146
[2781] <211> 5
[2782] <212> PRT
[2783] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2784] <400> 146
[2785] Ala Arg Gly Leu His
[2786] 1 5
[2787] <210> 147
[2788] <211> 25
[2789] <212> PRT
[2790] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2791] <400> 147
[2792] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[2793] 1 5 10 15
[2794] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser
[2795] 20 25
[2796] <210> 148
[2797] <211> 17
[2798] <212> PRT
[2799] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2800] <400> 148
[2801] Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[2802] 1 5 10 15
[2803] Lys
[2804] <210> 149
[2805] <211> 38
[2806] <212> PRT
[2807] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2808] <400> 149

[2809] Asn Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr

[2810] 1 5 10 15

[2811] Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp

[2812] 20 25 30

[2813] Thr Ala Val Tyr Phe Cys

[2814] 35

[2815] <210> 150

[2816] <211> 111

[2817] <212> PRT

[2818] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2819] <400> 150

[2820] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[2821] 1 5 10 15

[2822] Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

[2823] 20 25 30

[2824] Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

[2825] 35 40 45

[2826] Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

[2827] 50 55 60

[2828] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

[2829] 65 70 75 80

[2830] Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

[2831] 85 90 95

[2832] Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[2833] 100 105 110

[2834] <210> 151

[2835] <211> 10

[2836] <212> PRT

[2837] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2838] <400> 151

[2839] Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr

[2840] 1 5 10

[2841] <210> 152

[2842] <211> 3

[2843] <212> PRT

[2844] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2845] <400> 152

[2846] Leu Ala Ser

[2847] 1

[2848] <210> 153

[2849] <211> 9

[2850] <212> PRT

[2851] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2852] <400> 153

[2853] Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Thr

[2854] 1 5

[2855] <210> 154

[2856] <211> 26

[2857] <212> PRT

[2858] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2859] <400> 154

[2860] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[2861] 1 5 10 15

[2862] Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser

[2863] 20 25

[2864] <210> 155

[2865] <211> 17

[2866] <212> PRT

[2867] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2868] <400> 155

[2869] Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

[2870] 1 5 10 15

[2871] Tyr

[2872] <210> 156

[2873] <211> 36

[2874] <212> PRT

[2875] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2876] <400> 156

[2877] Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

[2878] 1 5 10 15

[2879] Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala

[2880] 20 25 30

[2881] Thr Tyr Tyr Cys

[2882] 35

[2883] <210> 157

[2884] <211> 118

[2885] <212> PRT

[2886] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2887] <400> 157
[2888] Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[2889] 1 5 10 15
[2890] Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asn Phe Ile Thr Ser Gly
[2891] 20 25 30
[2892] Tyr Phe Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
[2893] 35 40 45
[2894] Met Gly Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu
[2895] 50 55 60
[2896] Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[2897] 65 70 75 80
[2898] Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[2899] 85 90 95
[2900] Ala Arg Glu Asn Tyr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2901] 100 105 110
[2902] Thr Leu Thr Val Ser Ser
[2903] 115
[2904] <210> 158
[2905] <211> 9
[2906] <212> PRT
[2907] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2908] <400> 158
[2909] Gly Asn Phe Ile Thr Ser Gly Tyr Phe
[2910] 1 5
[2911] <210> 159
[2912] <211> 7
[2913] <212> PRT
[2914] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2915] <400> 159
[2916] Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn
[2917] 1 5
[2918] <210> 160
[2919] <211> 11
[2920] <212> PRT
[2921] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2922] <400> 160
[2923] Ala Arg Glu Asn Tyr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr
[2924] 1 5 10

[2925] <210> 161
[2926] <211> 25
[2927] <212> PRT
[2928] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2929] <400> 161
[2930] Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[2931] 1 5 10 15
[2932] Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr
[2933] 20 25
[2934] <210> 162
[2935] <211> 17
[2936] <212> PRT
[2937] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2938] <400> 162
[2939] Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly
[2940] 1 5 10 15
[2941] Phe
[2942] <210> 163
[2943] <211> 38
[2944] <212> PRT
[2945] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2946] <400> 163
[2947] Asn Tyr Lys Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr
[2948] 1 5 10 15
[2949] Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp
[2950] 20 25 30
[2951] Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[2952] 35
[2953] <210> 164
[2954] <211> 113
[2955] <212> PRT
[2956] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2957] <400> 164
[2958] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Val Ser Ile Gly
[2959] 1 5 10 15
[2960] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
[2961] 20 25 30
[2962] Asp Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2963] 35 40 45

[2964] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Trp Lys Ser Gly Val
[2965] 50 55 60
[2966] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2967] 65 70 75 80
[2968] Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[2969] 85 90 95
[2970] Tyr Phe Thr Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
[2971] 100 105 110
[2972] Lys
[2973] <210> 165
[2974] <211> 12
[2975] <212> PRT
[2976] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2977] <400> 165
[2978] Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Asn Gln Lys Asn Tyr
[2979] 1 5 10
[2980] <210> 166
[2981] <211> 3
[2982] <212> PRT
[2983] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2984] <400> 166
[2985] Trp Ala Ser
[2986] 1
[2987] <210> 167
[2988] <211> 9
[2989] <212> PRT
[2990] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2991] <400> 167
[2992] Gln Gln Tyr Phe Thr Phe Pro Trp Thr
[2993] 1 5
[2994] <210> 168
[2995] <211> 26
[2996] <212> PRT
[2997] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2998] <400> 168
[2999] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Val Ser Ile Gly
[3000] 1 5 10 15
[3001] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser
[3002] 20 25

[3003] <210> 169
[3004] <211> 17
[3005] <212> PRT
[3006] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3007] <400> 169
[3008] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[3009] 1 5 10 15
[3010] Tyr
[3011] <210> 170
[3012] <211> 36
[3013] <212> PRT
[3014] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3015] <400> 170
[3016] Thr Trp Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
[3017] 1 5 10 15
[3018] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala
[3019] 20 25 30
[3020] Val Tyr Tyr Cys
[3021] 35
[3022] <210> 171
[3023] <211> 330
[3024] <212> PRT
[3025] <213> 智人(Homo sapiens)
[3026] <400> 171
[3027] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3028] 1 5 10 15
[3029] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3030] 20 25 30
[3031] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3032] 35 40 45
[3033] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3034] 50 55 60
[3035] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3036] 65 70 75 80
[3037] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3038] 85 90 95
[3039] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3040] 100 105 110
[3041] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[3042] 115 120 125
[3043] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3044] 130 135 140
[3045] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3046] 145 150 155 160
[3047] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3048] 165 170 175
[3049] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3050] 180 185 190
[3051] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3052] 195 200 205
[3053] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3054] 210 215 220
[3055] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[3056] 225 230 235 240
[3057] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3058] 245 250 255
[3059] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3060] 260 265 270
[3061] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3062] 275 280 285
[3063] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3064] 290 295 300
[3065] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3066] 305 310 315 320
[3067] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3068] 325 330
[3069] <210> 172
[3070] <211> 98
[3071] <212> PRT
[3072] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3073] <400> 172
[3074] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3075] 1 5 10 15
[3076] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3077] 20 25 30
[3078] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3079] 35 40 45
[3080] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[3081] 50 55 60

[3082] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

[3083] 65 70 75 80

[3084] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[3085] 85 90 95

[3086] Lys Val

[3087] <210> 173

[3088] <211> 12

[3089] <212> PRT

[3090] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3091] <400> 173

[3092] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

[3093] 1 5 10

[3094] <210> 174

[3095] <211> 113

[3096] <212> PRT

[3097] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3098] <400> 174

[3099] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

[3100] 1 5 10 15

[3101] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

[3102] 20 25 30

[3103] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

[3104] 35 40 45

[3105] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

[3106] 50 55 60

[3107] Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

[3108] 65 70 75 80

[3109] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

[3110] 85 90 95

[3111] Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

[3112] 100 105 110

[3113] Lys

[3114] <210> 175

[3115] <211> 107

[3116] <212> PRT

[3117] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3118] <400> 175

[3119] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

[3120] 1 5 10 15
[3121] Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[3122] 20 25 30
[3123] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[3124] 35 40 45
[3125] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[3126] 50 55 60
[3127] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[3128] 65 70 75 80
[3129] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[3130] 85 90 95
[3131] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3132] 100 105
[3133] <210> 176
[3134] <211> 107
[3135] <212> PRT
[3136] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3137] <400> 176
[3138] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[3139] 1 5 10 15
[3140] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[3141] 20 25 30
[3142] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[3143] 35 40 45
[3144] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[3145] 50 55 60
[3146] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[3147] 65 70 75 80
[3148] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[3149] 85 90 95
[3150] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3151] 100 105
[3152] <210> 177
[3153] <211> 107
[3154] <212> PRT
[3155] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3156] <400> 177
[3157] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[3158] 1 5 10 15

[3159] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[3160] 20 25 30
[3161] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[3162] 35 40 45
[3163] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[3164] 50 55 60
[3165] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[3166] 65 70 75 80
[3167] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[3168] 85 90 95
[3169] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3170] 100 105
[3171] <210> 178
[3172] <211> 18
[3173] <212> PRT
[3174] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3175] <400> 178
[3176] Met Lys Val Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Pro Gly Ile
[3177] 1 5 10 15
[3178] Leu Ser
[3179] <210> 179
[3180] <211> 18
[3181] <212> PRT
[3182] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3183] <400> 179
[3184] Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Cys Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Ile
[3185] 1 5 10 15
[3186] Leu Ser
[3187] <210> 180
[3188] <211> 20
[3189] <212> PRT
[3190] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3191] <400> 180
[3192] Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser
[3193] 1 5 10 15
[3194] Gly Val Asp Gly
[3195] 20
[3196] <210> 181
[3197] <211> 19

[3198] <212> PRT
[3199] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3200] <400> 181
[3201] Met Glu Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Thr Gly
[3202] 1 5 10 15
[3203] Val His Ser
[3204] <210> 182
[3205] <211> 22
[3206] <212> PRT
[3207] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3208] <400> 182
[3209] Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Met Ser Ala Ser
[3210] 1 5 10 15
[3211] Val Met Met Ser Arg Gly
[3212] 20
[3213] <210> 183
[3214] <211> 19
[3215] <212> PRT
[3216] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3217] <400> 183
[3218] Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
[3219] 1 5 10 15
[3220] Val Asn Ser
[3221] <210> 184
[3222] <211> 20
[3223] <212> PRT
[3224] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3225] <400> 184
[3226] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[3227] 1 5 10 15
[3228] Gly Ser Thr Gly
[3229] 20
[3230] <210> 185
[3231] <211> 19
[3232] <212> PRT
[3233] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3234] <400> 185
[3235] Met Glu Leu Gly Leu Arg Trp Val Phe Leu Ile Ala Thr Leu Ala Gly
[3236] 1 5 10 15

[3237] Ala Arg Cys
[3238] <210> 186
[3239] <211> 22
[3240] <212> PRT
[3241] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3242] <400> 186
[3243] Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
[3244] 1 5 10 15
[3245] Leu Arg Gly Ala Arg Cys
[3246] 20
[3247] <210> 187
[3248] <211> 450
[3249] <212> PRT
[3250] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3251] <400> 187
[3252] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[3253] 1 5 10 15
[3254] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[3255] 20 25 30
[3256] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[3257] 35 40 45
[3258] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Thr Leu
[3259] 50 55 60
[3260] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[3261] 65 70 75 80
[3262] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3263] 85 90 95
[3264] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3265] 100 105 110
[3266] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3267] 115 120 125
[3268] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3269] 130 135 140
[3270] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3271] 145 150 155 160
[3272] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3273] 165 170 175
[3274] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[3275] 180 185 190

[3276] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[3277] 195 200 205
[3278] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[3279] 210 215 220
[3280] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[3281] 225 230 235 240
[3282] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[3283] 245 250 255
[3284] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[3285] 260 265 270
[3286] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[3287] 275 280 285
[3288] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[3289] 290 295 300
[3290] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[3291] 305 310 315 320
[3292] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[3293] 325 330 335
[3294] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[3295] 340 345 350
[3296] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[3297] 355 360 365
[3298] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[3299] 370 375 380
[3300] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[3301] 385 390 395 400
[3302] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[3303] 405 410 415
[3304] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[3305] 420 425 430
[3306] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[3307] 435 440 445
[3308] Gly Lys
[3309] 450
[3310] <210> 188
[3311] <211> 214
[3312] <212> PRT
[3313] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3314] <400> 188

[3315] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3316] 1 5 10 15
[3317] Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[3318] 20 25 30
[3319] Val Ala Trp Tyr Gln Met Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[3320] 35 40 45
[3321] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3322] 50 55 60
[3323] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3324] 65 70 75 80
[3325] Glu Asp Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[3326] 85 90 95
[3327] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3328] 100 105 110
[3329] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3330] 115 120 125
[3331] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3332] 130 135 140
[3333] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3334] 145 150 155 160
[3335] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3336] 165 170 175
[3337] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3338] 180 185 190
[3339] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3340] 195 200 205
[3341] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3342] 210
[3343] <210> 189
[3344] <211> 450
[3345] <212> PRT
[3346] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3347] <400> 189
[3348] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[3349] 1 5 10 15
[3350] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[3351] 20 25 30
[3352] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[3353] 35 40 45

[3354] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[3355] 50 55 60
[3356] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[3357] 65 70 75 80
[3358] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3359] 85 90 95
[3360] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3361] 100 105 110
[3362] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3363] 115 120 125
[3364] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3365] 130 135 140
[3366] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3367] 145 150 155 160
[3368] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3369] 165 170 175
[3370] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[3371] 180 185 190
[3372] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[3373] 195 200 205
[3374] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[3375] 210 215 220
[3376] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[3377] 225 230 235 240
[3378] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[3379] 245 250 255
[3380] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[3381] 260 265 270
[3382] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[3383] 275 280 285
[3384] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[3385] 290 295 300
[3386] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[3387] 305 310 315 320
[3388] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[3389] 325 330 335
[3390] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[3391] 340 345 350
[3392] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[3393] 355 360 365
[3394] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[3395] 370 375 380
[3396] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[3397] 385 390 395 400
[3398] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[3399] 405 410 415
[3400] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[3401] 420 425 430
[3402] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[3403] 435 440 445
[3404] Gly Lys
[3405] 450
[3406] <210> 190
[3407] <211> 214
[3408] <212> PRT
[3409] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3410] <400> 190
[3411] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Gly Gly
[3412] 1 5 10 15
[3413] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Tyr Asn
[3414] 20 25 30
[3415] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[3416] 35 40 45
[3417] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
[3418] 50 55 60
[3419] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3420] 65 70 75 80
[3421] Glu Asp Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[3422] 85 90 95
[3423] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3424] 100 105 110
[3425] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3426] 115 120 125
[3427] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3428] 130 135 140
[3429] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3430] 145 150 155 160
[3431] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[3432] 165 170 175
[3433] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3434] 180 185 190
[3435] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3436] 195 200 205
[3437] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3438] 210
[3439] <210> 191
[3440] <211> 450
[3441] <212> PRT
[3442] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3443] <400> 191
[3444] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[3445] 1 5 10 15
[3446] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[3447] 20 25 30
[3448] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[3449] 35 40 45
[3450] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[3451] 50 55 60
[3452] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[3453] 65 70 75 80
[3454] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3455] 85 90 95
[3456] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3457] 100 105 110
[3458] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3459] 115 120 125
[3460] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3461] 130 135 140
[3462] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3463] 145 150 155 160
[3464] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3465] 165 170 175
[3466] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[3467] 180 185 190
[3468] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[3469] 195 200 205
[3470] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[3471] 210 215 220
[3472] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[3473] 225 230 235 240
[3474] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[3475] 245 250 255
[3476] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[3477] 260 265 270
[3478] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[3479] 275 280 285
[3480] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[3481] 290 295 300
[3482] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[3483] 305 310 315 320
[3484] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[3485] 325 330 335
[3486] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[3487] 340 345 350
[3488] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[3489] 355 360 365
[3490] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[3491] 370 375 380
[3492] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[3493] 385 390 395 400
[3494] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[3495] 405 410 415
[3496] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[3497] 420 425 430
[3498] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[3499] 435 440 445
[3500] Gly Lys
[3501] 450
[3502] <210> 192
[3503] <211> 214
[3504] <212> PRT
[3505] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3506] <400> 192
[3507] Val Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3508] 1 5 10 15
[3509] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Pro Asn

[3510] 20 25 30
[3511] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[3512] 35 40 45
[3513] Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3514] 50 55 60
[3515] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3516] 65 70 75 80
[3517] Glu Asp Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Thr His Pro Leu
[3518] 85 90 95
[3519] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3520] 100 105 110
[3521] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3522] 115 120 125
[3523] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3524] 130 135 140
[3525] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3526] 145 150 155 160
[3527] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3528] 165 170 175
[3529] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3530] 180 185 190
[3531] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3532] 195 200 205
[3533] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3534] 210
[3535] <210> 193
[3536] <211> 450
[3537] <212> PRT
[3538] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3539] <400> 193
[3540] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[3541] 1 5 10 15
[3542] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[3543] 20 25 30
[3544] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[3545] 35 40 45
[3546] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[3547] 50 55 60
[3548] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

[3549] 65 70 75 80
[3550] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3551] 85 90 95
[3552] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3553] 100 105 110
[3554] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3555] 115 120 125
[3556] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3557] 130 135 140
[3558] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3559] 145 150 155 160
[3560] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3561] 165 170 175
[3562] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[3563] 180 185 190
[3564] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[3565] 195 200 205
[3566] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[3567] 210 215 220
[3568] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[3569] 225 230 235 240
[3570] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[3571] 245 250 255
[3572] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[3573] 260 265 270
[3574] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[3575] 275 280 285
[3576] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[3577] 290 295 300
[3578] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[3579] 305 310 315 320
[3580] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[3581] 325 330 335
[3582] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[3583] 340 345 350
[3584] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[3585] 355 360 365
[3586] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[3587] 370 375 380

[3588] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[3589] 385 390 395 400
[3590] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[3591] 405 410 415
[3592] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[3593] 420 425 430
[3594] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[3595] 435 440 445
[3596] Gly Lys
[3597] 450
[3598] <210> 194
[3599] <211> 450
[3600] <212> PRT
[3601] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3602] <400> 194
[3603] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[3604] 1 5 10 15
[3605] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[3606] 20 25 30
[3607] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[3608] 35 40 45
[3609] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[3610] 50 55 60
[3611] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[3612] 65 70 75 80
[3613] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3614] 85 90 95
[3615] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3616] 100 105 110
[3617] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3618] 115 120 125
[3619] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3620] 130 135 140
[3621] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3622] 145 150 155 160
[3623] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3624] 165 170 175
[3625] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[3626] 180 185 190

[3627] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[3628] 195 200 205
[3629] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[3630] 210 215 220
[3631] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[3632] 225 230 235 240
[3633] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[3634] 245 250 255
[3635] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[3636] 260 265 270
[3637] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[3638] 275 280 285
[3639] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[3640] 290 295 300
[3641] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[3642] 305 310 315 320
[3643] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[3644] 325 330 335
[3645] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[3646] 340 345 350
[3647] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[3648] 355 360 365
[3649] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[3650] 370 375 380
[3651] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[3652] 385 390 395 400
[3653] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[3654] 405 410 415
[3655] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[3656] 420 425 430
[3657] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[3658] 435 440 445
[3659] Gly Lys
[3660] 450
[3661] <210> 195
[3662] <211> 214
[3663] <212> PRT
[3664] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3665] <400> 195

[3666] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3667] 1 5 10 15
[3668] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[3669] 20 25 30
[3670] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[3671] 35 40 45
[3672] Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3673] 50 55 60
[3674] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Arg Pro
[3675] 65 70 75 80
[3676] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[3677] 85 90 95
[3678] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3679] 100 105 110
[3680] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3681] 115 120 125
[3682] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3683] 130 135 140
[3684] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3685] 145 150 155 160
[3686] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3687] 165 170 175
[3688] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3689] 180 185 190
[3690] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3691] 195 200 205
[3692] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3693] 210
[3694] <210> 196
[3695] <211> 450
[3696] <212> PRT
[3697] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3698] <400> 196
[3699] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[3700] 1 5 10 15
[3701] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[3702] 20 25 30
[3703] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[3704] 35 40 45

[3705] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[3706] 50 55 60
[3707] Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[3708] 65 70 75 80
[3709] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3710] 85 90 95
[3711] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3712] 100 105 110
[3713] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3714] 115 120 125
[3715] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3716] 130 135 140
[3717] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3718] 145 150 155 160
[3719] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3720] 165 170 175
[3721] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[3722] 180 185 190
[3723] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[3724] 195 200 205
[3725] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[3726] 210 215 220
[3727] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[3728] 225 230 235 240
[3729] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[3730] 245 250 255
[3731] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[3732] 260 265 270
[3733] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[3734] 275 280 285
[3735] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[3736] 290 295 300
[3737] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[3738] 305 310 315 320
[3739] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[3740] 325 330 335
[3741] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[3742] 340 345 350
[3743] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[3744] 355 360 365
[3745] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[3746] 370 375 380
[3747] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[3748] 385 390 395 400
[3749] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[3750] 405 410 415
[3751] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[3752] 420 425 430
[3753] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[3754] 435 440 445
[3755] Gly Lys
[3756] 450
[3757] <210> 197
[3758] <211> 450
[3759] <212> PRT
[3760] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3761] <400> 197
[3762] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[3763] 1 5 10 15
[3764] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[3765] 20 25 30
[3766] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[3767] 35 40 45
[3768] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[3769] 50 55 60
[3770] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[3771] 65 70 75 80
[3772] Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3773] 85 90 95
[3774] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3775] 100 105 110
[3776] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3777] 115 120 125
[3778] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3779] 130 135 140
[3780] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3781] 145 150 155 160
[3782] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[3783] 165 170 175

[3784] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[3785] 180 185 190

[3786] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[3787] 195 200 205

[3788] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[3789] 210 215 220

[3790] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

[3791] 225 230 235 240

[3792] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[3793] 245 250 255

[3794] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[3795] 260 265 270

[3796] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[3797] 275 280 285

[3798] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[3799] 290 295 300

[3800] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[3801] 305 310 315 320

[3802] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[3803] 325 330 335

[3804] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[3805] 340 345 350

[3806] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[3807] 355 360 365

[3808] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

[3809] 370 375 380

[3810] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

[3811] 385 390 395 400

[3812] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

[3813] 405 410 415

[3814] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

[3815] 420 425 430

[3816] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

[3817] 435 440 445

[3818] Gly Lys

[3819] 450

[3820] <210> 198

[3821] <211> 450

[3822] <212> PRT

[3823] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3824] <400> 198

[3825] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

[3826] 1 5 10 15

[3827] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

[3828] 20 25 30

[3829] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

[3830] 35 40 45

[3831] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

[3832] 50 55 60

[3833] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

[3834] 65 70 75 80

[3835] Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

[3836] 85 90 95

[3837] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

[3838] 100 105 110

[3839] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[3840] 115 120 125

[3841] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[3842] 130 135 140

[3843] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[3844] 145 150 155 160

[3845] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[3846] 165 170 175

[3847] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[3848] 180 185 190

[3849] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[3850] 195 200 205

[3851] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[3852] 210 215 220

[3853] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

[3854] 225 230 235 240

[3855] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[3856] 245 250 255

[3857] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[3858] 260 265 270

[3859] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[3860] 275 280 285

[3861] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[3862] 290 295 300
[3863] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[3864] 305 310 315 320
[3865] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[3866] 325 330 335
[3867] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[3868] 340 345 350
[3869] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[3870] 355 360 365
[3871] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[3872] 370 375 380
[3873] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[3874] 385 390 395 400
[3875] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[3876] 405 410 415
[3877] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[3878] 420 425 430
[3879] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[3880] 435 440 445
[3881] Gly Lys
[3882] 450
[3883] <210> 199
[3884] <211> 214
[3885] <212> PRT
[3886] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3887] <400> 199
[3888] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3889] 1 5 10 15
[3890] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[3891] 20 25 30
[3892] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[3893] 35 40 45
[3894] Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe Arg Phe Ser Gly
[3895] 50 55 60
[3896] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3897] 65 70 75 80
[3898] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[3899] 85 90 95

[3900] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3901] 100 105 110
[3902] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3903] 115 120 125
[3904] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3905] 130 135 140
[3906] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3907] 145 150 155 160
[3908] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3909] 165 170 175
[3910] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3911] 180 185 190
[3912] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3913] 195 200 205
[3914] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3915] 210
[3916] <210> 200
[3917] <211> 450
[3918] <212> PRT
[3919] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3920] <400> 200
[3921] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[3922] 1 5 10 15
[3923] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[3924] 20 25 30
[3925] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[3926] 35 40 45
[3927] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[3928] 50 55 60
[3929] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[3930] 65 70 75 80
[3931] Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3932] 85 90 95
[3933] Ala Arg Glu Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3934] 100 105 110
[3935] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3936] 115 120 125
[3937] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3938] 130 135 140

[3939] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3940] 145 150 155 160
[3941] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3942] 165 170 175
[3943] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[3944] 180 185 190
[3945] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[3946] 195 200 205
[3947] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[3948] 210 215 220
[3949] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[3950] 225 230 235 240
[3951] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[3952] 245 250 255
[3953] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[3954] 260 265 270
[3955] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[3956] 275 280 285
[3957] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[3958] 290 295 300
[3959] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[3960] 305 310 315 320
[3961] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[3962] 325 330 335
[3963] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[3964] 340 345 350
[3965] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[3966] 355 360 365
[3967] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[3968] 370 375 380
[3969] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[3970] 385 390 395 400
[3971] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[3972] 405 410 415
[3973] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[3974] 420 425 430
[3975] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[3976] 435 440 445
[3977] Gly Lys

[3978] 450

[3979] <210> 201

[3980] <211> 214

[3981] <212> PRT

[3982] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3983] <400> 201

[3984] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[3985] 1 5 10 15

[3986] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn

[3987] 20 25 30

[3988] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile

[3989] 35 40 45

[3990] Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe Arg Phe Ser Gly

[3991] 50 55 60

[3992] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[3993] 65 70 75 80

[3994] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu

[3995] 85 90 95

[3996] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[3997] 100 105 110

[3998] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[3999] 115 120 125

[4000] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[4001] 130 135 140

[4002] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[4003] 145 150 155 160

[4004] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[4005] 165 170 175

[4006] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[4007] 180 185 190

[4008] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[4009] 195 200 205

[4010] Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[4011] 210

[4012] <210> 202

[4013] <211> 450

[4014] <212> PRT

[4015] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4016] <400> 202

[4017] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[4018] 1 5 10 15
[4019] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[4020] 20 25 30
[4021] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[4022] 35 40 45
[4023] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[4024] 50 55 60
[4025] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[4026] 65 70 75 80
[4027] Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[4028] 85 90 95
[4029] Ala Arg Gly Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[4030] 100 105 110
[4031] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4032] 115 120 125
[4033] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4034] 130 135 140
[4035] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4036] 145 150 155 160
[4037] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4038] 165 170 175
[4039] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4040] 180 185 190
[4041] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4042] 195 200 205
[4043] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[4044] 210 215 220
[4045] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[4046] 225 230 235 240
[4047] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4048] 245 250 255
[4049] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4050] 260 265 270
[4051] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4052] 275 280 285
[4053] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4054] 290 295 300
[4055] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[4056] 305 310 315 320
[4057] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4058] 325 330 335
[4059] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4060] 340 345 350
[4061] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4062] 355 360 365
[4063] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4064] 370 375 380
[4065] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4066] 385 390 395 400
[4067] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4068] 405 410 415
[4069] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4070] 420 425 430
[4071] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4072] 435 440 445
[4073] Gly Lys
[4074] 450
[4075] <210> 203
[4076] <211> 214
[4077] <212> PRT
[4078] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4079] <400> 203
[4080] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4081] 1 5 10 15
[4082] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[4083] 20 25 30
[4084] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[4085] 35 40 45
[4086] Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe Arg Phe Ser Gly
[4087] 50 55 60
[4088] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4089] 65 70 75 80
[4090] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[4091] 85 90 95
[4092] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4093] 100 105 110
[4094] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[4095] 115 120 125
[4096] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4097] 130 135 140
[4098] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4099] 145 150 155 160
[4100] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4101] 165 170 175
[4102] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4103] 180 185 190
[4104] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4105] 195 200 205
[4106] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4107] 210
[4108] <210> 204
[4109] <211> 450
[4110] <212> PRT
[4111] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4112] <400> 204
[4113] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[4114] 1 5 10 15
[4115] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[4116] 20 25 30
[4117] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[4118] 35 40 45
[4119] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[4120] 50 55 60
[4121] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[4122] 65 70 75 80
[4123] Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[4124] 85 90 95
[4125] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[4126] 100 105 110
[4127] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4128] 115 120 125
[4129] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4130] 130 135 140
[4131] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4132] 145 150 155 160
[4133] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[4134] 165 170 175
[4135] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4136] 180 185 190
[4137] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4138] 195 200 205
[4139] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[4140] 210 215 220
[4141] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[4142] 225 230 235 240
[4143] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4144] 245 250 255
[4145] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4146] 260 265 270
[4147] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4148] 275 280 285
[4149] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4150] 290 295 300
[4151] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4152] 305 310 315 320
[4153] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4154] 325 330 335
[4155] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4156] 340 345 350
[4157] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4158] 355 360 365
[4159] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4160] 370 375 380
[4161] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4162] 385 390 395 400
[4163] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4164] 405 410 415
[4165] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4166] 420 425 430
[4167] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4168] 435 440 445
[4169] Gly Lys
[4170] 450
[4171] <210> 205
[4172] <211> 214

[4173] <212> PRT
[4174] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4175] <400> 205
[4176] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4177] 1 5 10 15
[4178] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[4179] 20 25 30
[4180] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Met Pro Gly Lys Ser Pro Glu Pro Leu Ile
[4181] 35 40 45
[4182] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4183] 50 55 60
[4184] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4185] 65 70 75 80
[4186] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[4187] 85 90 95
[4188] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4189] 100 105 110
[4190] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4191] 115 120 125
[4192] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4193] 130 135 140
[4194] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4195] 145 150 155 160
[4196] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4197] 165 170 175
[4198] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4199] 180 185 190
[4200] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4201] 195 200 205
[4202] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4203] 210
[4204] <210> 206
[4205] <211> 450
[4206] <212> PRT
[4207] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4208] <400> 206
[4209] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4210] 1 5 10 15
[4211] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

[4212] 20 25 30
[4213] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[4214] 35 40 45
[4215] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
[4216] 50 55 60
[4217] Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[4218] 65 70 75 80
[4219] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4220] 85 90 95
[4221] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[4222] 100 105 110
[4223] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4224] 115 120 125
[4225] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4226] 130 135 140
[4227] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4228] 145 150 155 160
[4229] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4230] 165 170 175
[4231] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4232] 180 185 190
[4233] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4234] 195 200 205
[4235] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[4236] 210 215 220
[4237] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[4238] 225 230 235 240
[4239] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4240] 245 250 255
[4241] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4242] 260 265 270
[4243] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4244] 275 280 285
[4245] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4246] 290 295 300
[4247] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4248] 305 310 315 320
[4249] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4250] 325 330 335

[4251] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4252] 340 345 350
[4253] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4254] 355 360 365
[4255] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4256] 370 375 380
[4257] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4258] 385 390 395 400
[4259] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4260] 405 410 415
[4261] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4262] 420 425 430
[4263] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4264] 435 440 445
[4265] Gly Lys
[4266] 450
[4267] <210> 207
[4268] <211> 214
[4269] <212> PRT
[4270] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4271] <400> 207
[4272] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[4273] 1 5 10 15
[4274] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[4275] 20 25 30
[4276] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Pro Leu Ile
[4277] 35 40 45
[4278] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4279] 50 55 60
[4280] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4281] 65 70 75 80
[4282] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[4283] 85 90 95
[4284] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4285] 100 105 110
[4286] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4287] 115 120 125
[4288] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4289] 130 135 140

[4290] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4291] 145 150 155 160
[4292] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4293] 165 170 175
[4294] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4295] 180 185 190
[4296] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4297] 195 200 205
[4298] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4299] 210
[4300] <210> 208
[4301] <211> 450
[4302] <212> PRT
[4303] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4304] <400> 208
[4305] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4306] 1 5 10 15
[4307] Thr Leu Phe Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[4308] 20 25 30
[4309] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[4310] 35 40 45
[4311] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
[4312] 50 55 60
[4313] Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[4314] 65 70 75 80
[4315] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4316] 85 90 95
[4317] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[4318] 100 105 110
[4319] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4320] 115 120 125
[4321] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4322] 130 135 140
[4323] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4324] 145 150 155 160
[4325] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4326] 165 170 175
[4327] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4328] 180 185 190

[4329] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4330] 195 200 205
[4331] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[4332] 210 215 220
[4333] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[4334] 225 230 235 240
[4335] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4336] 245 250 255
[4337] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4338] 260 265 270
[4339] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4340] 275 280 285
[4341] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4342] 290 295 300
[4343] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4344] 305 310 315 320
[4345] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4346] 325 330 335
[4347] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4348] 340 345 350
[4349] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4350] 355 360 365
[4351] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4352] 370 375 380
[4353] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4354] 385 390 395 400
[4355] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4356] 405 410 415
[4357] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4358] 420 425 430
[4359] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4360] 435 440 445
[4361] Gly Lys
[4362] 450
[4363] <210> 209
[4364] <211> 214
[4365] <212> PRT
[4366] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4367] <400> 209

[4368] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[4369] 1 5 10 15
[4370] Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[4371] 20 25 30
[4372] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Pro Leu Ile
[4373] 35 40 45
[4374] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Ser Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4375] 50 55 60
[4376] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[4377] 65 70 75 80
[4378] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Thr His Pro Leu
[4379] 85 90 95
[4380] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4381] 100 105 110
[4382] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4383] 115 120 125
[4384] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4385] 130 135 140
[4386] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4387] 145 150 155 160
[4388] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4389] 165 170 175
[4390] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4391] 180 185 190
[4392] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4393] 195 200 205
[4394] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4395] 210
[4396] <210> 210
[4397] <211> 450
[4398] <212> PRT
[4399] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4400] <400> 210
[4401] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4402] 1 5 10 15
[4403] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Tyr Ile Thr Ser Gly
[4404] 20 25 30
[4405] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[4406] 35 40 45

[4407] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
[4408] 50 55 60
[4409] Lys Ser Leu Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[4410] 65 70 75 80
[4411] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4412] 85 90 95
[4413] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[4414] 100 105 110
[4415] Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4416] 115 120 125
[4417] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4418] 130 135 140
[4419] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4420] 145 150 155 160
[4421] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4422] 165 170 175
[4423] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4424] 180 185 190
[4425] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4426] 195 200 205
[4427] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[4428] 210 215 220
[4429] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[4430] 225 230 235 240
[4431] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4432] 245 250 255
[4433] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4434] 260 265 270
[4435] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4436] 275 280 285
[4437] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4438] 290 295 300
[4439] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4440] 305 310 315 320
[4441] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4442] 325 330 335
[4443] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4444] 340 345 350
[4445] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[4446] 355 360 365
[4447] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4448] 370 375 380
[4449] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4450] 385 390 395 400
[4451] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4452] 405 410 415
[4453] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4454] 420 425 430
[4455] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4456] 435 440 445
[4457] Gly Lys
[4458] 450
[4459] <210> 211
[4460] <211> 214
[4461] <212> PRT
[4462] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4463] <400> 211
[4464] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[4465] 1 5 10 15
[4466] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[4467] 20 25 30
[4468] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Pro Leu Ile
[4469] 35 40 45
[4470] Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4471] 50 55 60
[4472] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4473] 65 70 75 80
[4474] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[4475] 85 90 95
[4476] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4477] 100 105 110
[4478] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4479] 115 120 125
[4480] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4481] 130 135 140
[4482] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4483] 145 150 155 160
[4484] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[4485] 165 170 175
[4486] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4487] 180 185 190
[4488] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4489] 195 200 205
[4490] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4491] 210
[4492] <210> 212
[4493] <211> 450
[4494] <212> PRT
[4495] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4496] <400> 212
[4497] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[4498] 1 5 10 15
[4499] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[4500] 20 25 30
[4501] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[4502] 35 40 45
[4503] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Thr Leu
[4504] 50 55 60
[4505] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[4506] 65 70 75 80
[4507] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[4508] 85 90 95
[4509] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[4510] 100 105 110
[4511] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4512] 115 120 125
[4513] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4514] 130 135 140
[4515] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4516] 145 150 155 160
[4517] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4518] 165 170 175
[4519] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4520] 180 185 190
[4521] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4522] 195 200 205
[4523] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[4524] 210 215 220
[4525] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[4526] 225 230 235 240
[4527] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4528] 245 250 255
[4529] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4530] 260 265 270
[4531] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4532] 275 280 285
[4533] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4534] 290 295 300
[4535] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4536] 305 310 315 320
[4537] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4538] 325 330 335
[4539] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4540] 340 345 350
[4541] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4542] 355 360 365
[4543] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4544] 370 375 380
[4545] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4546] 385 390 395 400
[4547] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4548] 405 410 415
[4549] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4550] 420 425 430
[4551] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4552] 435 440 445
[4553] Gly Lys
[4554] 450
[4555] <210> 213
[4556] <211> 214
[4557] <212> PRT
[4558] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4559] <400> 213
[4560] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4561] 1 5 10 15
[4562] Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn

[4563] 20 25 30
[4564] Val Ala Trp Tyr Gln Met Lys Leu Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[4565] 35 40 45
[4566] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4567] 50 55 60
[4568] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4569] 65 70 75 80
[4570] Glu Asp Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Phe Ser His Pro Leu
[4571] 85 90 95
[4572] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4573] 100 105 110
[4574] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4575] 115 120 125
[4576] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4577] 130 135 140
[4578] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4579] 145 150 155 160
[4580] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4581] 165 170 175
[4582] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4583] 180 185 190
[4584] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4585] 195 200 205
[4586] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4587] 210
[4588] <210> 214
[4589] <211> 450
[4590] <212> PRT
[4591] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4592] <400> 214
[4593] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[4594] 1 5 10 15
[4595] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[4596] 20 25 30
[4597] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp
[4598] 35 40 45
[4599] Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[4600] 50 55 60
[4601] Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

[4602] 65 70 75 80
[4603] Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[4604] 85 90 95
[4605] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[4606] 100 105 110
[4607] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4608] 115 120 125
[4609] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4610] 130 135 140
[4611] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4612] 145 150 155 160
[4613] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4614] 165 170 175
[4615] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4616] 180 185 190
[4617] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4618] 195 200 205
[4619] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[4620] 210 215 220
[4621] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[4622] 225 230 235 240
[4623] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4624] 245 250 255
[4625] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4626] 260 265 270
[4627] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4628] 275 280 285
[4629] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4630] 290 295 300
[4631] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4632] 305 310 315 320
[4633] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4634] 325 330 335
[4635] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4636] 340 345 350
[4637] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4638] 355 360 365
[4639] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4640] 370 375 380

[4641] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4642] 385 390 395 400
[4643] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4644] 405 410 415
[4645] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4646] 420 425 430
[4647] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4648] 435 440 445
[4649] Gly Lys
[4650] 450
[4651] <210> 215
[4652] <211> 214
[4653] <212> PRT
[4654] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4655] <400> 215
[4656] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4657] 1 5 10 15
[4658] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[4659] 20 25 30
[4660] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[4661] 35 40 45
[4662] Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4663] 50 55 60
[4664] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4665] 65 70 75 80
[4666] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[4667] 85 90 95
[4668] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4669] 100 105 110
[4670] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4671] 115 120 125
[4672] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4673] 130 135 140
[4674] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4675] 145 150 155 160
[4676] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4677] 165 170 175
[4678] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4679] 180 185 190

[4680] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4681] 195 200 205
[4682] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4683] 210
[4684] <210> 216
[4685] <211> 450
[4686] <212> PRT
[4687] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4688] <400> 216
[4689] Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4690] 1 5 10 15
[4691] Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[4692] 20 25 30
[4693] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
[4694] 35 40 45
[4695] Met Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[4696] 50 55 60
[4697] Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[4698] 65 70 75 80
[4699] Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[4700] 85 90 95
[4701] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[4702] 100 105 110
[4703] Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4704] 115 120 125
[4705] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4706] 130 135 140
[4707] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4708] 145 150 155 160
[4709] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4710] 165 170 175
[4711] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4712] 180 185 190
[4713] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4714] 195 200 205
[4715] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[4716] 210 215 220
[4717] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[4718] 225 230 235 240

[4719] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4720] 245 250 255
[4721] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4722] 260 265 270
[4723] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4724] 275 280 285
[4725] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4726] 290 295 300
[4727] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4728] 305 310 315 320
[4729] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4730] 325 330 335
[4731] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4732] 340 345 350
[4733] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4734] 355 360 365
[4735] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4736] 370 375 380
[4737] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4738] 385 390 395 400
[4739] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4740] 405 410 415
[4741] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4742] 420 425 430
[4743] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4744] 435 440 445
[4745] Gly Lys
[4746] 450
[4747] <210> 217
[4748] <211> 214
[4749] <212> PRT
[4750] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4751] <400> 217
[4752] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
[4753] 1 5 10 15
[4754] Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
[4755] 20 25 30
[4756] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile
[4757] 35 40 45

[4758] Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala
[4759] 50 55 60
[4760] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
[4761] 65 70 75 80
[4762] Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
[4763] 85 90 95
[4764] Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4765] 100 105 110
[4766] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4767] 115 120 125
[4768] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4769] 130 135 140
[4770] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4771] 145 150 155 160
[4772] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4773] 165 170 175
[4774] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4775] 180 185 190
[4776] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4777] 195 200 205
[4778] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4779] 210
[4780] <210> 218
[4781] <211> 447
[4782] <212> PRT
[4783] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4784] <400> 218
[4785] Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[4786] 1 5 10 15
[4787] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
[4788] 20 25 30
[4789] Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[4790] 35 40 45
[4791] Gly His Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[4792] 50 55 60
[4793] Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
[4794] 65 70 75 80
[4795] Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[4796] 85 90 95

[4797] Val Ser Leu Arg Trp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
[4798] 100 105 110
[4799] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[4800] 115 120 125
[4801] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[4802] 130 135 140
[4803] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[4804] 145 150 155 160
[4805] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[4806] 165 170 175
[4807] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[4808] 180 185 190
[4809] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[4810] 195 200 205
[4811] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[4812] 210 215 220
[4813] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[4814] 225 230 235 240
[4815] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4816] 245 250 255
[4817] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4818] 260 265 270
[4819] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4820] 275 280 285
[4821] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4822] 290 295 300
[4823] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4824] 305 310 315 320
[4825] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4826] 325 330 335
[4827] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4828] 340 345 350
[4829] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4830] 355 360 365
[4831] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4832] 370 375 380
[4833] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4834] 385 390 395 400
[4835] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

[4836] 405 410 415
[4837] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4838] 420 425 430
[4839] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4840] 435 440 445
[4841] <210> 219
[4842] <211> 213
[4843] <212> PRT
[4844] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4845] <400> 219
[4846] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
[4847] 1 5 10 15
[4848] Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[4849] 20 25 30
[4850] Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[4851] 35 40 45
[4852] Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[4853] 50 55 60
[4854] Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[4855] 65 70 75 80
[4856] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Tyr Thr
[4857] 85 90 95
[4858] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[4859] 100 105 110
[4860] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[4861] 115 120 125
[4862] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[4863] 130 135 140
[4864] Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[4865] 145 150 155 160
[4866] Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[4867] 165 170 175
[4868] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[4869] 180 185 190
[4870] Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[4871] 195 200 205
[4872] Asn Arg Gly Glu Cys
[4873] 210
[4874] <210> 220

[4875] <211> 443

[4876] <212> PRT

[4877] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4878] <400> 220

[4879] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

[4880] 1 5 10 15

[4881] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

[4882] 20 25 30

[4883] Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[4884] 35 40 45

[4885] Gly Lys Ile Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Asp Pro Lys

[4886] 50 55 60

[4887] Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala

[4888] 65 70 75 80

[4889] Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe

[4890] 85 90 95

[4891] Cys Ala Arg Gly Leu His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

[4892] 100 105 110

[4893] Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

[4894] 115 120 125

[4895] Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

[4896] 130 135 140

[4897] Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

[4898] 145 150 155 160

[4899] Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

[4900] 165 170 175

[4901] Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

[4902] 180 185 190

[4903] Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

[4904] 195 200 205

[4905] Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

[4906] 210 215 220

[4907] Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[4908] 225 230 235 240

[4909] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[4910] 245 250 255

[4911] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

[4912] 260 265 270

[4913] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

[4914] 275 280 285
[4915] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[4916] 290 295 300
[4917] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[4918] 305 310 315 320
[4919] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[4920] 325 330 335
[4921] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
[4922] 340 345 350
[4923] Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[4924] 355 360 365
[4925] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[4926] 370 375 380
[4927] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[4928] 385 390 395 400
[4929] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[4930] 405 410 415
[4931] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[4932] 420 425 430
[4933] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4934] 435 440
[4935] <210> 221
[4936] <211> 218
[4937] <212> PRT
[4938] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4939] <400> 221
[4940] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4941] 1 5 10 15
[4942] Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
[4943] 20 25 30
[4944] Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[4945] 35 40 45
[4946] Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[4947] 50 55 60
[4948] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
[4949] 65 70 75 80
[4950] Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
[4951] 85 90 95
[4952] Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

[4953] 100 105 110
[4954] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[4955] 115 120 125
[4956] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[4957] 130 135 140
[4958] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[4959] 145 150 155 160
[4960] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[4961] 165 170 175
[4962] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[4963] 180 185 190
[4964] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[4965] 195 200 205
[4966] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4967] 210 215
[4968] <210> 222
[4969] <211> 448
[4970] <212> PRT
[4971] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4972] <400> 222
[4973] Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4974] 1 5 10 15
[4975] Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asn Phe Ile Thr Ser Gly
[4976] 20 25 30
[4977] Tyr Phe Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
[4978] 35 40 45
[4979] Met Gly Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu
[4980] 50 55 60
[4981] Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[4982] 65 70 75 80
[4983] Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[4984] 85 90 95
[4985] Ala Arg Glu Asn Tyr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[4986] 100 105 110
[4987] Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[4988] 115 120 125
[4989] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[4990] 130 135 140
[4991] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

[4992] 145 150 155 160
[4993] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[4994] 165 170 175
[4995] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[4996] 180 185 190
[4997] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[4998] 195 200 205
[4999] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[5000] 210 215 220
[5001] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[5002] 225 230 235 240
[5003] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[5004] 245 250 255
[5005] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[5006] 260 265 270
[5007] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[5008] 275 280 285
[5009] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[5010] 290 295 300
[5011] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[5012] 305 310 315 320
[5013] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[5014] 325 330 335
[5015] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[5016] 340 345 350
[5017] Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[5018] 355 360 365
[5019] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[5020] 370 375 380
[5021] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[5022] 385 390 395 400
[5023] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[5024] 405 410 415
[5025] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[5026] 420 425 430
[5027] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5028] 435 440 445
[5029] <210> 223
[5030] <211> 220

[5031] <212> PRT
[5032] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5033] <400> 223
[5034] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Val Ser Ile Gly
[5035] 1 5 10 15
[5036] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
[5037] 20 25 30
[5038] Asp Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[5039] 35 40 45
[5040] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Trp Lys Ser Gly Val
[5041] 50 55 60
[5042] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[5043] 65 70 75 80
[5044] Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[5045] 85 90 95
[5046] Tyr Phe Thr Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
[5047] 100 105 110
[5048] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[5049] 115 120 125
[5050] Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[5051] 130 135 140
[5052] Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[5053] 145 150 155 160
[5054] Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[5055] 165 170 175
[5056] Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[5057] 180 185 190
[5058] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[5059] 195 200 205
[5060] Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[5061] 210 215 220
[5062] <210> 224
[5063] <211> 25
[5064] <212> PRT
[5065] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5066] <400> 224
[5067] Asp Val Gln Leu Gln Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[5068] 1 5 10 15
[5069] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr

[5070] 20 25

[5071] <210> 225

[5072] <211> 450

[5073] <212> PRT

[5074] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5075] <400> 225

[5076] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[5077] 1 5 10 15

[5078] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

[5079] 20 25 30

[5080] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

[5081] 35 40 45

[5082] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu

[5083] 50 55 60

[5084] Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

[5085] 65 70 75 80

[5086] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[5087] 85 90 95

[5088] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

[5089] 100 105 110

[5090] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[5091] 115 120 125

[5092] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[5093] 130 135 140

[5094] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[5095] 145 150 155 160

[5096] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[5097] 165 170 175

[5098] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[5099] 180 185 190

[5100] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[5101] 195 200 205

[5102] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[5103] 210 215 220

[5104] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly

[5105] 225 230 235 240

[5106] Pro Asp Val Phe Cys Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[5107] 245 250 255

[5108] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[5109] 260 265 270
[5110] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[5111] 275 280 285
[5112] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[5113] 290 295 300
[5114] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[5115] 305 310 315 320
[5116] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu
[5117] 325 330 335
[5118] Cys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[5119] 340 345 350
[5120] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[5121] 355 360 365
[5122] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[5123] 370 375 380
[5124] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[5125] 385 390 395 400
[5126] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[5127] 405 410 415
[5128] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[5129] 420 425 430
[5130] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5131] 435 440 445
[5132] Gly Lys
[5133] 450
[5134] <210> 226
[5135] <211> 450
[5136] <212> PRT
[5137] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5138] <400> 226
[5139] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[5140] 1 5 10 15
[5141] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[5142] 20 25 30
[5143] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[5144] 35 40 45
[5145] Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
[5146] 50 55 60
[5147] Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

[5148] 65 70 75 80
[5149] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5150] 85 90 95
[5151] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[5152] 100 105 110
[5153] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[5154] 115 120 125
[5155] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[5156] 130 135 140
[5157] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[5158] 145 150 155 160
[5159] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[5160] 165 170 175
[5161] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[5162] 180 185 190
[5163] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[5164] 195 200 205
[5165] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[5166] 210 215 220
[5167] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[5168] 225 230 235 240
[5169] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[5170] 245 250 255
[5171] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[5172] 260 265 270
[5173] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[5174] 275 280 285
[5175] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg
[5176] 290 295 300
[5177] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[5178] 305 310 315 320
[5179] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[5180] 325 330 335
[5181] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[5182] 340 345 350
[5183] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[5184] 355 360 365
[5185] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[5186] 370 375 380

[5187] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[5188] 385 390 395 400
[5189] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[5190] 405 410 415
[5191] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[5192] 420 425 430
[5193] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5194] 435 440 445
[5195] Gly Lys
[5196] 450
[5197] <210> 227
[5198] <211> 450
[5199] <212> PRT
[5200] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5201] <400> 227
[5202] Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
[5203] 1 5 10 15
[5204] Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[5205] 20 25 30
[5206] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
[5207] 35 40 45
[5208] Met Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[5209] 50 55 60
[5210] Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[5211] 65 70 75 80
[5212] Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[5213] 85 90 95
[5214] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[5215] 100 105 110
[5216] Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[5217] 115 120 125
[5218] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[5219] 130 135 140
[5220] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[5221] 145 150 155 160
[5222] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[5223] 165 170 175
[5224] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[5225] 180 185 190

[5226] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[5227] 195 200 205
[5228] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[5229] 210 215 220
[5230] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly
[5231] 225 230 235 240
[5232] Pro Asp Val Phe Cys Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[5233] 245 250 255
[5234] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[5235] 260 265 270
[5236] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[5237] 275 280 285
[5238] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[5239] 290 295 300
[5240] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[5241] 305 310 315 320
[5242] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu
[5243] 325 330 335
[5244] Cys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[5245] 340 345 350
[5246] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[5247] 355 360 365
[5248] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[5249] 370 375 380
[5250] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[5251] 385 390 395 400
[5252] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[5253] 405 410 415
[5254] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[5255] 420 425 430
[5256] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5257] 435 440 445
[5258] Gly Lys
[5259] 450
[5260] <210> 228
[5261] <211> 450
[5262] <212> PRT
[5263] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5264] <400> 228

[5265] Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
[5266] 1 5 10 15
[5267] Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
[5268] 20 25 30
[5269] Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
[5270] 35 40 45
[5271] Met Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[5272] 50 55 60
[5273] Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[5274] 65 70 75 80
[5275] Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[5276] 85 90 95
[5277] Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[5278] 100 105 110
[5279] Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[5280] 115 120 125
[5281] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[5282] 130 135 140
[5283] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[5284] 145 150 155 160
[5285] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[5286] 165 170 175
[5287] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[5288] 180 185 190
[5289] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[5290] 195 200 205
[5291] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[5292] 210 215 220
[5293] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly
[5294] 225 230 235 240
[5295] Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[5296] 245 250 255
[5297] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[5298] 260 265 270
[5299] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[5300] 275 280 285
[5301] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[5302] 290 295 300
[5303] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[5304] 305 310 315 320
[5305] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[5306] 325 330 335
[5307] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[5308] 340 345 350
[5309] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[5310] 355 360 365
[5311] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[5312] 370 375 380
[5313] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[5314] 385 390 395 400
[5315] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[5316] 405 410 415
[5317] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[5318] 420 425 430
[5319] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5320] 435 440 445
[5321] Gly Lys
[5322] 450
[5323] <210> 229
[5324] <211> 18
[5325] <212> PRT
[5326] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5327] <400> 229
[5328] Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly
[5329] 1 5 10 15
[5330] Gly Cys
[5331] <210> 230
[5332] <211> 5
[5333] <212> PRT
[5334] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5335] <400> 230
[5336] Pro Asn Pro Asn Gln
[5337] 1 5
[5338] <210> 231
[5339] <211> 5
[5340] <212> PRT
[5341] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5342] <400> 231

[5343] Asp Glu Cys Ala Gly
[5344] 1 5
[5345] <210> 232
[5346] <211> 640
[5347] <212> PRT
[5348] <213> 智人(Homo sapiens)
[5349] <400> 232
[5350] Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys Lys
[5351] 1 5 10 15
[5352] Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser
[5353] 20 25 30
[5354] Pro Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala
[5355] 35 40 45
[5356] Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser
[5357] 50 55 60
[5358] Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys
[5359] 65 70 75 80
[5360] Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu
[5361] 85 90 95
[5362] Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys
[5363] 100 105 110
[5364] Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr
[5365] 115 120 125
[5366] Ile Val Glu Ser Asn Glu Ile Ile Thr Gly Met Pro Ala Ser Thr Glu
[5367] 130 135 140
[5368] Gly Ala Tyr Val Ser Ser Glu Ser Pro Ile Arg Ile Ser Val Ser Thr
[5369] 145 150 155 160
[5370] Glu Gly Ala Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr
[5371] 165 170 175
[5372] Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn
[5373] 180 185 190
[5374] Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr
[5375] 195 200 205
[5376] Leu Cys Lys Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg Cys Thr Glu Asn
[5377] 210 215 220
[5378] Val Pro Met Lys Val Gln Asn Gln Glu Lys Ala Glu Glu Leu Tyr Gln
[5379] 225 230 235 240
[5380] Lys Arg Val Leu Thr Ile Thr Gly Ile Cys Ile Ala Leu Leu Val Val
[5381] 245 250 255

[5382] Gly Ile Met Cys Val Val Ala Tyr Cys Lys Thr Lys Lys Gln Arg Lys
[5383] 260 265 270
[5384] Lys Leu His Asp Arg Leu Arg Gln Ser Leu Arg Ser Glu Arg Asn Asn
[5385] 275 280 285
[5386] Met Met Asn Ile Ala Asn Gly Pro His His Pro Asn Pro Pro Pro Glu
[5387] 290 295 300
[5388] Asn Val Gln Leu Val Asn Gln Tyr Val Ser Lys Asn Val Ile Ser Ser
[5389] 305 310 315 320
[5390] Glu His Ile Val Glu Arg Glu Ala Glu Thr Ser Phe Ser Thr Ser His
[5391] 325 330 335
[5392] Tyr Thr Ser Thr Ala His His Ser Thr Thr Val Thr Gln Thr Pro Ser
[5393] 340 345 350
[5394] His Ser Trp Ser Asn Gly His Thr Glu Ser Ile Leu Ser Glu Ser His
[5395] 355 360 365
[5396] Ser Val Ile Val Met Ser Ser Val Glu Asn Ser Arg His Ser Ser Pro
[5397] 370 375 380
[5398] Thr Gly Gly Pro Arg Gly Arg Leu Asn Gly Thr Gly Gly Pro Arg Glu
[5399] 385 390 395 400
[5400] Cys Asn Ser Phe Leu Arg His Ala Arg Glu Thr Pro Asp Ser Tyr Arg
[5401] 405 410 415
[5402] Asp Ser Pro His Ser Glu Arg Tyr Val Ser Ala Met Thr Thr Pro Ala
[5403] 420 425 430
[5404] Arg Met Ser Pro Val Asp Phe His Thr Pro Ser Ser Pro Lys Ser Pro
[5405] 435 440 445
[5406] Pro Ser Glu Met Ser Pro Pro Val Ser Ser Met Thr Val Ser Met Pro
[5407] 450 455 460
[5408] Ser Met Ala Val Ser Pro Phe Met Glu Glu Glu Arg Pro Leu Leu Leu
[5409] 465 470 475 480
[5410] Val Thr Pro Pro Arg Leu Arg Glu Lys Lys Phe Asp His His Pro Gln
[5411] 485 490 495
[5412] Gln Phe Ser Ser Phe His His Asn Pro Ala His Asp Ser Asn Ser Leu
[5413] 500 505 510
[5414] Pro Ala Ser Pro Leu Arg Ile Val Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Thr Thr
[5415] 515 520 525
[5416] Gln Glu Tyr Glu Pro Ala Gln Glu Pro Val Lys Lys Leu Ala Asn Ser
[5417] 530 535 540
[5418] Arg Arg Ala Lys Arg Thr Lys Pro Asn Gly His Ile Ala Asn Arg Leu
[5419] 545 550 555 560
[5420] Glu Val Asp Ser Asn Thr Ser Ser Gln Ser Ser Asn Ser Glu Ser Glu

[5421] 565 570 575
[5422] Thr Glu Asp Glu Arg Val Gly Glu Asp Thr Pro Phe Leu Gly Ile Gln
[5423] 580 585 590
[5424] Asn Pro Leu Ala Ala Ser Leu Glu Ala Thr Pro Ala Phe Arg Leu Ala
[5425] 595 600 605
[5426] Asp Ser Arg Thr Asn Pro Ala Gly Arg Phe Ser Thr Gln Glu Glu Ile
[5427] 610 615 620
[5428] Gln Ala Arg Leu Ser Ser Val Ile Ala Asn Gln Asp Pro Ile Ala Val
[5429] 625 630 635 640
[5430] <210> 233
[5431] <211> 45
[5432] <212> PRT
[5433] <213> 智人(Homo sapiens)
[5434] <400> 233
[5435] His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn Gly
[5436] 1 5 10 15
[5437] Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr Leu
[5438] 20 25 30
[5439] Cys Lys Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg Cys Thr
[5440] 35 40 45
[5441] <210> 234
[5442] <211> 850
[5443] <212> PRT
[5444] <213> 智人(Homo sapiens)
[5445] <400> 234
[5446] Met Arg Gln Val Cys Cys Ser Ala Leu Pro Pro Pro Pro Leu Glu Lys
[5447] 1 5 10 15
[5448] Gly Arg Cys Ser Ser Tyr Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Arg
[5449] 20 25 30
[5450] Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Ser Arg
[5451] 35 40 45
[5452] Ser Ser Ser Asn Asn Ser Ser Ile Ser Arg Pro Ala Ala Pro Pro Glu
[5453] 50 55 60
[5454] Pro Arg Pro Gln Gln Gln Pro Gln Pro Arg Ser Pro Ala Ala Arg Arg
[5455] 65 70 75 80
[5456] Ala Ala Ala Arg Ser Arg Ala Ala Ala Ala Gly Gly Met Arg Arg Asp
[5457] 85 90 95
[5458] Pro Ala Pro Gly Phe Ser Met Leu Leu Phe Gly Val Ser Leu Ala Cys
[5459] 100 105 110

[5460] Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Gln Asp Gln Ala Tyr Lys Ala Pro
[5461] 115 120 125
[5462] Val Val Val Glu Gly Lys Val Gln Gly Leu Val Pro Ala Gly Gly Ser
[5463] 130 135 140
[5464] Ser Ser Asn Ser Thr Arg Glu Pro Pro Ala Ser Gly Arg Val Ala Leu
[5465] 145 150 155 160
[5466] Val Lys Val Leu Asp Lys Trp Pro Leu Arg Ser Gly Gly Leu Gln Arg
[5467] 165 170 175
[5468] Glu Gln Val Ile Ser Val Gly Ser Cys Val Pro Leu Glu Arg Asn Gln
[5469] 180 185 190
[5470] Arg Tyr Ile Phe Phe Leu Glu Pro Thr Glu Gln Pro Leu Val Phe Lys
[5471] 195 200 205
[5472] Thr Ala Phe Ala Pro Leu Asp Thr Asn Gly Lys Asn Leu Lys Lys Glu
[5473] 210 215 220
[5474] Val Gly Lys Ile Leu Cys Thr Asp Cys Ala Thr Arg Pro Lys Leu Lys
[5475] 225 230 235 240
[5476] Lys Met Lys Ser Gln Thr Gly Gln Val Gly Glu Lys Gln Ser Leu Lys
[5477] 245 250 255
[5478] Cys Glu Ala Ala Ala Gly Asn Pro Gln Pro Ser Tyr Arg Trp Phe Lys
[5479] 260 265 270
[5480] Asp Gly Lys Glu Leu Asn Arg Ser Arg Asp Ile Arg Ile Lys Tyr Gly
[5481] 275 280 285
[5482] Asn Gly Arg Lys Asn Ser Arg Leu Gln Phe Asn Lys Val Lys Val Glu
[5483] 290 295 300
[5484] Asp Ala Gly Glu Tyr Val Cys Glu Ala Glu Asn Ile Leu Gly Lys Asp
[5485] 305 310 315 320
[5486] Thr Val Arg Gly Arg Leu Tyr Val Asn Ser Val Ser Thr Thr Leu Ser
[5487] 325 330 335
[5488] Ser Trp Ser Gly His Ala Arg Lys Cys Asn Glu Thr Ala Lys Ser Tyr
[5489] 340 345 350
[5490] Cys Val Asn Gly Gly Val Cys Tyr Tyr Ile Glu Gly Ile Asn Gln Leu
[5491] 355 360 365
[5492] Ser Cys Lys Cys Pro Asn Gly Phe Phe Gly Gln Arg Cys Leu Glu Lys
[5493] 370 375 380
[5494] Leu Pro Leu Arg Leu Tyr Met Pro Asp Pro Lys Gln Lys Ala Glu Glu
[5495] 385 390 395 400
[5496] Leu Tyr Gln Lys Arg Val Leu Thr Ile Thr Gly Ile Cys Val Ala Leu
[5497] 405 410 415
[5498] Leu Val Val Gly Ile Val Cys Val Val Ala Tyr Cys Lys Thr Lys Lys

[5499] 420 425 430
[5500] Gln Arg Lys Gln Met His Asn His Leu Arg Gln Asn Met Cys Pro Ala
[5501] 435 440 445
[5502] His Gln Asn Arg Ser Leu Ala Asn Gly Pro Ser His Pro Arg Leu Asp
[5503] 450 455 460
[5504] Pro Glu Glu Ile Gln Met Ala Asp Tyr Ile Ser Lys Asn Val Pro Ala
[5505] 465 470 475 480
[5506] Thr Asp His Val Ile Arg Arg Glu Thr Glu Thr Thr Phe Ser Gly Ser
[5507] 485 490 495
[5508] His Ser Cys Ser Pro Ser His His Cys Ser Thr Ala Thr Pro Thr Ser
[5509] 500 505 510
[5510] Ser His Arg His Glu Ser His Thr Trp Ser Leu Glu Arg Ser Glu Ser
[5511] 515 520 525
[5512] Leu Thr Ser Asp Ser Gln Ser Gly Ile Met Leu Ser Ser Val Gly Thr
[5513] 530 535 540
[5514] Ser Lys Cys Asn Ser Pro Ala Cys Val Glu Ala Arg Ala Arg Arg Ala
[5515] 545 550 555 560
[5516] Ala Ala Tyr Asn Leu Glu Glu Arg Arg Arg Ala Thr Ala Pro Pro Tyr
[5517] 565 570 575
[5518] His Asp Ser Val Asp Ser Leu Arg Asp Ser Pro His Ser Glu Arg Tyr
[5519] 580 585 590
[5520] Val Ser Ala Leu Thr Thr Pro Ala Arg Leu Ser Pro Val Asp Phe His
[5521] 595 600 605
[5522] Tyr Ser Leu Ala Thr Gln Val Pro Thr Phe Glu Ile Thr Ser Pro Asn
[5523] 610 615 620
[5524] Ser Ala His Ala Val Ser Leu Pro Pro Ala Ala Pro Ile Ser Tyr Arg
[5525] 625 630 635 640
[5526] Leu Ala Glu Gln Gln Pro Leu Leu Arg His Pro Ala Pro Pro Gly Pro
[5527] 645 650 655
[5528] Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Asp Met Gln Arg
[5529] 660 665 670
[5530] Ser Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ala Ala Gly Pro Gly Pro Arg Arg
[5531] 675 680 685
[5532] Gly Thr Cys Ala Leu Gly Gly Ser Leu Gly Ser Leu Pro Ala Ser Pro
[5533] 690 695 700
[5534] Phe Arg Ile Pro Glu Asp Asp Glu Tyr Glu Thr Thr Gln Glu Cys Ala
[5535] 705 710 715 720
[5536] Pro Pro Pro Pro Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Ser Arg Arg Thr
[5537] 725 730 735

[5538] Ser Ala Gly Pro Arg Arg Trp Arg Arg Ser Arg Leu Asn Gly Leu Ala
[5539] 740 745 750
[5540] Ala Gln Arg Ala Arg Ala Ala Arg Asp Ser Leu Ser Leu Ser Ser Gly
[5541] 755 760 765
[5542] Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Ala Ser Asp Asp Asp Ala Asp Asp Ala
[5543] 770 775 780
[5544] Asp Gly Ala Leu Ala Ala Glu Ser Thr Pro Phe Leu Gly Leu Arg Gly
[5545] 785 790 795 800
[5546] Ala His Asp Ala Leu Arg Ser Asp Ser Pro Pro Leu Cys Pro Ala Ala
[5547] 805 810 815
[5548] Asp Ser Arg Thr Tyr Tyr Ser Leu Asp Ser His Ser Thr Arg Ala Ser
[5549] 820 825 830
[5550] Ser Arg His Ser Arg Gly Pro Pro Pro Arg Ala Lys Gln Asp Ser Ala
[5551] 835 840 845
[5552] Pro Leu
[5553] 850
[5554] <210> 235
[5555] <211> 42
[5556] <212> PRT
[5557] <213> 智人(Homo sapiens)
[5558] <400> 235
[5559] His Ala Arg Lys Cys Asn Glu Thr Ala Lys Ser Tyr Cys Val Asn Gly
[5560] 1 5 10 15
[5561] Gly Val Cys Tyr Tyr Ile Glu Gly Ile Asn Gln Leu Ser Cys Lys Cys
[5562] 20 25 30
[5563] Pro Asn Gly Phe Phe Gly Gln Arg Cys Leu
[5564] 35 40
[5565] <210> 236
[5566] <211> 695
[5567] <212> PRT
[5568] <213> 智人(Homo sapiens)
[5569] <400> 236
[5570] Met Ser Glu Gly Ala Ala Ala Ala Ser Pro Pro Gly Ala Ala Ser Ala
[5571] 1 5 10 15
[5572] Ala Ala Ala Ser Ala Glu Glu Gly Thr Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
[5573] 20 25 30
[5574] Ala Ala Gly Gly Gly Pro Asp Gly Gly Gly Glu Gly Ala Ala Glu Pro
[5575] 35 40 45
[5576] Pro Arg Glu Leu Arg Cys Ser Asp Cys Ile Val Trp Asn Arg Gln Gln

[5577] 50 55 60

[5578] Thr Trp Leu Cys Val Val Pro Leu Phe Ile Gly Phe Ile Gly Leu Gly

[5579] 65 70 75 80

[5580] Leu Ser Leu Met Leu Leu Lys Trp Ile Val Val Gly Ser Val Lys Glu

[5581] 85 90 95

[5582] Tyr Val Pro Thr Asp Leu Val Asp Ser Lys Gly Met Gly Gln Asp Pro

[5583] 100 105 110

[5584] Phe Phe Leu Ser Lys Pro Ser Ser Phe Pro Lys Ala Met Glu Thr Thr

[5585] 115 120 125

[5586] Thr Thr Thr Thr Ser Thr Thr Ser Pro Ala Thr Pro Ser Ala Gly Gly

[5587] 130 135 140

[5588] Ala Ala Ser Ser Arg Thr Pro Asn Arg Ile Ser Thr Arg Leu Thr Thr

[5589] 145 150 155 160

[5590] Ile Thr Arg Ala Pro Thr Arg Phe Pro Gly His Arg Val Pro Ile Arg

[5591] 165 170 175

[5592] Ala Ser Pro Arg Ser Thr Thr Ala Arg Asn Thr Ala Ala Pro Ala Thr

[5593] 180 185 190

[5594] Val Pro Ser Thr Thr Ala Pro Phe Phe Ser Ser Ser Thr Leu Gly Ser

[5595] 195 200 205

[5596] Arg Pro Pro Val Pro Gly Thr Pro Ser Thr Gln Ala Met Pro Ser Trp

[5597] 210 215 220

[5598] Pro Thr Ala Ala Tyr Ala Thr Ser Ser Tyr Leu His Asp Ser Thr Pro

[5599] 225 230 235 240

[5600] Ser Trp Thr Leu Ser Pro Phe Gln Asp Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser

[5601] 245 250 255

[5602] Ser Ser Ser Ser Ala Thr Thr Thr Thr Pro Glu Thr Ser Thr Ser Pro

[5603] 260 265 270

[5604] Lys Phe His Thr Thr Thr Tyr Ser Thr Glu Arg Ser Glu His Phe Lys

[5605] 275 280 285

[5606] Pro Cys Arg Asp Lys Asp Leu Ala Tyr Cys Leu Asn Asp Gly Glu Cys

[5607] 290 295 300

[5608] Phe Val Ile Glu Thr Leu Thr Gly Ser His Lys His Cys Arg Cys Lys

[5609] 305 310 315 320

[5610] Glu Gly Tyr Gln Gly Val Arg Cys Asp Gln Phe Leu Pro Lys Thr Asp

[5611] 325 330 335

[5612] Ser Ile Leu Ser Asp Pro Asn His Leu Gly Ile Glu Phe Met Glu Ser

[5613] 340 345 350

[5614] Glu Glu Val Tyr Gln Arg Gln Val Leu Ser Ile Ser Cys Ile Ile Phe

[5615] 355 360 365

[5616] Gly Ile Val Ile Val Gly Met Phe Cys Ala Ala Phe Tyr Phe Lys Ser
[5617] 370 375 380
[5618] Lys Lys Gln Ala Lys Gln Ile Gln Glu Gln Leu Lys Val Pro Gln Asn
[5619] 385 390 395 400
[5620] Gly Lys Ser Tyr Ser Leu Lys Ala Ser Ser Thr Met Ala Lys Ser Glu
[5621] 405 410 415
[5622] Asn Leu Val Lys Ser His Val Gln Leu Gln Asn Tyr Ser Lys Val Glu
[5623] 420 425 430
[5624] Arg His Pro Val Thr Ala Leu Glu Lys Met Met Glu Ser Ser Phe Val
[5625] 435 440 445
[5626] Gly Pro Gln Ser Phe Pro Glu Val Pro Ser Pro Asp Arg Gly Ser Gln
[5627] 450 455 460
[5628] Ser Val Lys His His Arg Ser Leu Ser Ser Cys Cys Ser Pro Gly Gln
[5629] 465 470 475 480
[5630] Arg Ser Gly Met Leu His Arg Asn Ala Phe Arg Arg Thr Pro Pro Ser
[5631] 485 490 495
[5632] Pro Arg Ser Arg Leu Gly Gly Ile Val Gly Pro Ala Tyr Gln Gln Leu
[5633] 500 505 510
[5634] Glu Glu Ser Arg Ile Pro Asp Gln Asp Thr Ile Pro Cys Gln Gly Tyr
[5635] 515 520 525
[5636] Ser Ser Ser Gly Leu Lys Thr Gln Arg Asn Thr Ser Ile Asn Met Gln
[5637] 530 535 540
[5638] Leu Pro Ser Arg Glu Thr Asn Pro Tyr Phe Asn Ser Leu Glu Gln Lys
[5639] 545 550 555 560
[5640] Asp Leu Val Gly Tyr Ser Ser Thr Arg Ala Ser Ser Val Pro Ile Ile
[5641] 565 570 575
[5642] Pro Ser Val Gly Leu Glu Glu Thr Cys Leu Gln Met Pro Gly Ile Ser
[5643] 580 585 590
[5644] Glu Val Lys Ser Ile Lys Trp Cys Lys Asn Ser Tyr Ser Ala Asp Val
[5645] 595 600 605
[5646] Val Asn Val Ser Ile Pro Val Ser Asp Cys Leu Ile Ala Glu Gln Gln
[5647] 610 615 620
[5648] Glu Val Lys Ile Leu Leu Glu Thr Val Gln Glu Gln Ile Arg Ile Leu
[5649] 625 630 635 640
[5650] Thr Asp Ala Arg Arg Ser Glu Asp Tyr Glu Leu Ala Ser Val Glu Thr
[5651] 645 650 655
[5652] Glu Asp Ser Ala Ser Glu Asn Thr Ala Phe Leu Pro Leu Ser Pro Thr
[5653] 660 665 670
[5654] Ala Lys Ser Glu Arg Glu Ala Gln Phe Val Leu Arg Asn Glu Ile Gln

[5655] 675 680 685
[5656] Arg Asp Ser Ala Leu Thr Lys
[5657] 690 695
[5658] <210> 237
[5659] <211> 44
[5660] <212> PRT
[5661] <213> 智人(Homo sapiens)
[5662] <400> 237
[5663] His Phe Lys Pro Cys Arg Asp Lys Asp Leu Ala Tyr Cys Leu Asn Asp
[5664] 1 5 10 15
[5665] Gly Glu Cys Phe Val Ile Glu Thr Leu Thr Gly Ser His Lys His Cys
[5666] 20 25 30
[5667] Arg Cys Lys Glu Gly Tyr Gln Gly Val Arg Cys Asp
[5668] 35 40
[5669] <210> 238
[5670] <211> 115
[5671] <212> PRT
[5672] <213> 智人(Homo sapiens)
[5673] <400> 238
[5674] Met Pro Thr Asp His Glu Glu Pro Cys Gly Pro Ser His Lys Ser Phe
[5675] 1 5 10 15
[5676] Cys Leu Asn Gly Gly Leu Cys Tyr Val Ile Pro Thr Ile Pro Ser Pro
[5677] 20 25 30
[5678] Phe Cys Arg Cys Val Glu Asn Tyr Thr Gly Ala Arg Cys Glu Glu Val
[5679] 35 40 45
[5680] Phe Leu Pro Gly Ser Ser Ile Gln Thr Lys Ser Asn Leu Phe Glu Ala
[5681] 50 55 60
[5682] Phe Val Ala Leu Ala Val Leu Val Thr Leu Ile Ile Gly Ala Phe Tyr
[5683] 65 70 75 80
[5684] Phe Leu Cys Arg Lys Gly His Phe Gln Arg Ala Ser Ser Val Gln Tyr
[5685] 85 90 95
[5686] Asp Ile Asn Leu Val Glu Thr Ser Ser Thr Ser Ala His His Ser His
[5687] 100 105 110
[5688] Glu Gln His
[5689] 115
[5690] <210> 239
[5691] <211> 42
[5692] <212> PRT
[5693] <213> 智人(Homo sapiens)

[5694] <400> 239

[5695] His Glu Glu Pro Cys Gly Pro Ser His Lys Ser Phe Cys Leu Asn Gly

[5696] 1 5 10 15

[5697] Gly Leu Cys Tyr Val Ile Pro Thr Ile Pro Ser Pro Phe Cys Arg Cys

[5698] 20 25 30

[5699] Val Glu Asn Tyr Thr Gly Ala Arg Cys Glu

[5700] 35 40

[5701] <210> 240

[5702] <211> 43

[5703] <212> PRT

[5704] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5705] <400> 240

[5706] Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa

[5707] 1 5 10 15

[5708] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa

[5709] 20 25 30

[5710] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Cys

[5711] 35 40

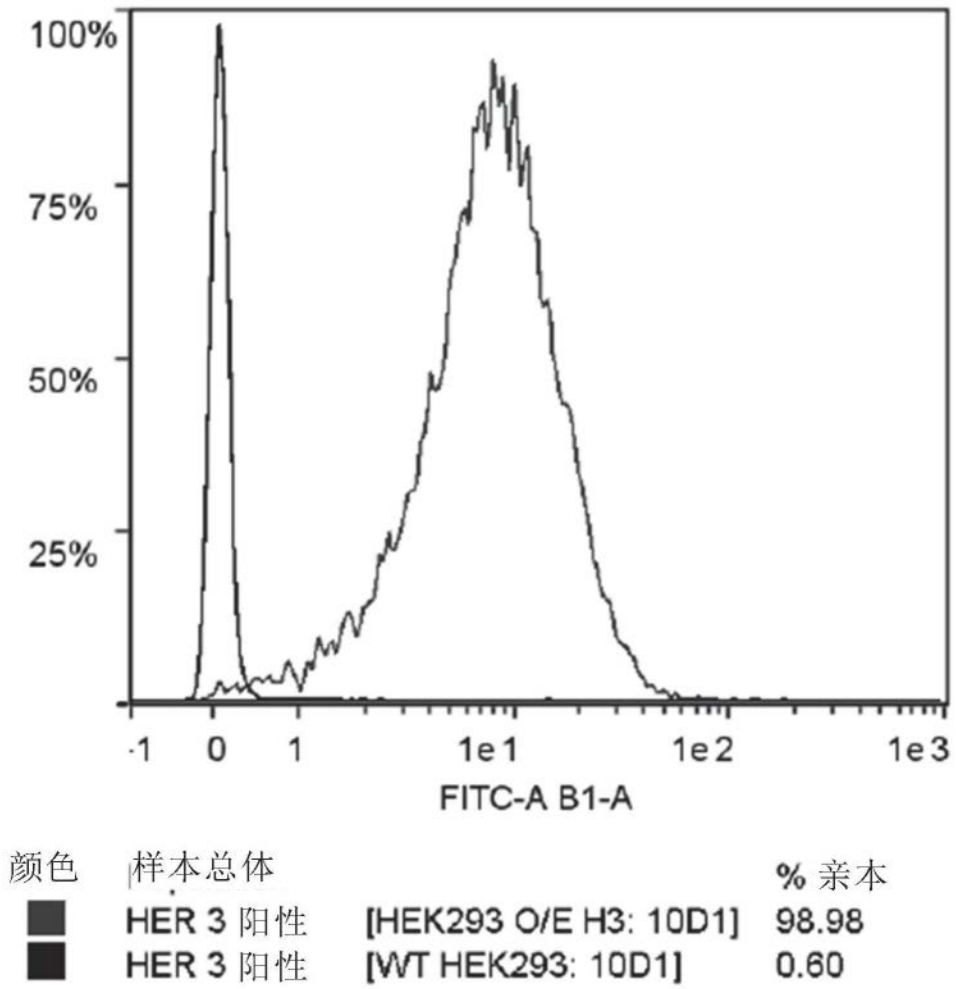
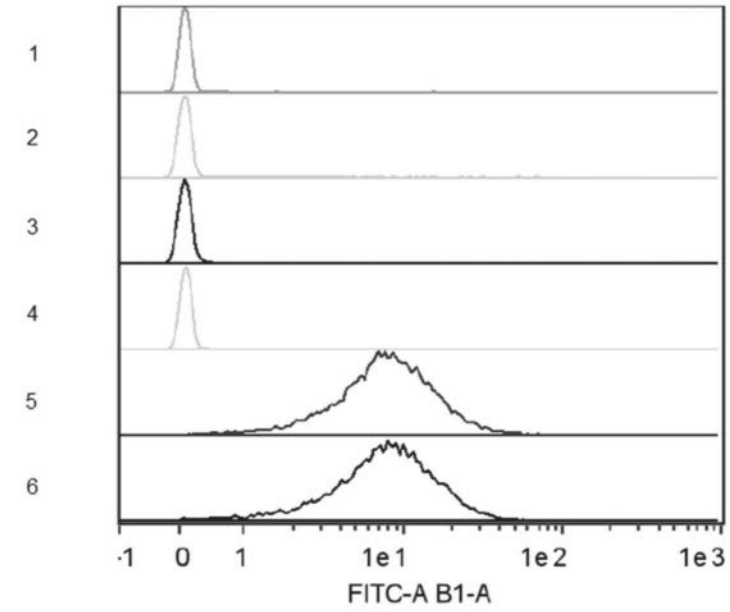

100%
75%
50%
25%
-1
0
1
1e1
1e2
1e3
FITC-A B1-A
颜色
样本总体
% 亲本
HER 3 阳性 [HEK293 O/E H3: 10D1] 98.98
HER 3 阳性 [WT HEK293: 10D1] 0.60

图1A



颜色	样本总体		% 亲本
1	HER3 阳性	[WT HEK293: 同种型]	0.07
2	HER3 阳性	[WT HEK293: LJM716]	1.91
3	HER3 阳性	[WT HEK293: 10D1]	0.60
4	HER3 阳性	[HEK293 O/E H3: 同种型]	0.12
5	HER3 阳性	[HEK293 O/E H3: LJM716]	99.46
6	HER3 阳性	[HEK293 O/E H3: 10D1]	98.98

图1B

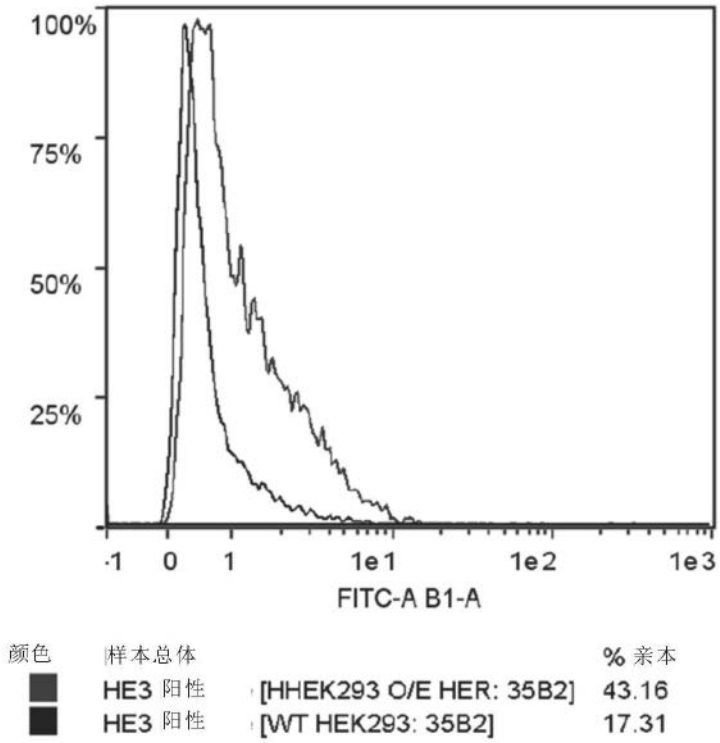

100%
75%
50%
25%
-1
0
1
1e1
1e2
1e3
FITC-A B1-A
颜色
样本总体
% 亲本
HE3 阳性
[HHEK293 O/E HER: 35B2]
43.16
HE3 阳性
[WT HEK293: 35B2]
17.31

图2A

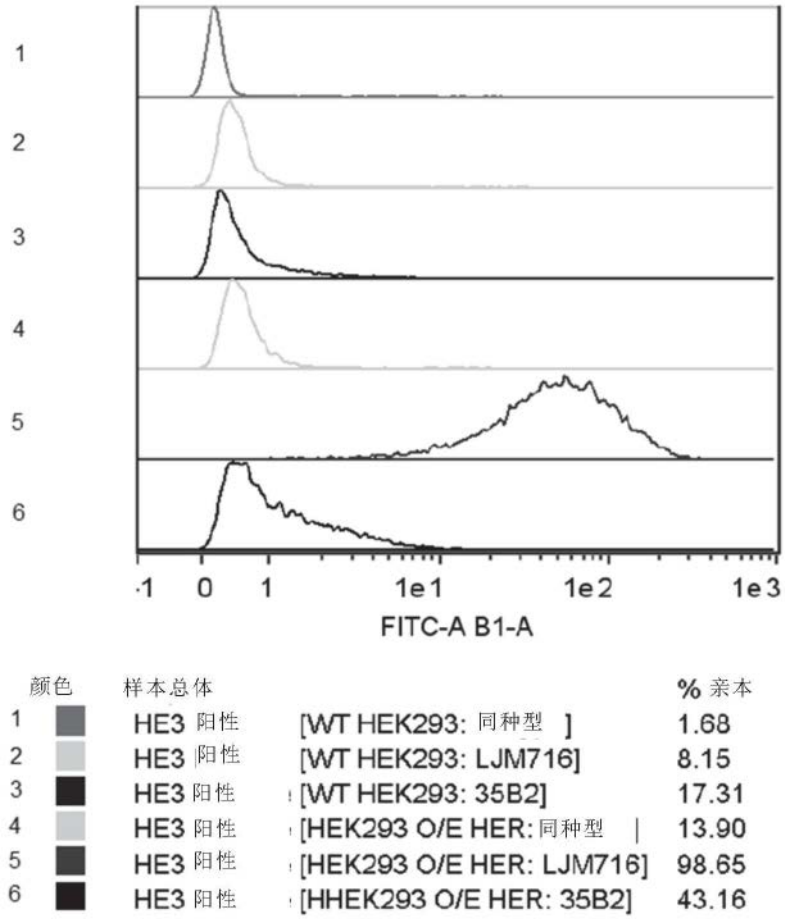

1
2
3
4
5
6
-1
0
1
1e1
1e2
1e3
FITC-A B1-A
颜色
样本总体
% 亲本
1 HE3 阳性 [WT HEK293: 同种型] 1.68
2 HE3 阳性 [WT HEK293: LJM716] 8.15
3 HE3 阳性 [WT HEK293: 35B2] 17.31
4 HE3 阳性 [HEK293 O/E HER: 同种型] 13.90
5 HE3 阳性 [HEK293 O/E HER: LJM716] 98.65
6 HE3 阳性 [HHEK293 O/E HER: 35B2] 43.16

图2B

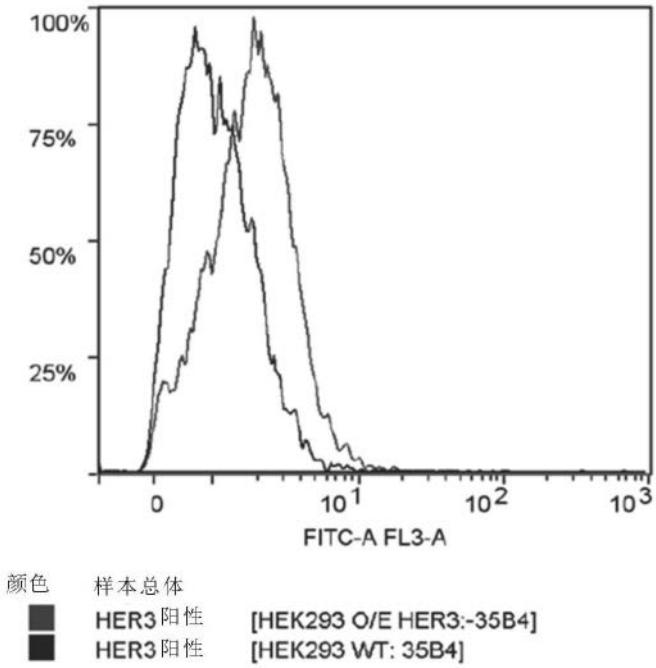

100%
75%
50%
25%
0
10 1
10 2
10 3
FITC-A FL3-A
颜色
样本总体
HER3阳性 [HEK293 O/E HER3:-35B4]
HER3阳性 [HEK293 WT: 35B4]

图3A

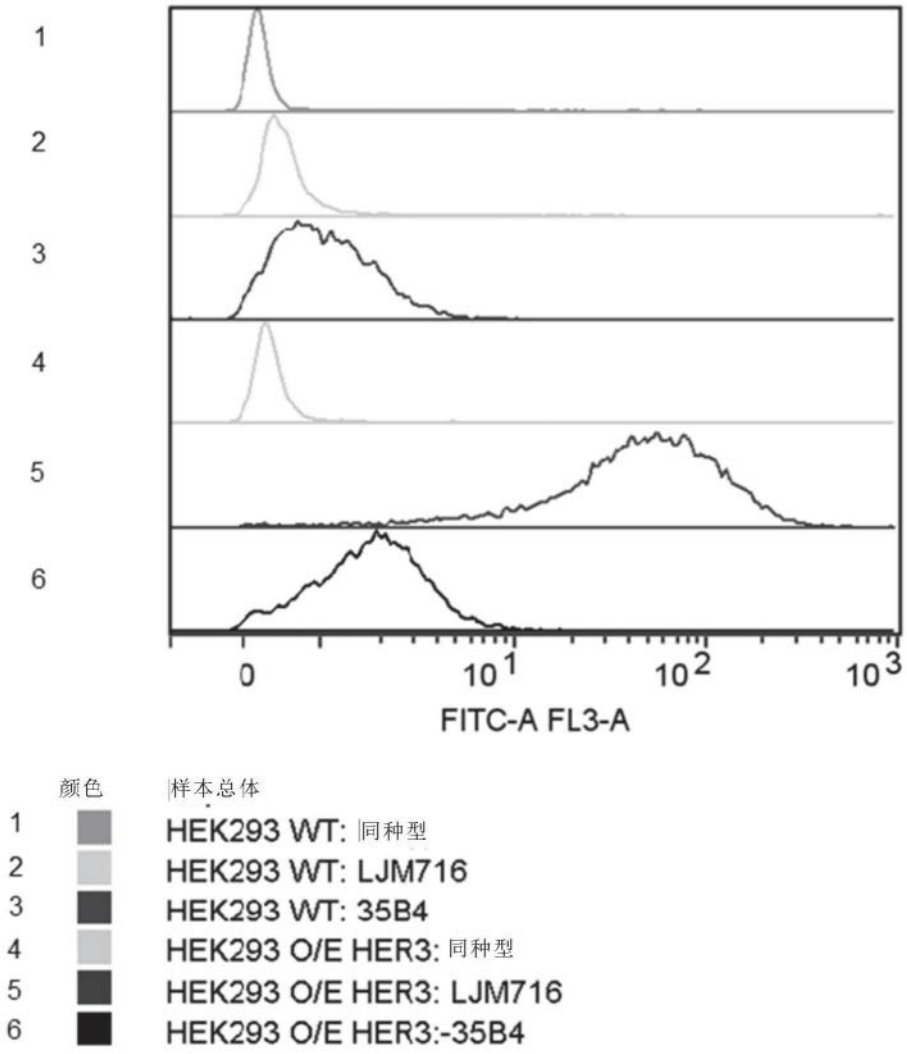

1
2
3
4
5
6
0
10 1
10 2
10 3
FITC-A FL3-A
颜色
样本总体
1 HEK293 WT: 同种型
2 HEK293 WT: LJM716
3 HEK293 WT: 35B4
4 HEK293 O/E HER3: 同种型
5 HEK293 O/E HER3: LJM716
6 HEK293 O/E HER3:-35B4

图3B

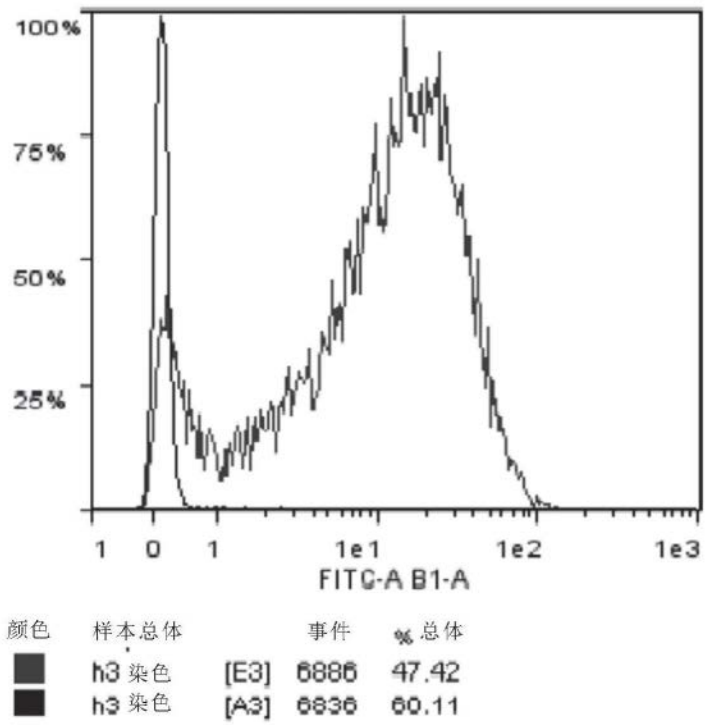
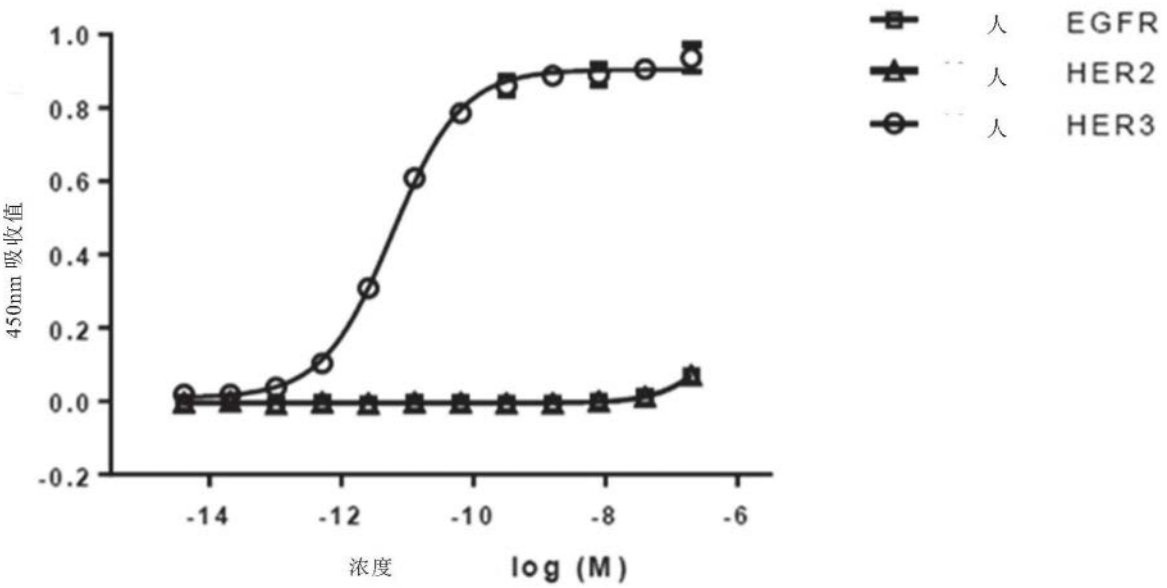
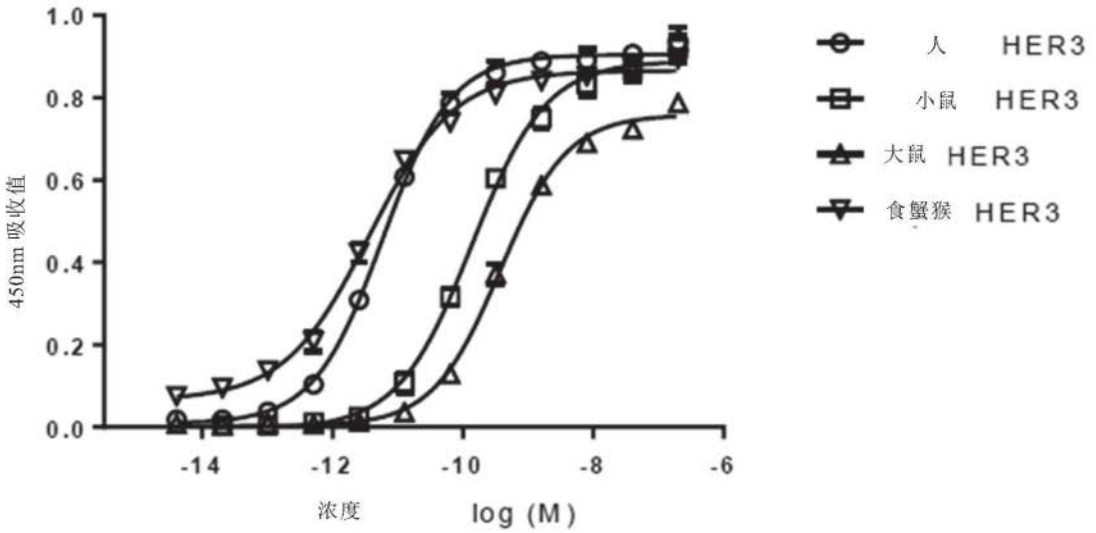


图4



	人 EGFR	人 HER2	人 HER3
EC_{50} (M)	NA	NA	5.88E-12

图5A



	人 HER3	小鼠 HER3	大鼠 HER3	食蟹猴 HER3
EC_{50} (M)	5.88E-12	1.37E-10	3.72E-10	3.68E-12

图5B

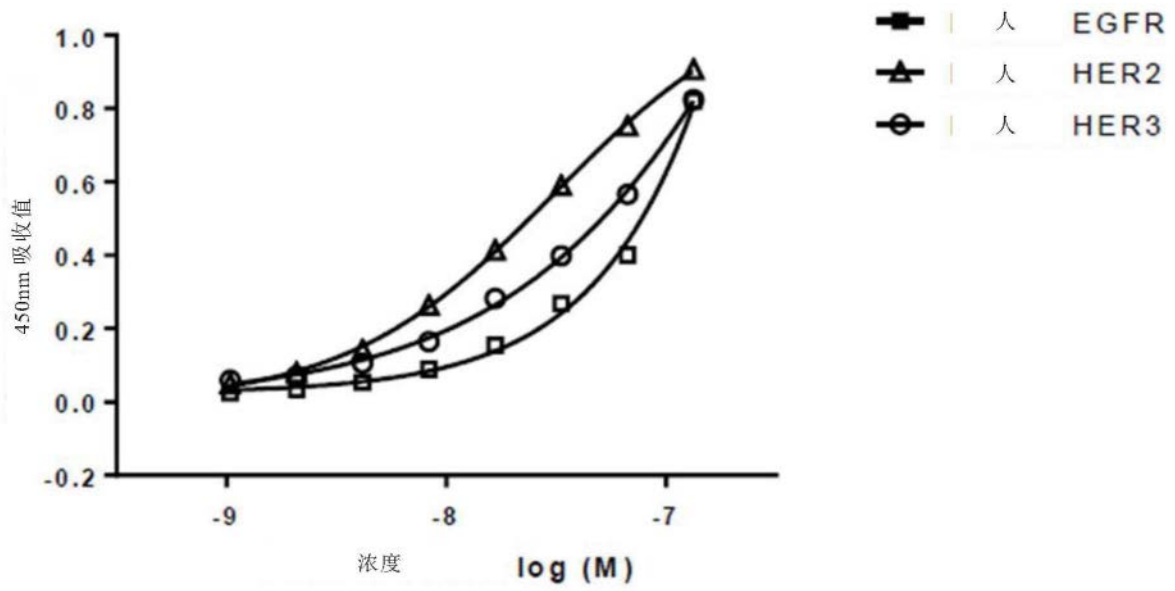


图6A

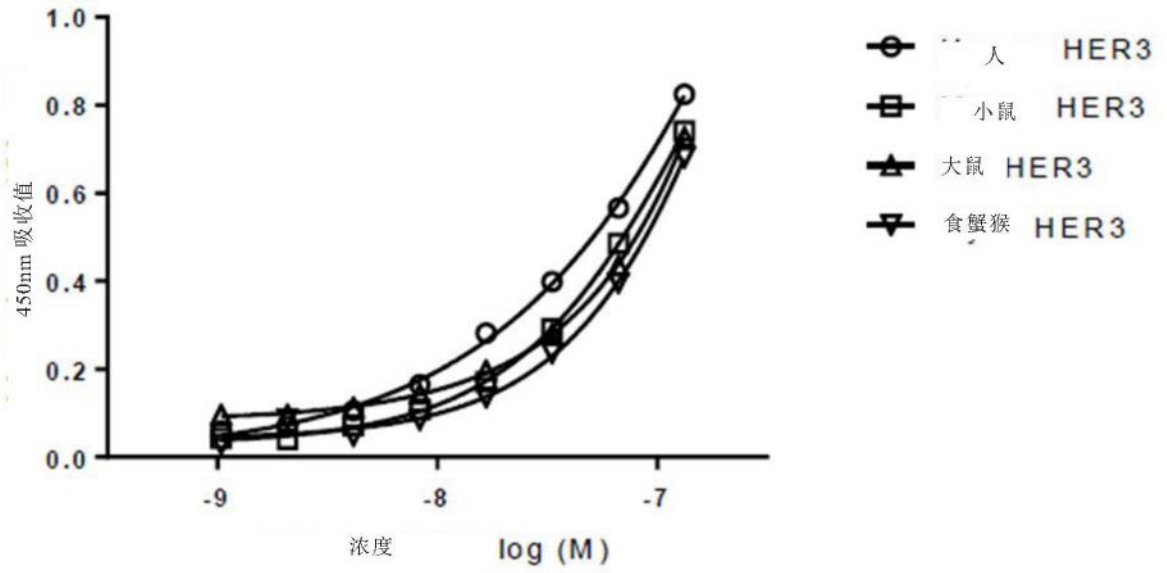

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
450nm 吸收值
-9
-8
-7
浓度
log (M)
人 HER3
小鼠 HER3
大鼠 HER3
食蟹猴 HER3

图6B

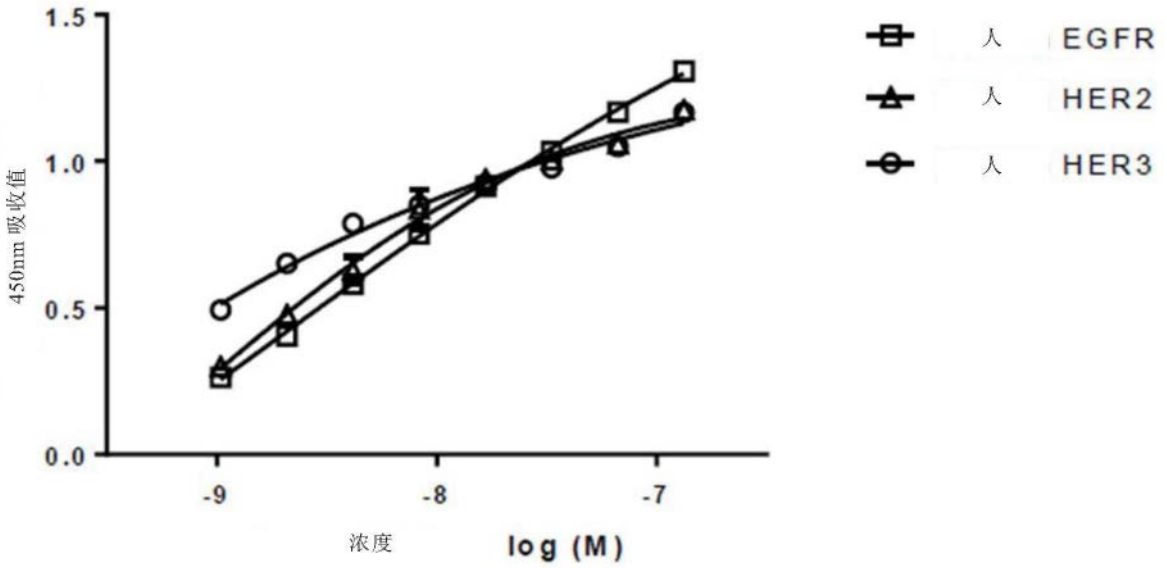

1.5
1.0
0.5
0.0
450nm 吸收值
-9
-8
-7
浓度
log (M)
人 EGFR
人 HER2
人 HER3

图7A

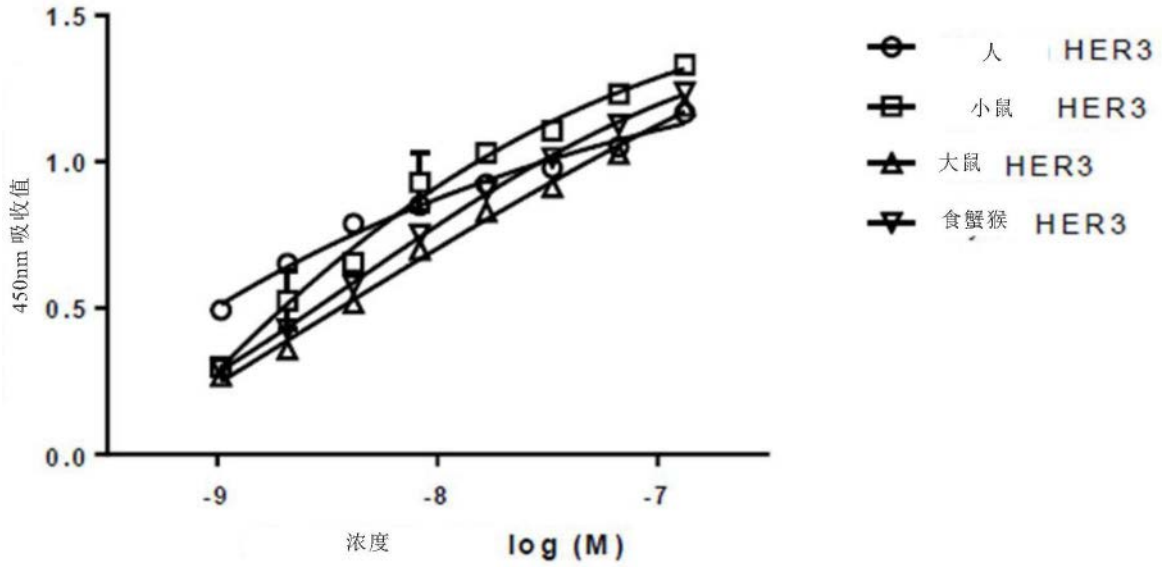
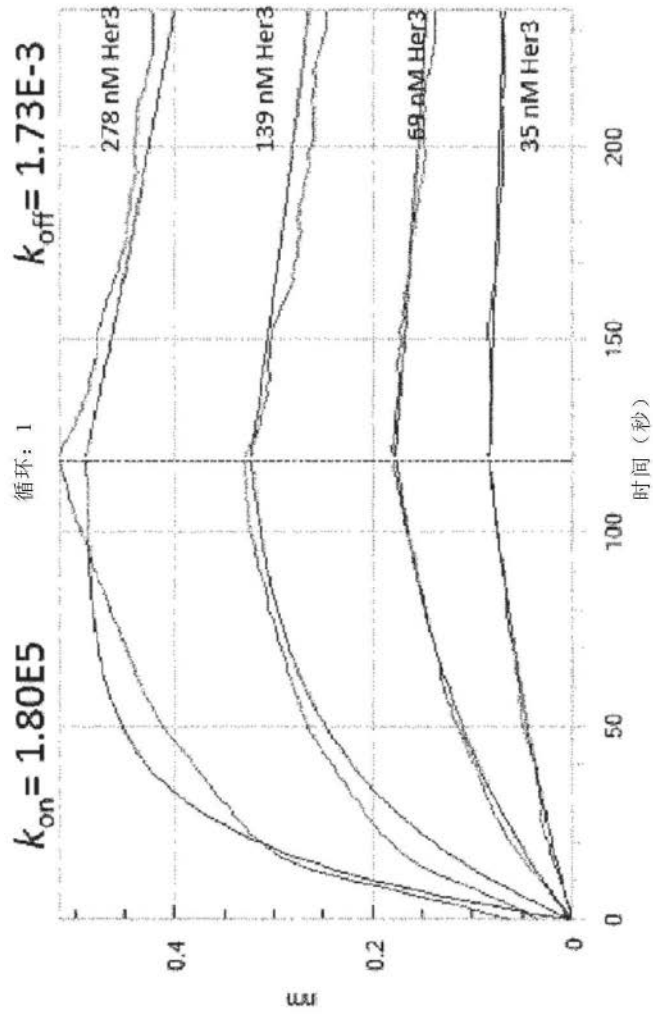


图7B



k_d= 9.58 nM

R^2 = 0.9898

加载样品 ID	循环	浓度（nM）	响应	KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms kon 误差	kdis(1/s)	kdis 误差	RMax	RMax 误差	kobs(1/s) Req	Req/Rma x(%)	全X^2	全 R^2
10D1p	1	278	0.5079	9.58E-09	9.70E-10	1.80E+05	1.73E-03	1.56E-04	0.5055	0.0053	5.18E-02	0.4886	96.7	0.0301	0.9898
10D1p	1	35	0.0794	9.58E-09	9.70E-10	1.80E+05	1.73E-03	1.56E-04	0.1718	0.01	8.03E-03	0.1348	78.5	0.0301	0.9898
10D1p	1	139	0.3278	9.58E-09	9.70E-10	1.80E+05	1.73E-03	1.56E-04	0.359	0.0076	2.68E-02	0.3359	93.5	0.0301	0.9898
10D1p	1	69	0.1744	9.58E-09	9.70E-10	1.80E+05	1.73E-03	1.56E-04	0.2471	0.0089	1.42E-02	0.2169	87.8	0.0301	0.9898

图8

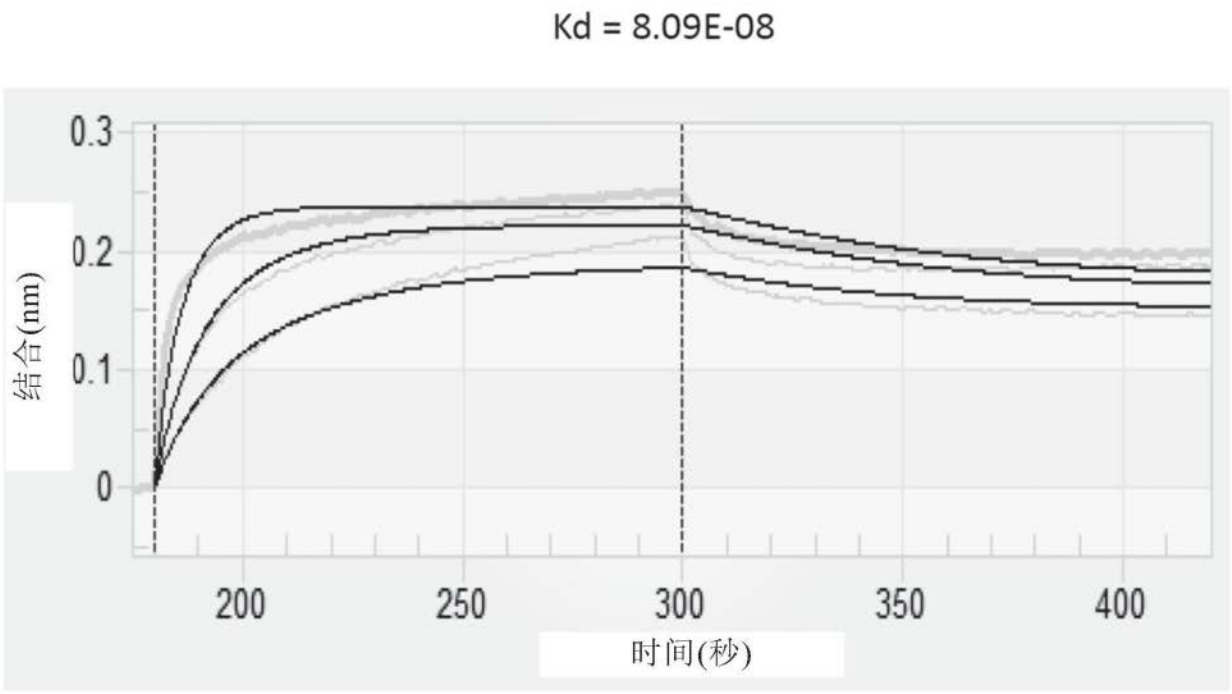

Kd = 8.09E-08
0.3
0.2
0.1
0
结合(nm)
200
250
300
350
400
时间(秒)

图9

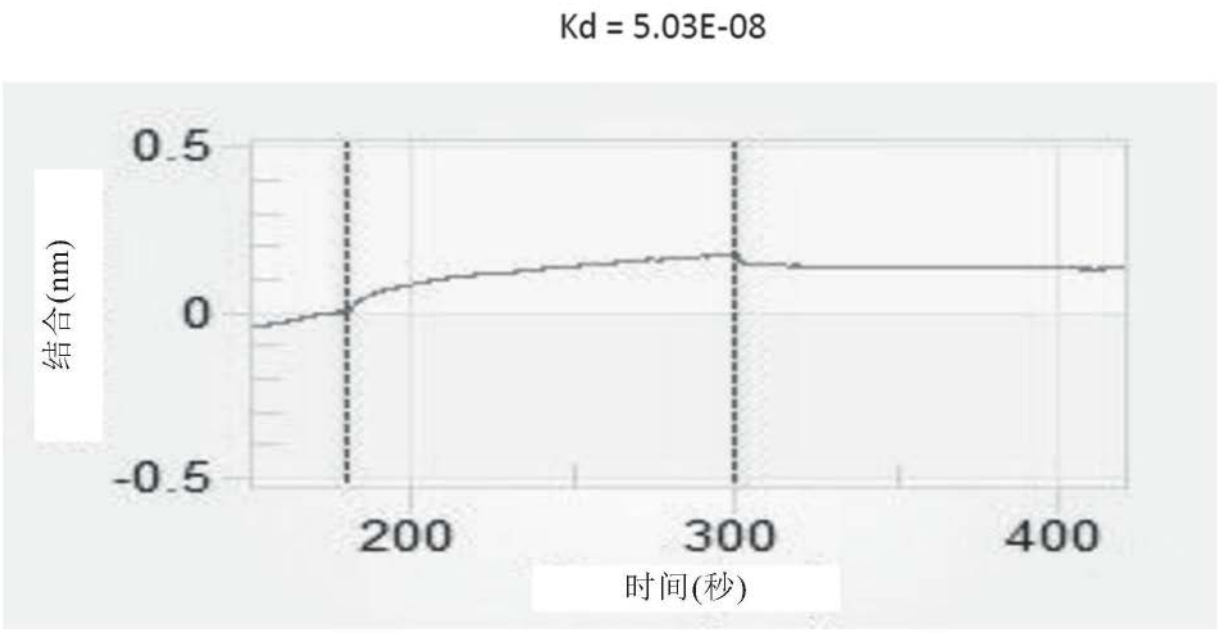

Kd = 5.03E-08
0.5
0
-0.5
结合(nm)
200
300
400
时间(秒)

图10

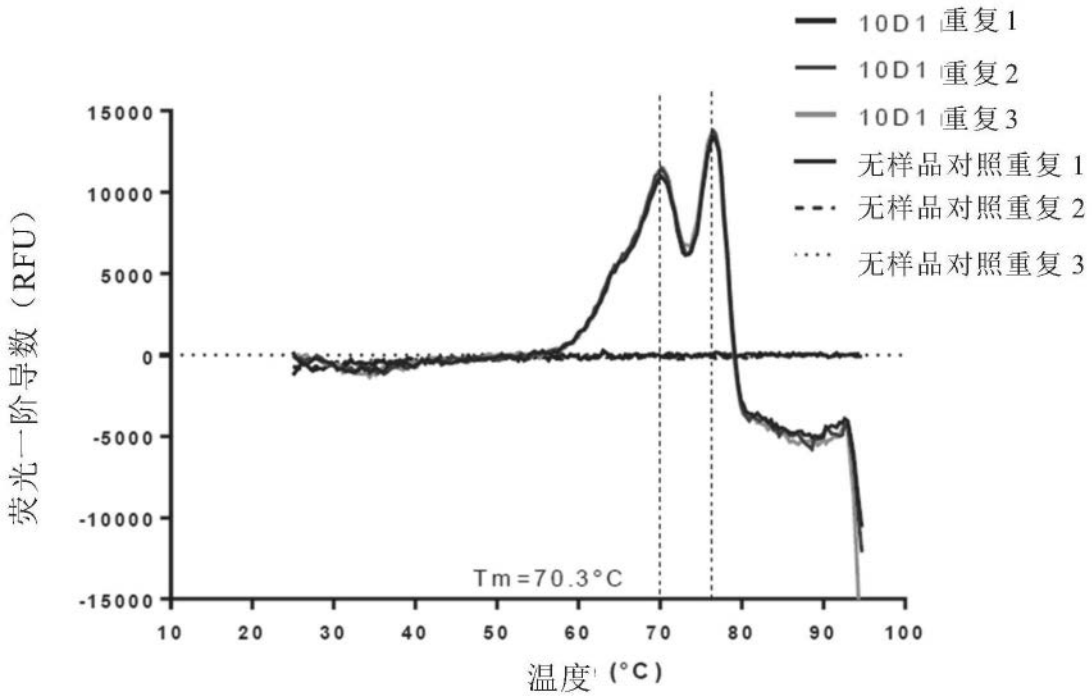

10D1 重复1
10D1 重复2
10D1 重复3
无样品对照重复 1
无样品对照重复 2
无样品对照重复 3
荧光一阶导数（RFU）
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
-15000
Tm=70.3°C
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
温度（°C）

图11

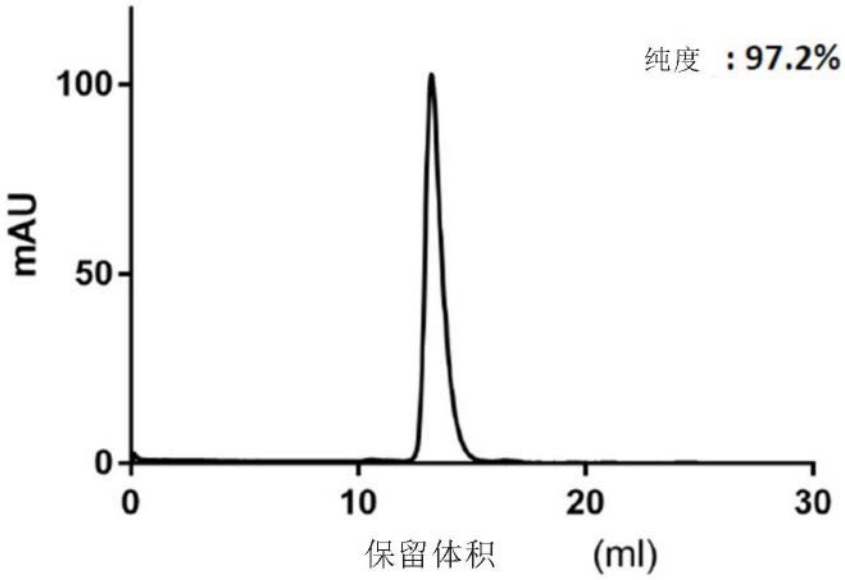

纯度 ：97.2%
mAU
100
50
0
0
10
20
30
保留体积 (ml)

图12

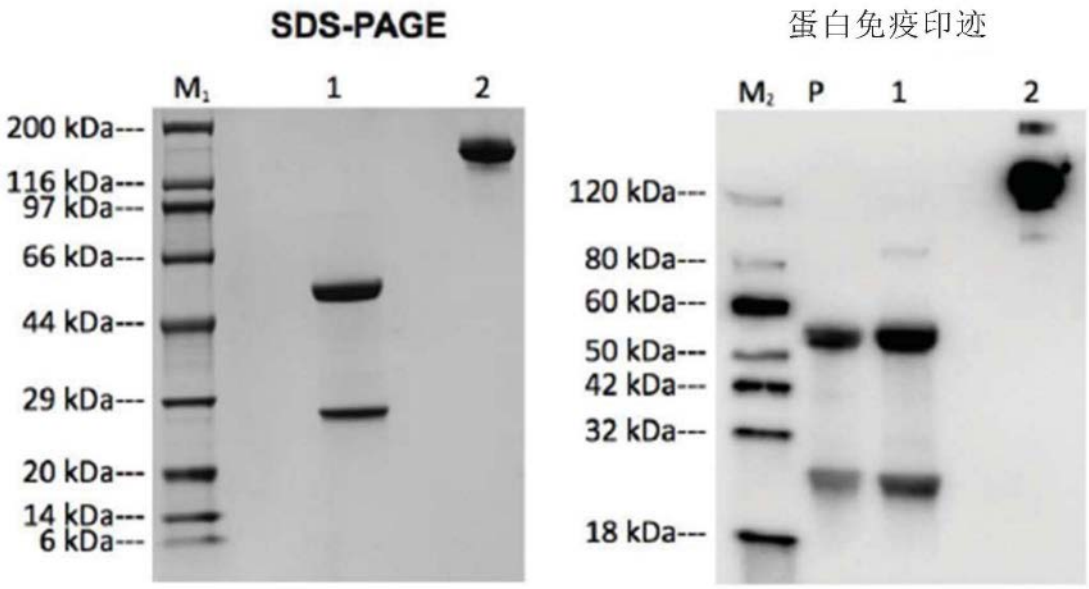

SDS-PAGE
M1
1
2
200 kDa---
116 kDa---
97 kDa---
66 kDa---
44 kDa---
29 kDa---
20 kDa---
14 kDa---
6 kDa---
蛋白免疫印迹
M2
P
1
2
120 kDa---
80 kDa---
60 kDa---
50 kDa---
42 kDa---
32 kDa---
18 kDa---

图13

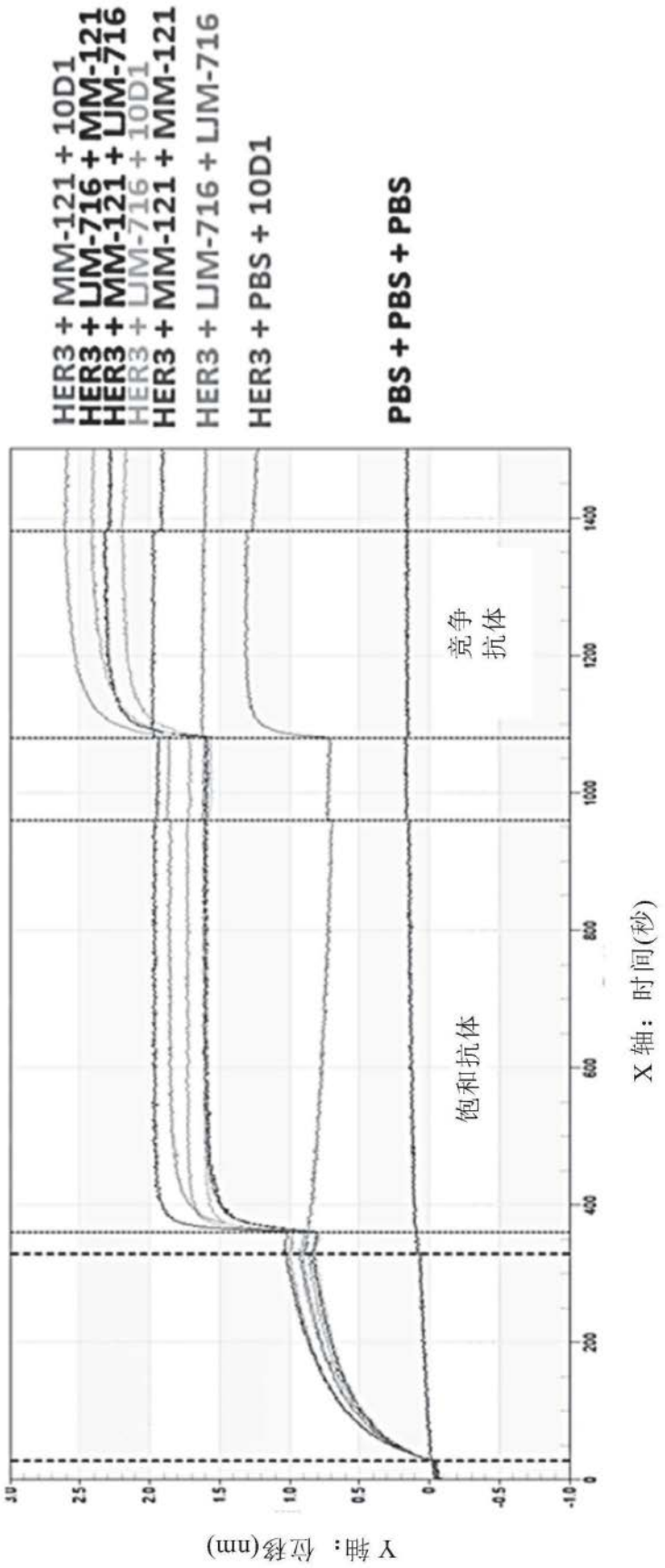

HER3 + MM-121 + 10D1
HER3 + LM-716 + MM-121
HER3 + MM-121 + LM-716
HER3 + LM-716 + 10D1
HER3 + MM-121 + MM-121
HER3 + LM-716 + LM-716
HER3 + PBS + 10D1
PBS + PBS + PBS
竞争抗体
饱和抗体
Y 轴： 位移(nm)
X 轴： 时间(秒)

图14A

		竞争抗体		
		10D1	MM-121	UM-716
饱和抗体	10D1	x	x	x
	MM-121	0.757	x	0.729
	UM-716	0.638	0.693	x

图14B

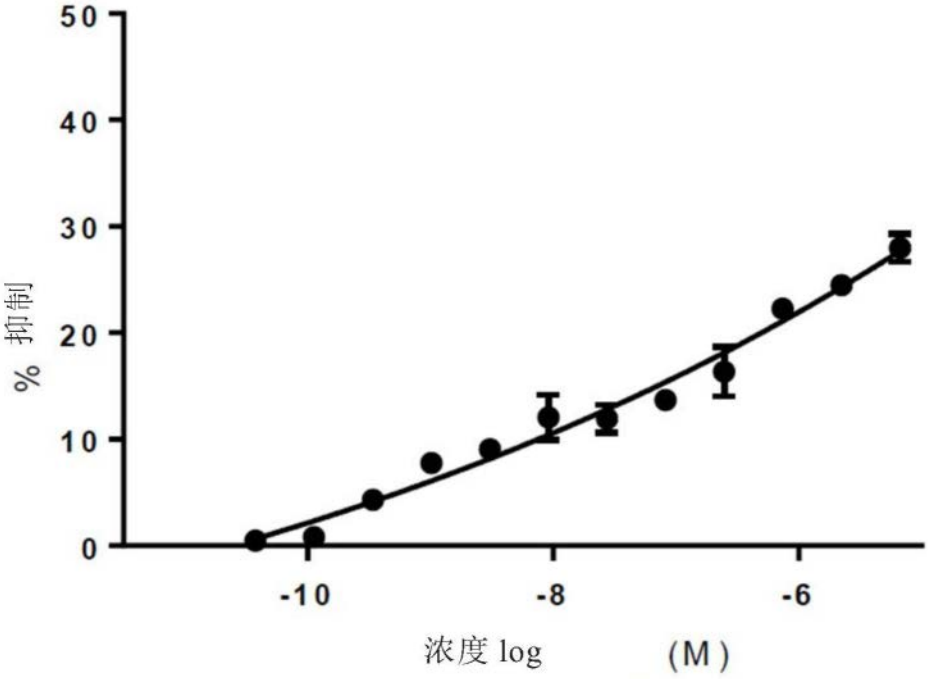


图15

实体瘤	细胞系	mRNA 表达（数据来自 CCLE*）						蛋白表达（数据基于 FACS*）		
		EGFR	HER2	HER3	HER4	EGF	NRG1	EGFR	HER2	HER3
胃	N87	7.08	13.18	9.67	3.83	4.08	4.22	358	618	5.6
	SNU16	6.88	7.8	11.06	4.04	3.78	4.26	13.6	28.3	1.87
结直肠	HT29	6.54	8.11	10.8	3.81	3.83	4.53	27.5	20.3	4.2
头颈	FaDu	7.99	7.36	8.35	4.01	3.89	4.96	65.1	11.6	1.5
肺	A549	7.29	6.79	5.18	3.85	4.2	8.81	19	17.7	7.4
	HCC95	7.33	7.06	7.31	3.85	4.19	11.24	100.8	44.5	8.2
卵巢	OvCAR8	6.19	6.72	8.24	3.86	4.72	6.65	44.5	130.5	4.7
肾	ACHN	7.81	6.78	6.32	3.8	4.66	8.04	93.6	67.5	4

*CCLE 基因表达数据是来自 Affymetrix 基因芯片的 log2-转化鲁棒多阵列(RMA)归一化。表达式值是相对的。

**由 FlowLogic 计算将中值荧光强度归一化到同种型。

图16A

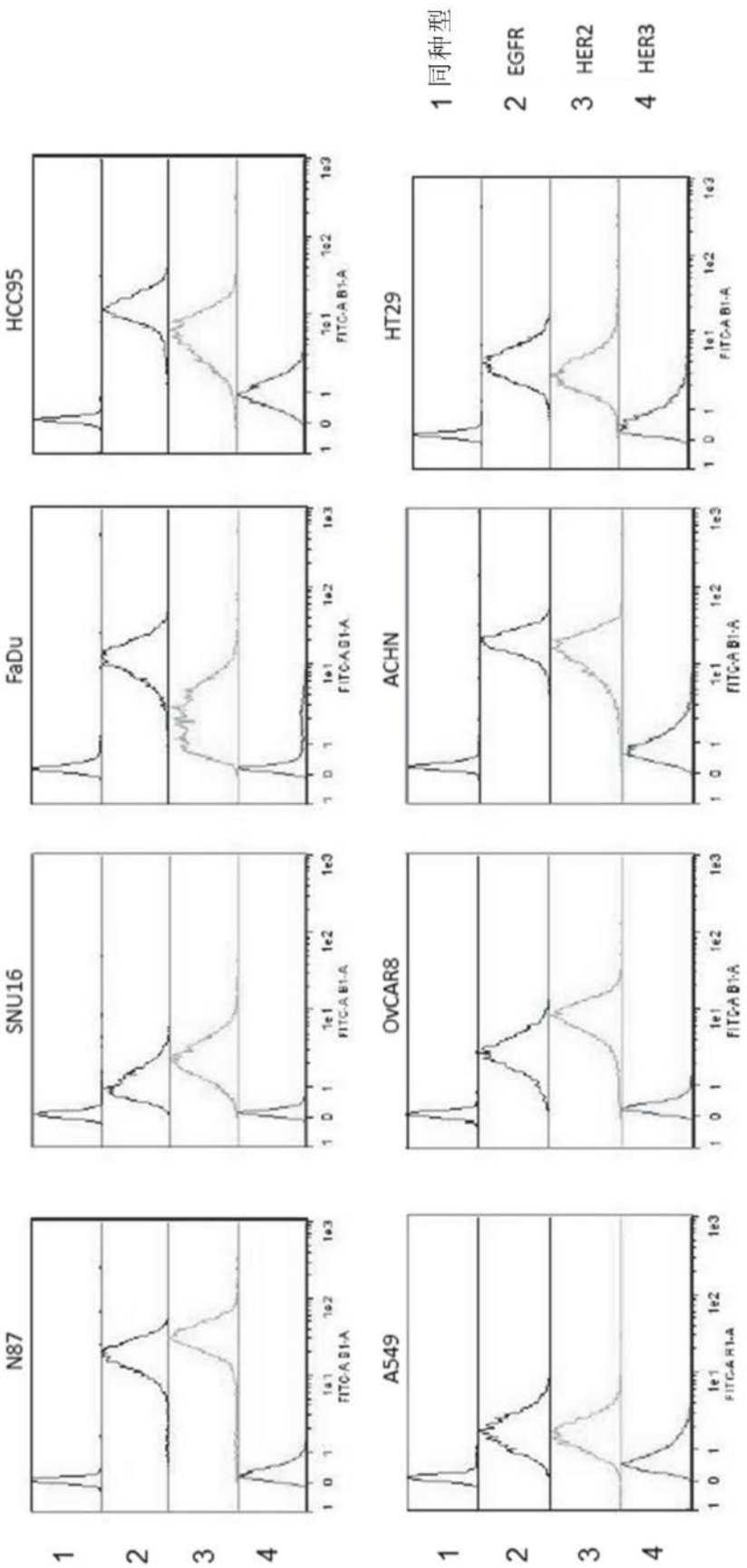

1 同种型
2 EGFR
3 HER2
4 HER3
HCC95
HT29
FaDu
ACHN
SNU16
OvCAR8
N87
A549
1
2
3
4

图16B

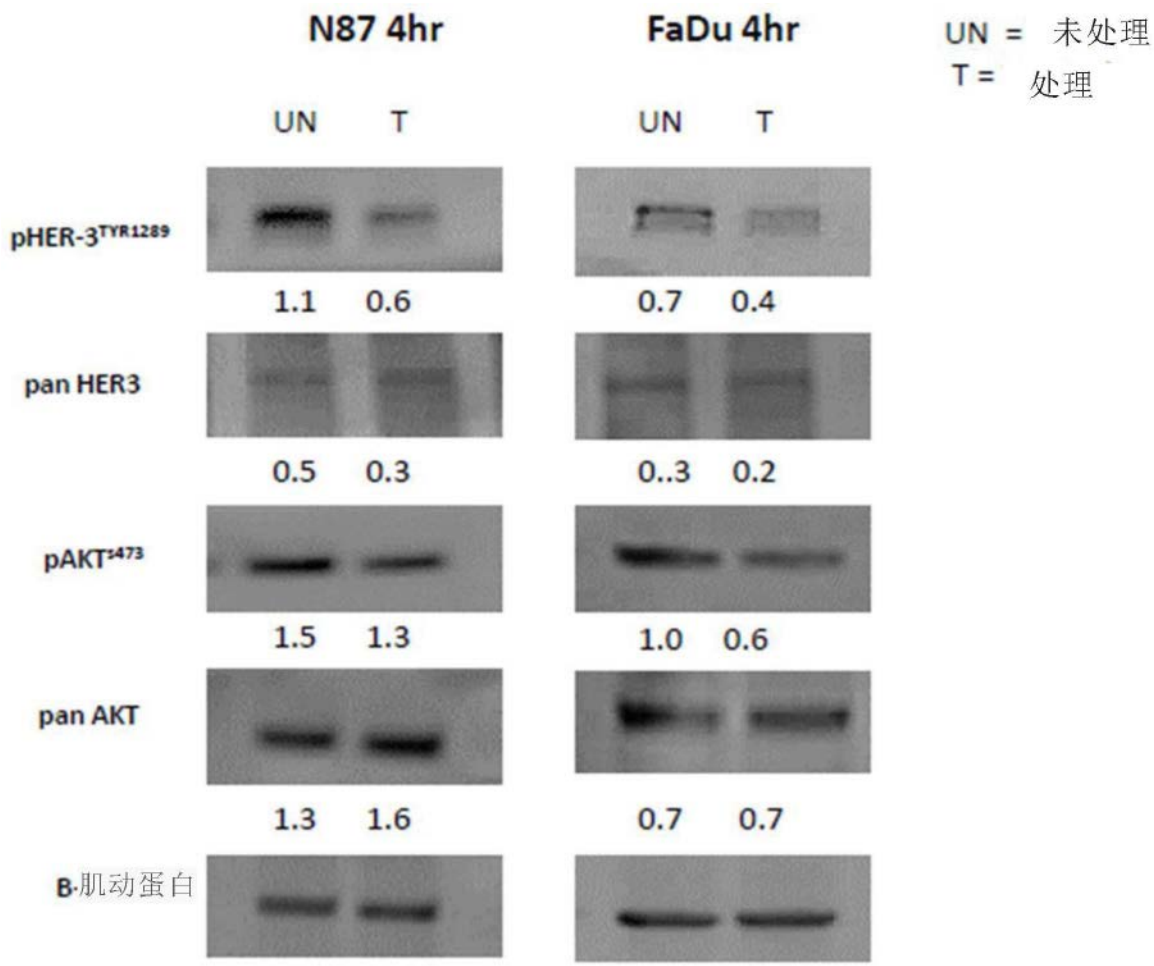

N87 4hr
FaDu 4hr
UN = 未处理
T = 处理
UN T
UN T
pHER-3TYR1289
1.1 0.6
0.7 0.4
pan HER3
0.5 0.3
0..3 0.2
pAKTS473
1.5 1.3
1.0 0.6
pan AKT
1.3 1.6
0.7 0.7
B-肌动蛋白

图17

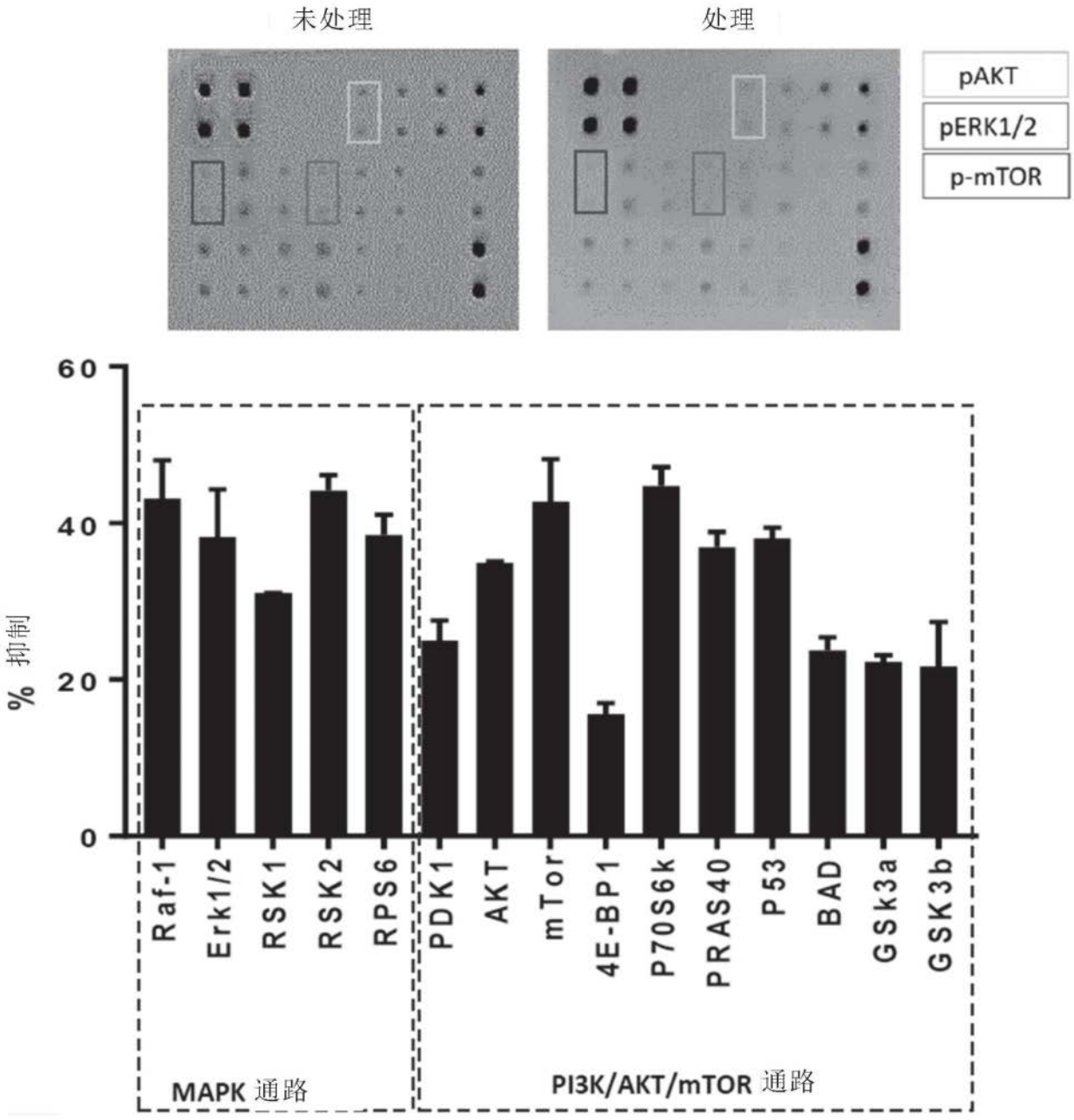

未处理
处理
pAKT
pERK1/2
p-mTOR
60
40
20
0
% 抑制
Raf-1
Erk1/2
RSK1
RSK2
RPS6
PDK1
AKT
mTor
4E-BP1
P70S6k
PRAS40
P53
BAD
GSk3a
GSK3b
MAPK 通路
PI3K/AKT/mTOR 通路

图18

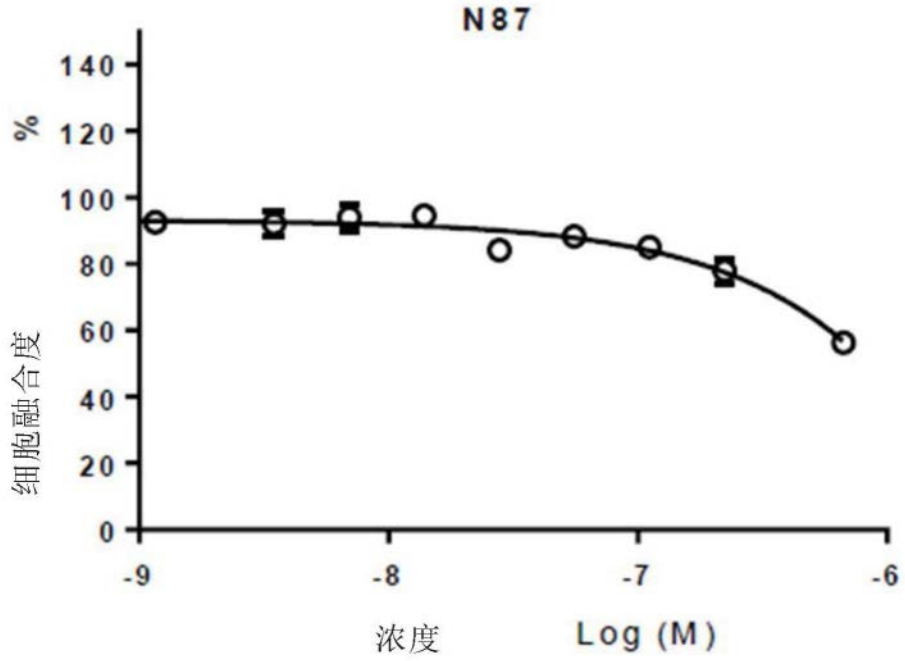

N87
140
120
100
80
60
40
20
0
%
细胞融合度
-9
-8
-7
-6
浓度
Log (M)

图19A

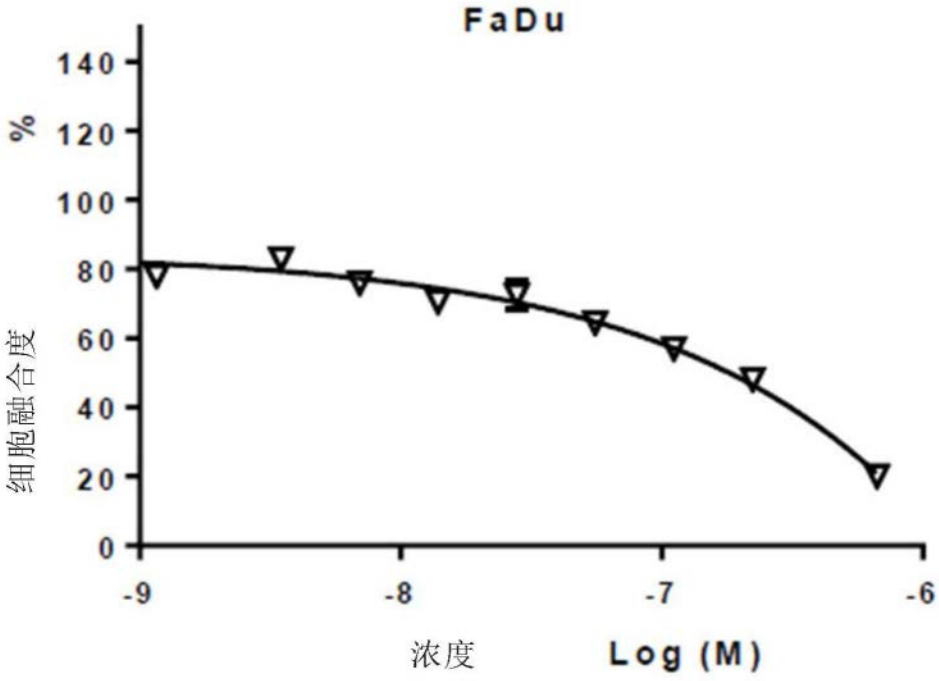

FaDu
140
120
100
80
60
40
20
0
%
细胞融合度
-9
-8
-7
-6
浓度
Log (M)

图19B

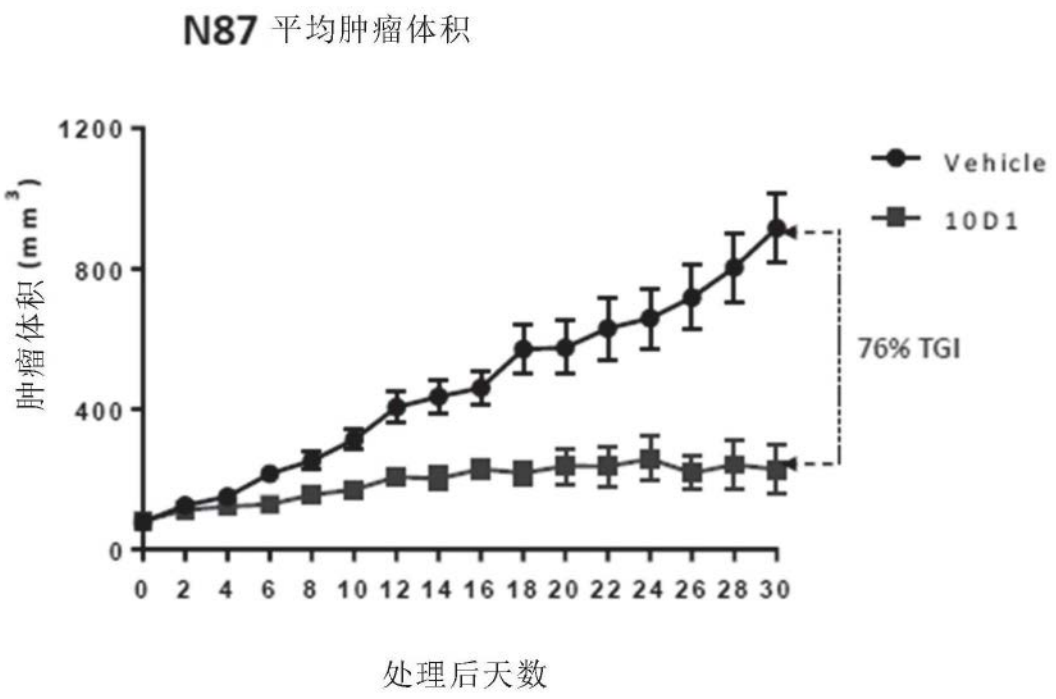

N87 平均肿瘤体积
肿瘤体积 (mm3)
1200
800
400
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
处理后天数
Vehicle
10D1
76% TGI

图20

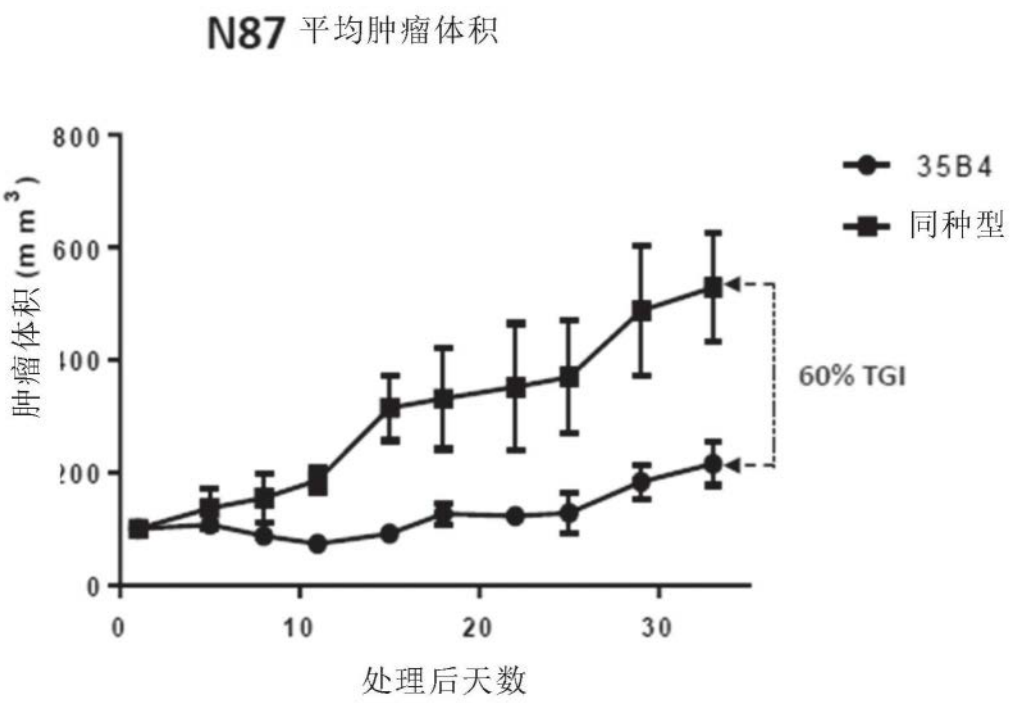

N87 平均肿瘤体积
肿瘤体积 (mm3)
800
600
100
200
0
0 10 20 30
处理后天数
35B4
同种型
60% TGI

图21

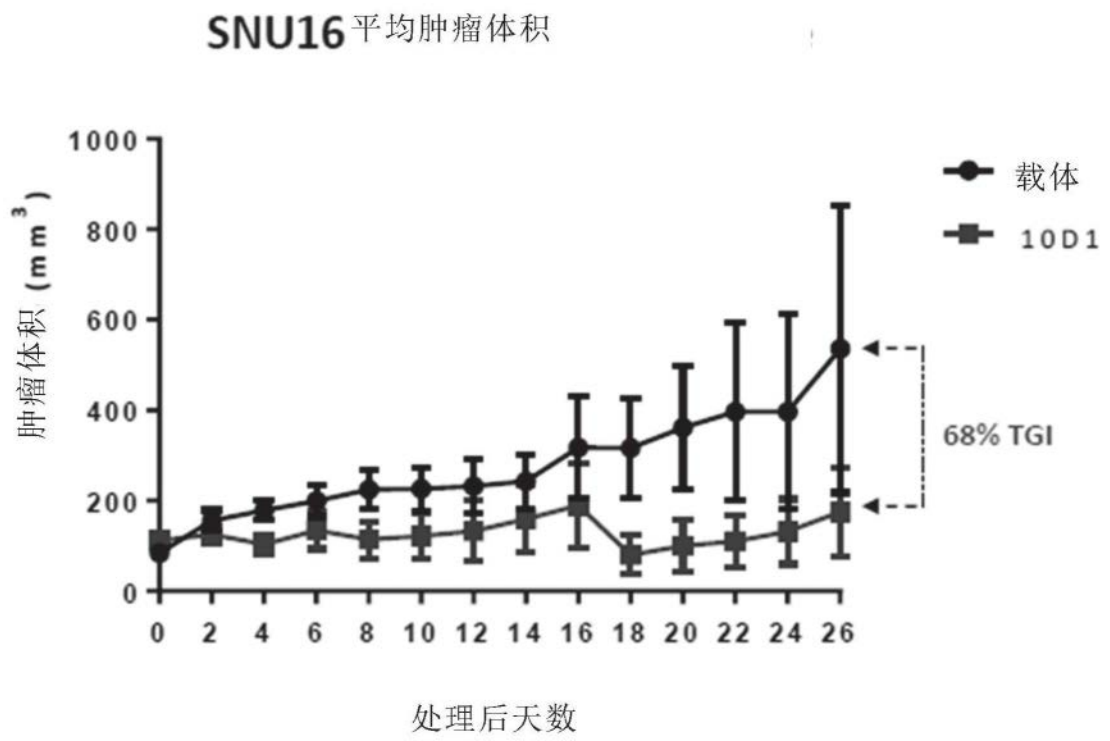

SNU16 平均肿瘤体积
肿瘤体积 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
处理后天数
载体
10D1
68% TGI

图22

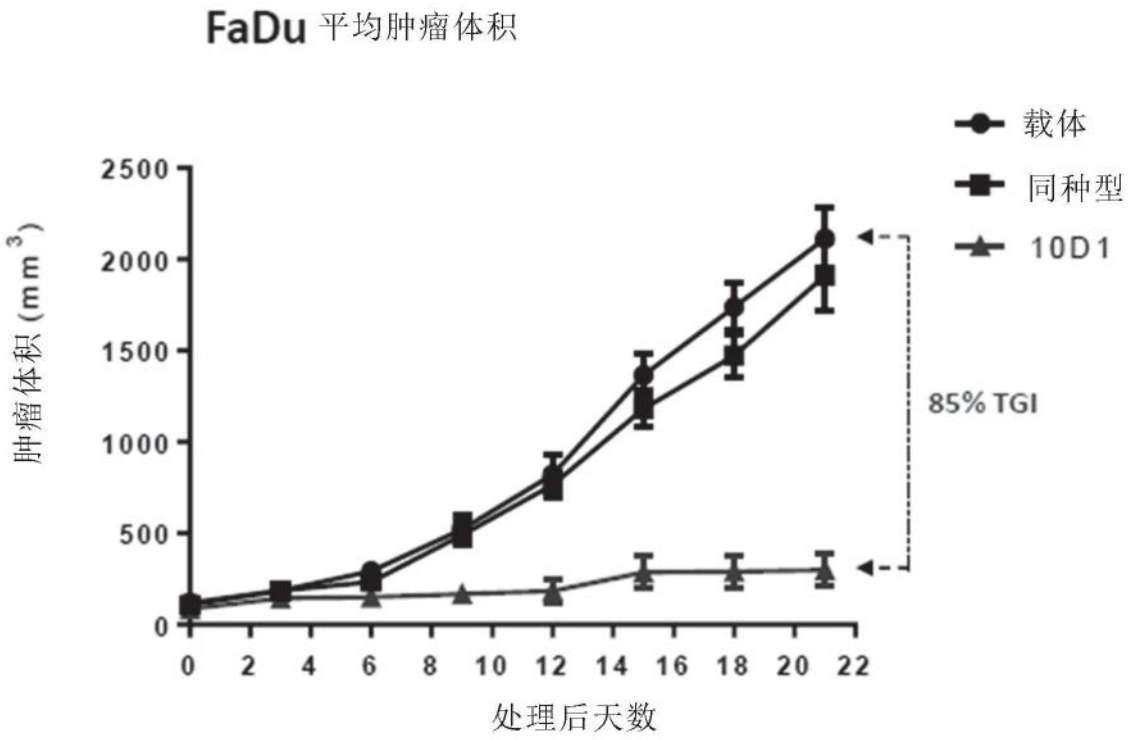

FaDu 平均肿瘤体积
肿瘤体积 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
处理后天数
载体
同种型
10D1
85% TGI

图23

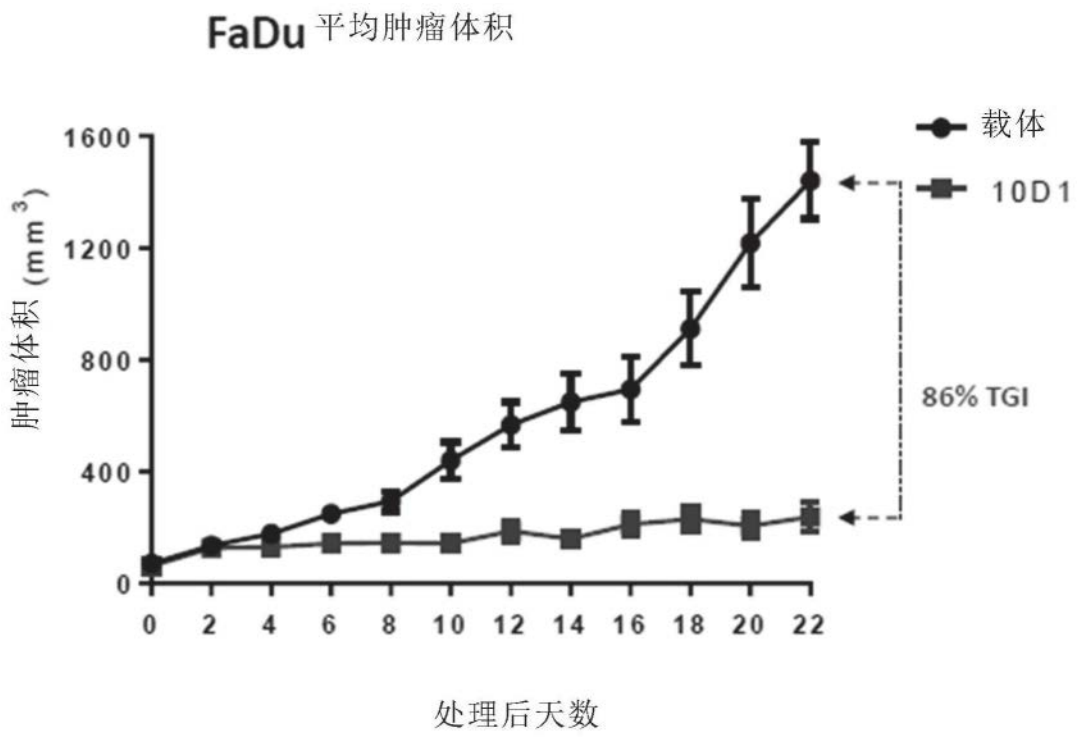

FaDu 平均肿瘤体积
载体
10D1
肿瘤体积 (mm3)
1600
1200
800
400
0
86% TGI
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
处理后天数

图24

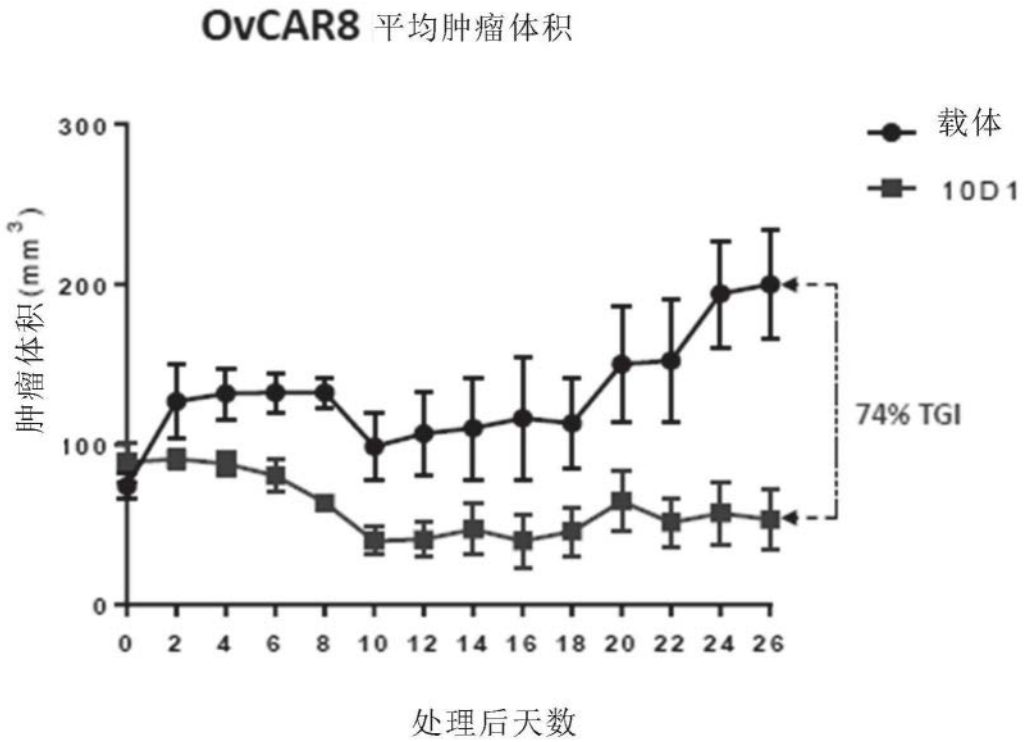

OvCAR8 平均肿瘤体积
载体
10D1
肿瘤体积(mm3)
300
200
100
0
74% TGI
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
处理后天数

图25

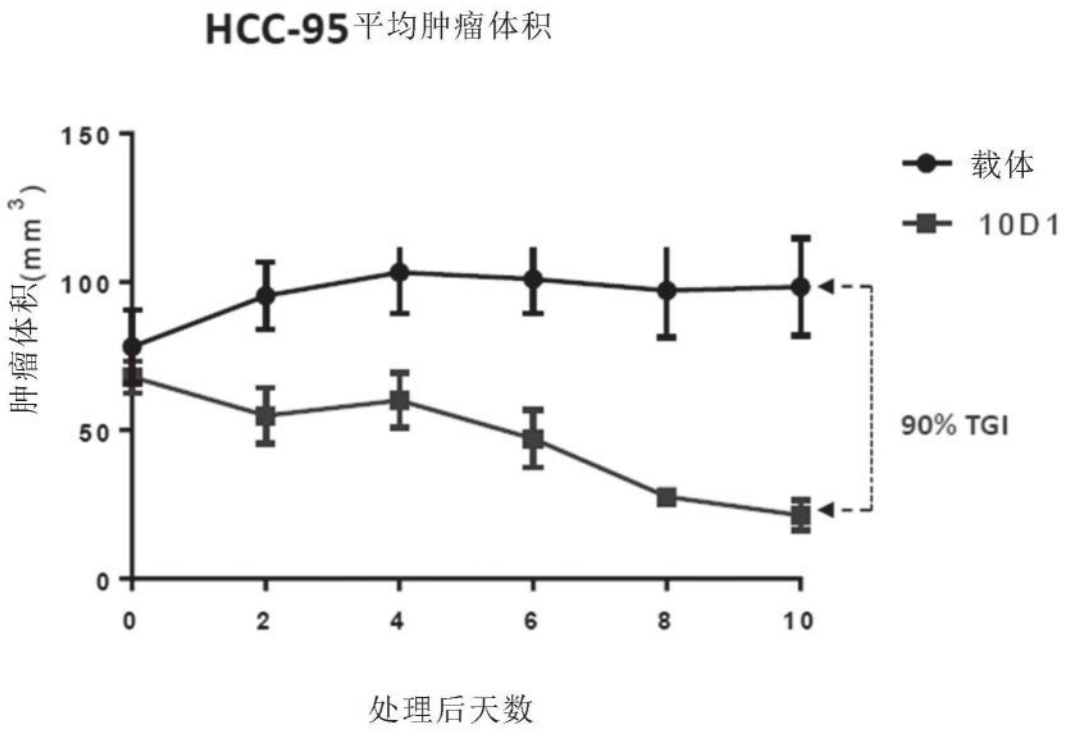

HCC-95平均肿瘤体积
肿瘤体积(mm3)
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
处理后天数
载体
10D1
90% TGI

图26

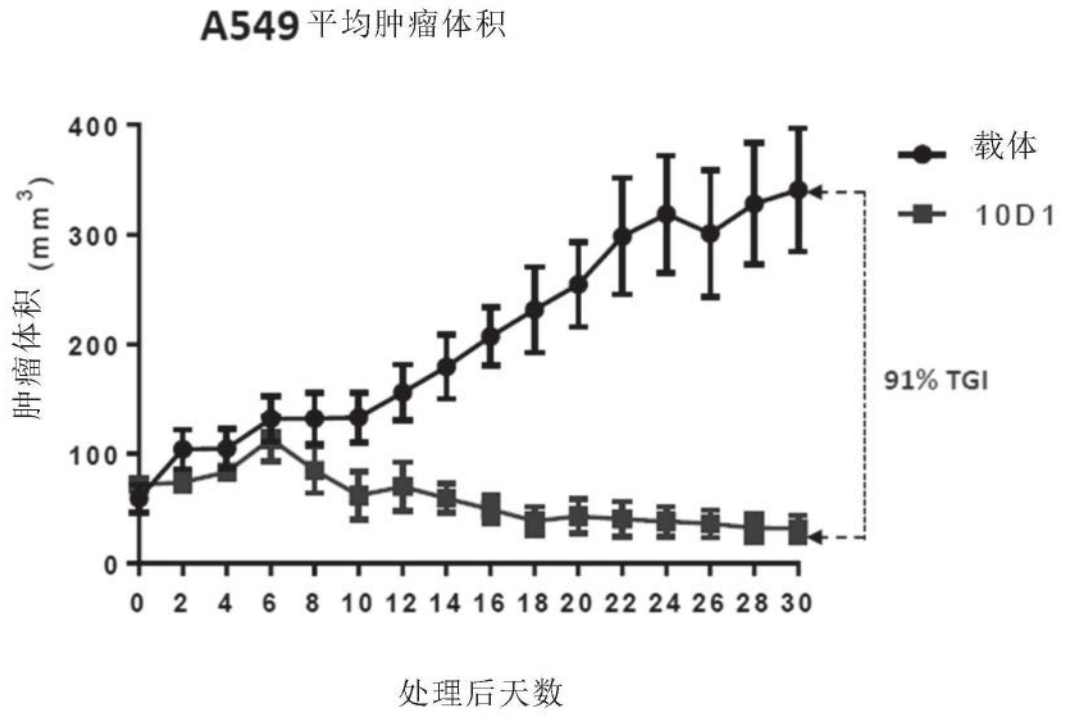

A549平均肿瘤体积
肿瘤体积 (mm3)
400
300
200
100
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
处理后天数
载体
10D1
91% TGI

图27

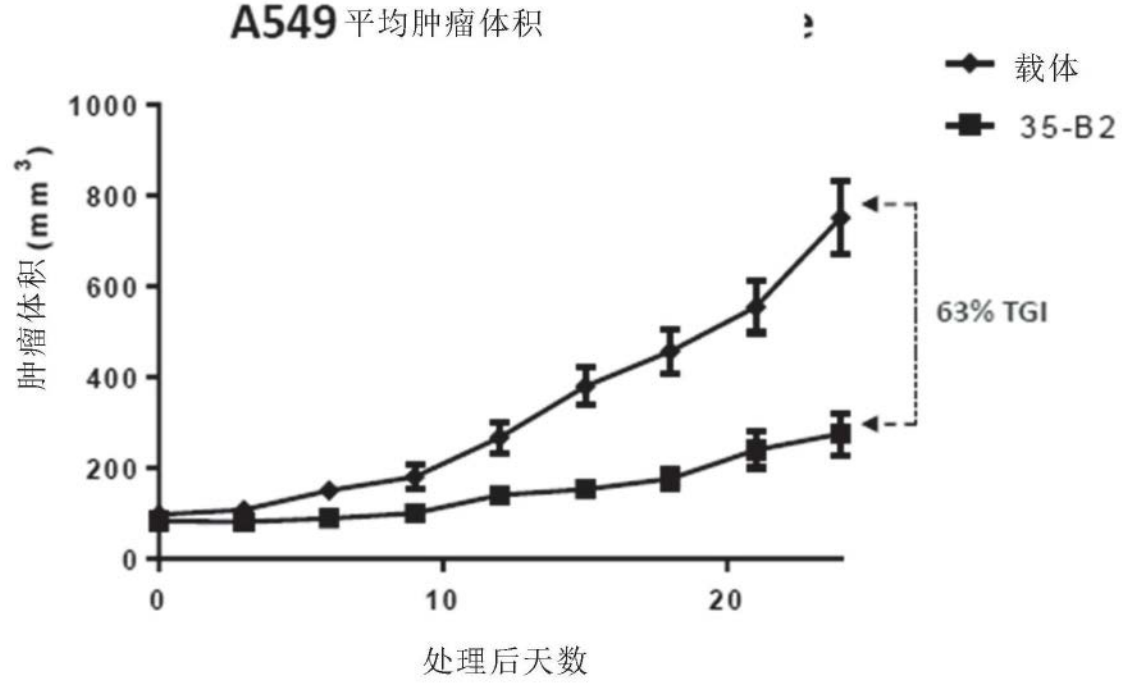

A549 平均肿瘤体积
载体
35-B2
肿瘤体积 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
63% TGI
0
10
20
处理后天数

图28

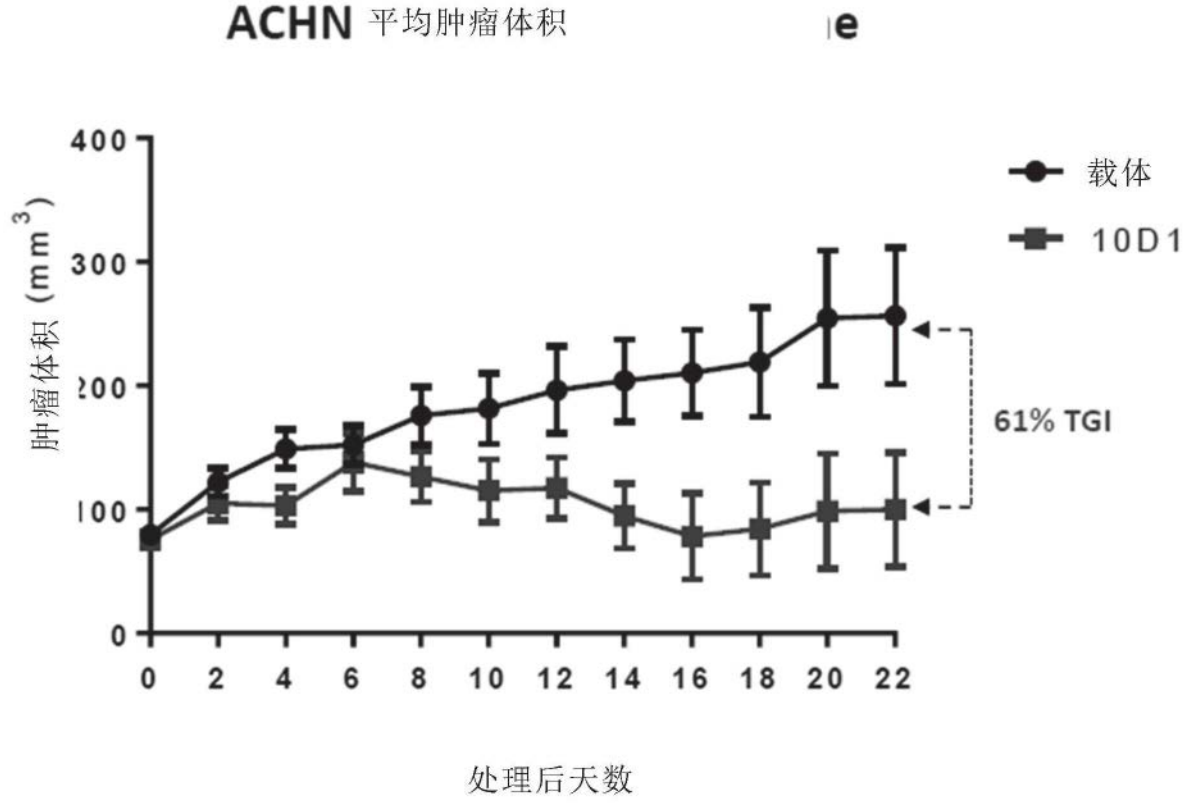

ACHN 平均肿瘤体积
载体
10D1
肿瘤体积 (mm3)
400
300
200
100
0
61% TGI
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
处理后天数

图29

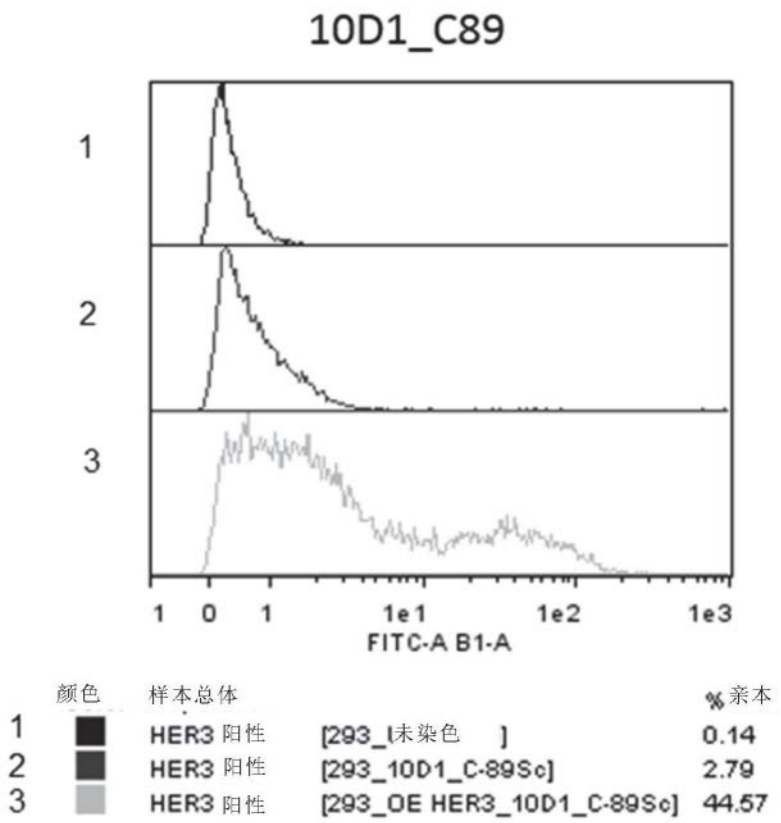

10D1_C89
1
2
3
1 0 1 1e1 1e2 1e3
FITC-A B1-A
颜色 样本总体 %亲本
1 HER3 阳性 [293_l未染色] 0.14
2 HER3 阳性 [293_10D1_C-89Sc] 2.79
3 HER3 阳性 [293_OE HER3_10D1_C-89Sc] 44.57

图30

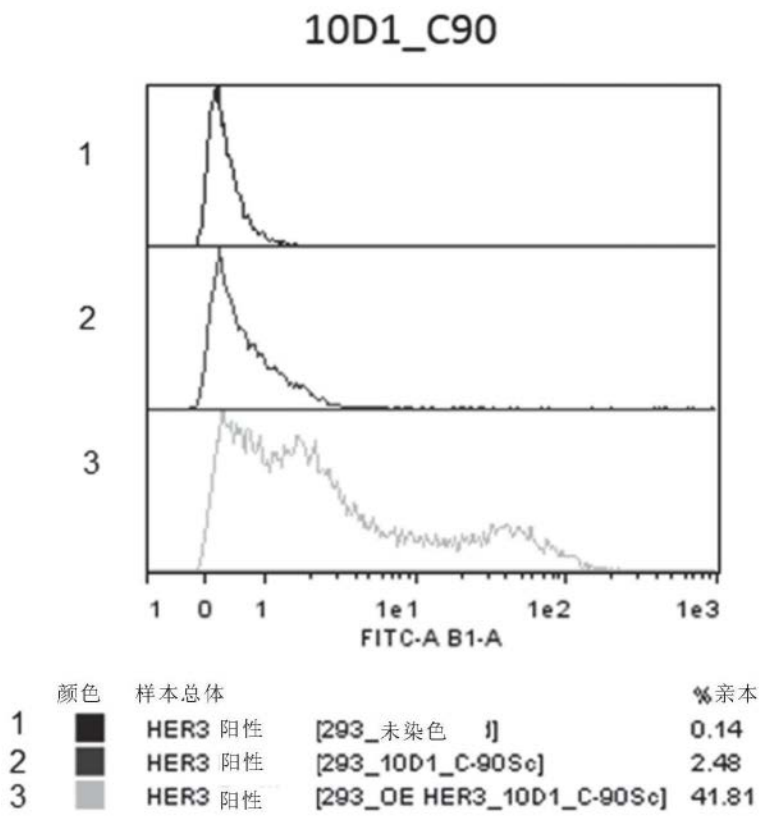

10D1_C90
1
2
3
1 0 1 1e1 1e2 1e3
FITC-A B1-A
颜色 样本总体 %亲本
1 HER3 阳性 [293_未染色 I] 0.14
2 HER3 阳性 [293_10D1_C-90Sc] 2.48
3 HER3 阳性 [293_OE HER3_10D1_C-90Sc] 41.81

图31

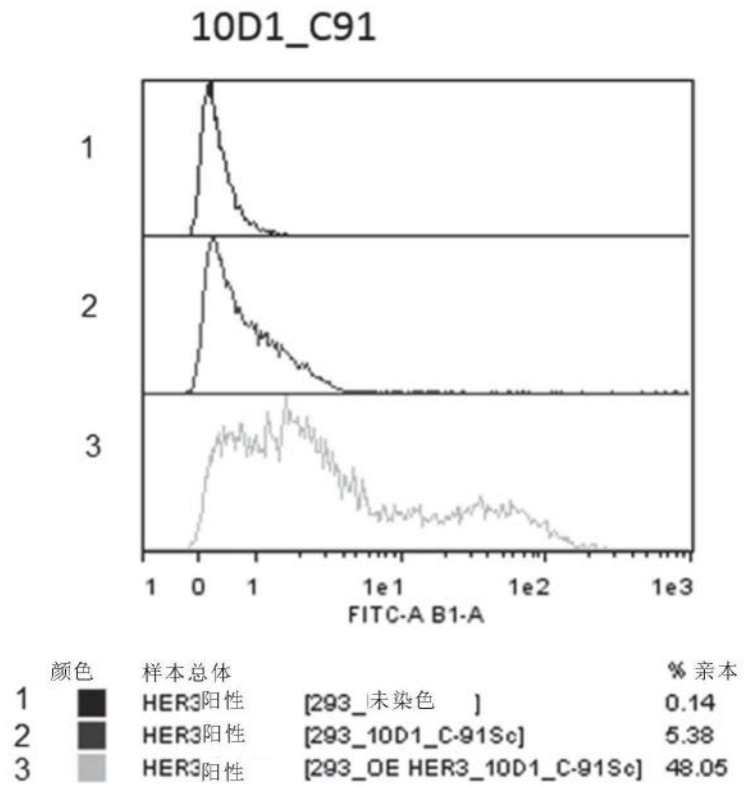

10D1_C91
1
2
3
1 0 1 1e1 1e2 1e3
FITC-A B1-A
颜色 样本总体 % 亲本
1 HER3阳性 [293_未染色] 0.14
2 HER3阳性 [293_10D1_C-91Sc] 5.38
3 HER3阳性 [293_OE HER3_10D1_C-91Sc] 48.05

图32

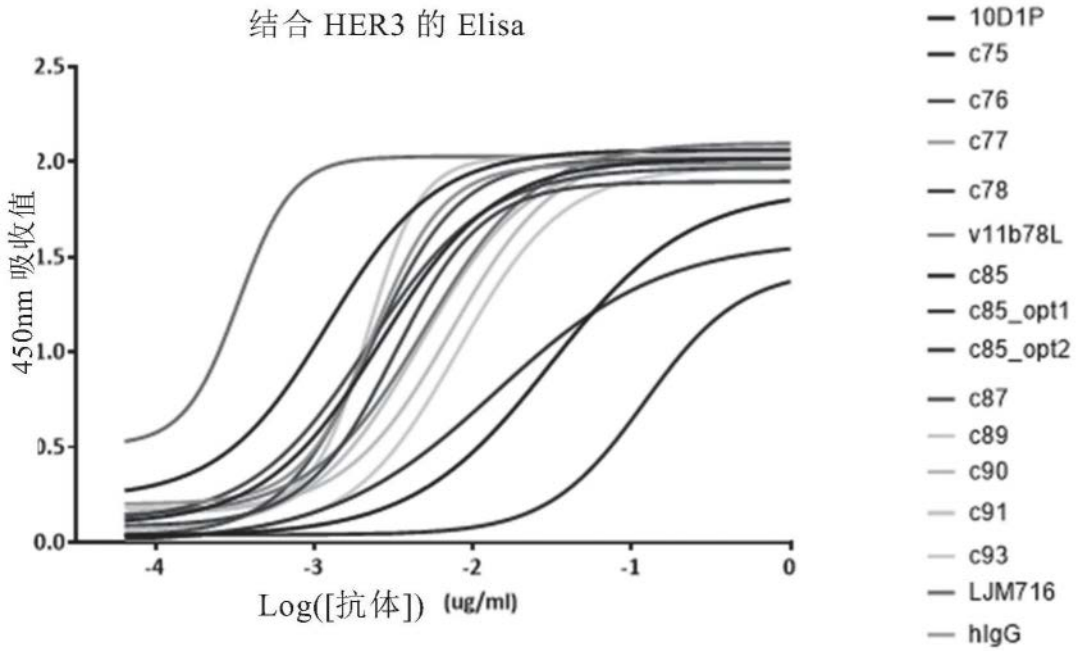

结合 HER3 的 Elisa
450nm 吸收值
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4 -3 -2 -1 0
Log([抗体]) (ug/ml)
10D1P
c75
c76
c77
c78
v11b78L
c85
c85_opt1
c85_opt2
c87
c89
c90
c91
c93
LJM716
hIgG

图33A

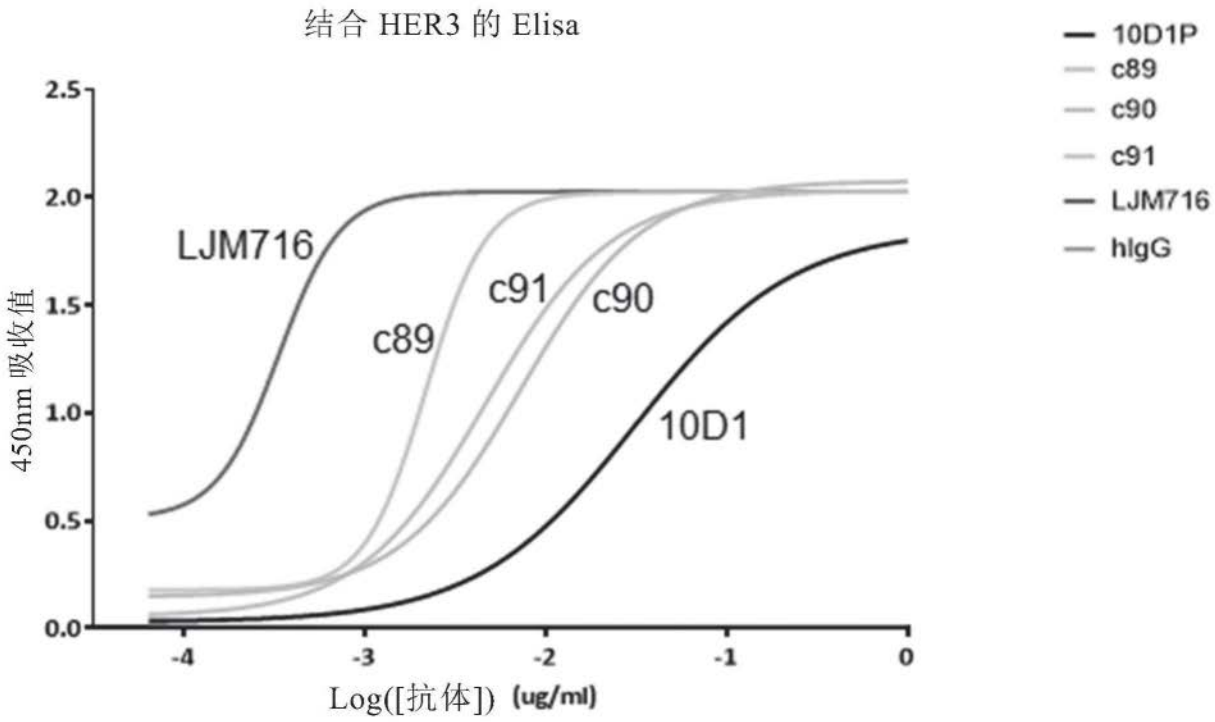

结合 HER3 的 Elisa
10D1P
c89
c90
c91
LJM716
hIgG
450nm 吸收值
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
LJM716
c91
c90
c89
10D1
-4
-3
-2
-1
0
Log([抗体]) (ug/ml)

图33B

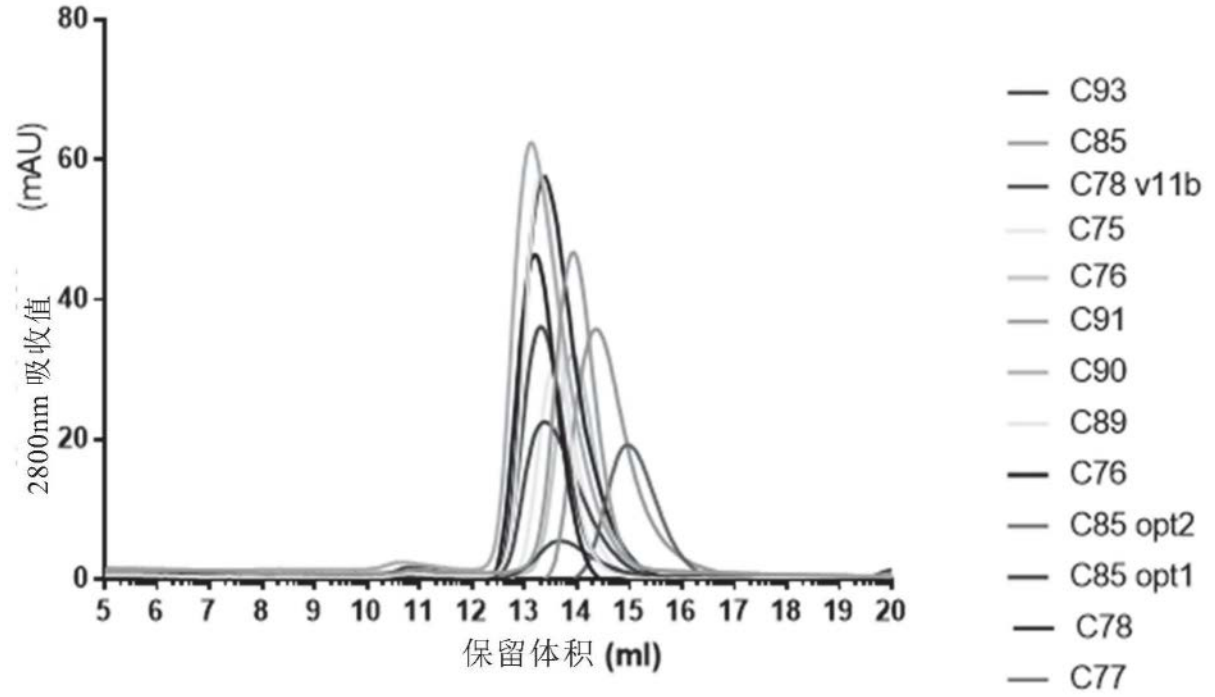

80
60
40
20
0
(mAU)
2800nm 吸收值
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
保留体积 (ml)
C93
C85
C78 v11b
C75
C76
C91
C90
C89
C76
C85 opt2
C85 opt1
C78
C77

图34A

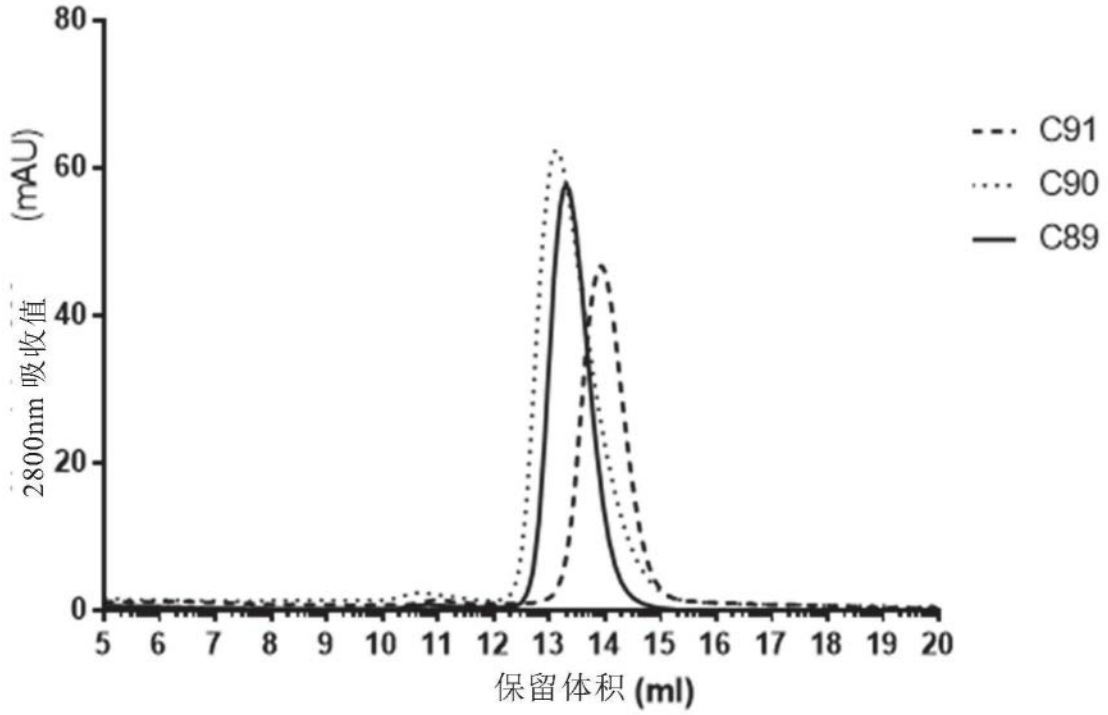

80
60
40
20
0
2800nm 吸收值 (mAU)
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
保留体积 (ml)
C91
C90
C89

图34B

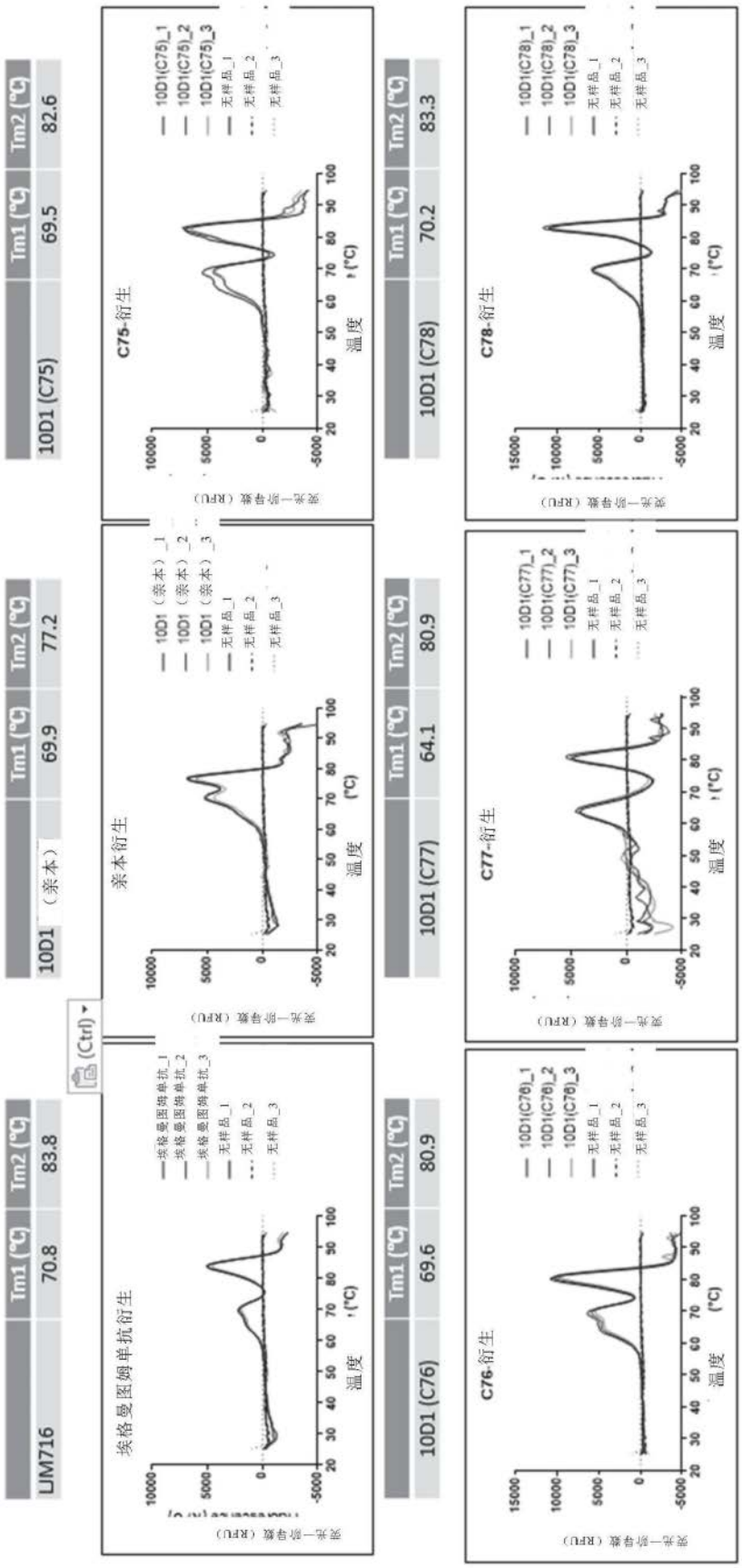

UM716
Tm1 (℃) 70.8
Tm2 (℃) 83.8
埃格曼图姆单抗衍生
10D1 (C76)
Tm1 (℃) 69.6
Tm2 (℃) 80.9
10D1 (C76)_1
10D1 (C76)_2
10D1 (C76)_3
无样品_1
无样品_2
无样品_3
10D1 （亲本）
Tm1 (℃) 69.9
Tm2 (℃) 77.2
亲本衍生
10D1 （亲本）_1
10D1 （亲本）_2
10D1 （亲本）_3
10D1 (C77)
Tm1 (℃) 64.1
Tm2 (℃) 80.9
C77-衍生
10D1(C77)_1
10D1(C77)_2
10D1(C77)_3
10D1 (C75)
Tm1 (℃) 69.5
Tm2 (℃) 82.6
C75-衍生
10D1(C75)_1
10D1(C75)_2
10D1(C75)_3
10D1 (C78)
Tm1 (℃) 70.2
Tm2 (℃) 83.3
C78-衍生
10D1(C78)_1
10D1(C78)_2
10D1(C78)_3
温度 (°C)
荧光一阶导数 (RFU)

图35A

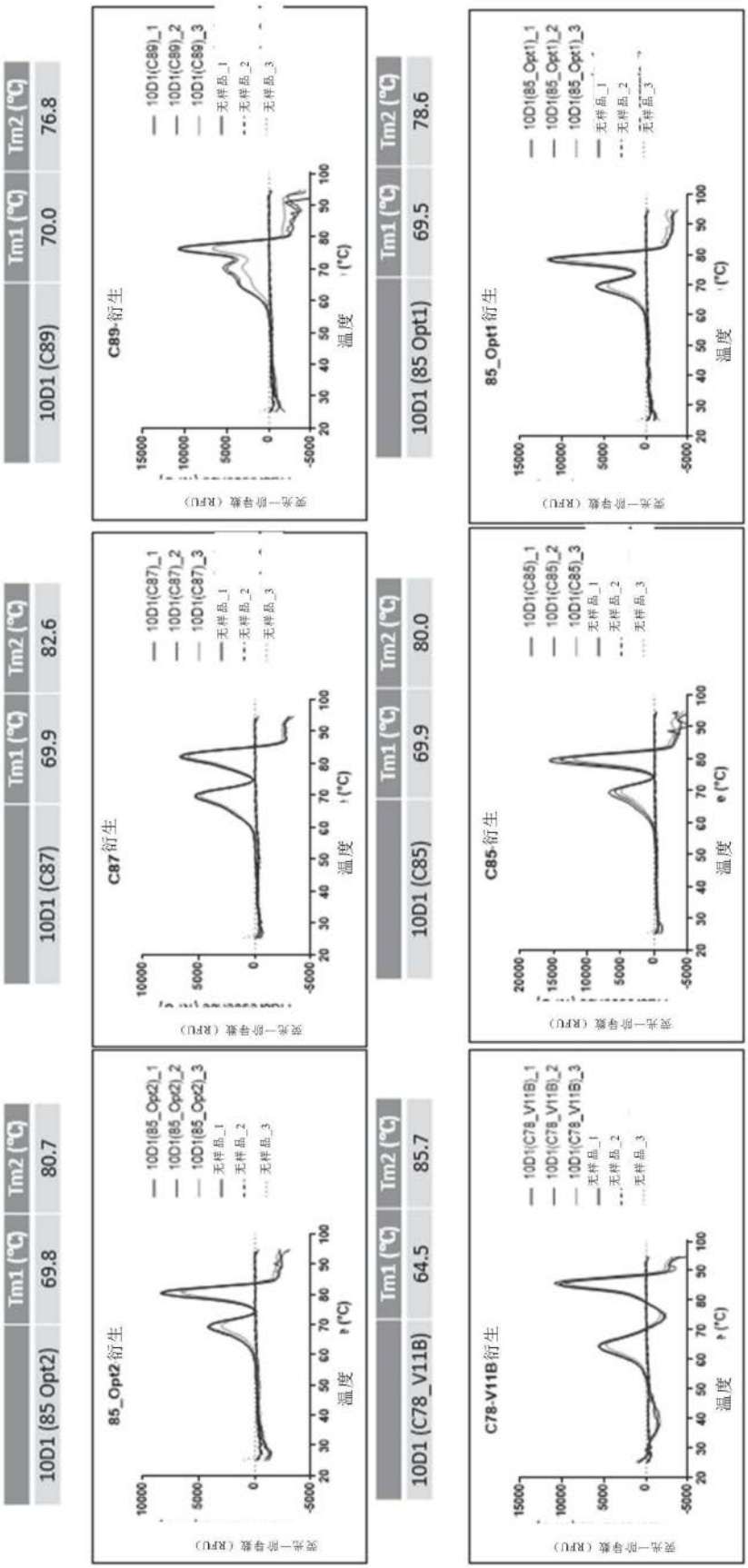
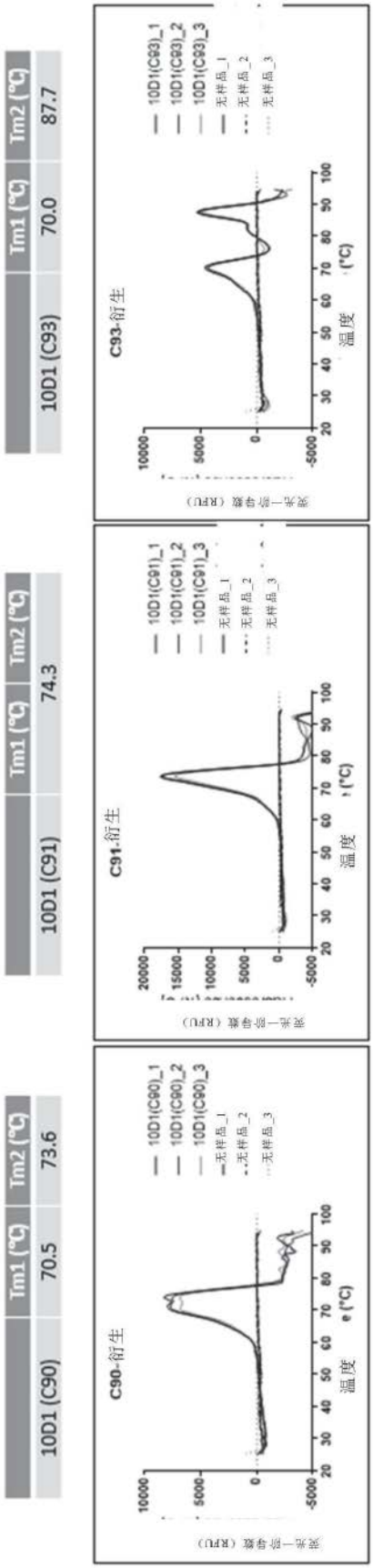
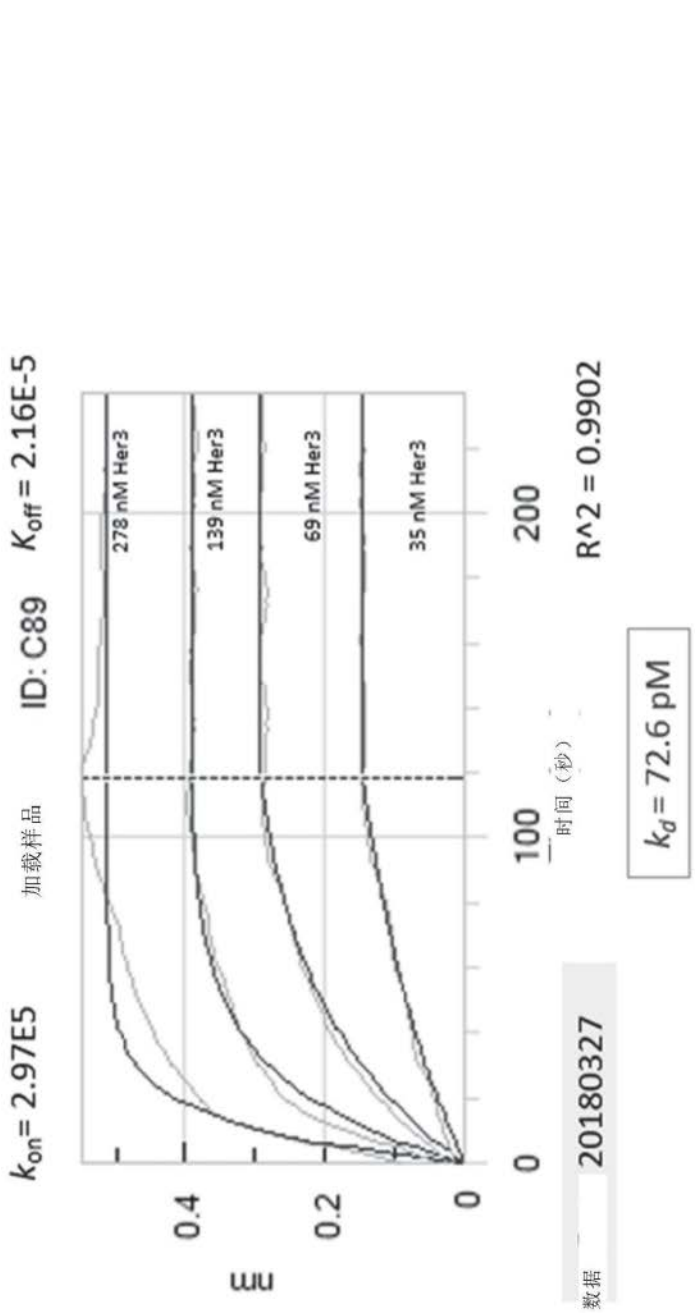

10D1 (C89)
Tm1 (℃) 70.0
Tm2 (℃) 76.8
C89衍生
10D1 (85 Opt1)
Tm1 (℃) 69.5
Tm2 (℃) 78.6
85_Opt1衍生
10D1 (C87)
Tm1 (℃) 69.9
Tm2 (℃) 82.6
C87衍生
10D1 (C85)
Tm1 (℃) 69.9
Tm2 (℃) 80.0
C85衍生
10D1 (85 Opt2)
Tm1 (℃) 69.8
Tm2 (℃) 80.7
85_Opt2衍生
10D1 (C78_V11B)
Tm1 (℃) 64.5
Tm2 (℃) 85.7
C78-V11B衍生
温度 (℃)
无样品_1
无样品_2
无样品_3

图35B



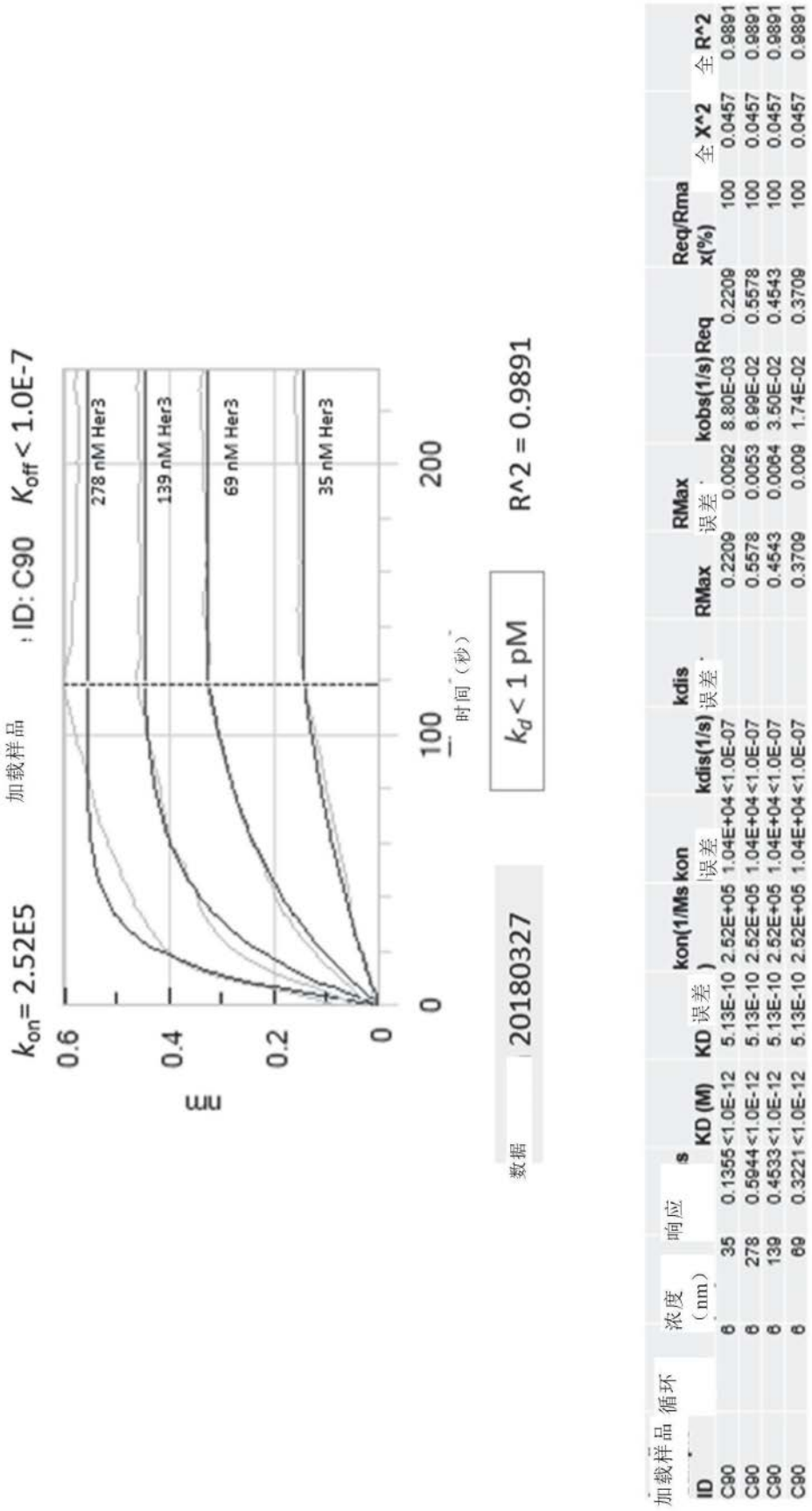
	Tm1 (°C)	Tm2 (°C)
10D1 (C90)	70.5	73.6
10D1 (C91)		74.3
10D1 (C93)	70.0	87.7

图35C



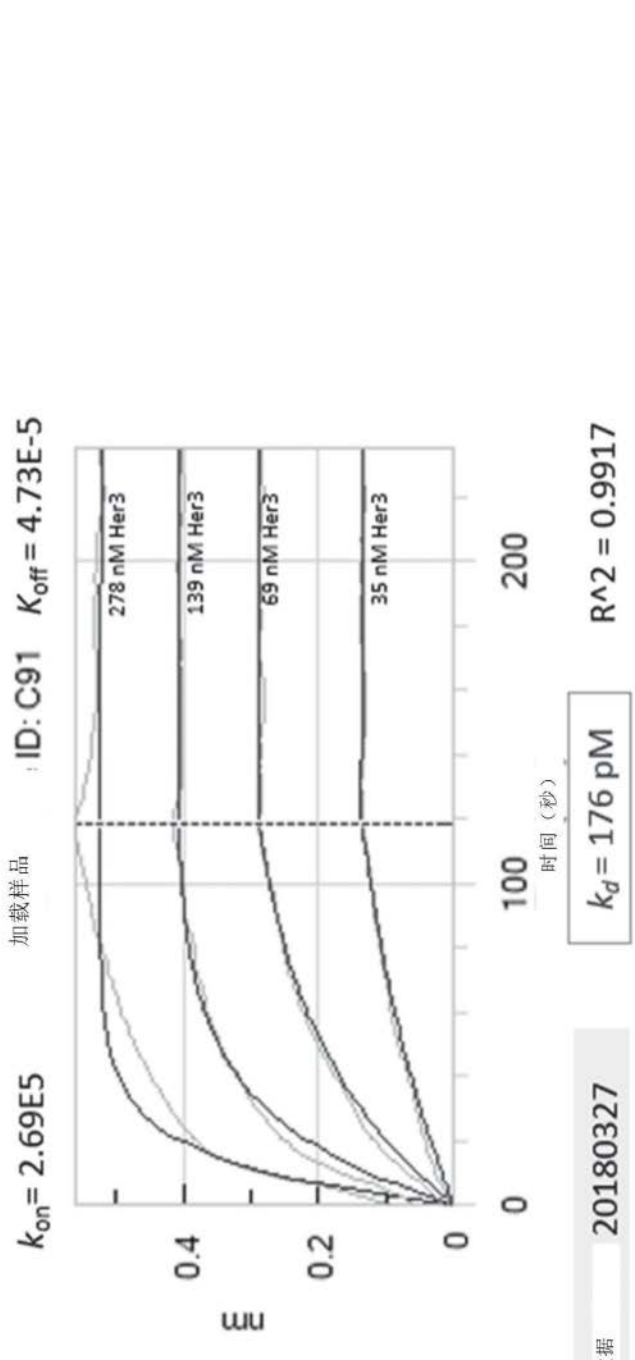
加载样品 ID	循环	浓度（nM）	响应	KD (M)	KD误差	kon(1/Ms)	kon误差	kdis(1/s)	kdis误差	RMax	RMax误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全X^2	全R^2
C89	2	69	0.2882	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.3206	0.0063	2.05E-02	0.3202	99.9	0.0341	0.9902
C89	2	35	0.1471	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.2068	0.0071	1.04E-02	0.2064	99.8	0.0341	0.9902
C89	2	278	0.5458	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.513	0.0041	8.26E-02	0.5129	100	0.0341	0.9902
C89	2	139	0.3968	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.3943	0.0046	4.13E-02	0.3941	99.9	0.0341	0.9902

图36A



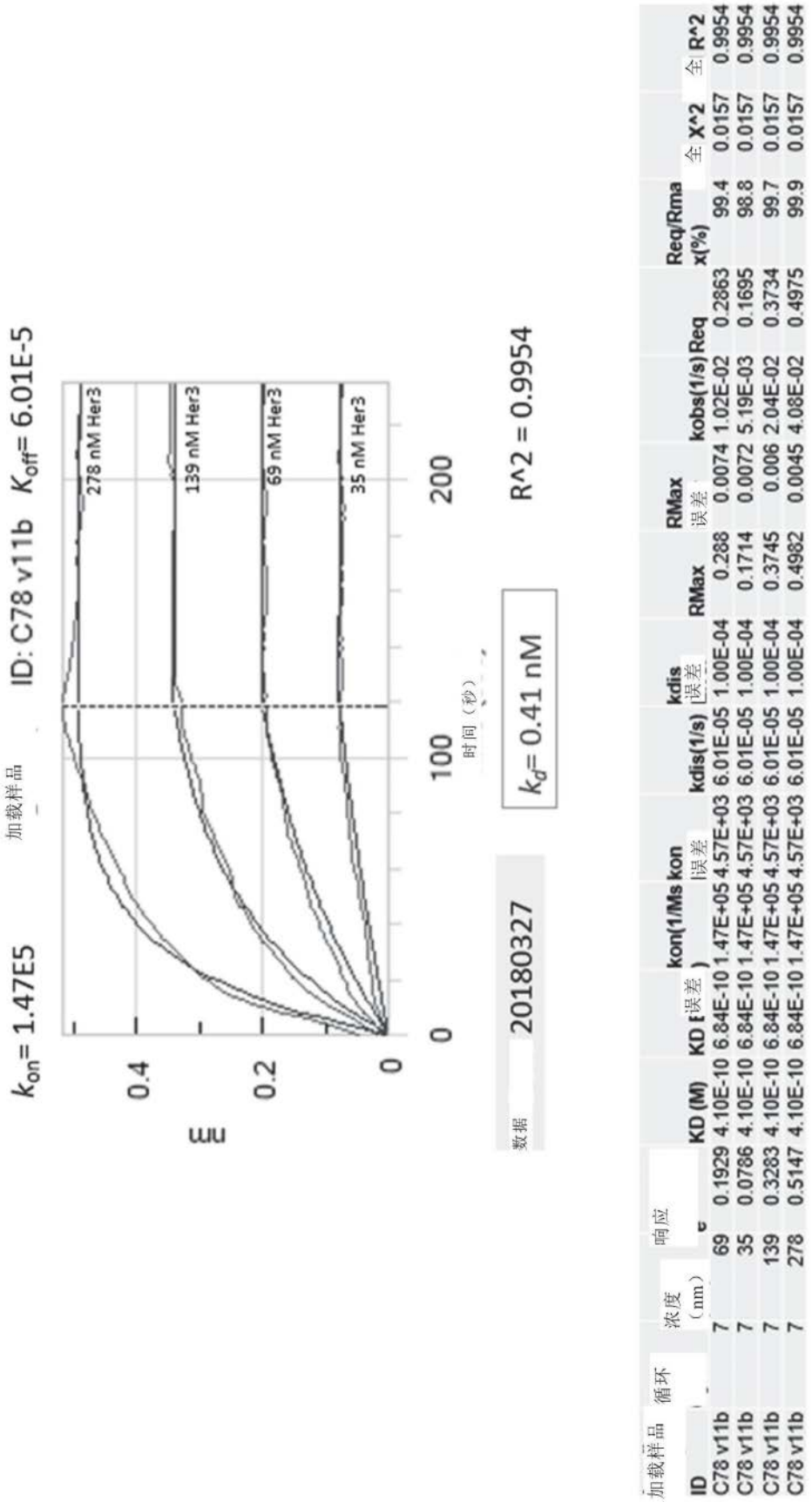
加载样品	循环	浓度（nM）	响应	s	KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms)	kon 误差	kdis(1/s)	kdis 误差	RMax	RMax 误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全 X^2	全 R^2
C90		35			<1.0E-12	5.13E-10	2.52E+05	1.04E+04	<1.0E-07		0.2209	0.0092	8.80E-03	0.2209	100	0.0457	0.9891
C90		278			<1.0E-12	5.13E-10	2.52E+05	1.04E+04	<1.0E-07		0.5578	0.0053	8.99E-02	0.5578	100	0.0457	0.9891
C90		139			<1.0E-12	5.13E-10	2.52E+05	1.04E+04	<1.0E-07		0.4543	0.0084	3.50E-02	0.4543	100	0.0457	0.9891
C90		69			<1.0E-12	5.13E-10	2.52E+05	1.04E+04	<1.0E-07		0.3709	0.009	1.74E-02	0.3709	100	0.0457	0.9891

图36B



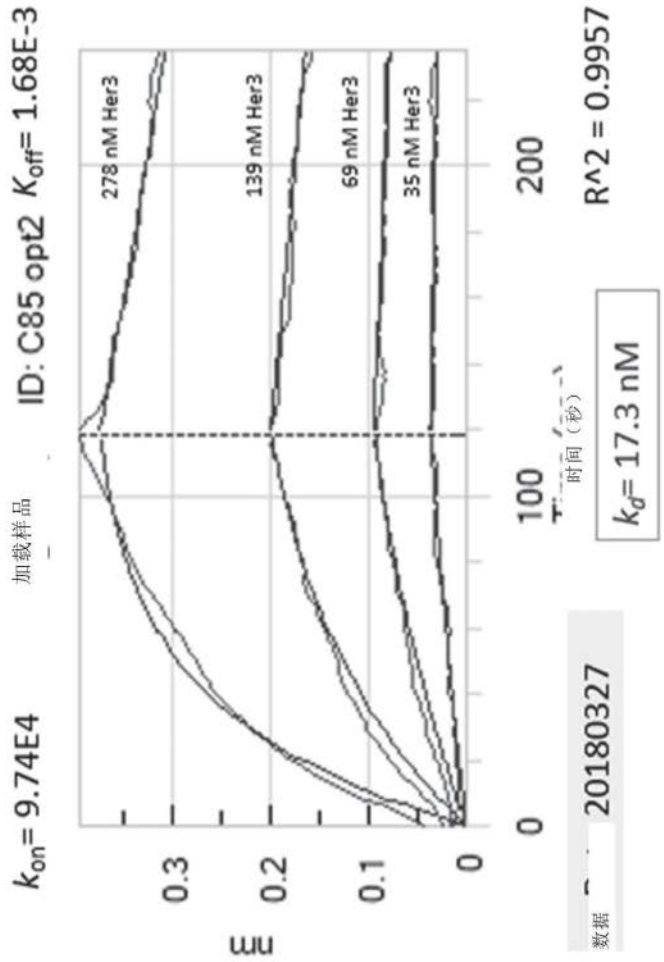
加载样品	循环	浓度（nM）	响应	s	KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms kon)	误差	kdis(1/s)	kdis 误差 r	RMax	RMax 误差 r	kobs(1/s)	Req	Req/Rma x(%)	全 X^2	全 R^2
ID																	
C91	3	35	0.1206		1.76E-10	4.12E-10	2.69E+05	9.57E+03	4.73E-05	1.11E-04	0.202	0.0071	9.46E-03	0.201	99.5	0.033	0.9917
C91	3	139	0.4098		1.76E-10	4.12E-10	2.69E+05	9.57E+03	4.73E-05	1.11E-04	0.4132	0.0048	3.74E-02	0.4127	99.9	0.033	0.9917
C91	3	278	0.5575		1.76E-10	4.12E-10	2.69E+05	9.57E+03	4.73E-05	1.11E-04	0.5255	0.0041	7.48E-02	0.5252	99.9	0.033	0.9917
C91	3	69	0.2851		1.76E-10	4.12E-10	2.69E+05	9.57E+03	4.73E-05	1.11E-04	0.3242	0.0065	1.88E-02	0.3234	99.7	0.033	0.9917

图36C



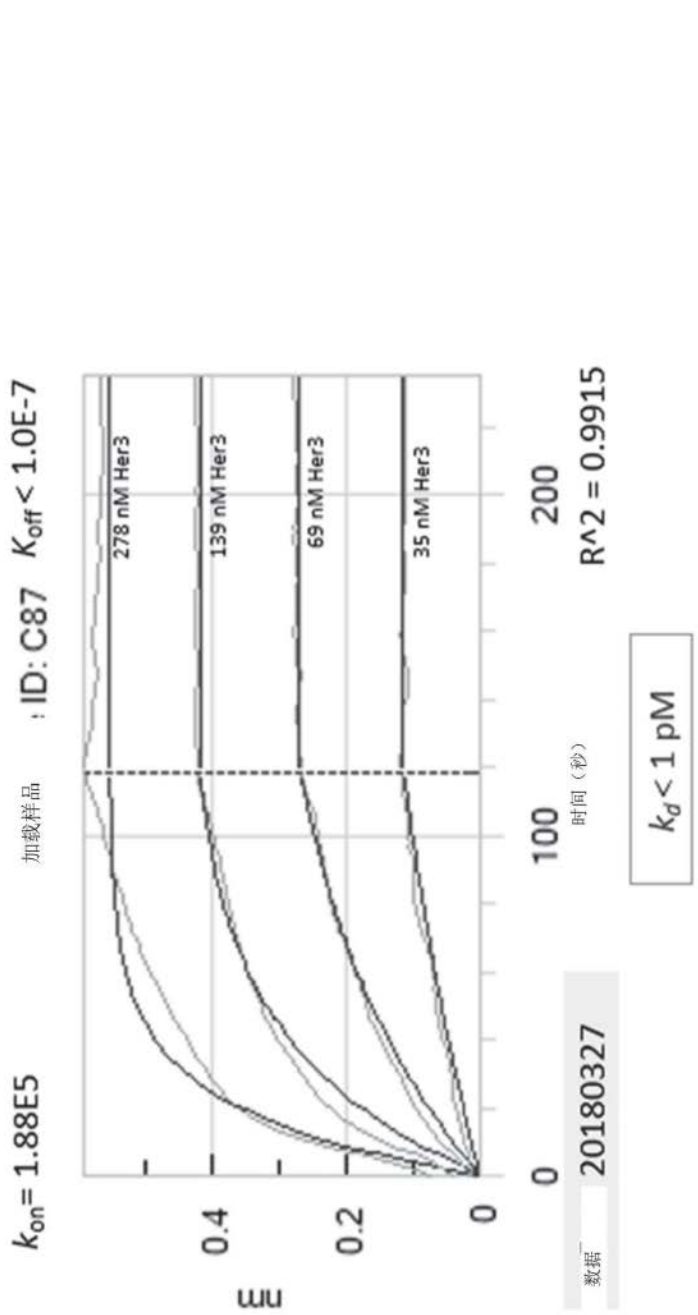
加载样品 ID	循环	浓度（nm）	响应	KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms kon)	kon 误差	kdis(1/s)	kdis 误差	RMax	RMax 误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rma x(%)	全 X^2	全 R^2
C78 v11b		7	69	0.1929	4.10E-10	6.84E-10	1.47E+05	4.57E+03	6.01E-05	1.00E-04	0.288	0.0074	1.02E-02	0.2863	99.4	0.0157	0.9954
C78 v11b		7	35	0.0786	4.10E-10	6.84E-10	1.47E+05	4.57E+03	6.01E-05	1.00E-04	0.1714	0.0072	5.19E-03	0.1695	98.8	0.0157	0.9954
C78 v11b		7	139	0.3283	4.10E-10	6.84E-10	1.47E+05	4.57E+03	6.01E-05	1.00E-04	0.3745	0.006	2.04E-02	0.3734	99.7	0.0157	0.9954
C78 v11b		7	278	0.5147	4.10E-10	6.84E-10	1.47E+05	4.57E+03	6.01E-05	1.00E-04	0.4982	0.0045	4.08E-02	0.4975	99.9	0.0157	0.9954

图36D



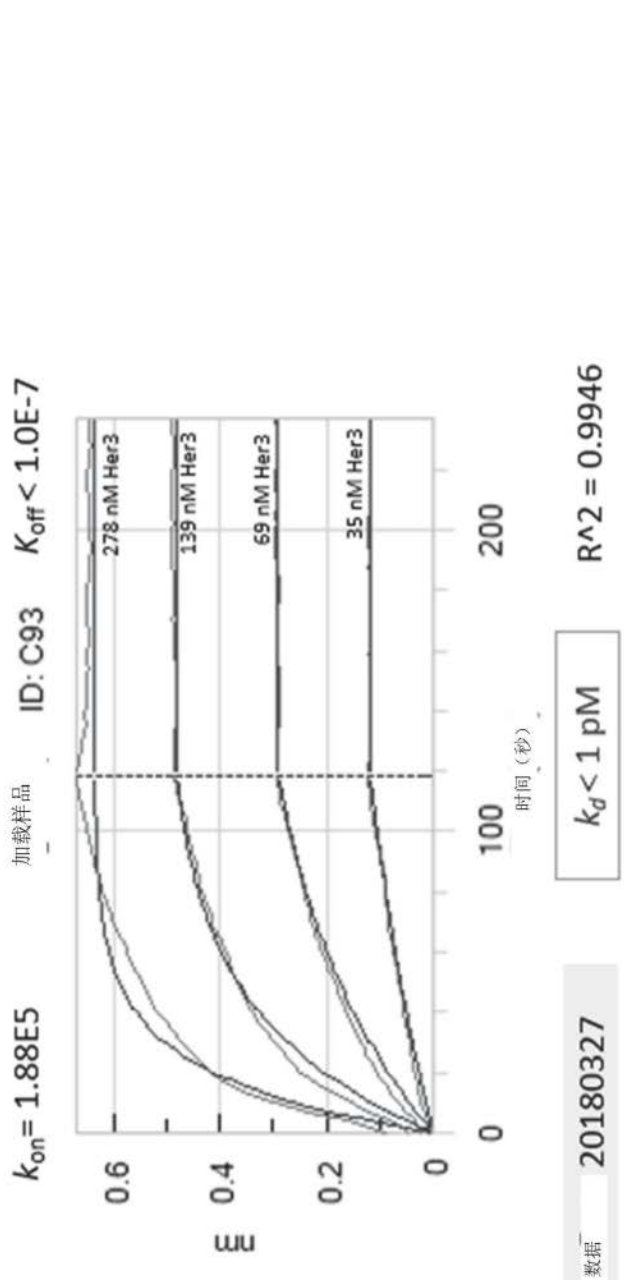
加载样品	循环	浓度（nm）	响应															
ID				KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms kon 误差	kdis(1/s)	kdis 误差	r	RMax	RMax 误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rma x(%)	全X^2	全R^2
C85 opt2		5	139	1.73E-08	1.35E-09	9.74E+04	3.54E+03	1.68E-03	1.16E-04	0.2686	0.0066	1.52E-02	0.2389	88.9	0.0086	0.9957
C85 opt2		5	35	1.73E-08	1.35E-09	9.74E+04	3.54E+03	1.68E-03	1.16E-04	0.1225	0.0074	5.09E-03	0.082	66.9	0.0086	0.9957
C85 opt2		5	278	1.73E-08	1.35E-09	9.74E+04	3.54E+03	1.68E-03	1.16E-04	0.4109	0.006	2.88E-02	0.3868	94.1	0.0086	0.9957
C85 opt2		5	69	1.73E-08	1.35E-09	9.74E+04	3.54E+03	1.68E-03	1.16E-04	0.1881	0.0069	8.40E-03	0.1504	80	0.0086	0.9957

图36E



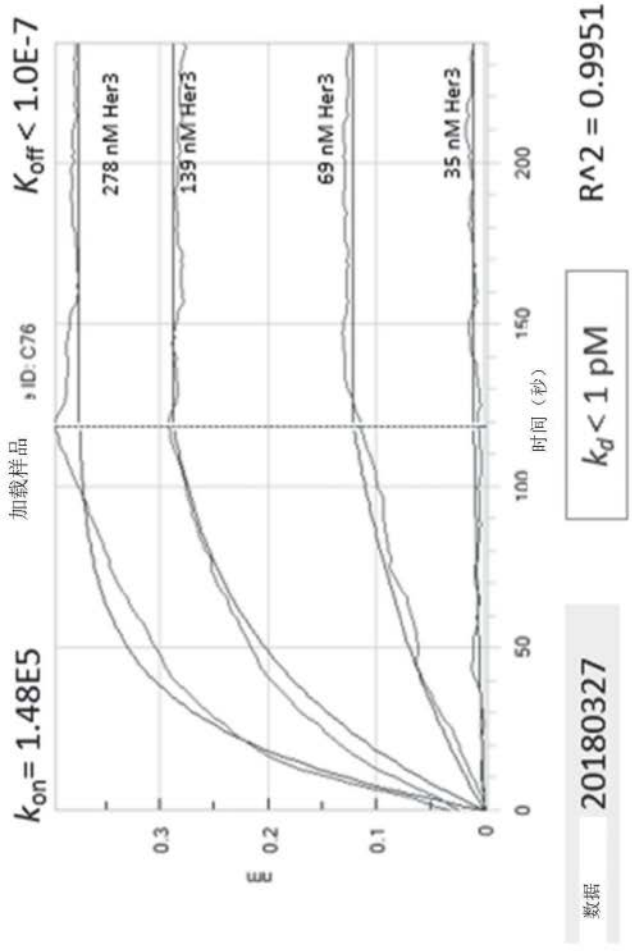
加载样品	循环	浓度（nm）	响应																		
ID				KD (M)	KD误差	kon(1/Ms kon (r)	误差 r	kdis(1/s)	kdis误差	RMax	RMax 误差	r	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全	X^2	全	R^2		
C87	4	278	0.5768	<1.0E-12	6.64E-10	1.88E+05	7.36E+03	<1.0E-07		0.5516	0.0055	5.23E-02	0.5516	100	0.0357	0.9915					
C87	4	69	0.2569	<1.0E-12	6.64E-10	1.88E+05	7.36E+03	<1.0E-07		0.3401	0.0095	1.30E-02	0.3401	100	0.0357	0.9915					
C87	4	139	0.4134	<1.0E-12	6.64E-10	1.88E+05	7.36E+03	<1.0E-07		0.4359	0.0072	2.62E-02	0.4359	100	0.0357	0.9915					
C87	4	35	0.114	<1.0E-12	6.64E-10	1.88E+05	7.36E+03	<1.0E-07		0.2098	0.0096	6.59E-03	0.2098	100	0.0357	0.9915					

图36F



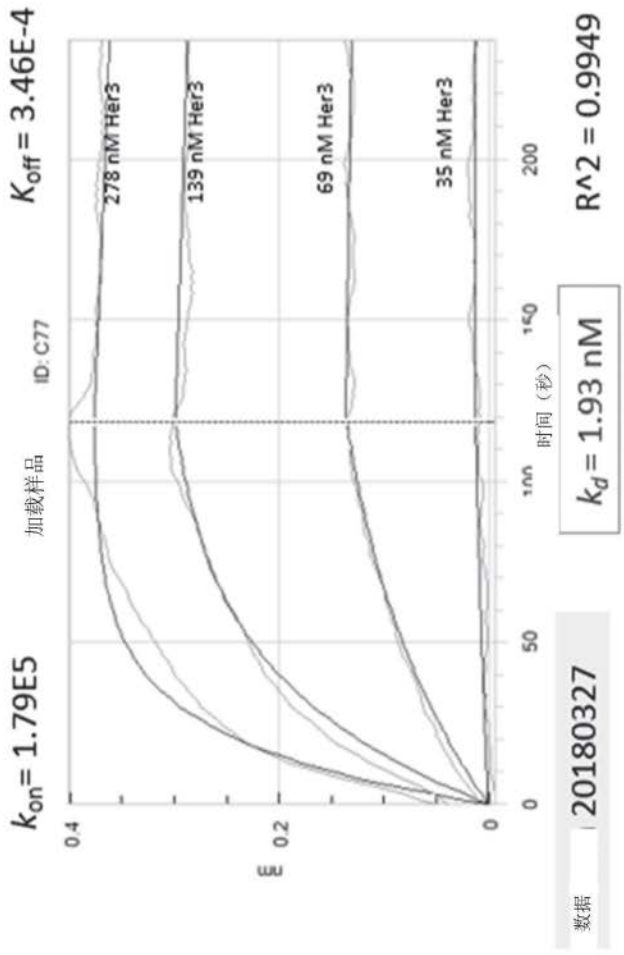
加载样品	循环	浓度（nM）	响应																
ID				KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms kon)	误差	kdis(1/s)	kdis 误差 r	RMax	RMax 误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全X^2	全R^2
C93	1	69	0.2877	<1.0E-12	5.46E-10	1.88E+05	5.99E+03	<1.0E-07		0.37	0.0088	1.30E-02	0.37	100	0.0335	0.9946
C93	1	278	0.6639	<1.0E-12	5.46E-10	1.88E+05	5.99E+03	<1.0E-07		0.6372	0.0052	5.22E-02	0.6372	100	0.0335	0.9946
C93	1	139	0.4777	<1.0E-12	5.46E-10	1.88E+05	5.99E+03	<1.0E-07		0.5032	0.0068	2.61E-02	0.5032	100	0.0335	0.9946
C93	1	35	0.119	<1.0E-12	5.46E-10	1.88E+05	5.99E+03	<1.0E-07		0.2179	0.0088	8.58E-03	0.2179	100	0.0335	0.9946

图36G



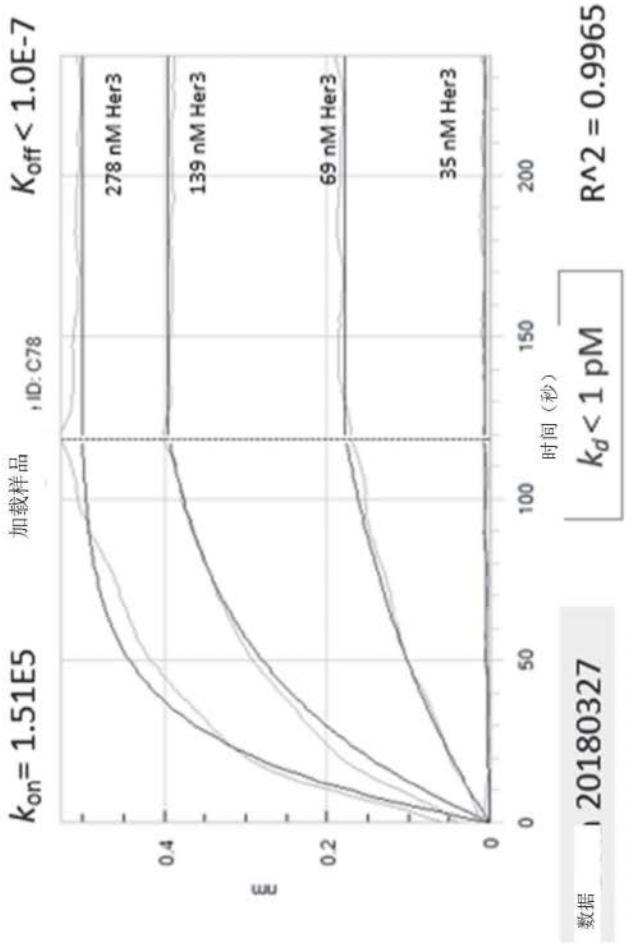
加载样品 ID	循环	浓度（nM）	响应	KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms kon)	误差	kdis(1/s)	kdis 误差	r	RMax	RMax 误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全 X^2	全 R^2
C76	3	278	0.3903	<1.0E-12	7.94E-10	1.48E+05	5.36E+03	<1.0E-07			0.3772	0.004	4.13E-02	0.3772	100	0.0122	0.9951
C76	3	139	0.2888	<1.0E-12	7.94E-10	1.48E+05	5.36E+03	<1.0E-07			0.3143	0.0057	2.06E-02	0.3143	100	0.0122	0.9951
C76	3	69	0.1082	<1.0E-12	7.94E-10	1.48E+05	5.36E+03	<1.0E-07			0.172	0.0054	1.02E-02	0.172	100	0.0122	0.9951
C76	3	35	0.0037	<1.0E-12	7.94E-10	1.48E+05	5.36E+03	<1.0E-07			0.0208	0.0047	5.19E-03	0.0208	100	0.0122	0.9951

图36H



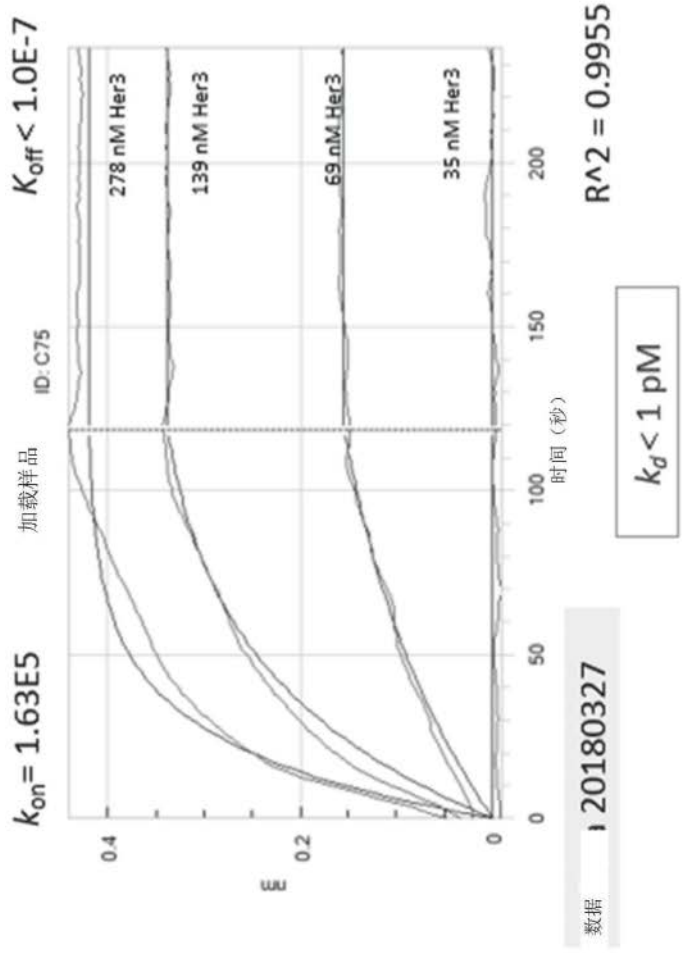
加载样品 ID	循环	浓度（nM）	响应	KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms)	kon 误差	kdis(1/s)	kdis 误差	RMax	RMax 误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全局^2	全局R^2
C77	2	35	0.0006	1.93E-09	8.58E-10	1.79E+05	8.34E+03	3.46E-04	1.17E-04	0.0236	0.0043	8.62E-03	0.0224	94.8	0.0142	0.9949
C77	2	69	0.1318	1.93E-09	8.58E-10	1.79E+05	8.34E+03	3.46E-04	1.17E-04	0.1794	0.0051	1.27E-02	0.1745	97.3	0.0142	0.9949
C77	2	139	0.3036	1.93E-09	8.58E-10	1.79E+05	8.34E+03	3.46E-04	1.17E-04	0.3187	0.005	2.53E-02	0.3143	98.6	0.0142	0.9949
C77	2	278	0.3905	1.93E-09	8.58E-10	1.79E+05	8.34E+03	3.46E-04	1.17E-04	0.3804	0.0038	5.02E-02	0.3778	99.3	0.0142	0.9949

图36I



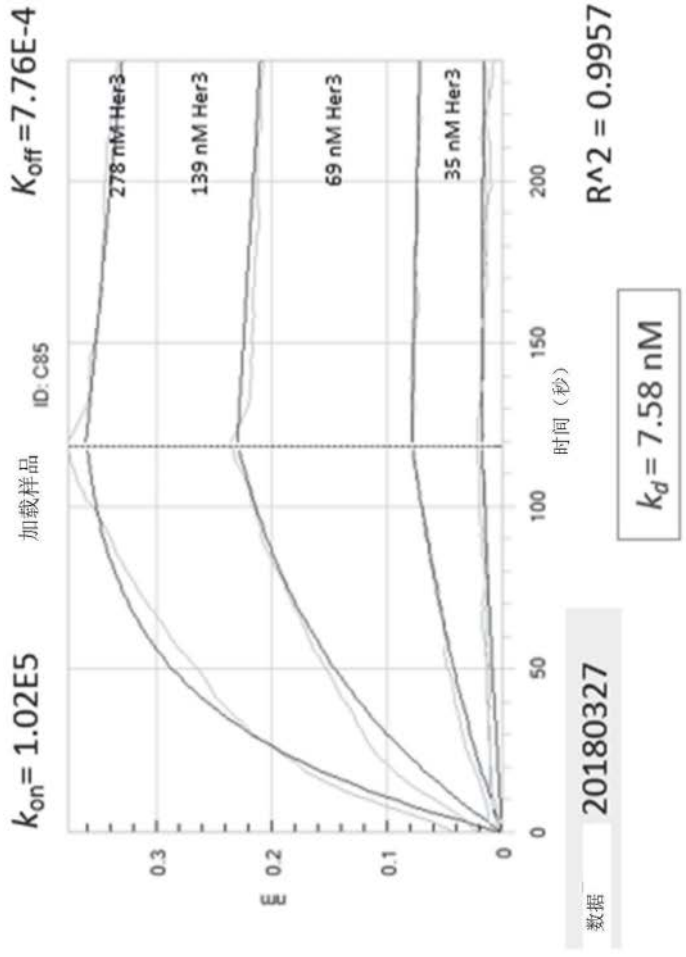
加载样品 ID	循环	浓度（nm）	响应	KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms kon)	误差 r	kdis(1/s)	kdis 误差 r	RMax	RMax 误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全 X^2	全 R^2
C78	4	278	0.5153	<1.0E-12	8.54E-10	1.51E+05	4.80E+03	<1.0E-07		0.5037	0.0044	4.21E-02	0.5037	100	0.0178	0.9965
C78	4	35	0.0038	<1.0E-12	8.54E-10	1.51E+05	4.80E+03	<1.0E-07		0.0138	0.0052	5.30E-03	0.0138	100	0.0178	0.9965
C78	4	69	0.1598	<1.0E-12	8.54E-10	1.51E+05	4.80E+03	<1.0E-07		0.2495	0.0064	1.04E-02	0.2495	100	0.0178	0.9965
C78	4	139	0.3891	<1.0E-12	8.54E-10	1.51E+05	4.80E+03	<1.0E-07		0.429	0.0064	2.10E-02	0.429	100	0.0178	0.9965

图36J



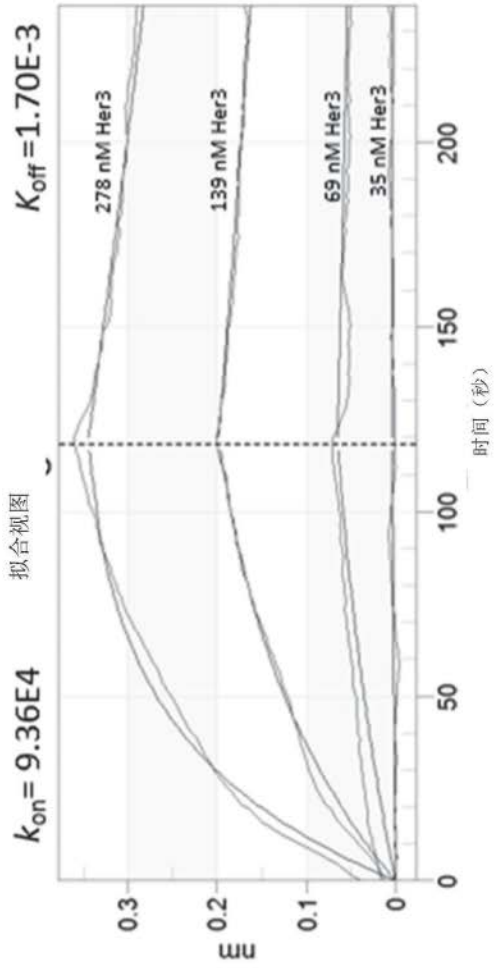
加载样品	循环	浓度（nM）	响应	KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms)	kon 误差	kdis(1/s)	kdis 误差	RMax	RMax 误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全 X^2	全 R^2
ID																
C75		69		0.1507	<1.0E-12	8.91E-10	1.83E+05	5.62E+03	<1.0E-07	0.2092	0.0050	1.12E-02	0.2092	100	0.0161	0.9955
C75		139		0.3396	<1.0E-12	8.91E-10	1.83E+05	5.62E+03	<1.0E-07	0.3832	0.0050	2.27E-02	0.3832	100	0.0161	0.9955
C75		278		0.4384	<1.0E-12	8.91E-10	1.83E+05	5.62E+03	<1.0E-07	0.4216	0.004	4.53E-02	0.4216	100	0.0161	0.9955
C75		35		-0.0012	<1.0E-12	8.91E-10	1.83E+05	5.62E+03	<1.0E-07	0		5.70E-03	0	100	0.0161	0.9955

图36K



加载样品 ID	循环	浓度（nm）	响应	KD (M)	KD	误差	kon(1/Ms kon)	误差	kdis(1/s)	kdis	误差	RMax	RMax	误差 r	kobs(1/s)	Req	Req/Rma x(%)	全 X^2	全 R^2
C85	1	278	0.3712	7.58E-09	1.19E-09	1.02E+05	3.85E+03	7.76E-04	1.19E-04	0.3816	0.0054	2.92E-02	0.3715	97.3	0.0091	0.9957
C85	1	69	0.0753	7.58E-09	1.19E-09	1.02E+05	3.85E+03	7.76E-04	1.19E-04	0.1436	0.0057	7.83E-03	0.1204	90.1	0.0091	0.9957
C85	1	139	0.2284	7.58E-09	1.19E-09	1.02E+05	3.85E+03	7.76E-04	1.19E-04	0.2898	0.007	1.50E-02	0.2748	94.8	0.0091	0.9957
C85	1	35	0.017	7.58E-09	1.19E-09	1.02E+05	3.85E+03	7.76E-04	1.19E-04	0.053	0.0059	4.38E-03	0.0435	82.2	0.0091	0.9957

图36L



数据 20180327

k_d = 18.2 nM

R^2 = 0.9957

加载样品	循环	浓度（nM）	响应																
ID				KD (M)	KD误差	kon(1/Ms)	kon误差	kdis(1/s)	kdis误差	RMax	RMax误差	r	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全 X^2	全 R^2
C85 opt1	1	278	0.3524	1.82E-08	1.54E-09	9.36E+04	3.75E+03	1.70E-03	1.27E-04	0.3807	0.0063		2.77E-02	0.3573	93.9	0.008	0.9957
C85 opt1	1	139	0.1929	1.82E-08	1.54E-09	9.36E+04	3.75E+03	1.70E-03	1.27E-04	0.2709	0.0074		1.47E-02	0.2396	88.4	0.008	0.9957
C85 opt1	1	69	0.0997	1.82E-08	1.54E-09	9.36E+04	3.75E+03	1.70E-03	1.27E-04	0.1329	0.0059		8.16E-03	0.1052	79.2	0.008	0.9957
C85 opt1	1	35	0.0006	1.82E-08	1.54E-09	9.36E+04	3.75E+03	1.70E-03	1.27E-04	0.0131	0.0061		4.97E-03	0.0086	65.8	0.008	0.9957

图36M

克隆	重链	轻链	开发性									
	同源	同源	脱酰胺化（NS, NG, NH, NN）	异构化（DS, DG）	蛋白酶裂解（DP）	游离Cys	裸露的M	糖基化	免疫原性（HC+LC）	pI_HC	pI_LC
10D1_c75	82.5%(Hu)	80.0%(Ma)	NG,	无	无	无	有（CDR3）	NPT	3+6	8.102	6.615
10D1_c76	83.5%(Hu)	77.9%(Ma)	NG,	无	无	无	有（CDR3）	NPS	3+5	8.121	6.614
10D1_c77	83.5%(Hu)	78.5%(Hu)	NG,	无	无	无	有（CDR3）	NPS	4+3	8.121	7.618
10D1_c78	83.5%(Hu)	81.1%(Ma)	无	无	无	无	有（CDR3）	NPS	3+3	8.591	8.128
V11b78L	88.7%(Hu)	81.1%(Ma)	无	无	无	无	有（CDR3）	NPS	3+3	8.453	8.128
10D1_c85	82.5% (Hu)	81.1%(Ma)	无	无	无	无	有（CDR3）	NPS	1+3	8.952	8.578
10D1_c85_opt1	83.5% (Hu)	81.1%(Ma)	无	无	无	无	无	NPS	0+3	8.6	8.578
10D1_c85_opt2	83.5% (Hu)	81.1%(Ma)	无	无	无	无	无	NPS	0+3	8.952	8.578
10D1_c87	82.5% (Hu)	80.0%(Ma)	NG,	无	无	无	有（CDR3）	NPS	3+5	8.13	4.646
10D1_c89	89.9% (Hu)	85.3% (Hu/Ma)	无	无	无	无	有（CDR3）	无	3+4	7.965	6.545
10D1_c90	89.9% (Hu)	80.0% (Ma)	无	无	无	无	有（CDR3）	无	3+4	7.965	5.388
10D1_c91	87.9% (Hu)	84.2 (Hu/Ma)	无	无	无	无	有（CDR3）	无	3+3	7.935	7.468
10D1_c92	82.5% (Hu)	78.9% (Ma)	无	无	无	无	有（CDR3）	N.A.	4+6	8.07	6.46
10D1_c93	82.5% (Hu)	82.1%(Ma)	NG	无	无	无	有（CDR3）	NPS	3+5	8.13	7.535

图37

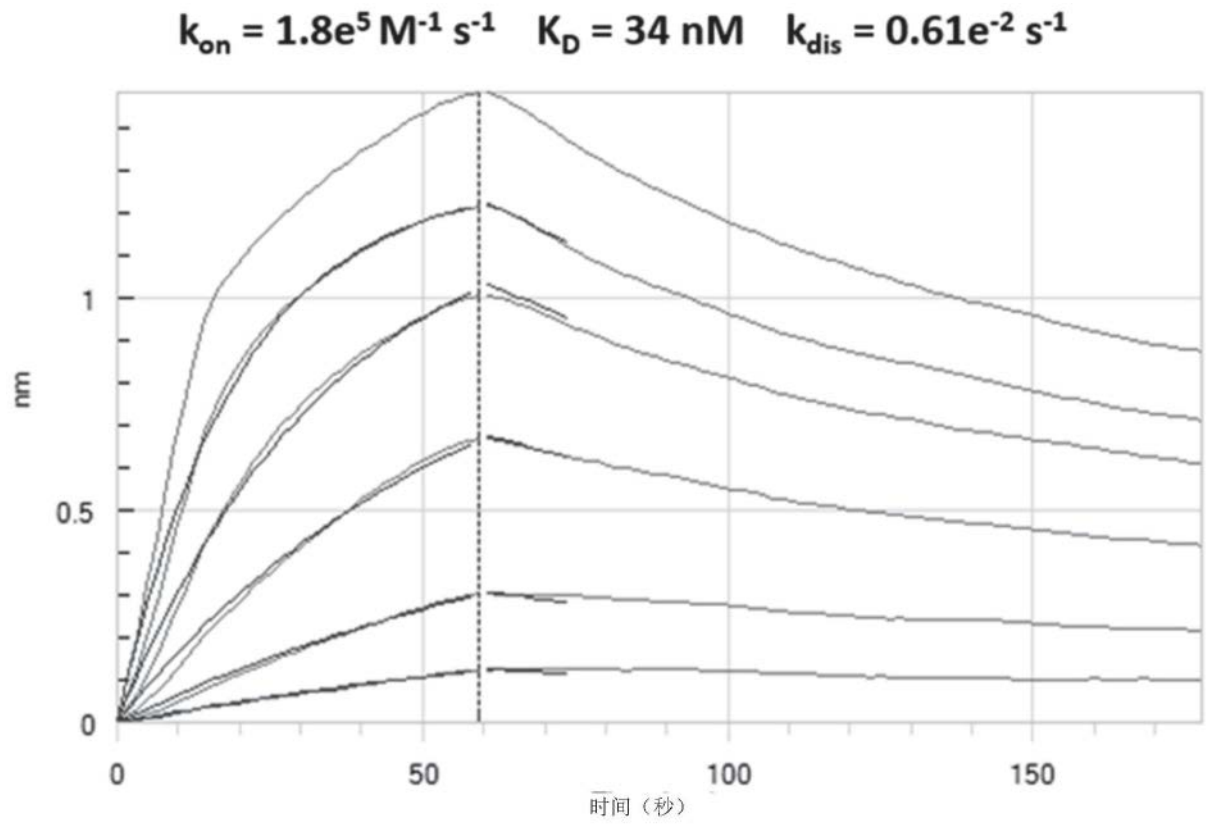

k_{on} = 1.8e^5 M^{-1} s^{-1} K_D = 34 nM k_{dis} = 0.61e^{-2} s^{-1}
nm
1
0.5
0
0
50
100
150
时间（秒）

图38A

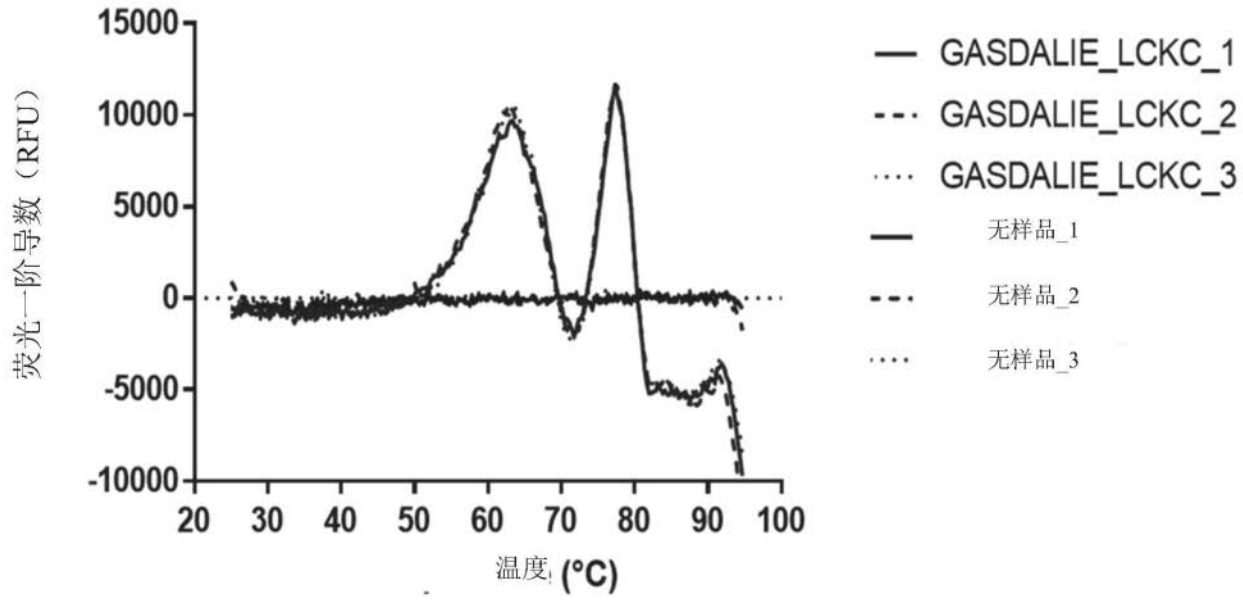

荧光一阶导数（RFU）
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
20
30
40
50
60
70
80
90
100
温度 (°C)
GASDALIE_LCKC_1
GASDALIE_LCKC_2
GASDALIE_LCKC_3
无样品_1
无样品_2
无样品_3

图38B

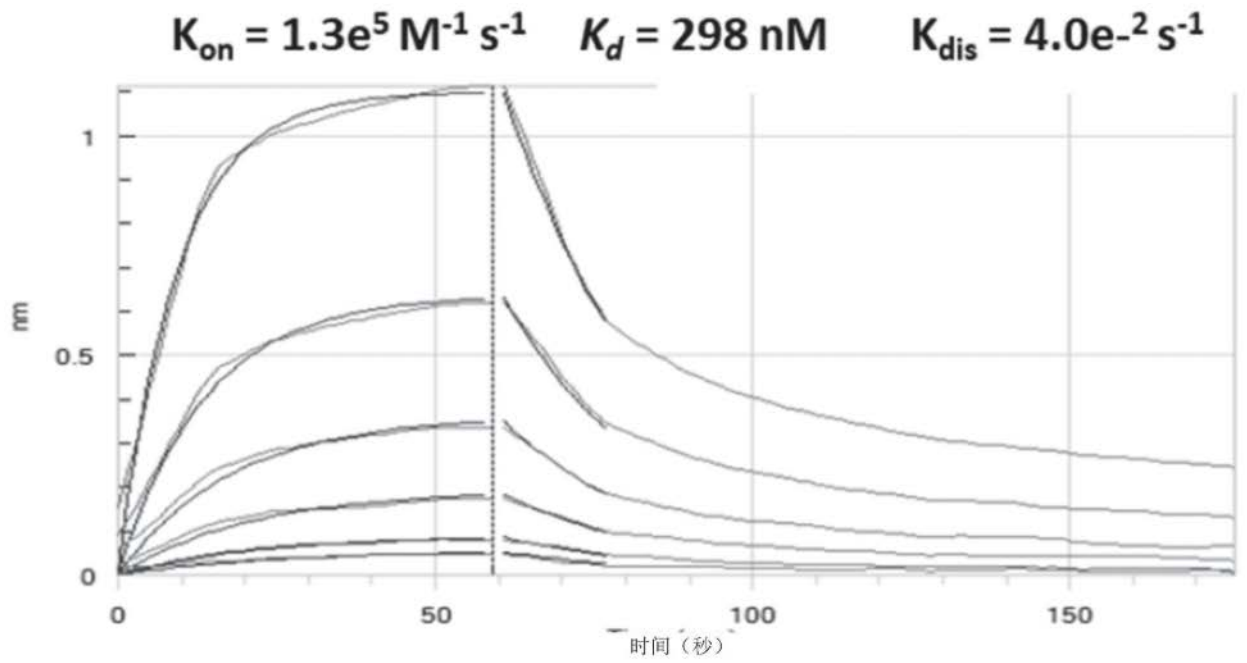

K_{on} = 1.3e^5 M^{-1} s^{-1} K_d = 298 nM K_{dis} = 4.0e^{-2} s^{-1}
nm
1
0.5
0
0
50
100
150
时间（秒）

图39A

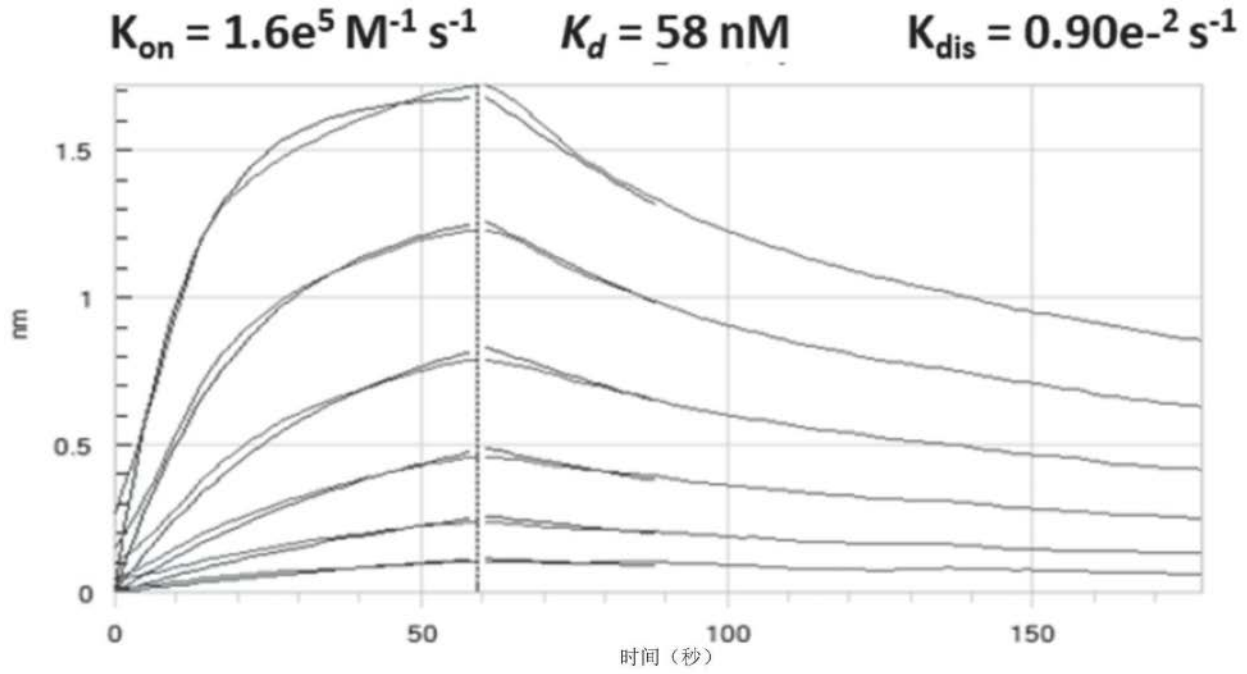

K_{on} = 1.6e^5 M^{-1} s^{-1} K_d = 58 nM K_{dis} = 0.90e^{-2} s^{-1}
nm
1.5
1
0.5
0
0
50
100
150
时间（秒）

图39B

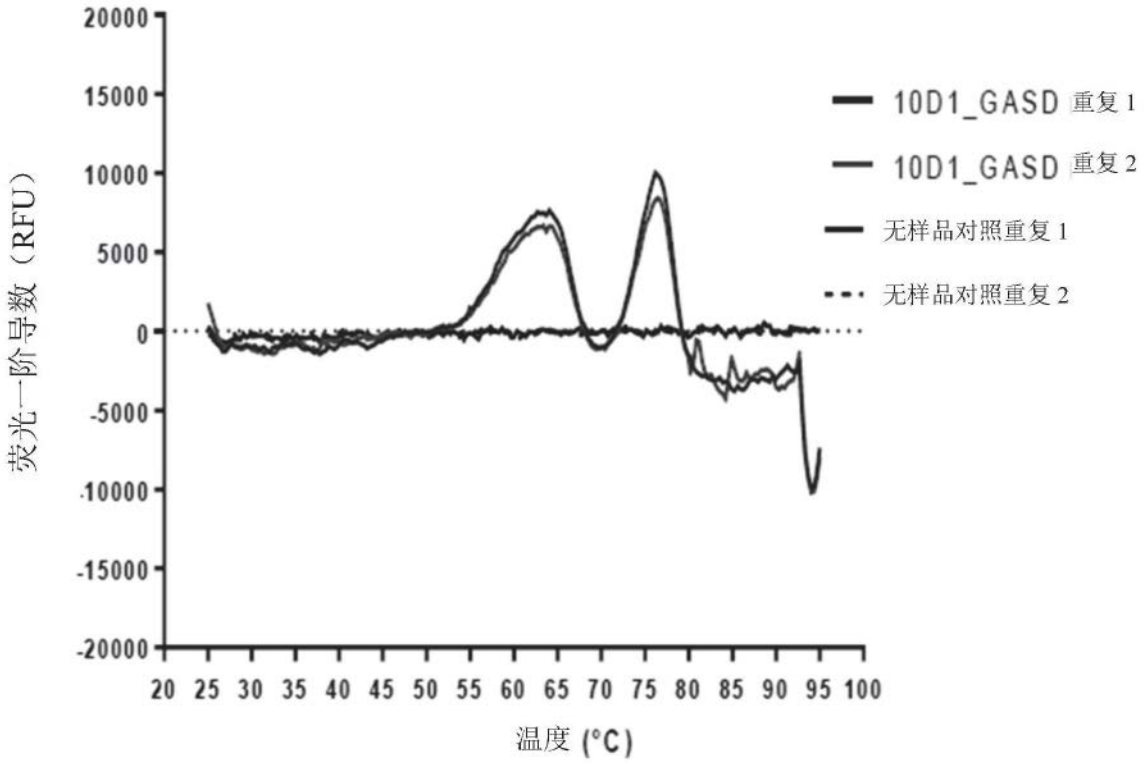

20000
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
-15000
-20000
荧光一阶导数（RFU）
20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100
温度 (°C)
10D1_GASD 重复 1
10D1_GASD 重复 2
无样品对照重复 1
无样品对照重复 2

图40

受体	基因	功能	结合亲和力	报告 K_D (nM)	10D1F.FcA: 10D1F hIgG1 K_D (nM)	10D1F.FcB: 10D1F hIgG1 GASDALIE:LCKC K_D (nM)	10D1F hIgG1 N297Q K_D (nM)	10D1F hIgG2 K_D (nM)	10D1F hIgG4 K_D (nM)	UM716 hIgG1 K_D (nM)	塞立单抗 hIgG2 K_D (nM)
FcRn	FCGRT	再循环（增加亲和力→增加半衰期）	中	hIgG1: 737 hIgG2: 540 hIgG3: 585 hIgG4: 717	47.6	37.4	54.6	6.43	10.3	16.5	11.5
FcgRIIIA (V158)	CD16A	细胞激活	中	hIgG1: 252-500 hIgG2: 14286 hIgG3: 102 hIgG4: 4000	986	82.1	ND	ND	ND	705	7050
FcgRIIIA (F158)	CD16A	细胞激活	低	hIgG1: 855-4454 hIgG2: 33333 hIgG3: 130 hIgG4: 5000	ND	162	ND	ND	ND	5380	ND
FcgRIIA (H167)	CD32A	细胞激活	低	hIgG1: 192-4486 hIgG2: 2222 hIgG3: 1124 hIgG4: 5882	1800	561	ND	670	ND	1480	222
FcgRIIA (R167)	CD32A	细胞激活	低	hIgG1: 286-1550 hIgG2: 10000 hIgG3: 1099 hIgG4: 4762	976	400	ND	ND	ND	1500	243
FcgRIIB	CD32B	细胞抑制	低	hIgG1: 500-9275 hIgG2: 50000 hIgG3: 5882 hIgG4: 5000	ND	580	ND	ND	ND	ND	1440

图41A

受体	基因	功能	结合亲和力	报告 K_D (nM)		10D1F.FcA 10D1F hIgG1 K_D (nM)	10D1F.FcB 10D1F hIgG1 GASDALIE-LCKC K_D (nM)	10D1F hIgG1 N297Q K_D (nM)	10D1F hIgG2 K_D (nM)	10D1F hIgG4 K_D (nM)	UM716 hIgG1 K_D (nM)	塞立单抗 hIgG2 K_D (nM)
moFcRn	FCGRT	再循环（增加亲和力→增加半衰期）	中	mIgG1: 1157 mIgG2a: 490 mIgG2b: 545 mIgG3: 140	hIgG1: 72 hIgG2: 63 hIgG3: 230 hIgG4: 116	14.6	15.2	13.7	7.33	13	12.8	6.69
moFcgRIV	CD16-2	细胞激活	高	mIgG1: ND mIgG2a: 34.5 mIgG2b: 59 mIgG3: ND	hIgG1: 280 hIgG2: ND hIgG3: 170 hIgG4: 26000	1,810	55.4	ND	ND	ND	701	ND
moFcgRIII	CD16	细胞激活	低	mIgG1: 3200 mIgG2a: 1460 mIgG2b: 1555 mIgG3: ND	hIgG1: 9300 hIgG2: 9700 hIgG3: 1300 hIgG4: 21000	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
moFcgRIIb	CD32	细胞抑制	低	mIgG1: 301 mIgG2a: 2390 mIgG2b: 448 mIgG3: ND	hIgG1: 1100 hIgG2: 7900 hIgG3: 700 hIgG4: 11000	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

图41B

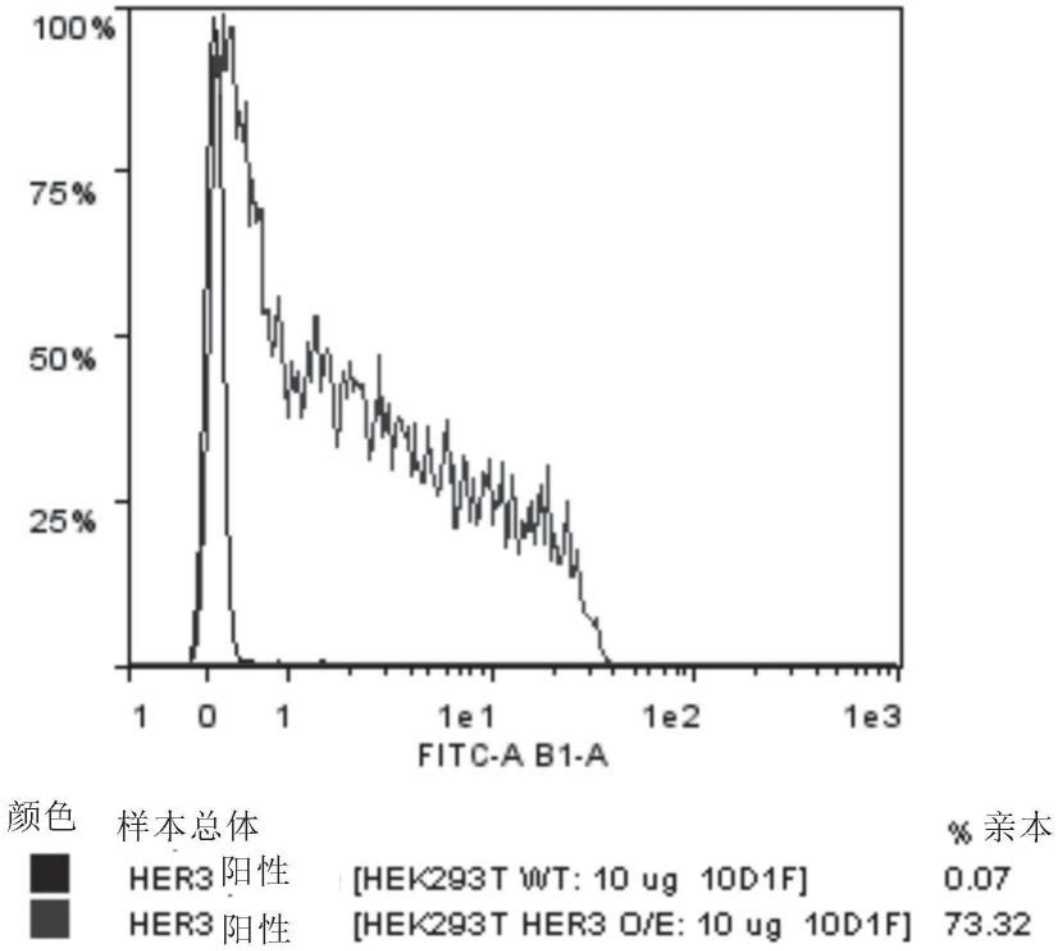
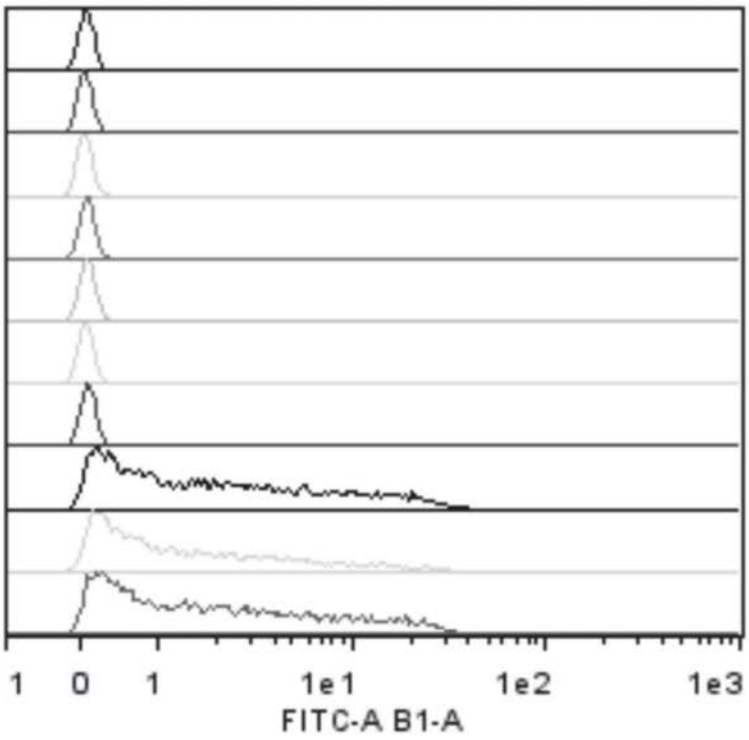
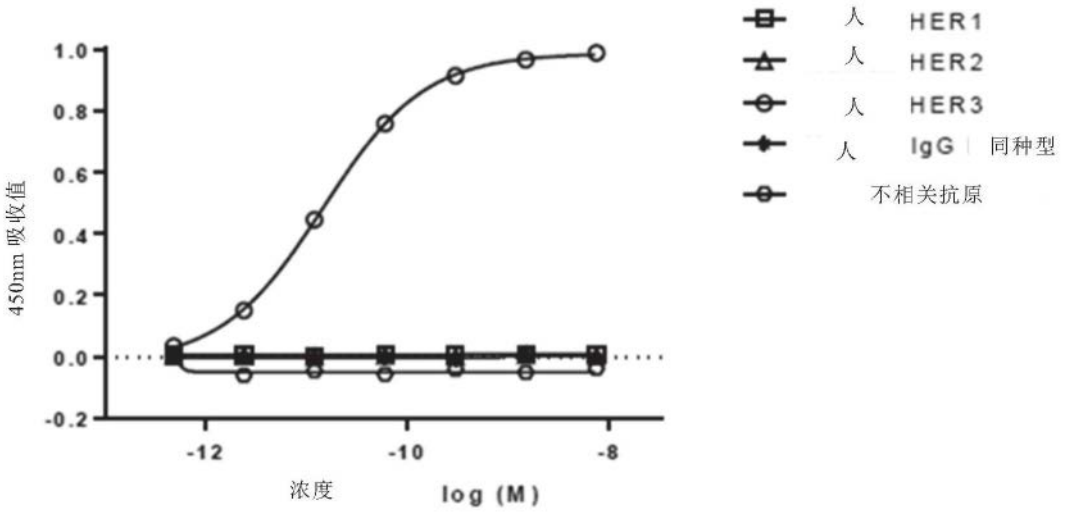

100%
75%
50%
25%
1 0 1 1e1 1e2 1e3
FITC-A B1-A
颜色 样本总体 % 亲本
HER3 阳性 [HEK293T WT: 10 ug 10D1F] 0.07
HER3 阳性 [HEK293T HER3 O/E: 10 ug 10D1F] 73.32

图42A



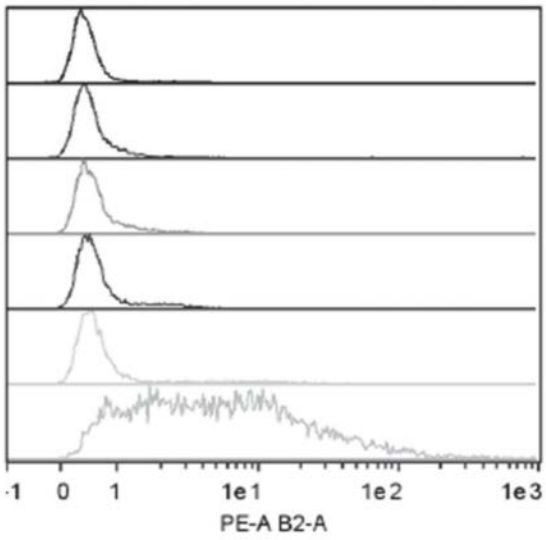
颜色	样本总体	% 亲本
	HER3 阳性 [HEK293T: 未染色]	0.00
	HER3 阳性 [HEK293T WT: 10 ug hIgG1 同种型]	0.07
	HER3 阳性 [HEK293T WT: 10 ug LJM716]	0.13
	HER3 阳性 [HEK293T WT: 10 ug 10D1P]	0.11
	HER3 阳性 [HEK293T WT: 10 ug 10D1F]	0.07
	HER3 阳性 [HEK293T HER3 O/E : 未染色]	0.05
	HER3 阳性 [HEK293T HER3 O/E: 10 ug hIgG1 同种型]	0.18
	HER3 阳性 [HEK293T HER3 O/E: 10 ug LJM716]	74.36
	HER3 阳性 [HEK293T HER3 O/E: 10 ug 10D1P]	65.74
	HER3 阳性 [HEK293T HER3 O/E: 10 ug 10D1F]	73.32

图42B



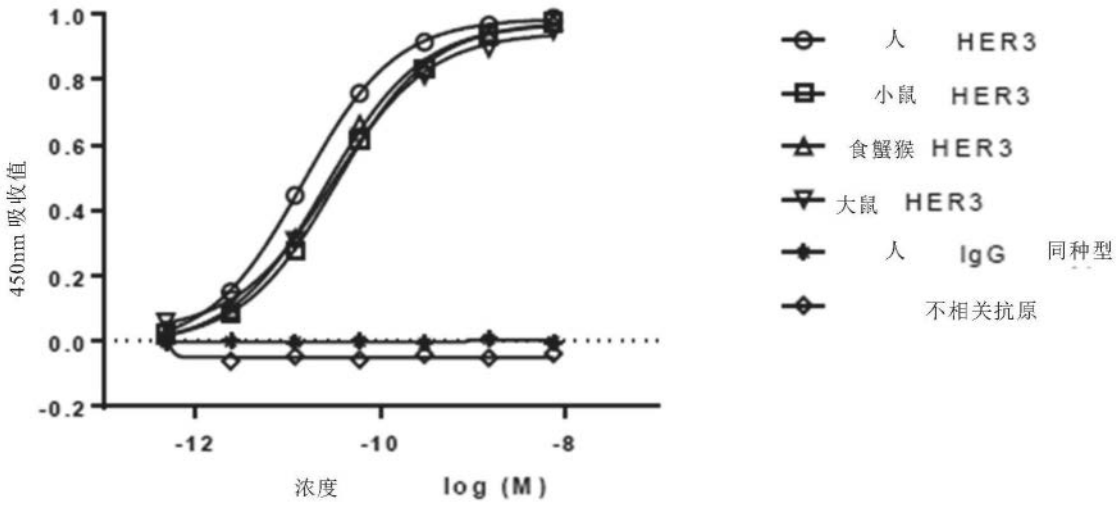
	人 EGFR	人 HER2	人 HER3
EC_{50} (M)	NA	NA	1.437e-011

图43



抗体	% 对 HER4 阳性
未染色	0
同种型	0.07
10D1F.FcA	0.11
LJM-716	0.27
MM-121	8.73
商品化抗 HER4	50.86

图44



	人 HER3	小鼠 HER3	大鼠 HER3	食蟹猴 HER3
EC_{50} (M)	1.437e-011	3.322e-011	3.032e-011	2.581e-011

图45

浓度（nm）	响应	KD (M)	KD误差	kon(1/Ms)	kon误差	kdis(1/s)	kdis误差	RMax	RMax误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全X^2	全R^2
69	0.2882	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.3206	0.0063	2.05E-02	0.3202	99.9	0.0341	0.9902
35	0.1471	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.2068	0.0071	1.04E-02	0.2064	99.8	0.0341	0.9902
278	0.5458	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.513	0.0041	8.26E-02	0.5129	100	0.0341	0.9902
139	0.3968	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.3943	0.0046	4.13E-02	0.3941	99.9	0.0341	0.9902

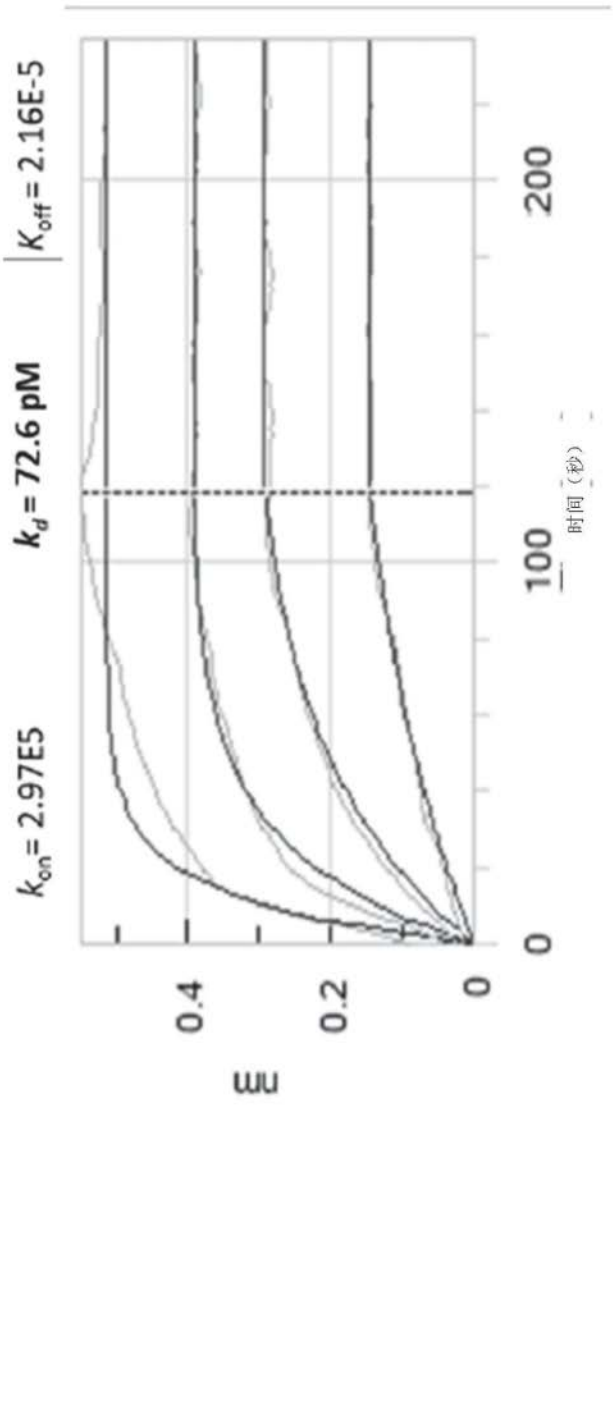


图46A

浓度（nm）	响应	KD (M)	KD 误差	kon(1/Ms)	kon 误差	kdis(1/s)	kdis 误差	RMax	RMax 误差	kobs(1/s)	Req	Req/Rmax(%)	全 X^2	全 R^2
242	0.4624	2.22E-11	2.70E-11	2.23E+05	3.28E+03	4.96E-06	6.03E-06	0.4468	0.001	5.40E-02	0.4467	100	0.0108	0.999
121	0.2437	2.22E-11	2.70E-11	2.23E+05	3.28E+03	4.96E-06	6.03E-06	0.2478	0.001	2.70E-02	0.2478	100	0.0108	0.999
60.5	0.0679	2.22E-11	2.70E-11	2.23E+05	3.28E+03	4.96E-06	6.03E-06	0.0869	0.0009	1.35E-02	0.0868	100	0.0108	0.999
30.3	0.0208	2.22E-11	2.70E-11	2.23E+05	3.28E+03	4.96E-06	6.03E-06	0.0469	0.0011	6.77E-03	0.0468	99.9	0.0108	0.999

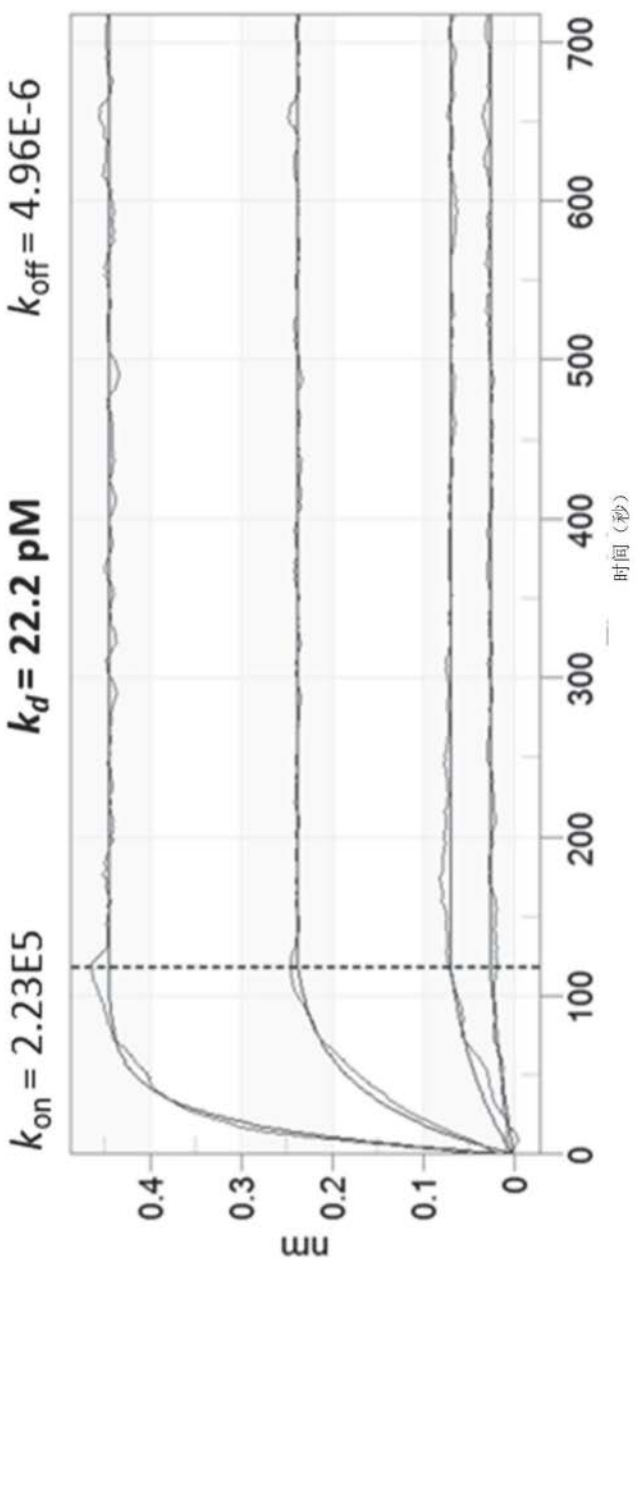
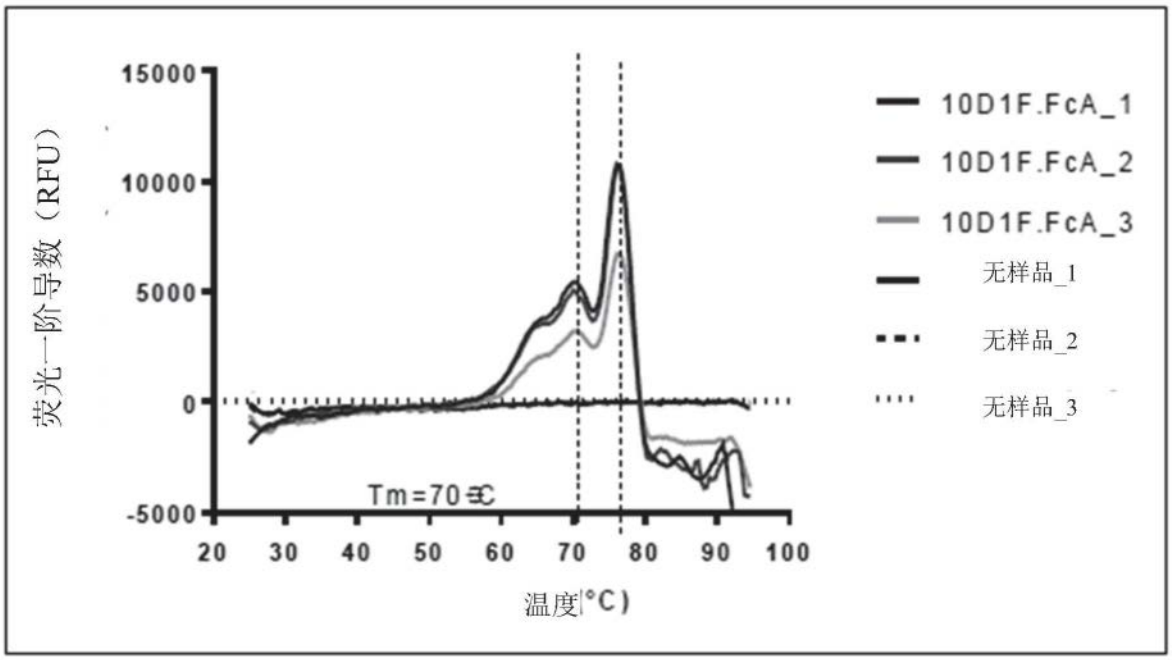
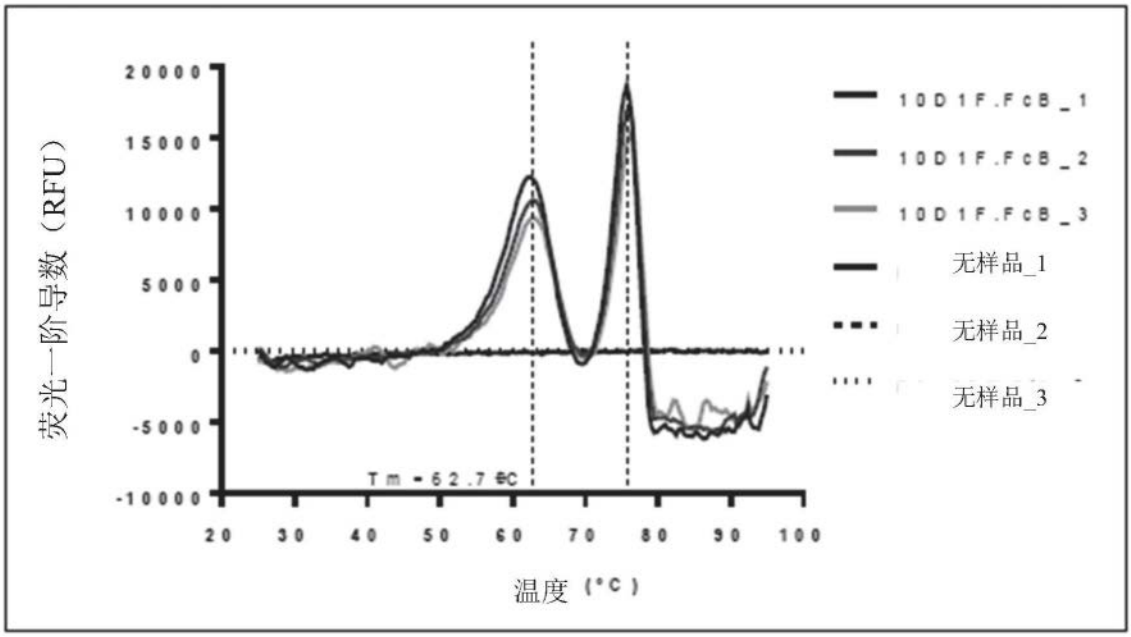


图46B



	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
HMBD-001-10D1F.FcA	70.0	76.8

图47A



	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
HMBD-001-10D1F.FcB	62.7	76.0

图47B

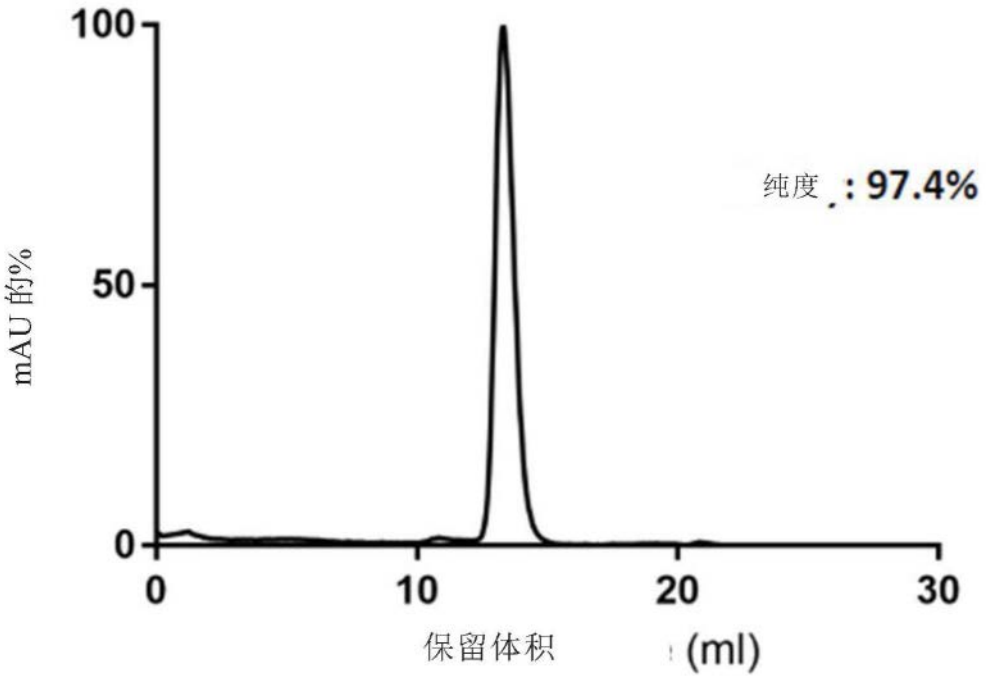

100
50
0
mAU 的%
纯度 : 97.4%
0
10
20
30
保留体积 (ml)

图48A

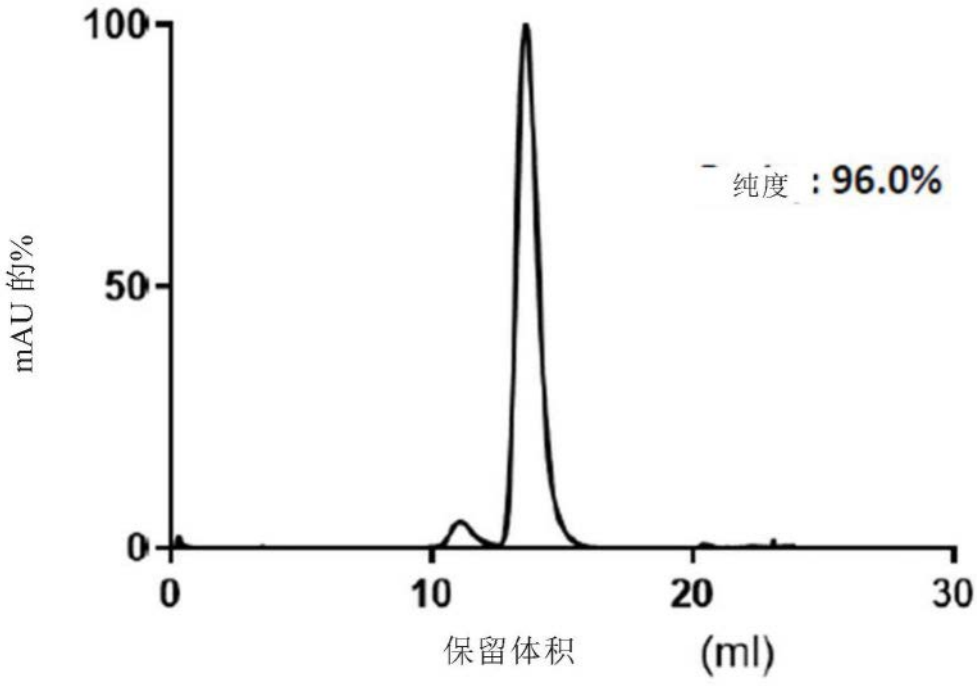

100
50
0
mAU 的%
纯度 : 96.0%
0
10
20
30
保留体积 (ml)

图48B

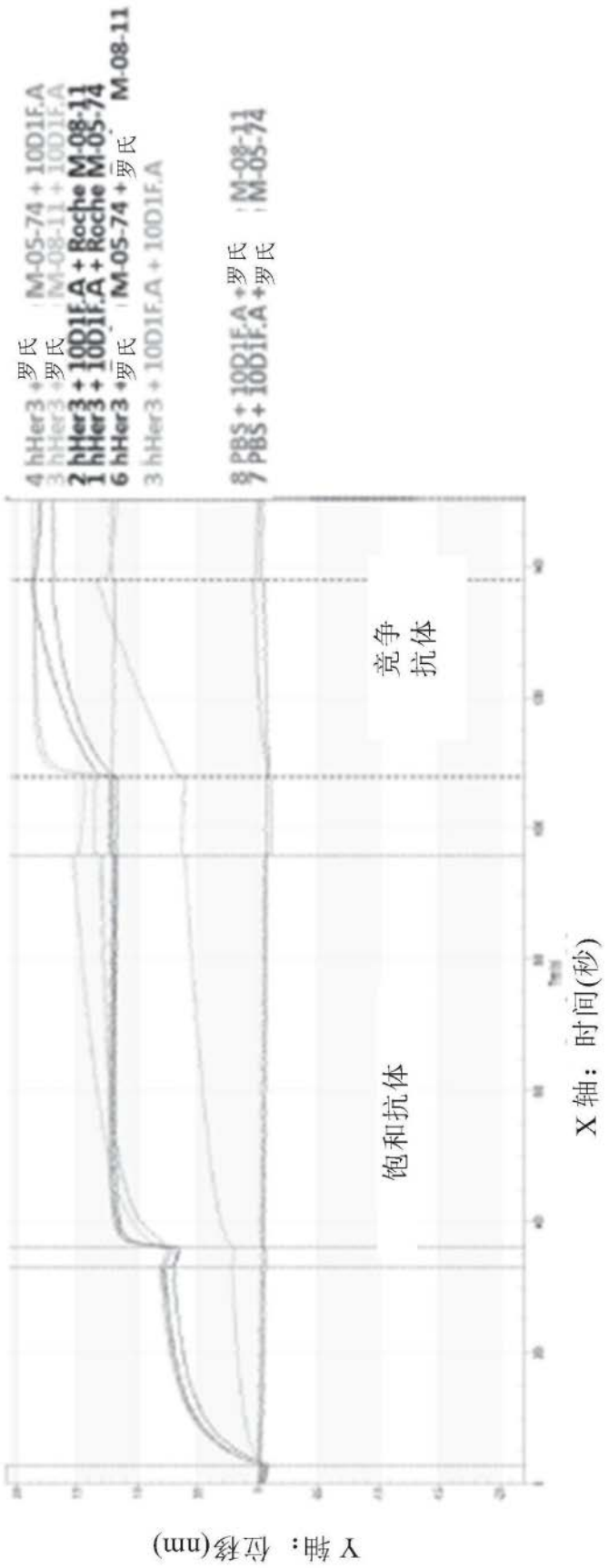

4 hHer3 + 罗氏 M-05-74 + 10D1F.A
3 hHer3 + 罗氏 M-08-11 + 10D1F.A
2 hHer3 + 10D1F.A + Roche M-08-11
1 hHer3 + 10D1F.A + Roche M-05-74
6 hHer3 + 罗氏 M-05-74 + 罗氏 M-08-11
5 hHer3 + 10D1F.A + 10D1F.A
8 PBS + 10D1F.A + 罗氏 M-08-11
7 PBS + 10D1F.A + 罗氏 M-05-74
竞争抗体
饱和抗体
X 轴：时间(秒)
Y 轴：位移(nm)

图49A

		竞争抗体		
		10D1	罗氏 M-05-74	罗氏 M-08-11
饱和抗体	10D1	X	0.5084	0.5614
	罗氏 M-05-74	0.5023	X	0.6424
	罗氏 M-08-11	0.4114	x	x

图49B

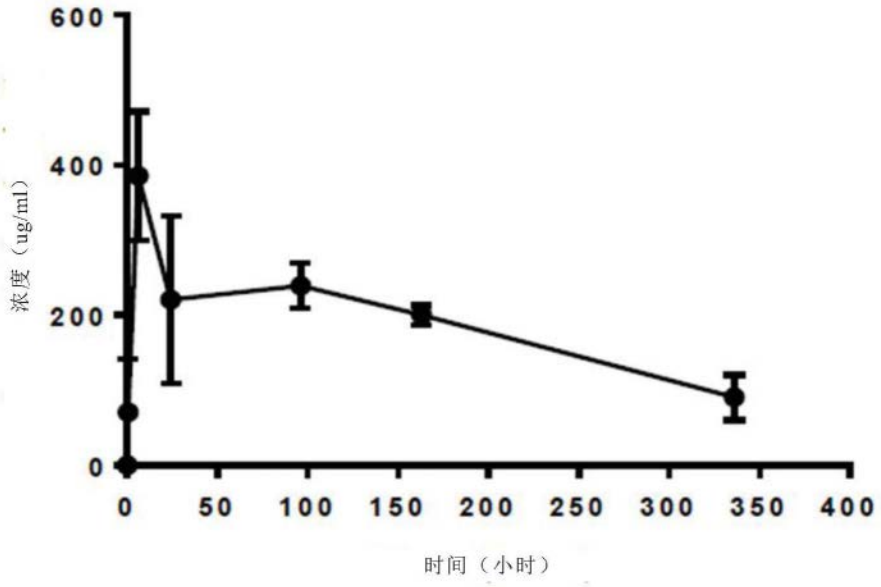


图50

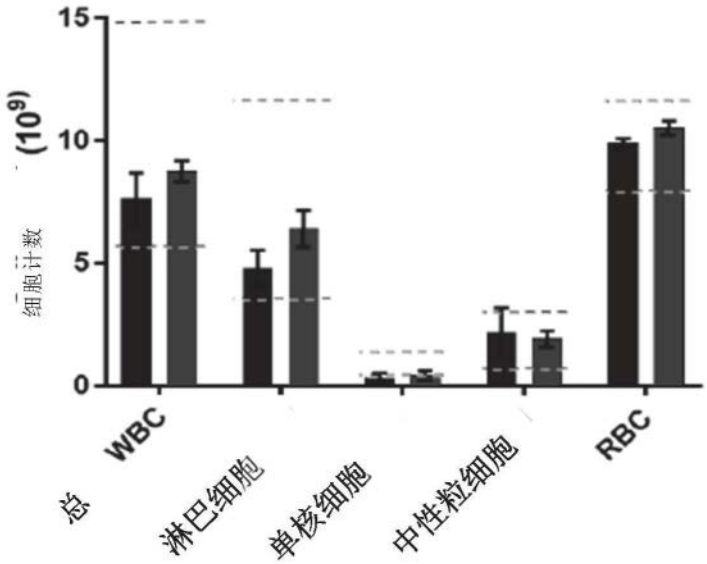


图51A

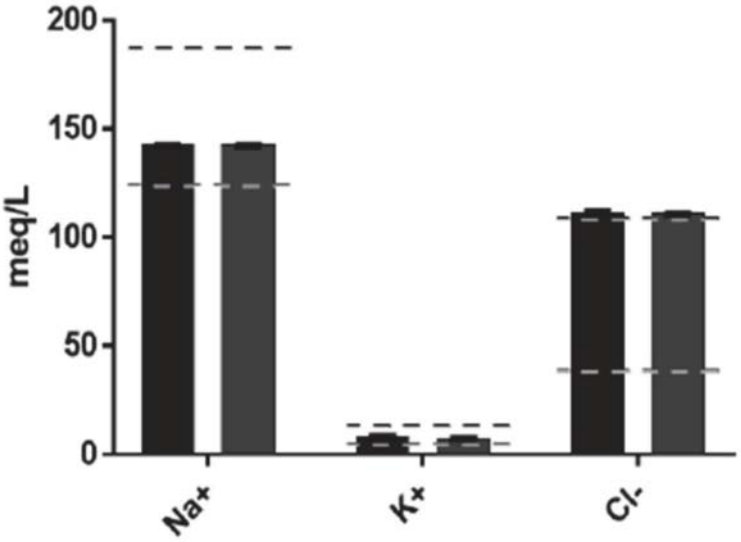


图51B

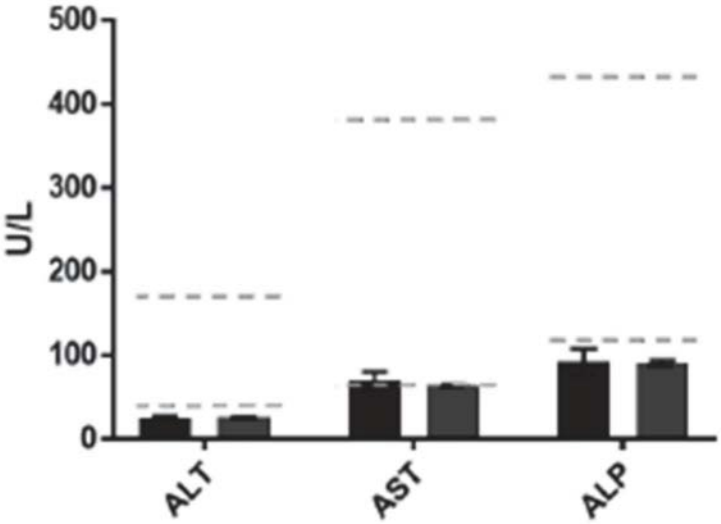


图51C

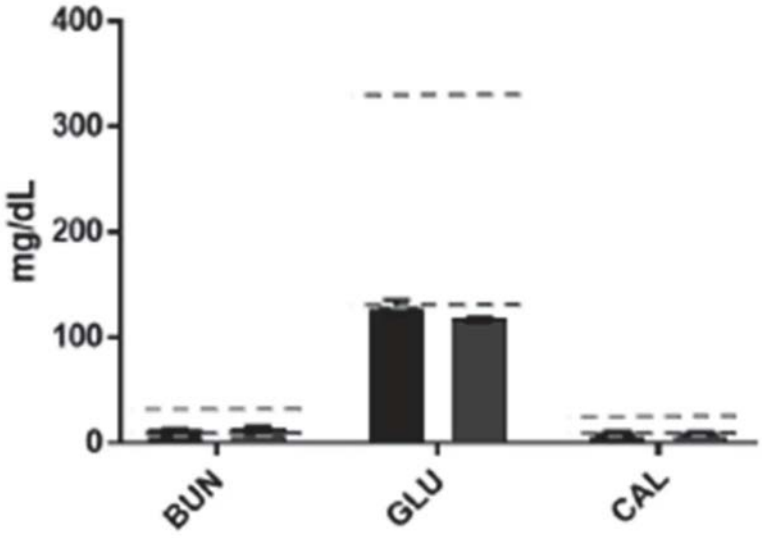


图51D

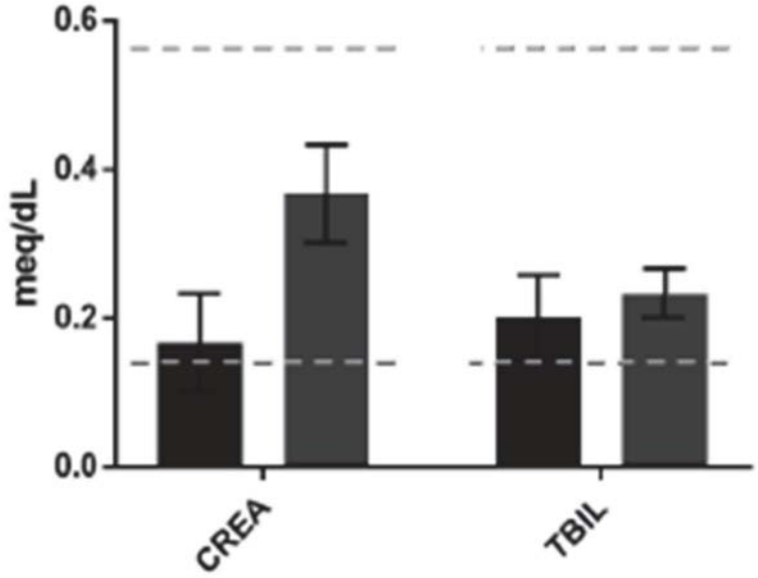


图51E

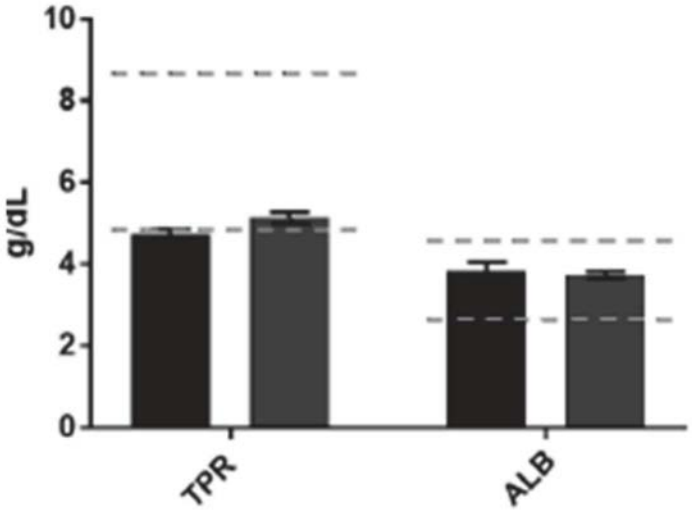
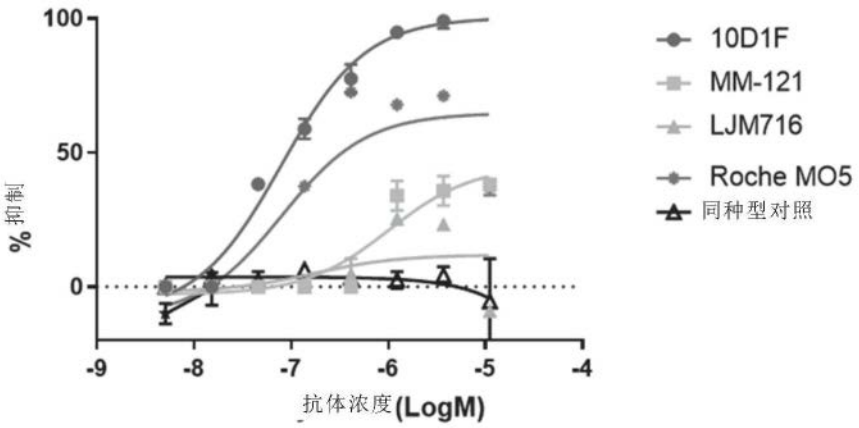
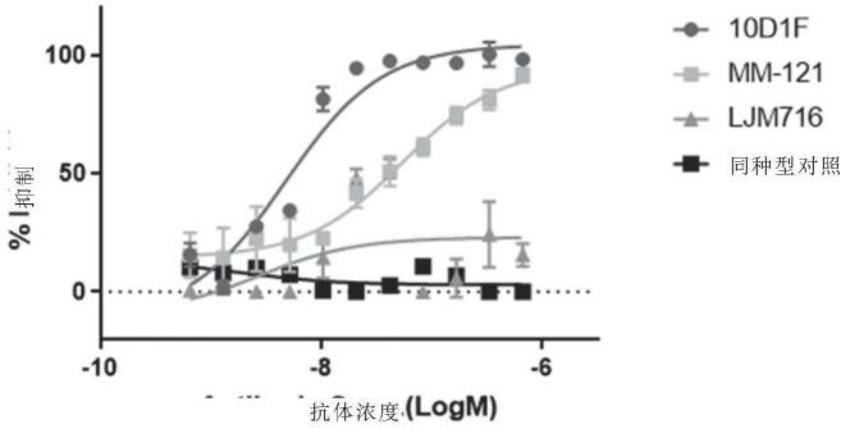


图51F



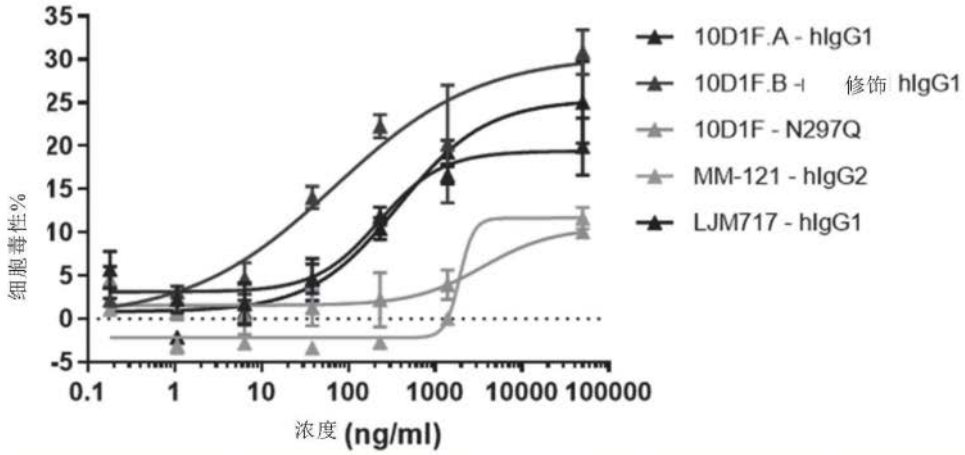
	10D1F	MM-121	LJM-716	罗氏 M05	同种型对照
HER2:HER3 IC_{50} (M)	7.88e-008	N.A.	N.A.	8.025e-008	N.A.

图52



	10D1F	MM-121	LJM-716	同种型对照
EGFR:HER3 IC_{50} (M)	4.781e-009	5.419e-008	N.A.	N.A.

图53



	10D1F.FcA 10D1F hIgG1	10D1F.FcB 10D1F hIgG1 GASDALIE-LCKC	10D1F hIgG1 N297Q	SBT hIgG2	LJM716 hIgG1
EC_{50} (ng/ml)	224.4	68.96	NA	NA	377.3

图54

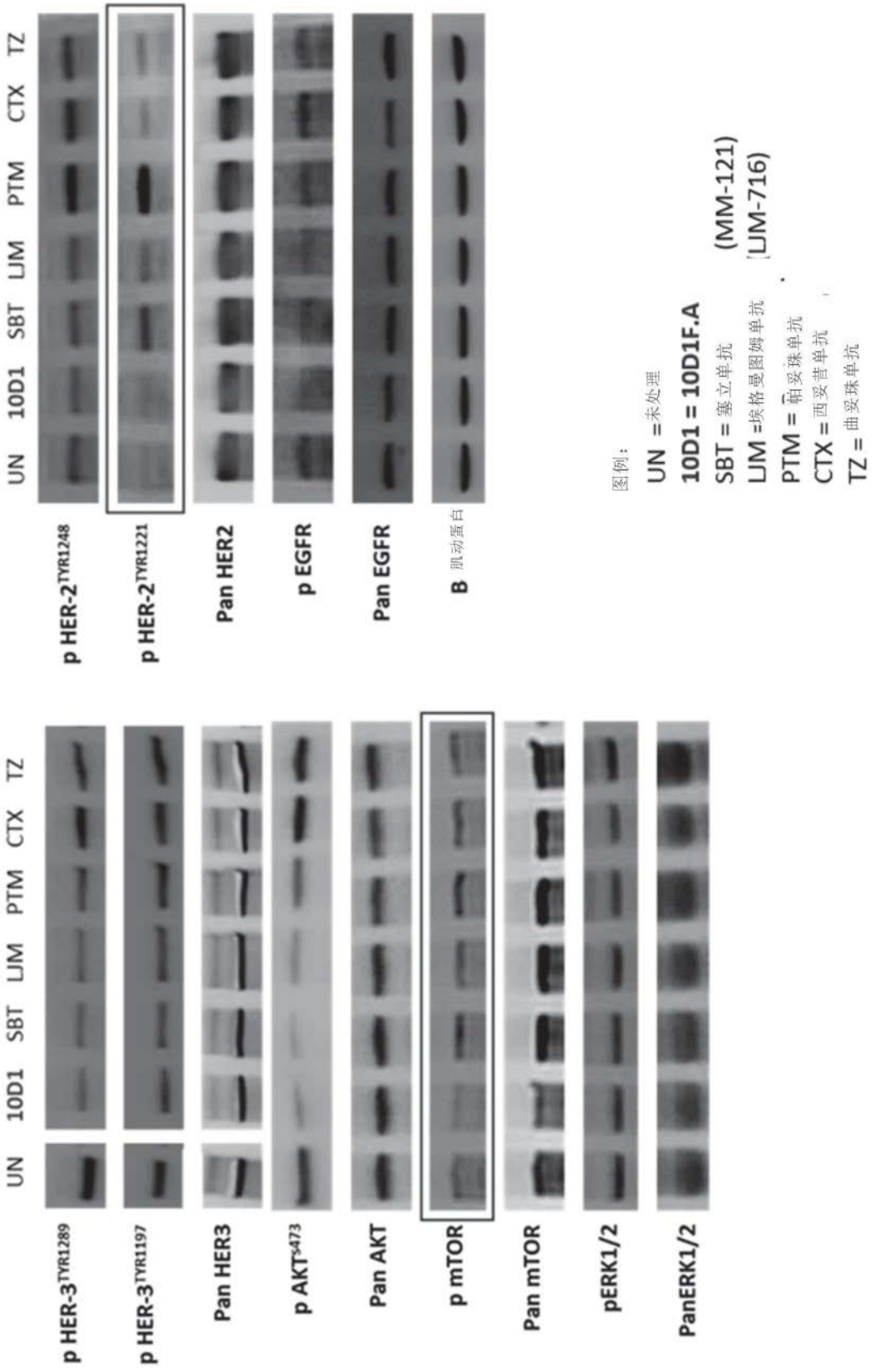

UN
10D1
SBT
LJM
PTM
CTX
TZ
p HER-2TYR1248
p HER-2TYR1221
Pan HER2
p EGFR
Pan EGFR
B 肌动蛋白
p HER-3TYR1289
p HER-3TYR1197
Pan HER3
p AKTS473
Pan AKT
p mTOR
Pan mTOR
pERK1/2
PanERK1/2
图例：
UN =未处理
10D1 = 10D1F.A
SBT = 塞立单抗 (MM-121)
LJM =埃格曼图姆单抗 (LJM-716)
PTM = 帕妥珠单抗
CTX = 西妥昔单抗
TZ = 曲妥珠单抗

图55A

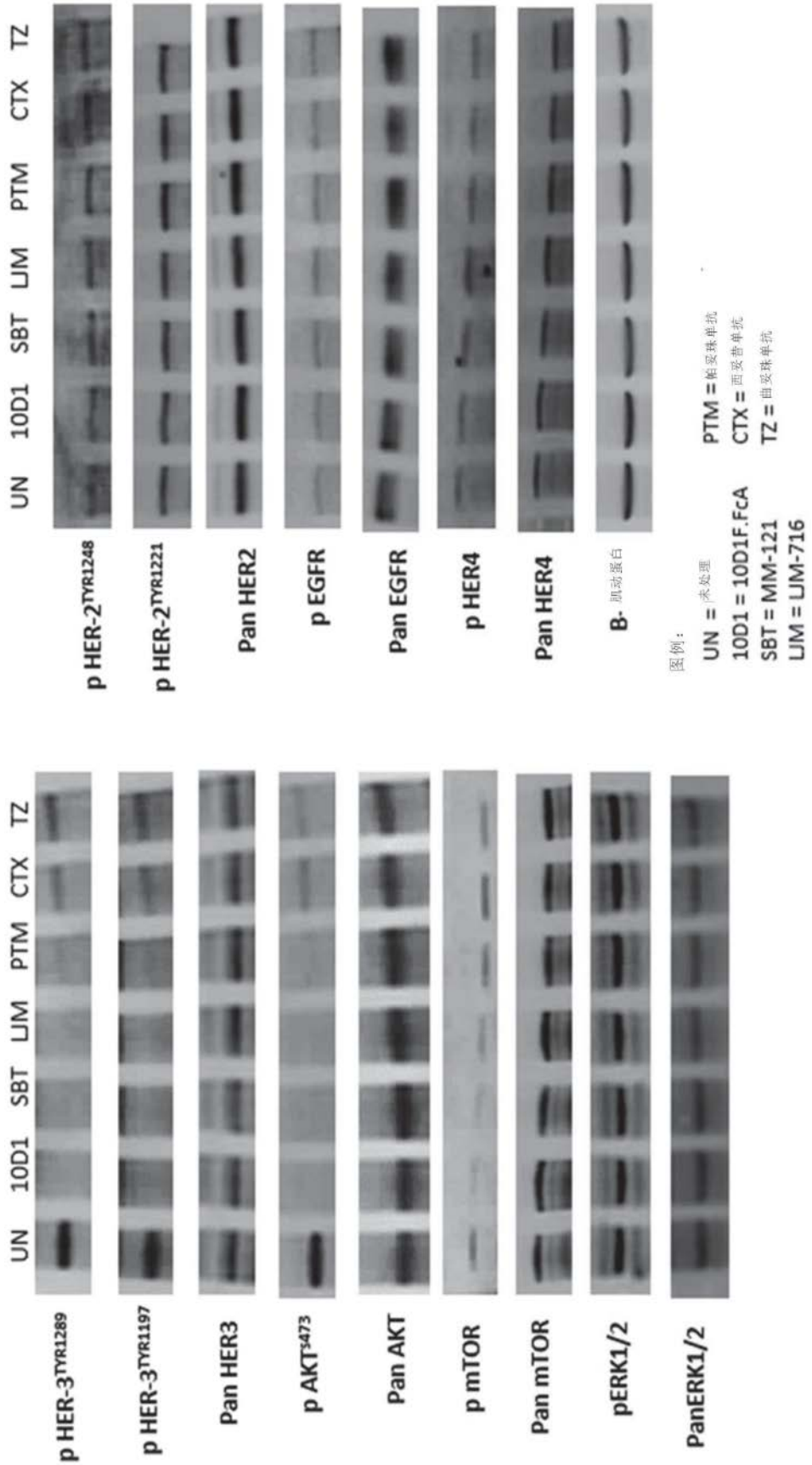

UN
10D1
SBT
UM
PTM
CTX
TZ
p HER-2TYR1248
p HER-2TYR1221
Pan HER2
p EGFR
Pan EGFR
p HER4
Pan HER4
B-肌动蛋白
图例：
UN = 未处理
10D1 = 10D1F.FcA
SBT = MM-121
UM = UM-716
PTM = 帕妥珠单抗
CTX = 西妥昔单抗
TZ = 曲妥珠单抗
p HER-3TYR1289
p HER-3TYR1197
Pan HER3
p AKTS473
Pan AKT
p mTOR
Pan mTOR
pERK1/2
PanERK1/2

图55B

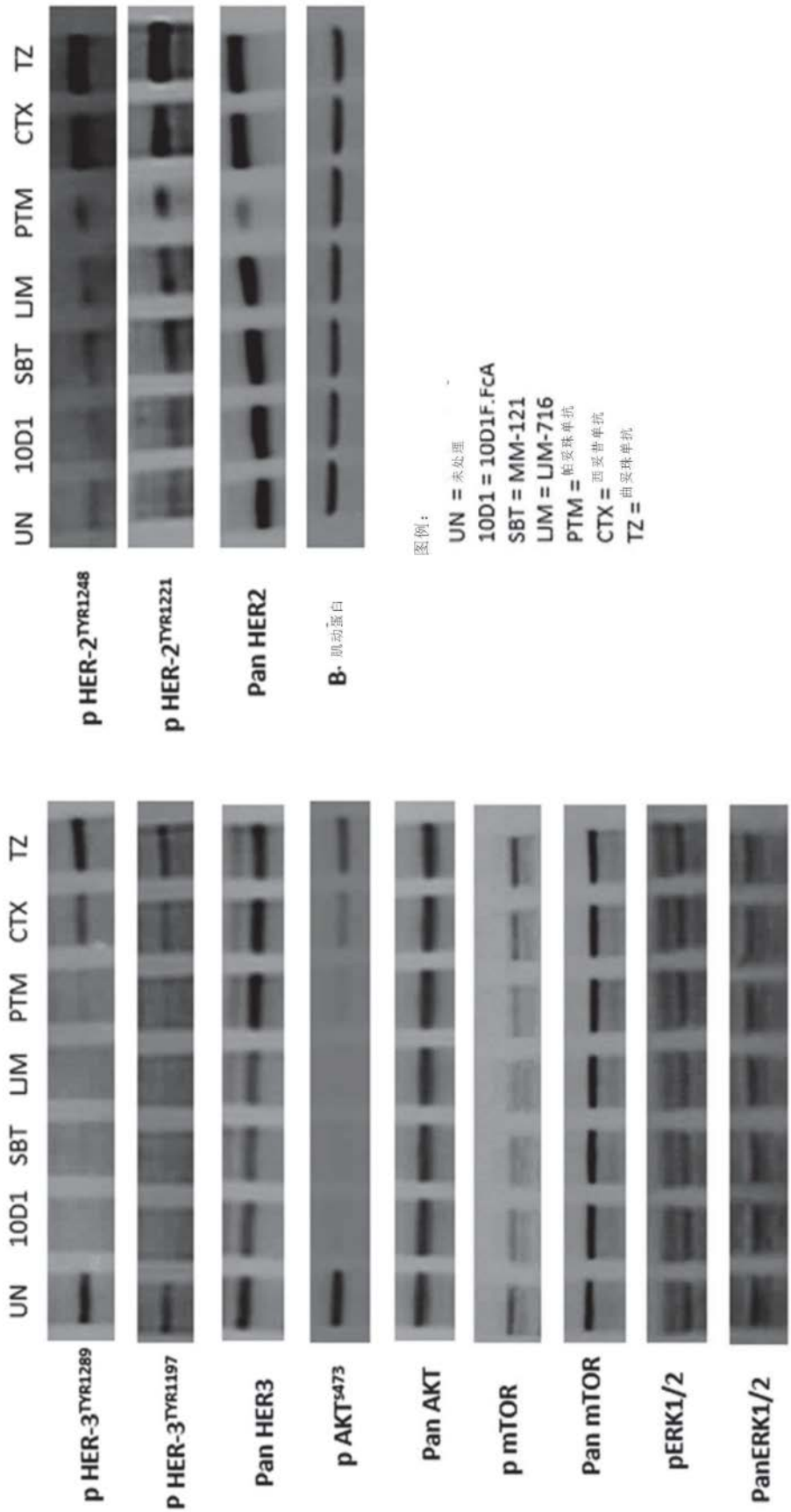
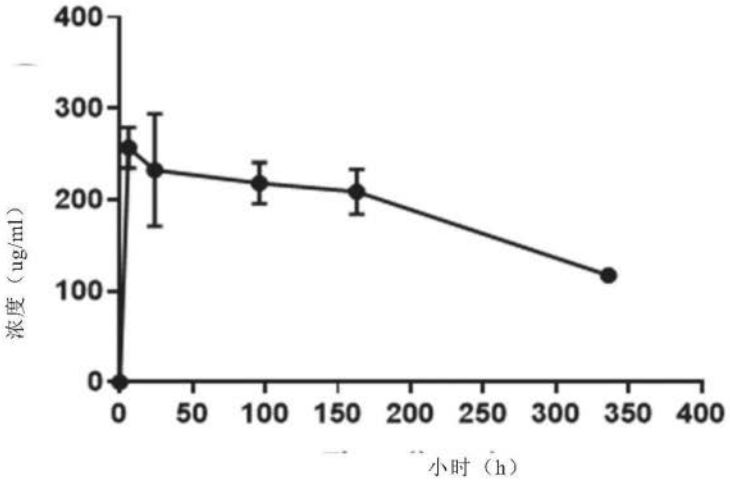
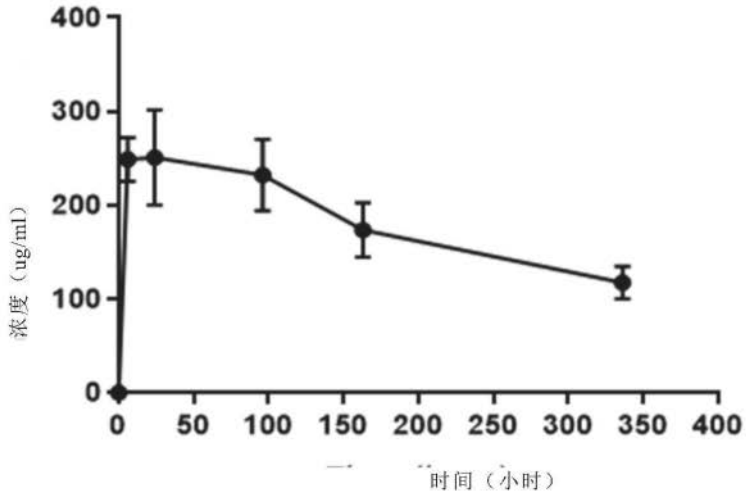

UN
10D1
SBT
LJM
PTM
CTX
TZ
p HER-3TYR1289
p HER-3TYR1197
Pan HER3
p AKTS473
Pan AKT
p mTOR
Pan mTOR
pERK1/2
PanERK1/2
p HER-2TYR1248
p HER-2TYR1221
Pan HER2
B-肌动蛋白
图例：
UN = 未处理
10D1 = 10D1F.FcA
SBT = MM-121
UM = UM-716
PTM = 帕妥珠单抗
CTX = 西妥昔单抗
TZ = 曲妥珠单抗

图55C



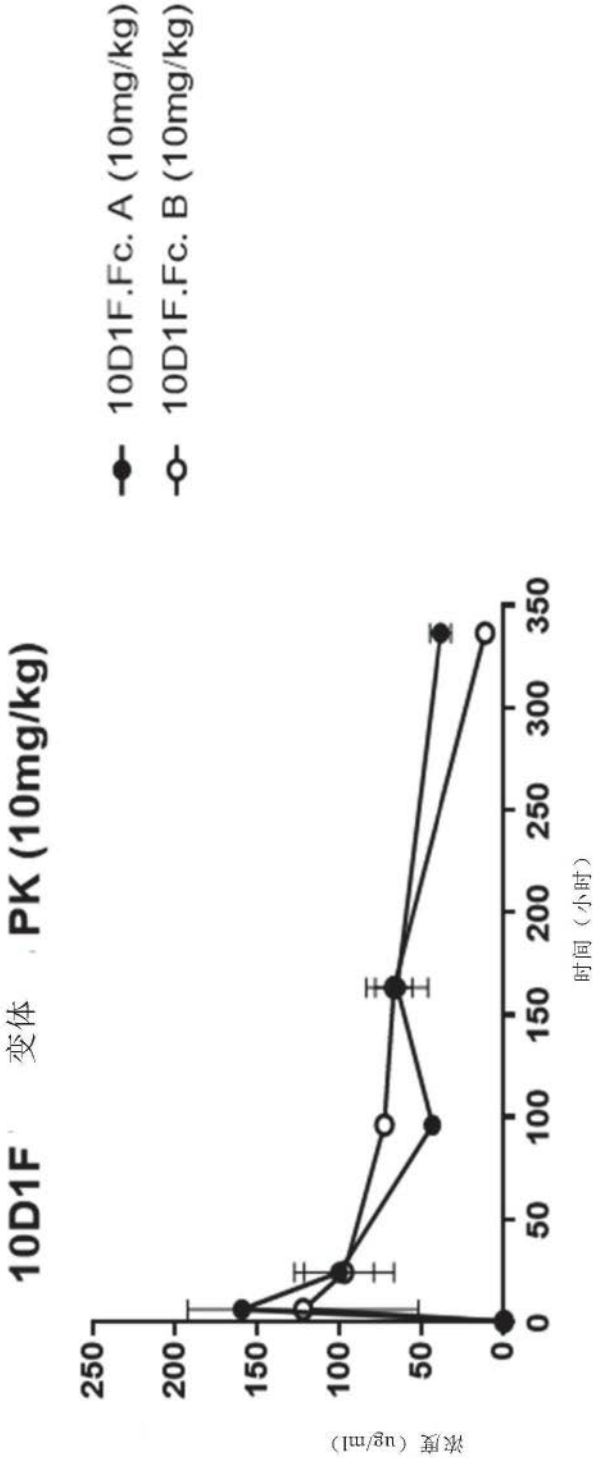
Cmax (ug/ml)	Tmax (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-I 亲和 (ug*h/ml)	消除速率 KEL(h-1)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
257.297	6.000	64677.050	107359.970	0.003	252.753	0.005	1.697

图56A



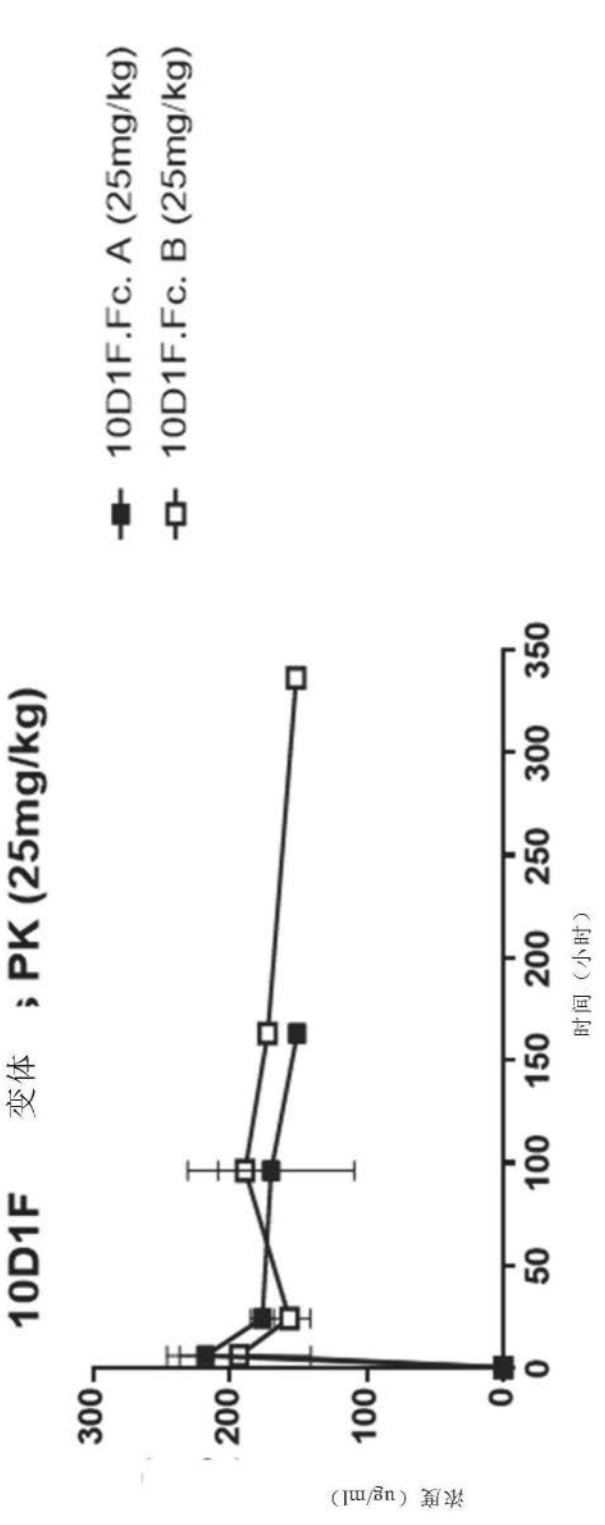
Cmax (ug/ml)	Tmax (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0- 亲和 (ug*h/ml)	消除速率 KEL(h-1)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
250.673	24.000	62163.226	108529.704	0.003	273.167	0.005	1.804

图56B



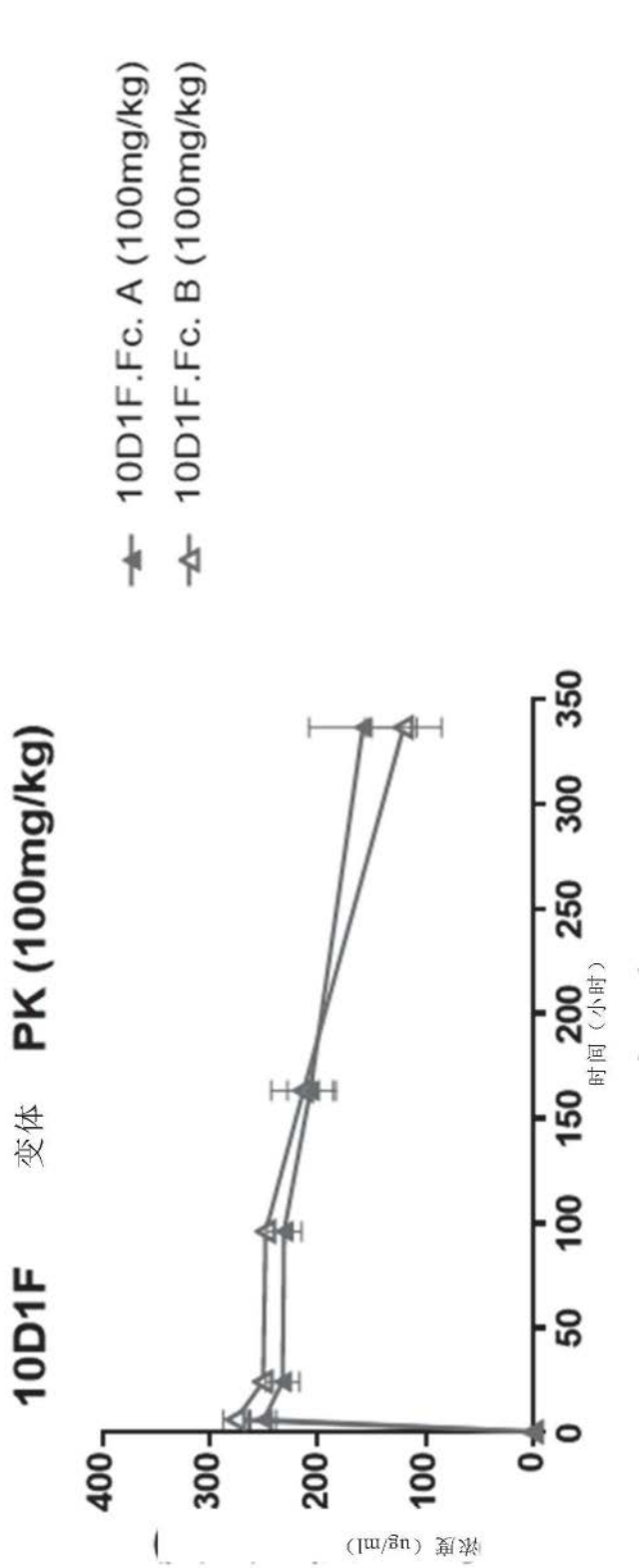
臂	剂量	Cmax (ug/ml)	Tmax (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-无穷 (ug*h/ml)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
10D1F.Fc.A	10 mg/kg	159.851	6.000	21286.213	32543.407	199.434	0.077	23.273
10D1F.Fc.B	10 mg/kg	122.573	6.000	20585.915	22289.688	102.642	0.112	15.741

图57A



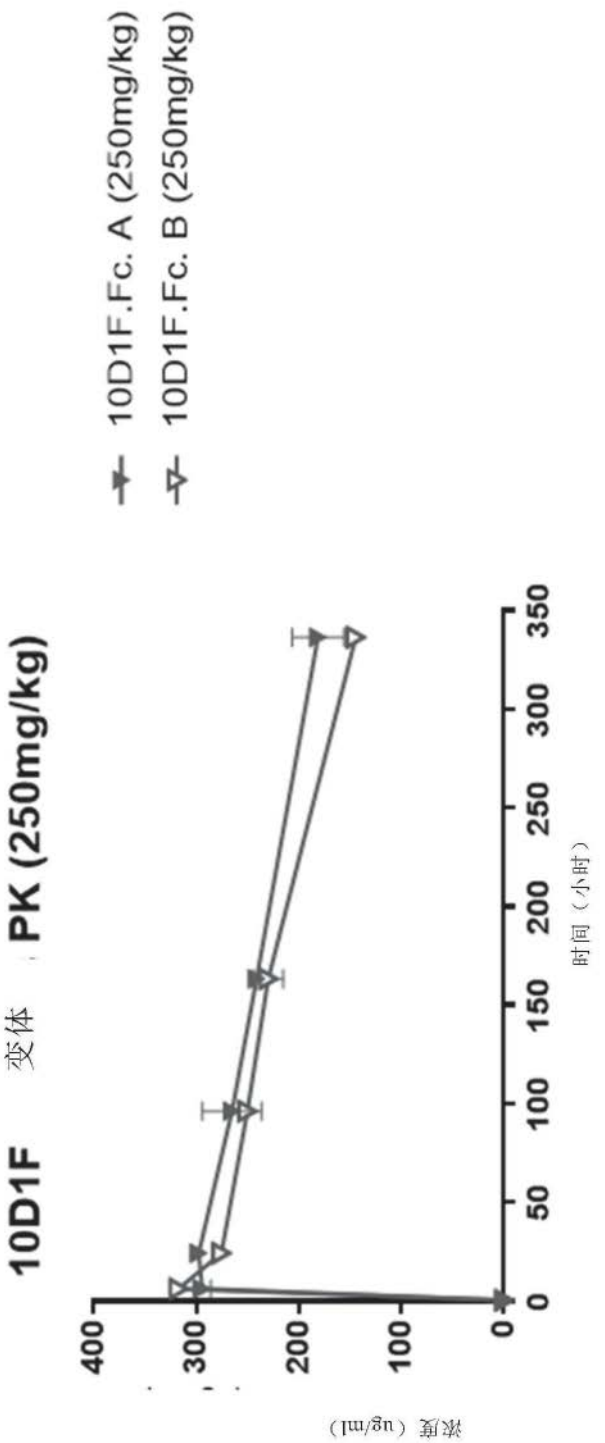
臂	剂量	Cmax (ug/ml)	Tmax (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-无穷 (ug*h/ml)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
10D1F.Fc.A	25 mg/kg	217.686	6.000	28911.974	168078.210	639.672	0.037	34.093
10D1F.Fc.B	25 mg/kg	193.450	6.000	57007.087	228551.339	783.712	0.027	31.210

图57B



臂	剂量	Cmax (ug/ml)	Tmax (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-无穷 (ug*h/ml)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
10D1F.Fc.A	100 mg/kg	250.516	6.000	69078.168	169396.299	438.789	0.148	93.857
10D1F.FcB	100 mg/kg	276.288	6.000	69125.006	108489.826	225.714	0.230	75.978

图57C



臂	剂量	Cmax (ug/ml)	Tmax (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-∞ 无穷 (ug*h/ml)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
10D1F.Fc.A	250 mg/kg	297.919	6.000	81208.032	196765.343	440.240	0.318	200.826
10D1F.FcB	250 mg/kg	317.402	6.000	75091.243	141663.523	317.629	0.441	198.287

图57D

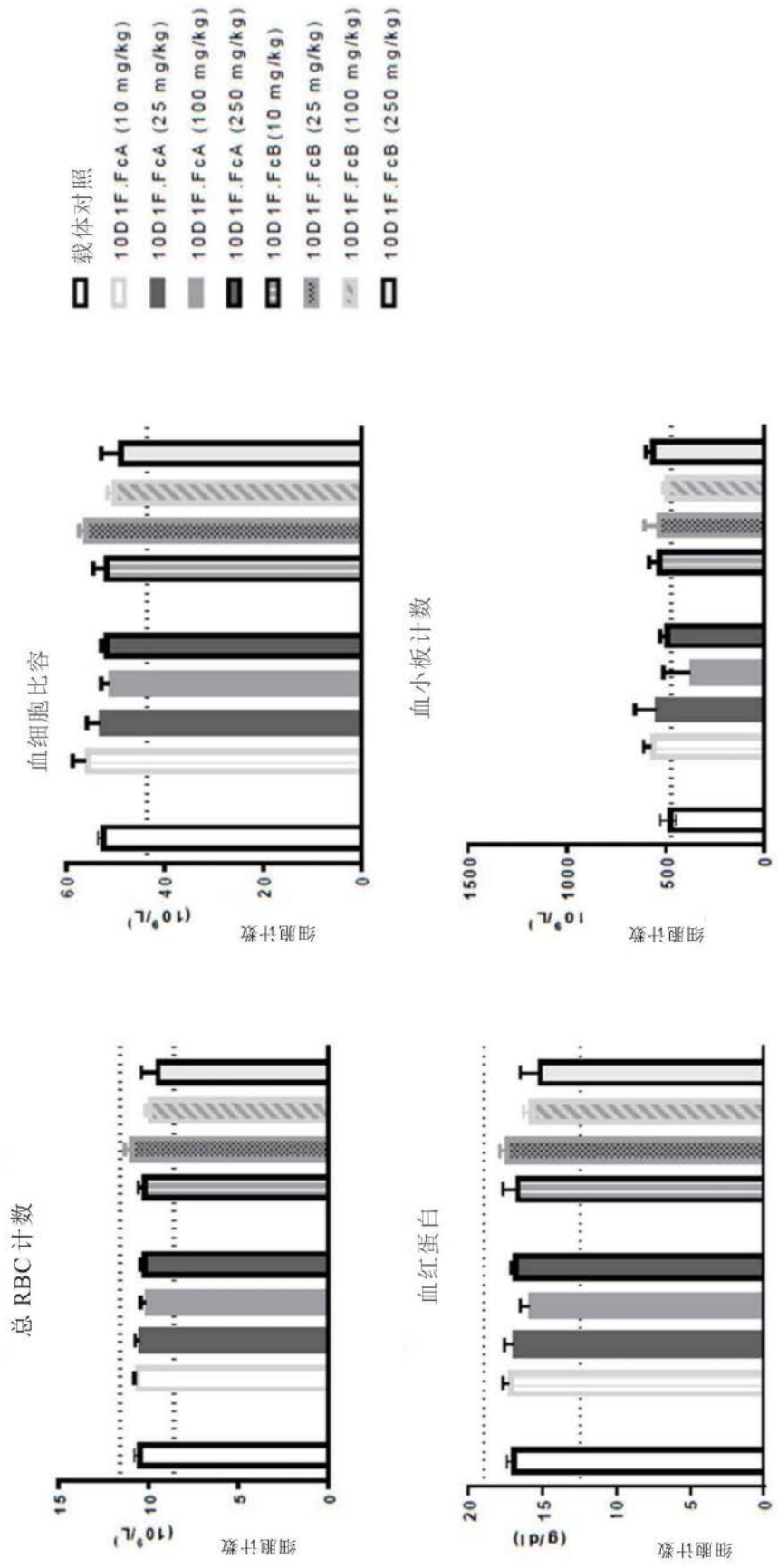

载体对照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)
血细胞比容
血小板计数
总 RBC 计数
血红蛋白
细胞计数
(10⁹/L)
(g/dl)

图58A

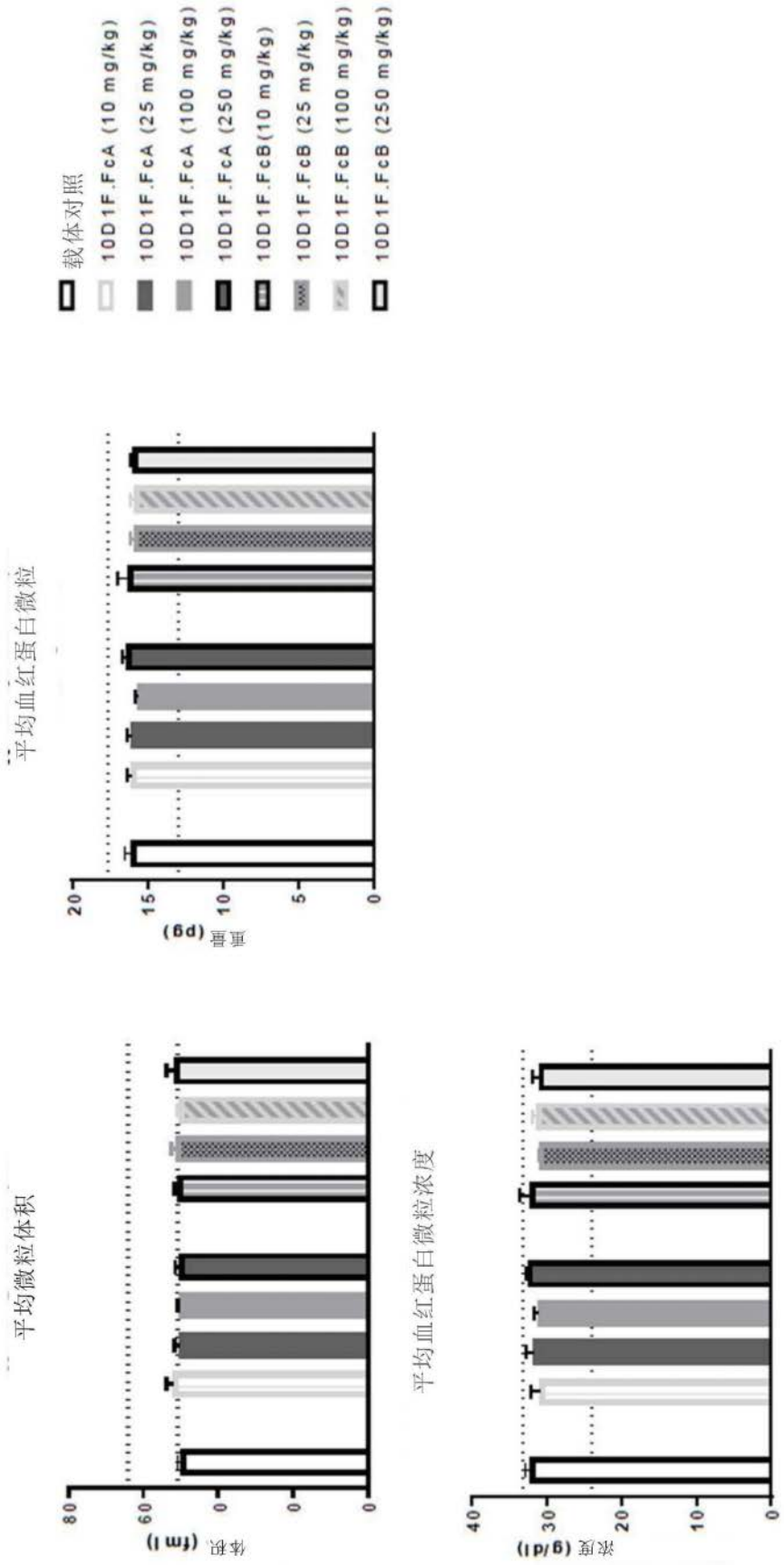

载体对照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)
平均血红蛋白微粒
重量 (pg)
0
5
10
15
20
平均微粒体积
体积 (fm l)
0
0
60
80
平均血红蛋白微粒浓度
浓度 (g/dl)
0
10
20
30
40

图58B

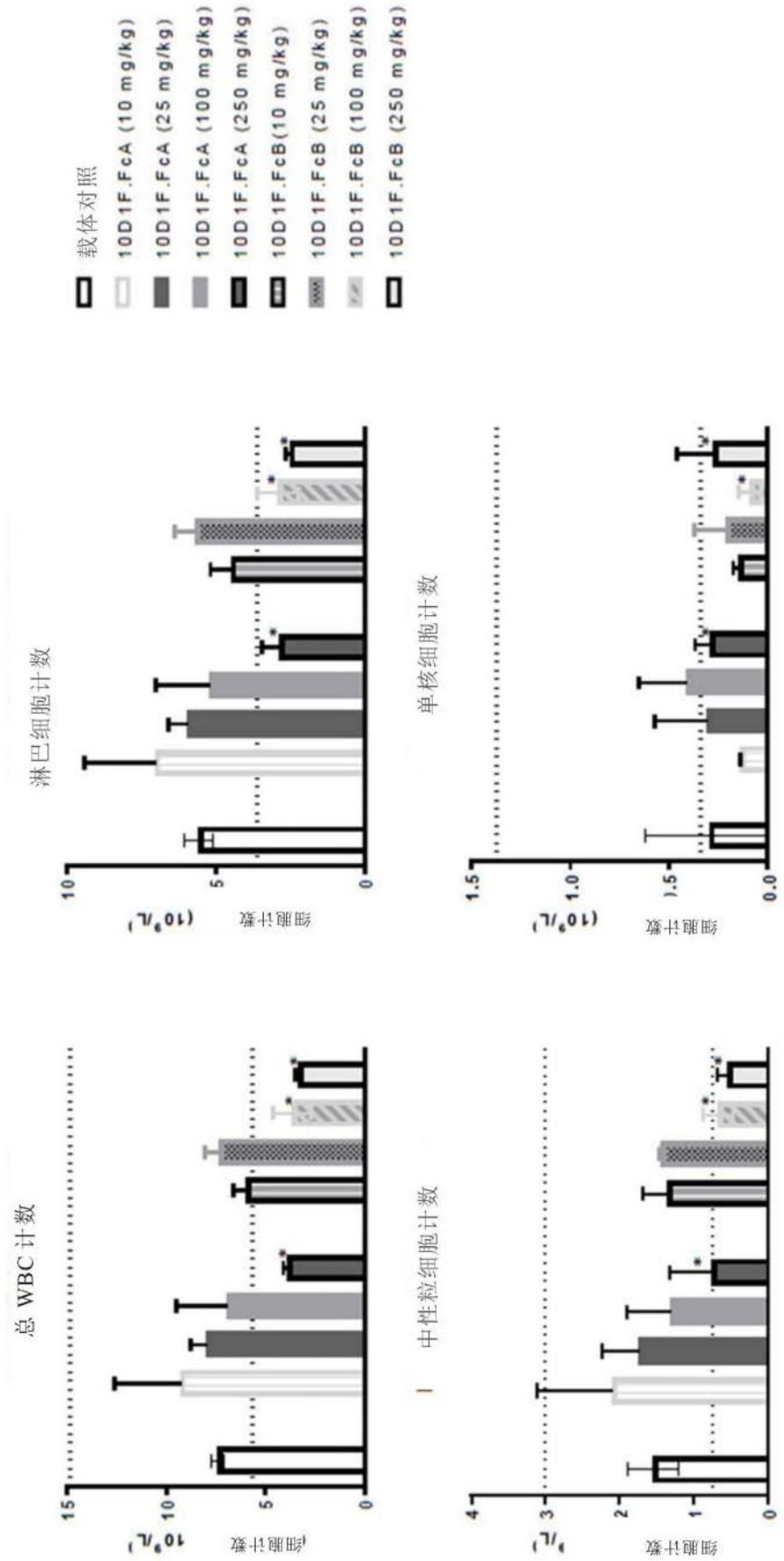

载体对照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)
淋巴细胞计数
单核细胞计数
总 WBC 计数
中性粒细胞计数
细胞计数
(10⁹/L)

图58C

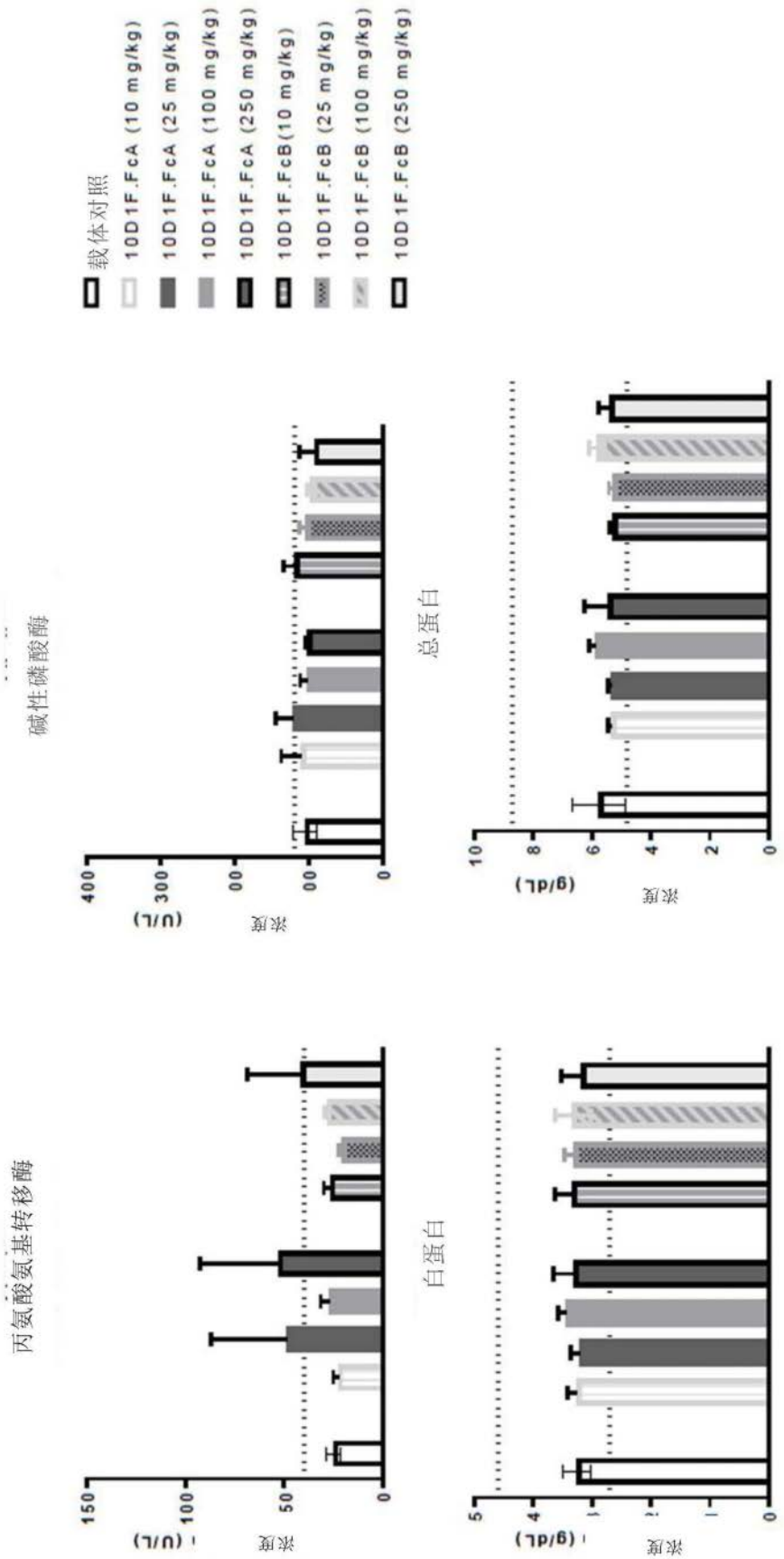

载体对照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)
碱性磷酸酶
浓度
(U/L)
总蛋白
浓度
(g/dL)
丙氨酸氨基转移酶
浓度
(U/L)
白蛋白
浓度
(g/dL)

图58D

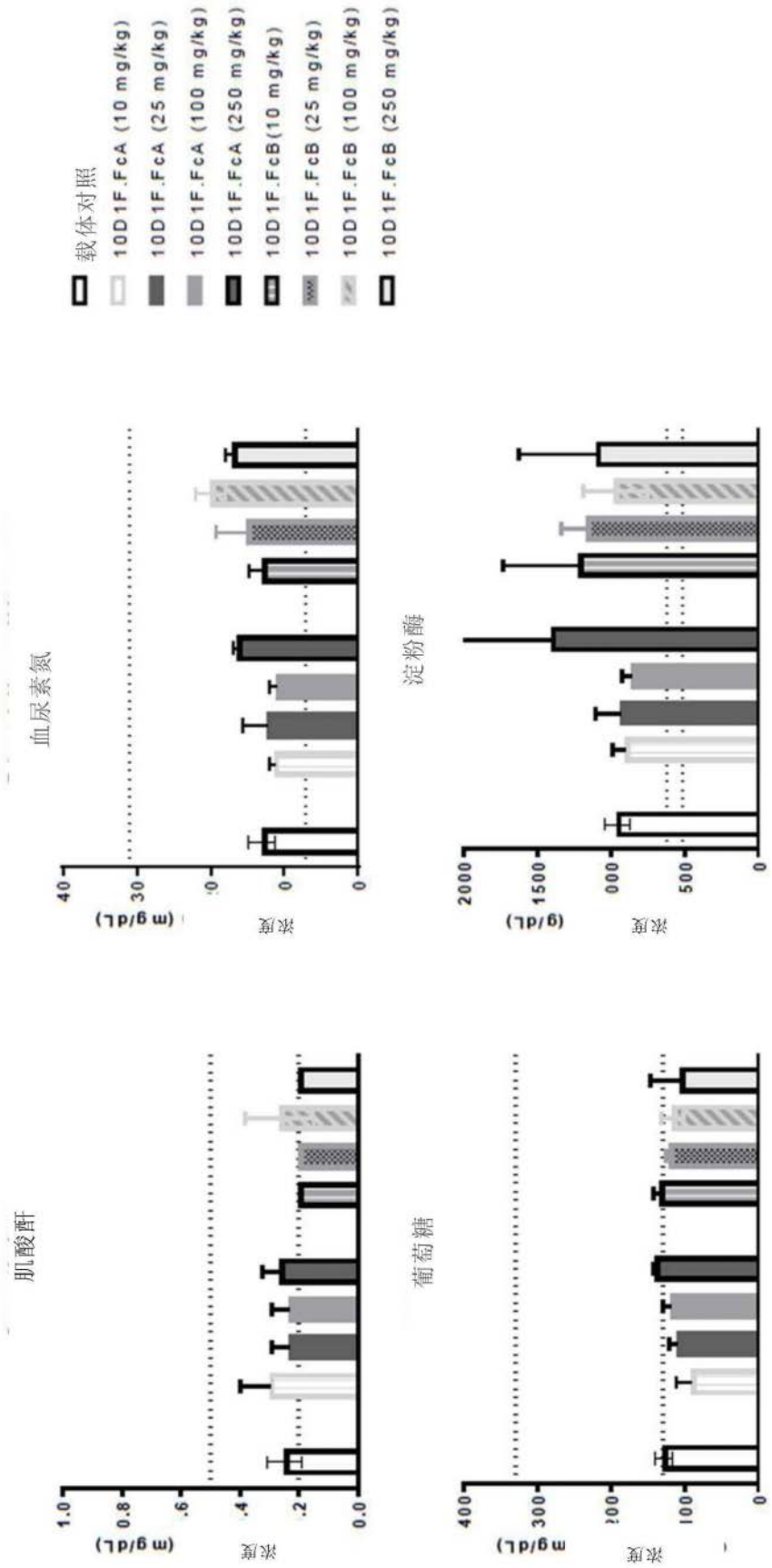

载体对照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)
血尿素氮
浓度
(m g/dL)
淀粉酶
浓度
(g/dL)
肌酸酐
浓度
(m g/dL)
葡萄糖
浓度
(m g/dL)

图58E

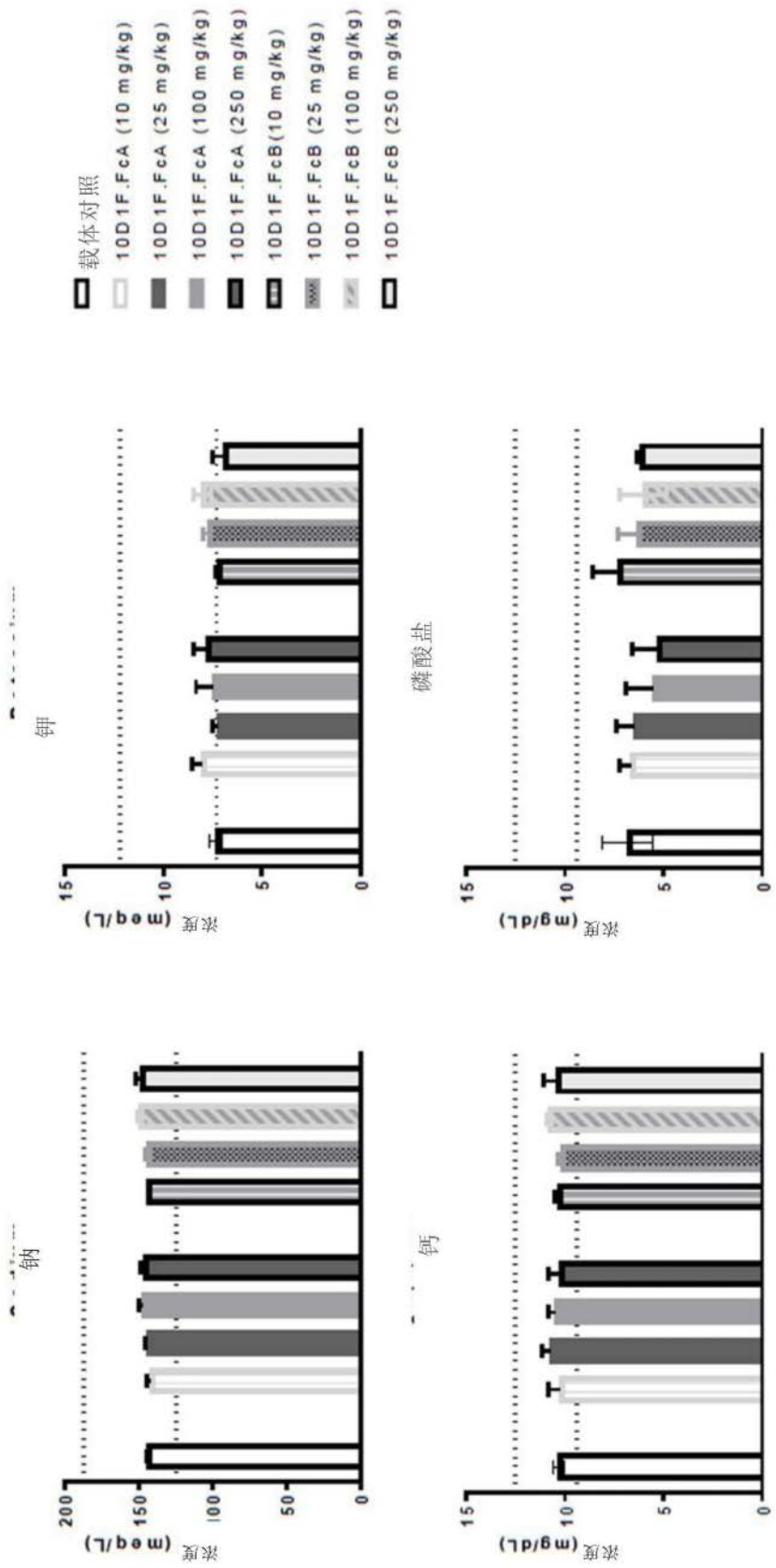

载体对照
10D1F_FcA (10 mg/kg)
10D1F_FcA (25 mg/kg)
10D1F_FcA (100 mg/kg)
10D1F_FcA (250 mg/kg)
10D1F_FcB(10 mg/kg)
10D1F_FcB (25 mg/kg)
10D1F_FcB (100 mg/kg)
10D1F_FcB (250 mg/kg)
钾
磷酸盐
钠
钙
浓度 (meq/L)
浓度 (mg/dL)
浓度 (meq/L)
浓度 (mg/dL)
0
5
10
15
0
50
100
150
200

图58F

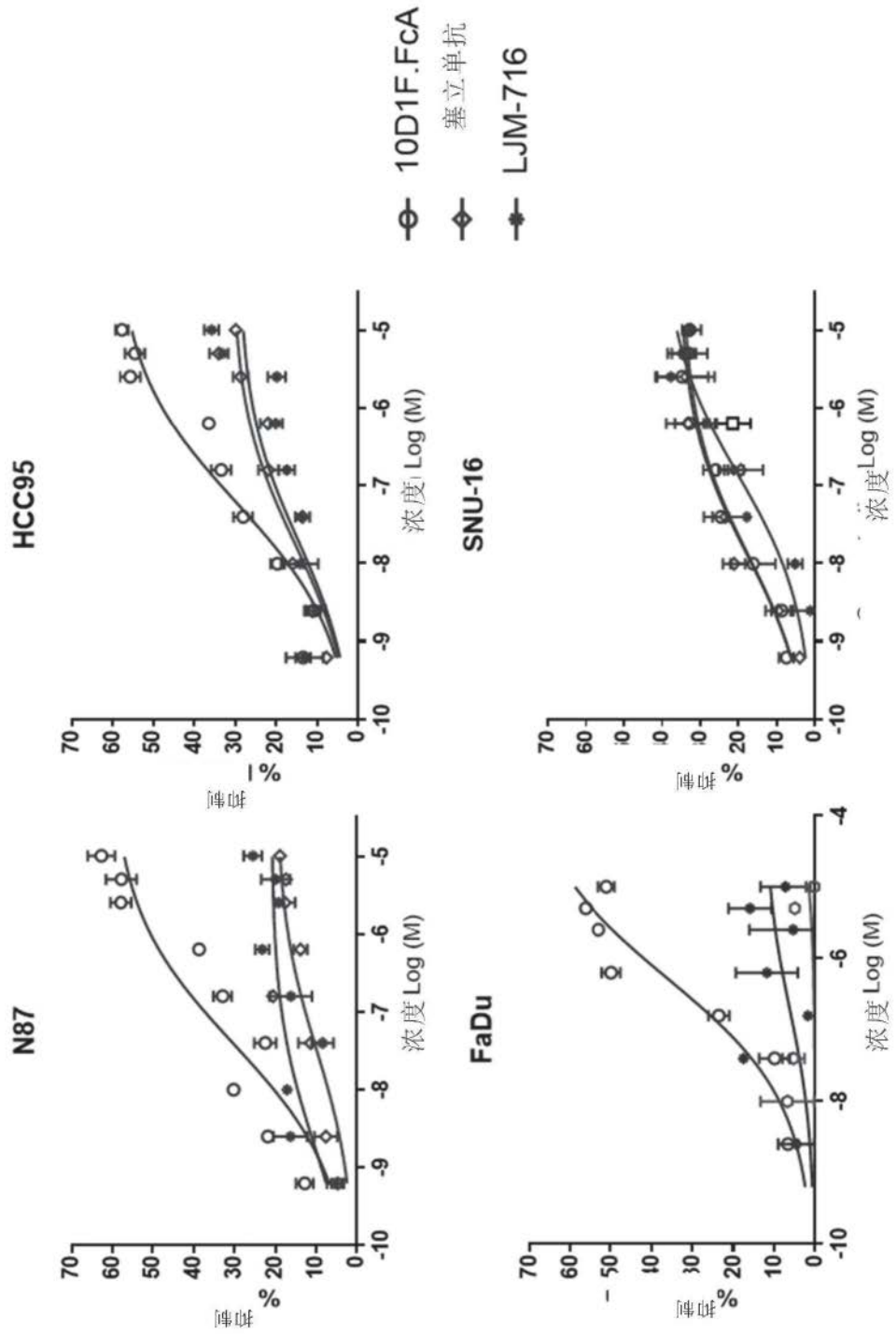


图59A

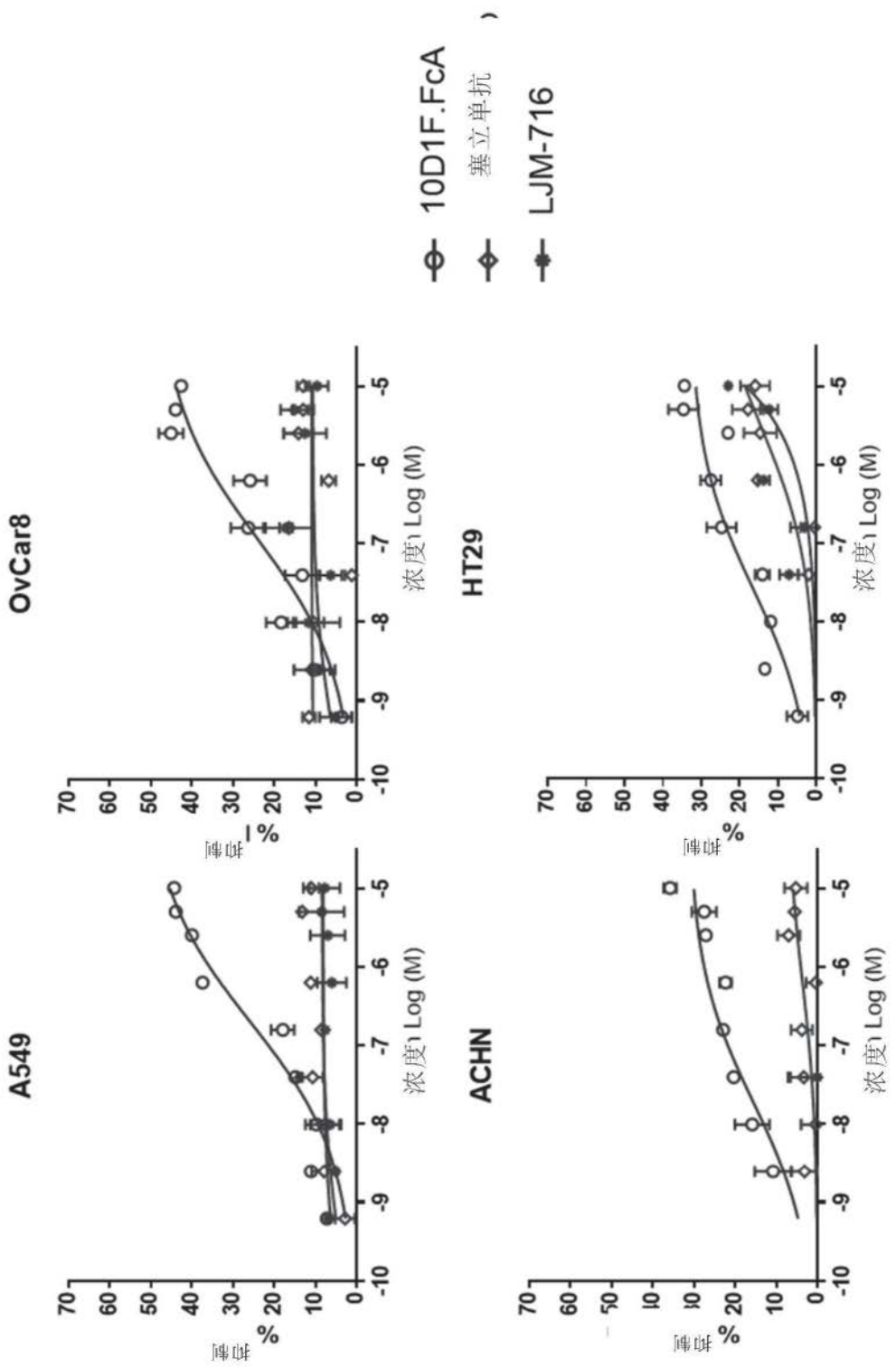

10D1F.FcA
塞立单抗
LJM-716
OvCar8
HT29
A549
ACHN
抑制 %
浓度 Log (M)
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-9
-8
-7
-6
-5

图59B

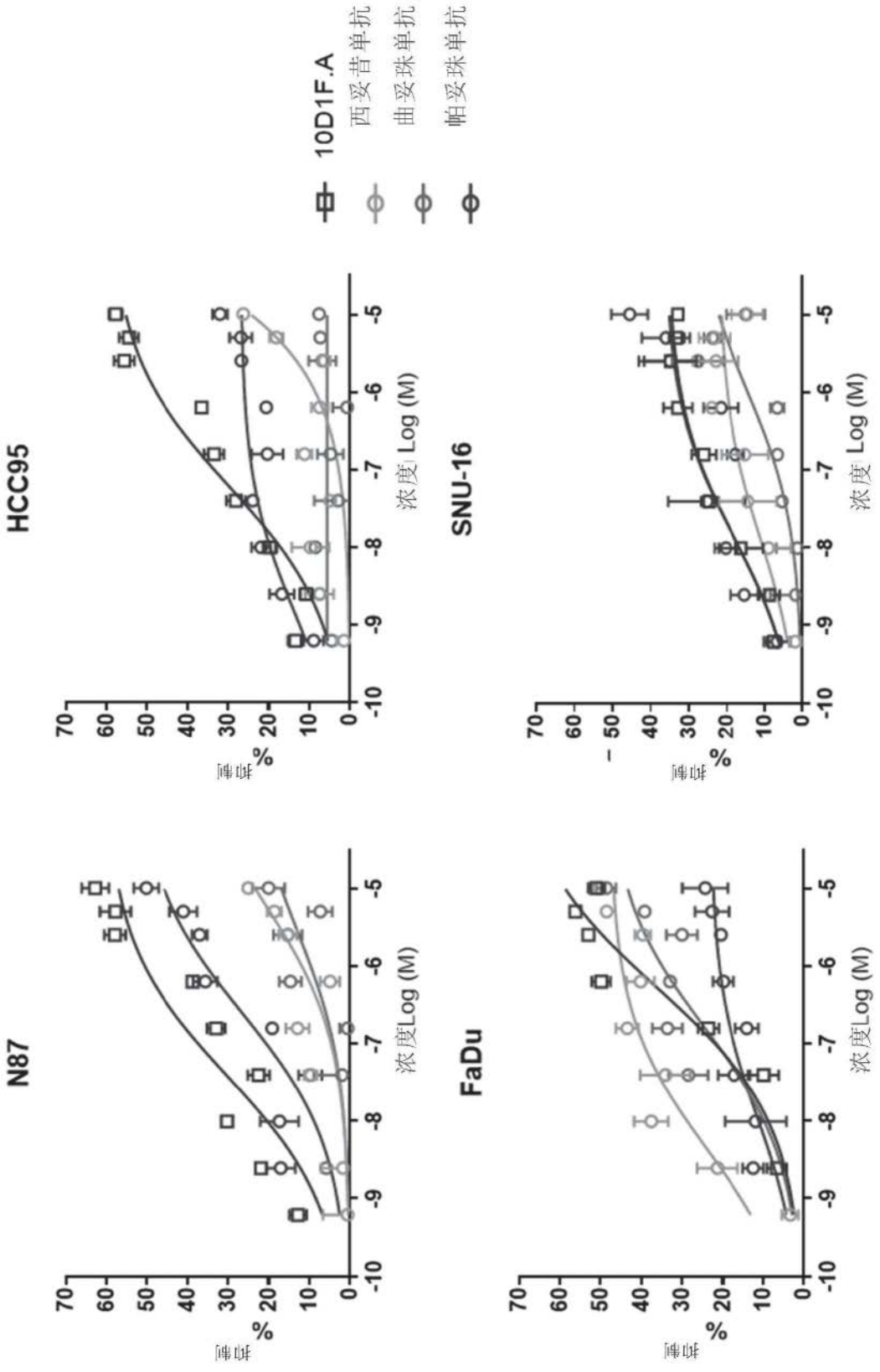

10D1F.A
西妥昔单抗
曲妥珠单抗
帕妥珠单抗
HCC95
SNU-16
N87
FaDu
抑制 %
浓度 Log (M)
浓度Log (M)

图59C

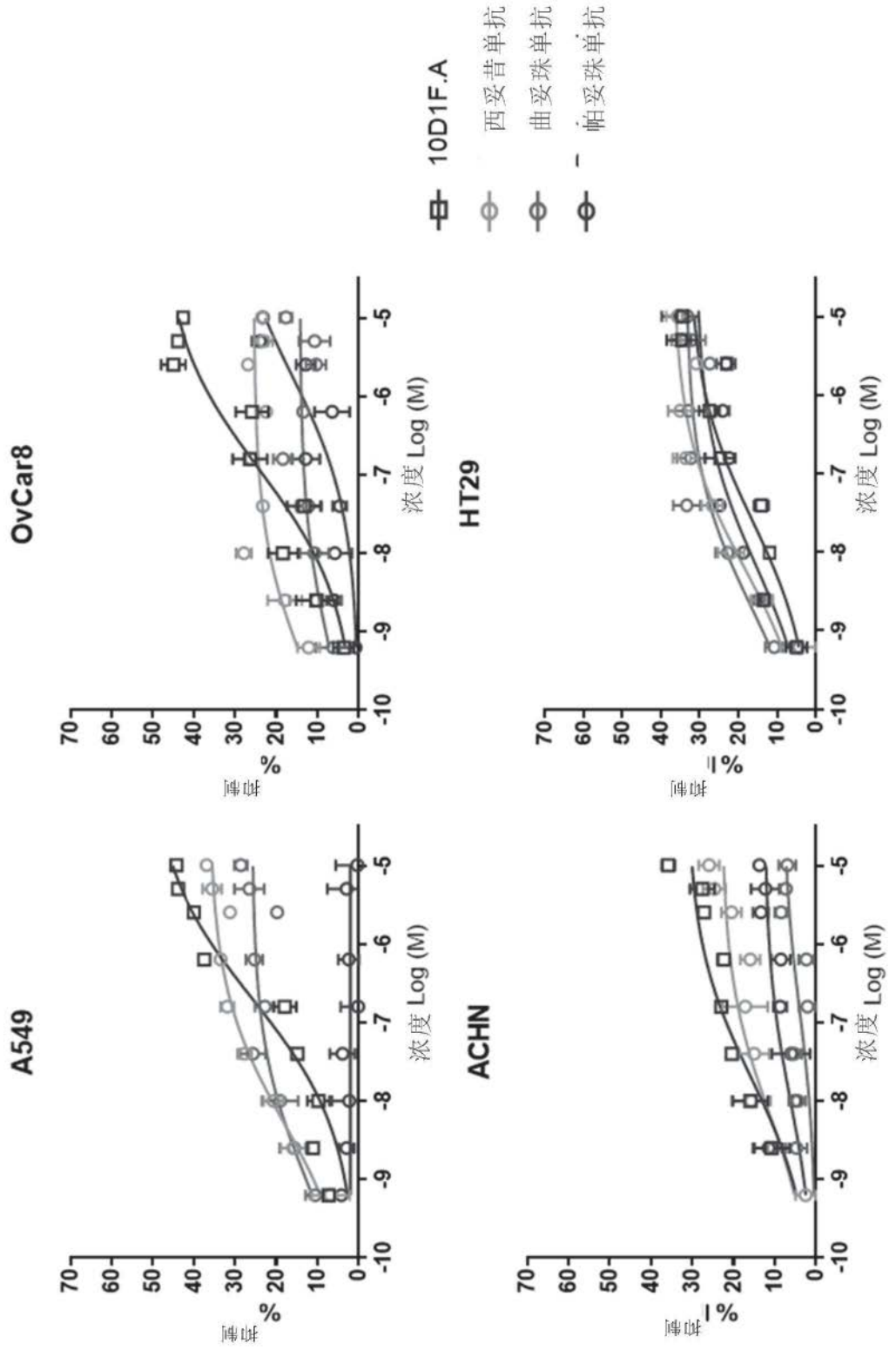

10D1F.A
西妥昔单抗
曲妥珠单抗
帕妥珠单抗
OvCar8
HT29
A549
ACHN
抑制 %
浓度 Log (M)
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-9
-8
-7
-6
-5

图59D

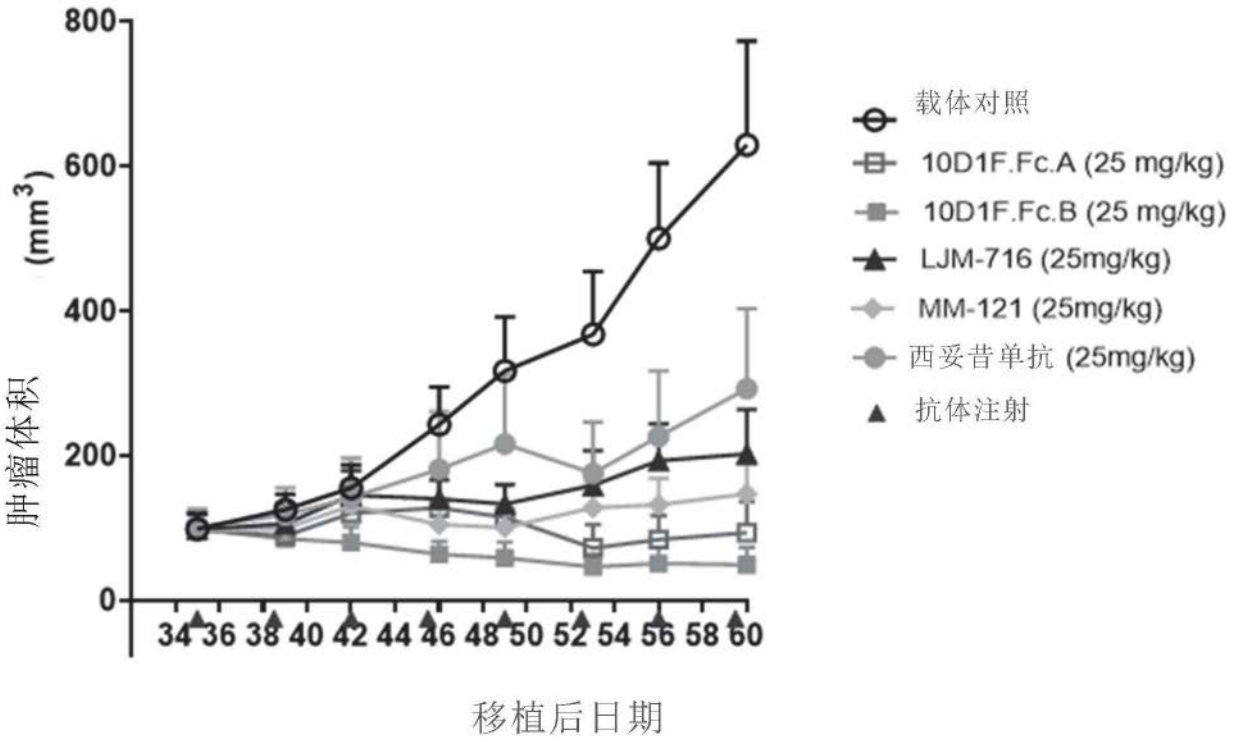

800
600
400
200
0
肿瘤体积 (mm3)
34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
移植后日期
载体对照
10D1F.Fc.A (25 mg/kg)
10D1F.Fc.B (25 mg/kg)
LJM-716 (25mg/kg)
MM-121 (25mg/kg)
西妥昔单抗 (25mg/kg)
抗体注射

图60

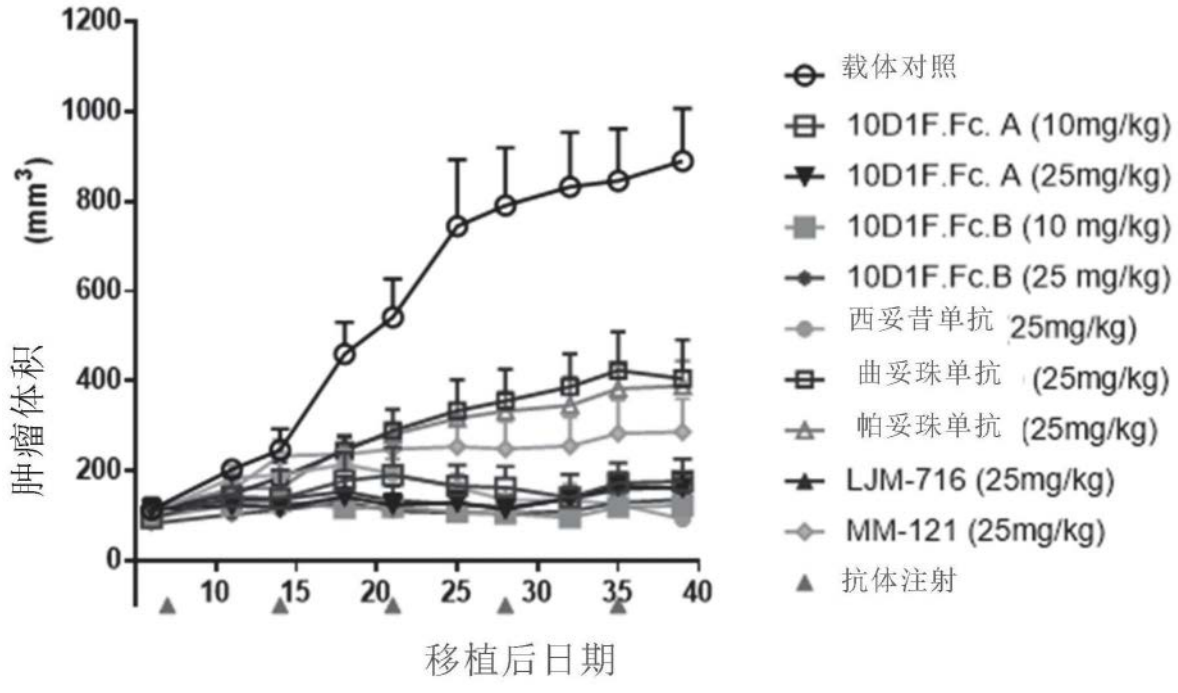

1200
1000
800
600
400
200
0
肿瘤体积 (mm3)
10 15 20 25 30 35 40
移植后日期
载体对照
10D1F.Fc. A (10mg/kg)
10D1F.Fc. A (25mg/kg)
10D1F.Fc.B (10 mg/kg)
10D1F.Fc.B (25 mg/kg)
西妥昔单抗 (25mg/kg)
曲妥珠单抗 (25mg/kg)
帕妥珠单抗 (25mg/kg)
LJM-716 (25mg/kg)
MM-121 (25mg/kg)
抗体注射

图61

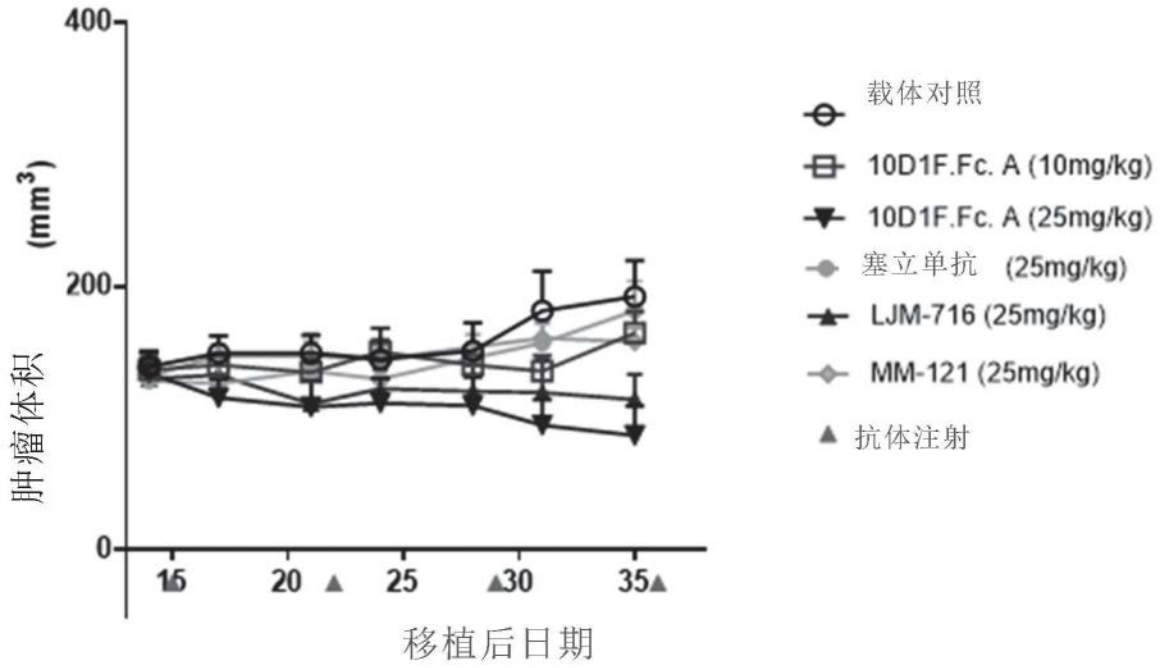

400
200
0
肿瘤体积 (mm3)
15
20
25
30
35
移植后日期
载体对照
10D1F.Fc. A (10mg/kg)
10D1F.Fc. A (25mg/kg)
塞立单抗 (25mg/kg)
LJM-716 (25mg/kg)
MM-121 (25mg/kg)
抗体注射

图62

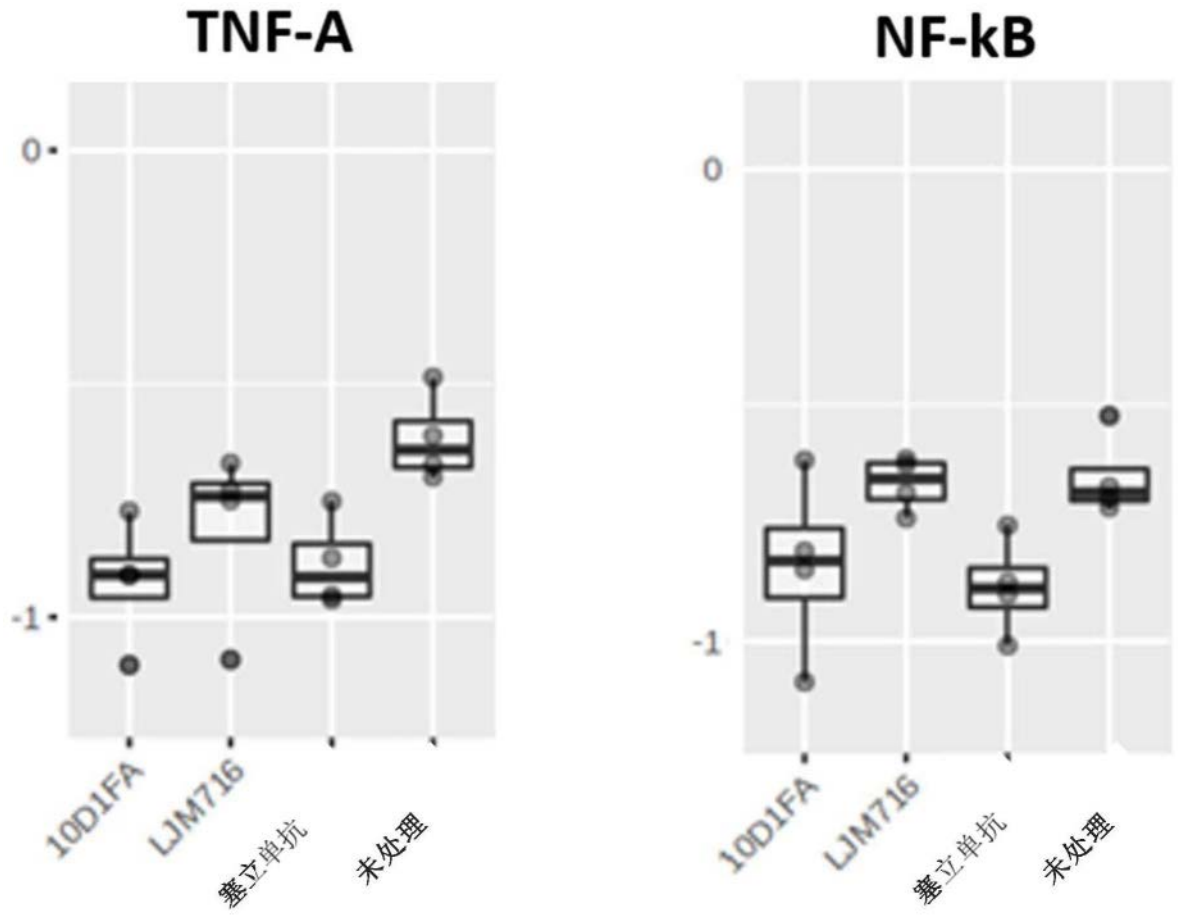

TNF-A
0
-1
10D1FA
LJM716
塞立单抗
未处理
NF-kB
0
-1
10D1FA
LJM716
塞立单抗
未处理

图63A

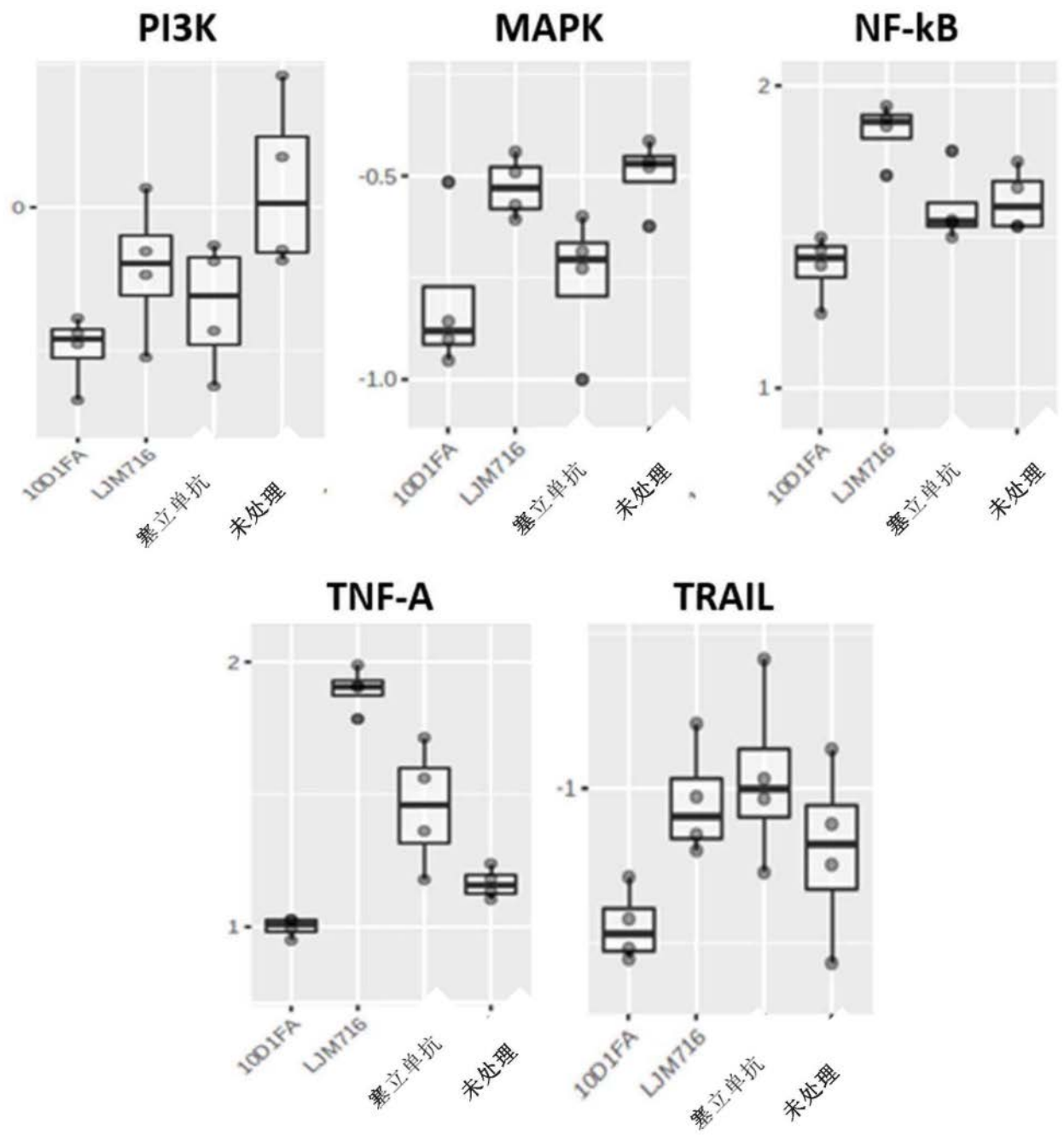


图63B

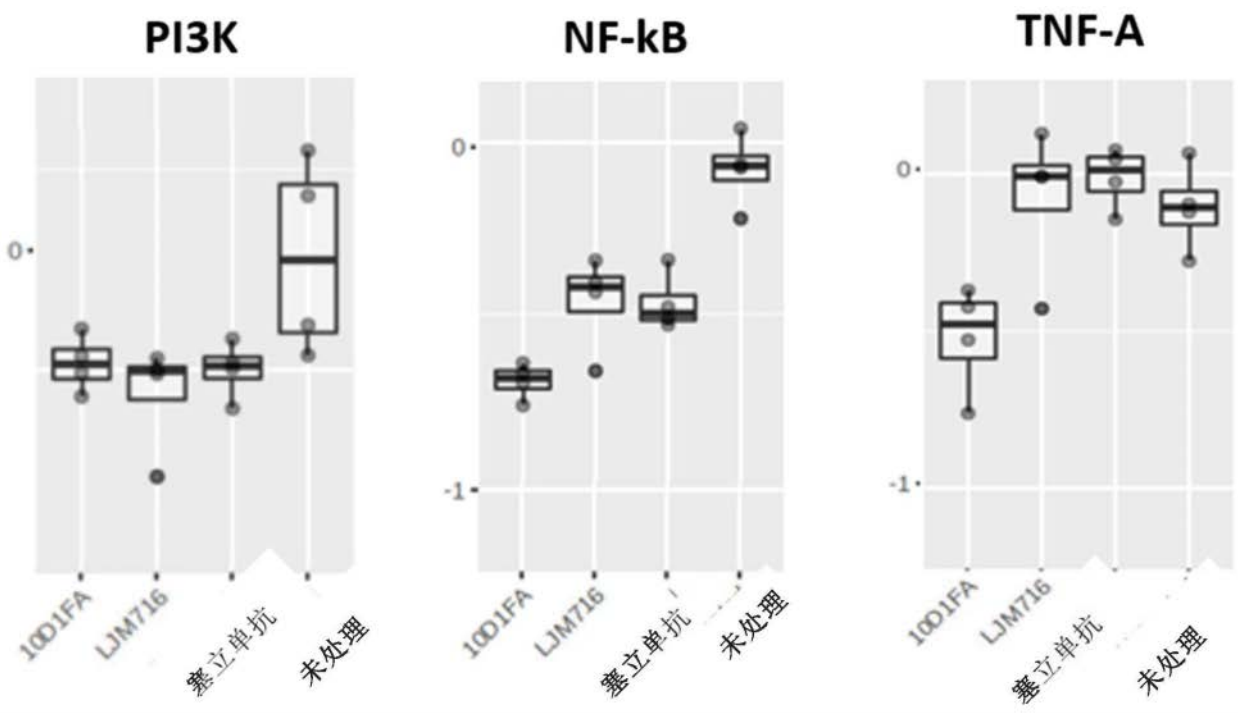

PI3K
NF-kB
TNF-A
0
-1
10D1FA
LJM716
塞立单抗
未处理

图63C

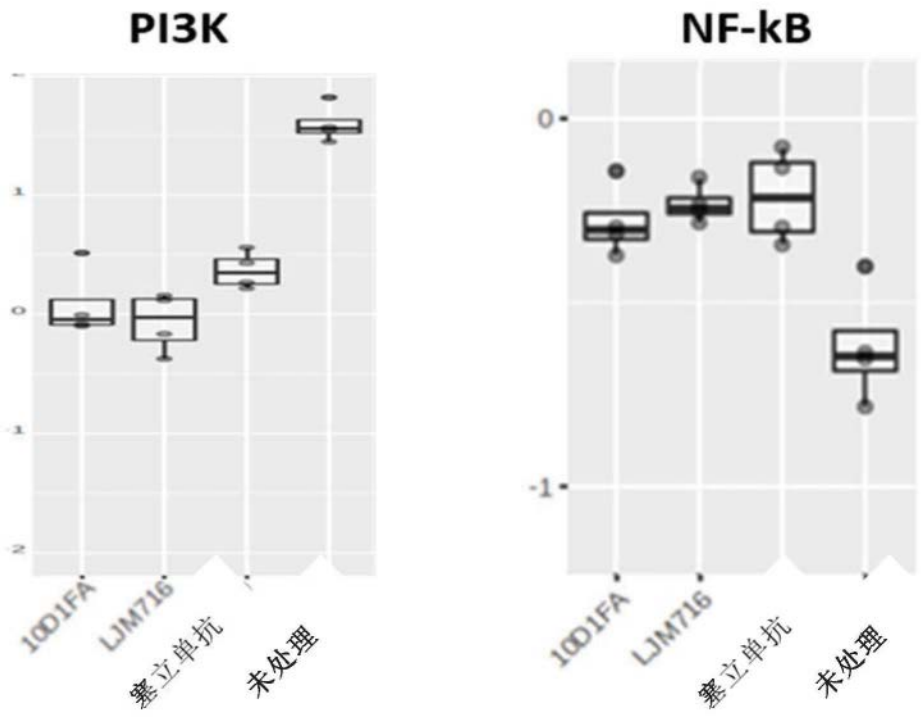
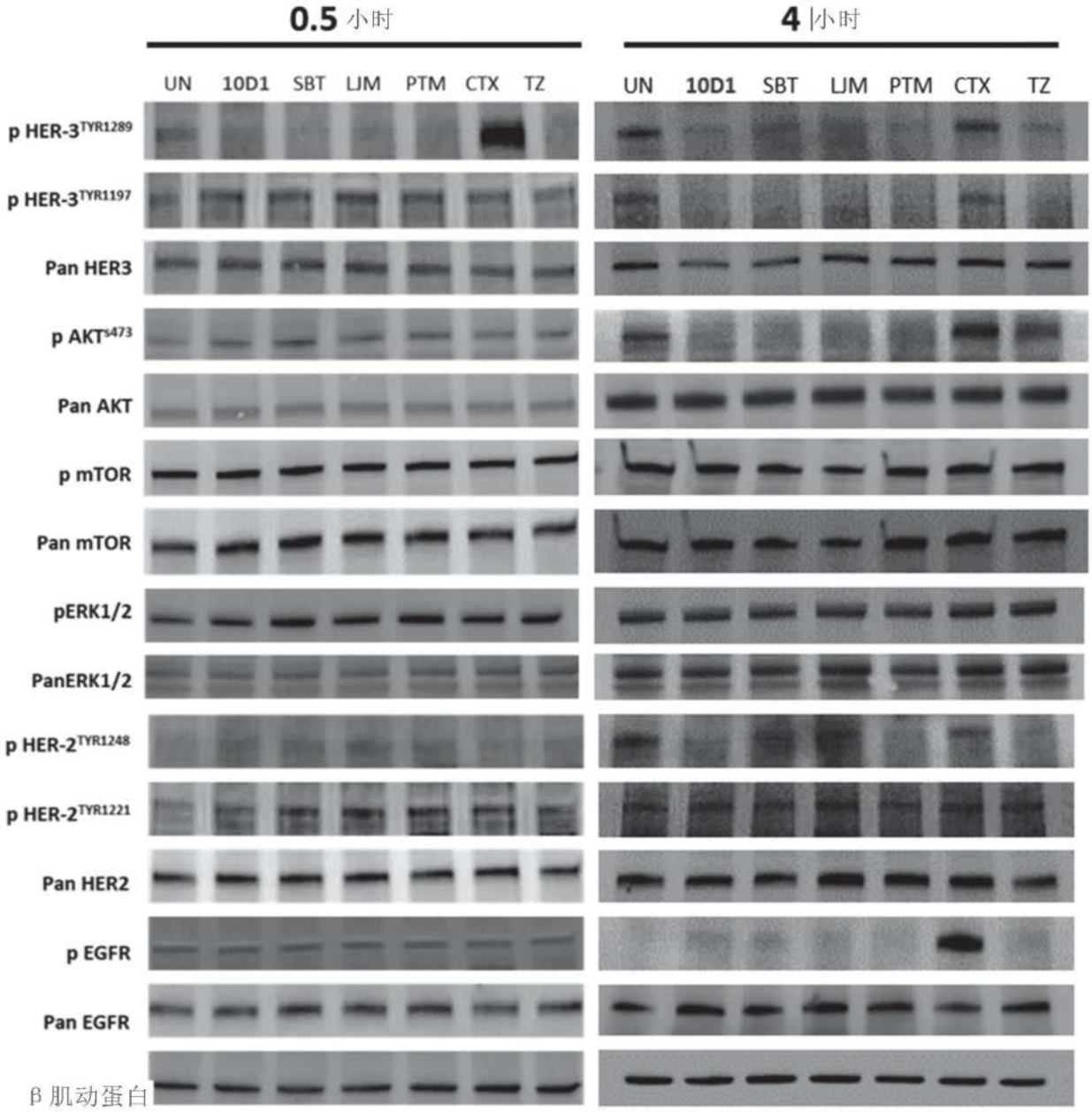
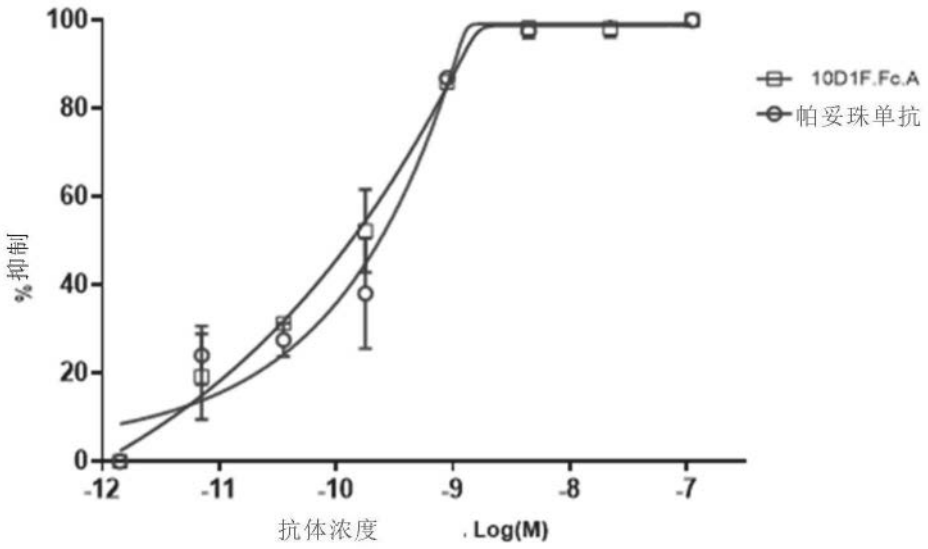

PI3K
NF-kB
0
-1
10D1FA
LJM716
塞立单抗
未处理

图63D



图例：
UN = 未处理；
10D1 = 10D1F.A
SBT = 塞立单抗) (MM-121)
LJM = 埃格曼图姆单抗 LJM-716)
PTM = 帕妥珠单抗
CTX = 西妥昔单抗

图64



	10D1F.FcA	帕妥珠单抗	同种型
IC_{50} (M)	3.715e-011	2.481e-010	NA

图65

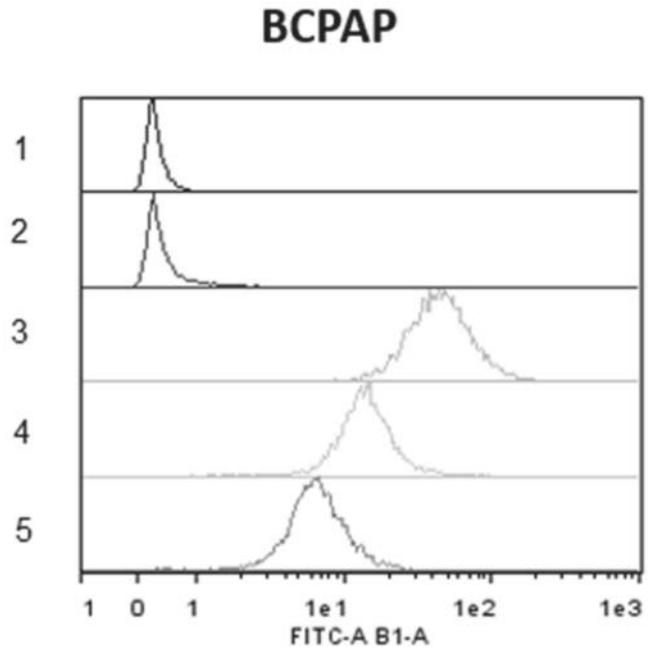


图66A

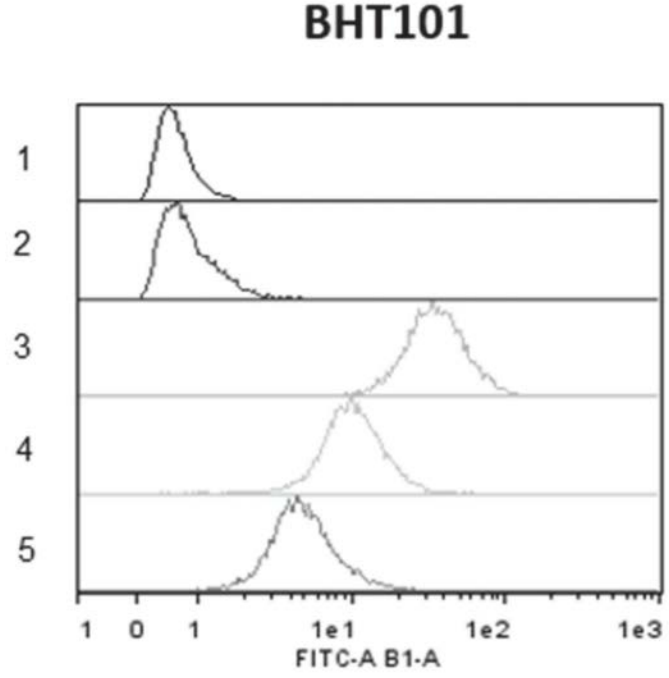

BHT101
1
2
3
4
5
1 0 1
1e1
1e2
1e3
FITC-A B1-A

图66B

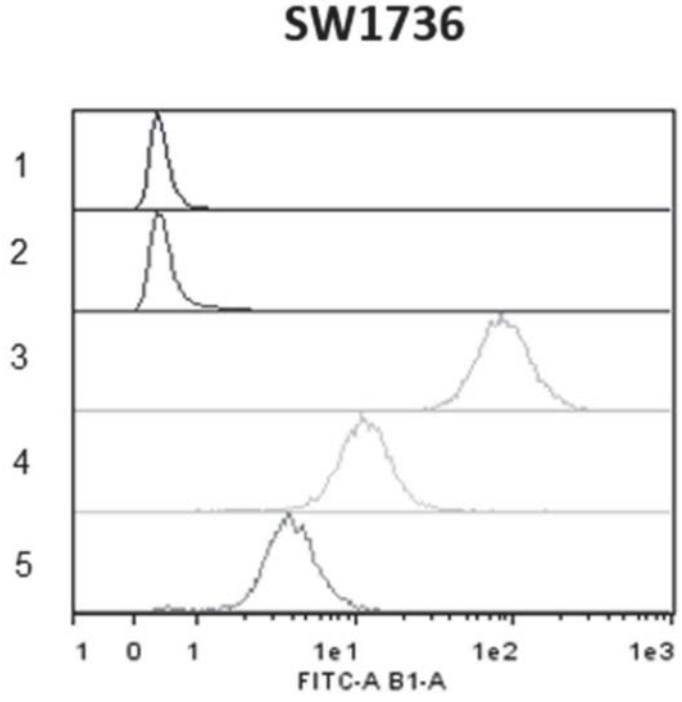

SW1736
1
2
3
4
5
1 0 1
1e1
1e2
1e3
FITC-A B1-A

图66C

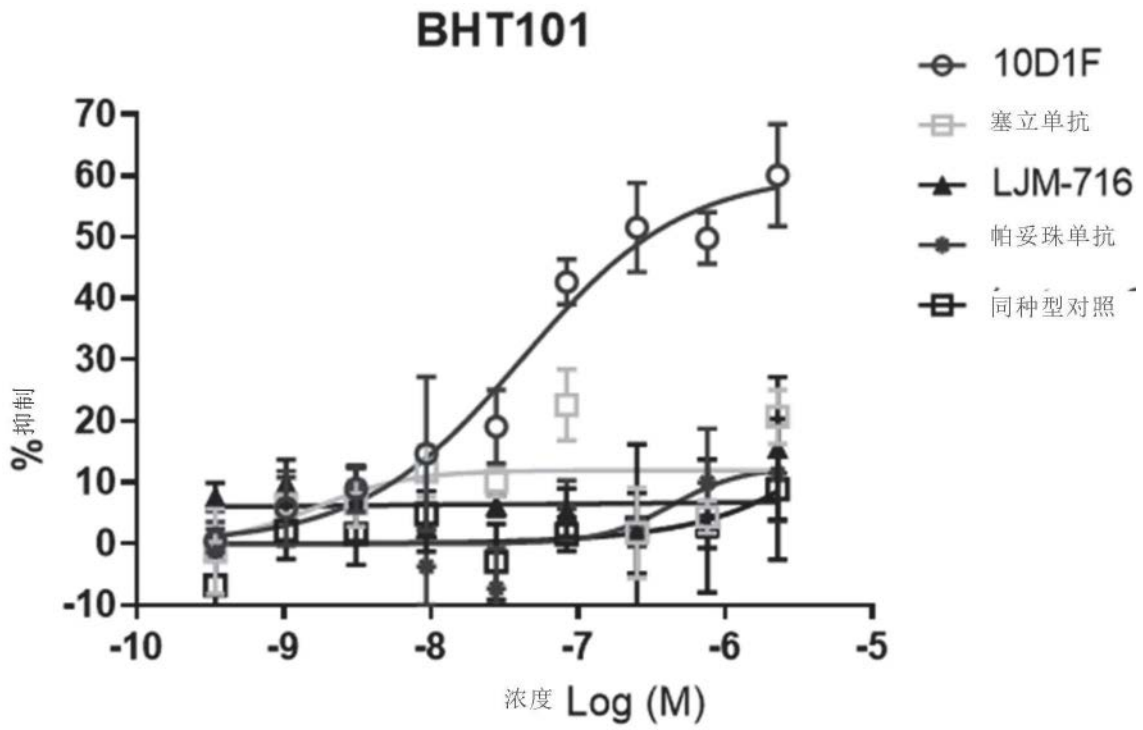

BHT101
10D1F
塞立单抗
LJM-716
帕妥珠单抗
同种型对照
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
% 抑制
-10
-9
-8
-7
-6
-5
浓度 Log (M)

图67A

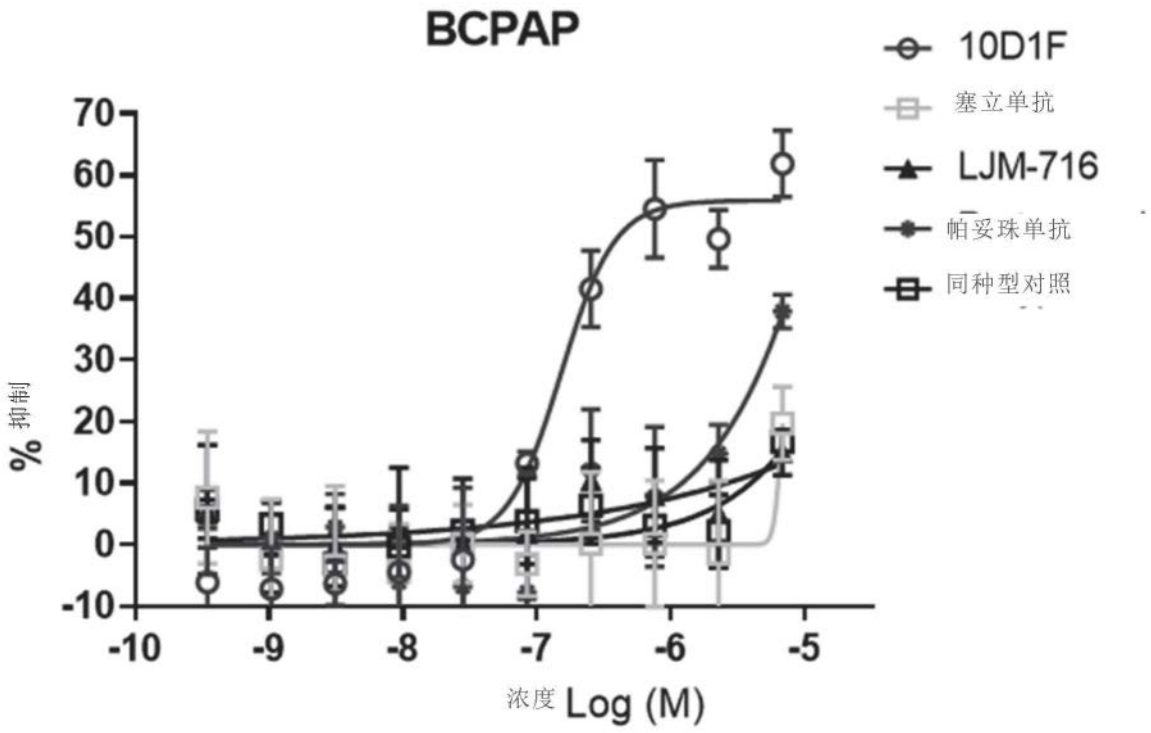

BCPAP
10D1F
塞立单抗
LJM-716
帕妥珠单抗
同种型对照
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
% 抑制
-10
-9
-8
-7
-6
-5
浓度 Log (M)

图67B

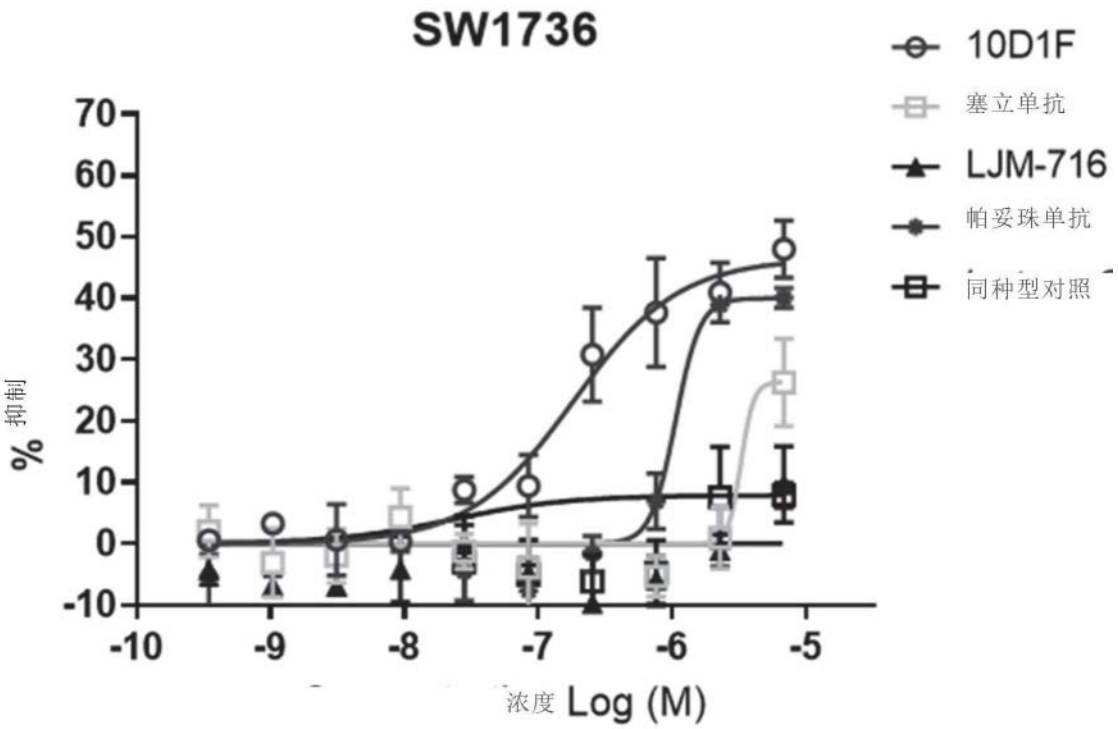

SW1736
10D1F
塞立单抗
LJM-716
帕妥珠单抗
同种型对照
% 抑制
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-10
-9
-8
-7
-6
-5
浓度 Log (M)

图67C

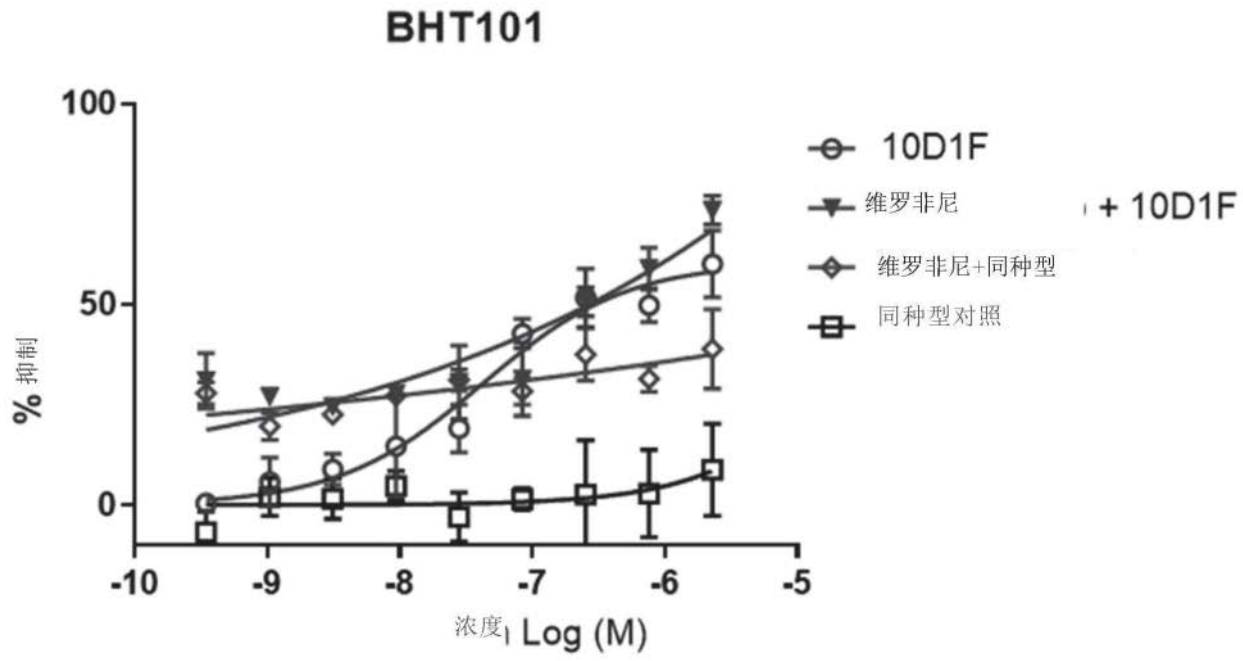

BHT101
10D1F
维罗非尼
维罗非尼+同种型
同种型对照
+ 10D1F
% 抑制
100
50
0
-10
-9
-8
-7
-6
-5
浓度 Log (M)

图68A

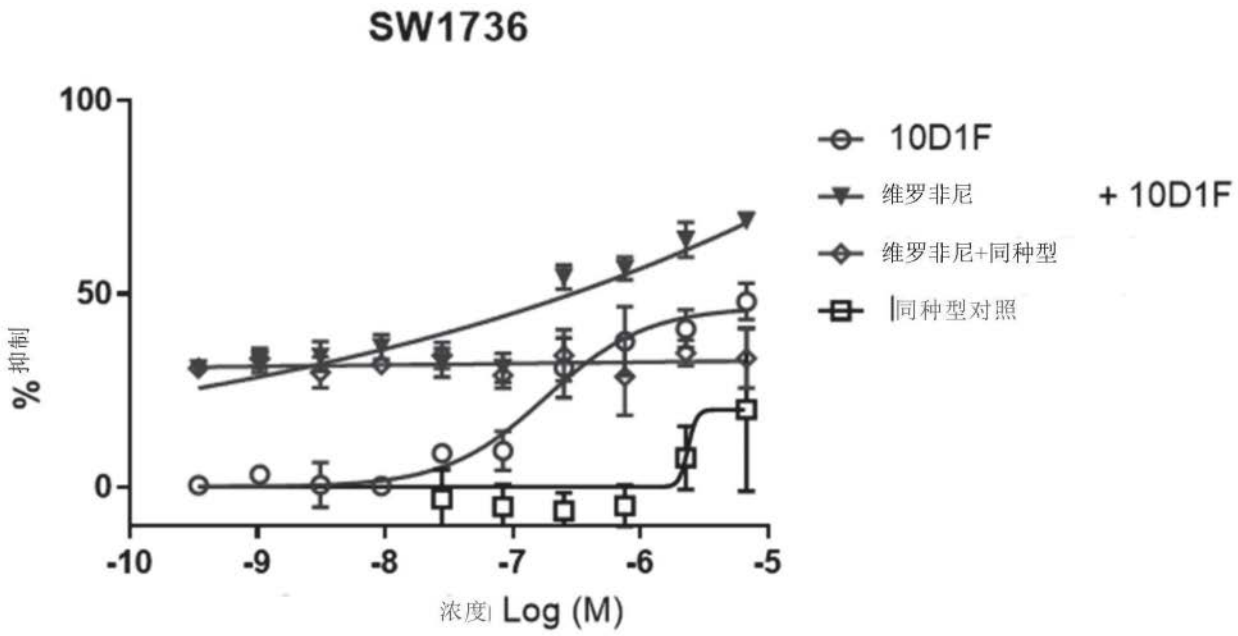

SW1736
100
50
0
% 抑制
-10
-9
-8
-7
-6
-5
浓度 Log (M)
10D1F
维罗非尼 + 10D1F
维罗非尼+同种型
同种型对照

图68B

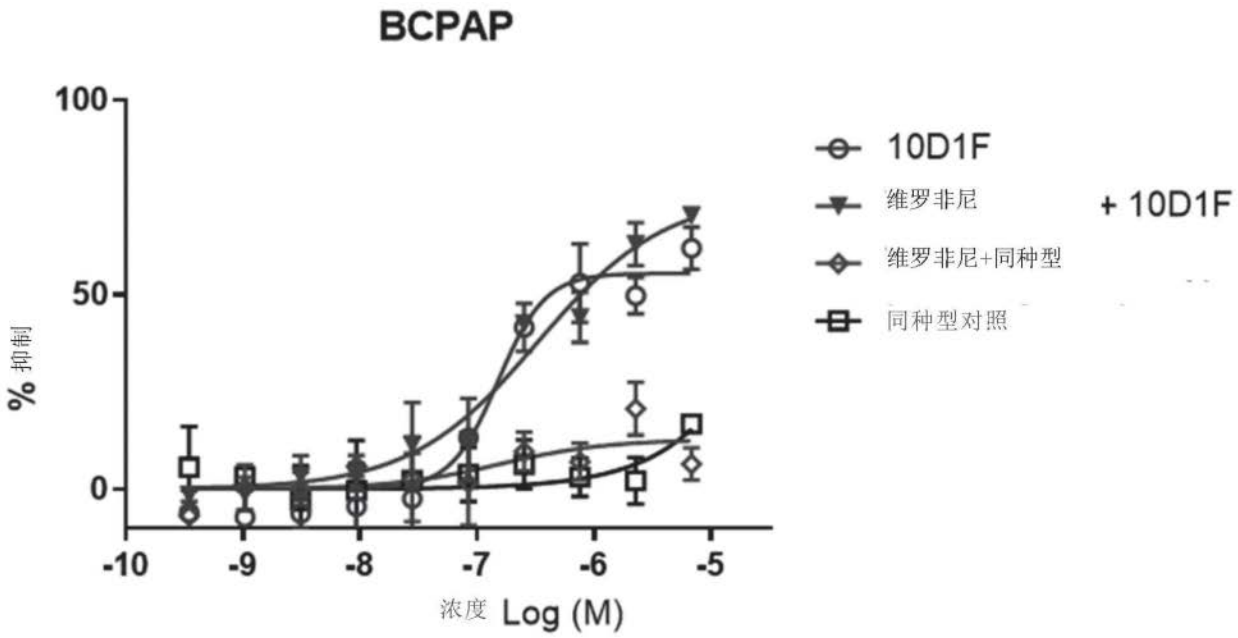

BCPAP
100
50
0
% 抑制
-10
-9
-8
-7
-6
-5
浓度 Log (M)
10D1F
维罗非尼 + 10D1F
维罗非尼+同种型
同种型对照

图68C

处理组	剂量	血红细胞						
		RBC 计数 (10^9/L)	血红蛋白 (g/dl)	血细胞比容 (%)	贫血参数 MCV (fml)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	血小板计数 (10^9/L)
载体	0	10.59	17.075	52.9275	50	16.125	32.25	490.5
10D1F	10 mg/kg	10.74	17.23	55.97	52.00	16.07	30.87	574.00
	25 mg/kg	10.55	16.97	53.37	50.33	16.10	31.87	555.00
	100 mg/kg	10.16	15.90	51.20	50.33	15.63	31.10	378.00
	250 mg/kg	10.32	16.97	52.13	50.33	16.43	32.53	501.67

图69A

处理组	剂量	白血细胞			
		WBC 计数（10^9/L）	淋巴细胞计数（10^9/L）	单核细胞计数（10^9/L）	中性粒细胞计数（10^9/L）
载体	0	7.43	5.58	0.30	1.55
10D1F	10 mg/kg	9.30	7.06	0.14	2.10
	25 mg/kg	8.00	5.94	0.31	1.74
	100 mg/kg	6.92	5.19	0.41	1.31
	250 mg/kg	3.92	2.88	0.29	0.75

图69B

处理组	剂量	生物化学			
		肝 (U/L)		肾脏 (mg/dL)	
		ALT	ALP	CREA	BUN
载体	0	25.00	104.50	0.25	13.00
10D1F	10 mg/kg	22.67	109.33	0.30	11.33
	25 mg/kg	48.67	121.00	0.23	12.33
	100 mg/kg	27.00	101.33	0.23	11.00
	250 mg/kg	53.00	101.33	0.27	16.33

处理组	剂量	生物化学					
		胰腺		电解质			
		GLU (mg/dL)	AMY (U/L)	NA (meq/L)	K (meq/L)	P (mg/dL)	CA (mg/dL)
载体	0	128.75	959.75	144.75	7.35	6.83	10.35
10D1F	10 mg/kg	91.00	904.67	143.00	8.07	6.67	10.30
	25 mg/kg	109.67	938.00	144.33	7.30	6.50	10.77
	100 mg/kg	119.00	862.00	148.33	7.47	5.53	10.57
	250 mg/kg	139.00	1407.67	146.67	7.83	5.33	10.30

图69C

处理组	时间（h）	血红细胞						
		RBC 计数 (10^9/L)	血红蛋白 (g/dl)	血细胞比容 (%)	贫血参数			血小板计数 (10^9/L)
					MCV (fml)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	
载体	0	5.30	13.21	54.84	59.33	17.20	28.63	398.0
	6	4.55	8.97	51.38	60.67	16.77	29.90	362.0
	24	5.84	13.59	39.51	56.67	18.03	30.77	411.3
	96	7.76	10.87	52.41	60.67	17.60	30.23	488.7
	168	5.81	11.49	42.31	59.67	17.27	29.90	573.7
	336	7.51	16.41	49.23	60.67	16.83	29.03	685.0
10D1F	0	12.13	13.05	66.59	55.50	17.10	26.20	339.5
	6	11.96	12.95	66.88	57.00	17.35	25.90	392.0
	24	8.05	15.20	49.68	62.00	18.90	30.60	248.5
	96	8.07	15.65	49.34	61.00	19.40	31.80	337.5
	168	6.25	12.40	40.99	65.50	19.80	30.20	577.0
	336	7.35	13.60	47.13	64.00	18.25	28.40	440.0

图70A

处理组	时间（h）	白血细胞 WBC 计数（10^9/L）	淋巴细胞计数（10^9/L）	单核细胞计数（10^9/L）	中性粒细胞计数（10^9/L）
载体	0	13.22	10.12	1.43	3.08
	6	8.09	9.01	1.20	2.57
	24	9.82	9.08	0.89	2.08
	96	7.61	7.59	0.97	1.97
	168	11.02	9.23	1.24	2.05
	336	9.67	6.14	0.64	2.06
10D1F	0	10.61	2.87	0.27	2.47
	6	13.40	5.57	0.99	1.84
	24	10.70	7.55	0.84	2.32
	96	10.24	8.04	0.71	1.49
	168	4.68	3.45	0.18	1.05
	336	11.04	9.02	0.62	1.40

图70B

处理组	时间（h）	生物化学 肝 (U/L) ALT	肝 (U/L) ALP	肾脏 (mg/dL) CREA	肾脏 (mg/dL) BUN
载体	0	4.80	6.77	0.40	10.00
	6	5.03	6.37	0.37	12.00
	24	3.87	6.57	0.40	12.33
	96	3.93	6.63	0.40	12.00
	168	4.70	6.90	0.40	10.67
	336	4.97	6.53	0.33	13.33
10D1F	0	5.05	5.55	0.30	13.50
	6	4.40	5.95	0.35	12.50
	24	4.30	7.40	0.40	12.50
	96	4.70	7.00	0.40	12.00
	168	5.00	6.50	0.55	13.50
	336	4.45	6.15	0.30	7.00

处理组	时间（h）	生物化学					
		胰腺		电解质			
		GLU (mg/dL)	AMY (U/L)	NA (meq/L)	K (meq/L)	P (mg/dL)	CA (mg/dL)
载体	0	119.3	514.3	138.3	6.87	6.87	11.50
	6	141.0	537.3	142.7	5.73	5.00	11.50
	24	130.3	594.3	139.7	5.37	7.43	11.53
	96	117.0	503.3	141.3	5.90	7.17	11.60
	168	122.7	562.7	144.0	7.10	6.93	11.30
	336	135.7	643.0	139.7	6.27	7.80	11.17
10D1F	0	125.0	465.5	141.0	6.30	6.70	10.75
	6	123.5	521.0	143.5	6.00	7.25	11.05
	24	131.0	646.5	140.5	7.05	7.85	11.75
	96	111.0	632.5	140.0	6.85	8.05	11.85
	168	146.0	574.0	137.0	5.30	7.05	11.20
	336	100.5	821.5	139.0	5.35	7.30	11.45

图70C

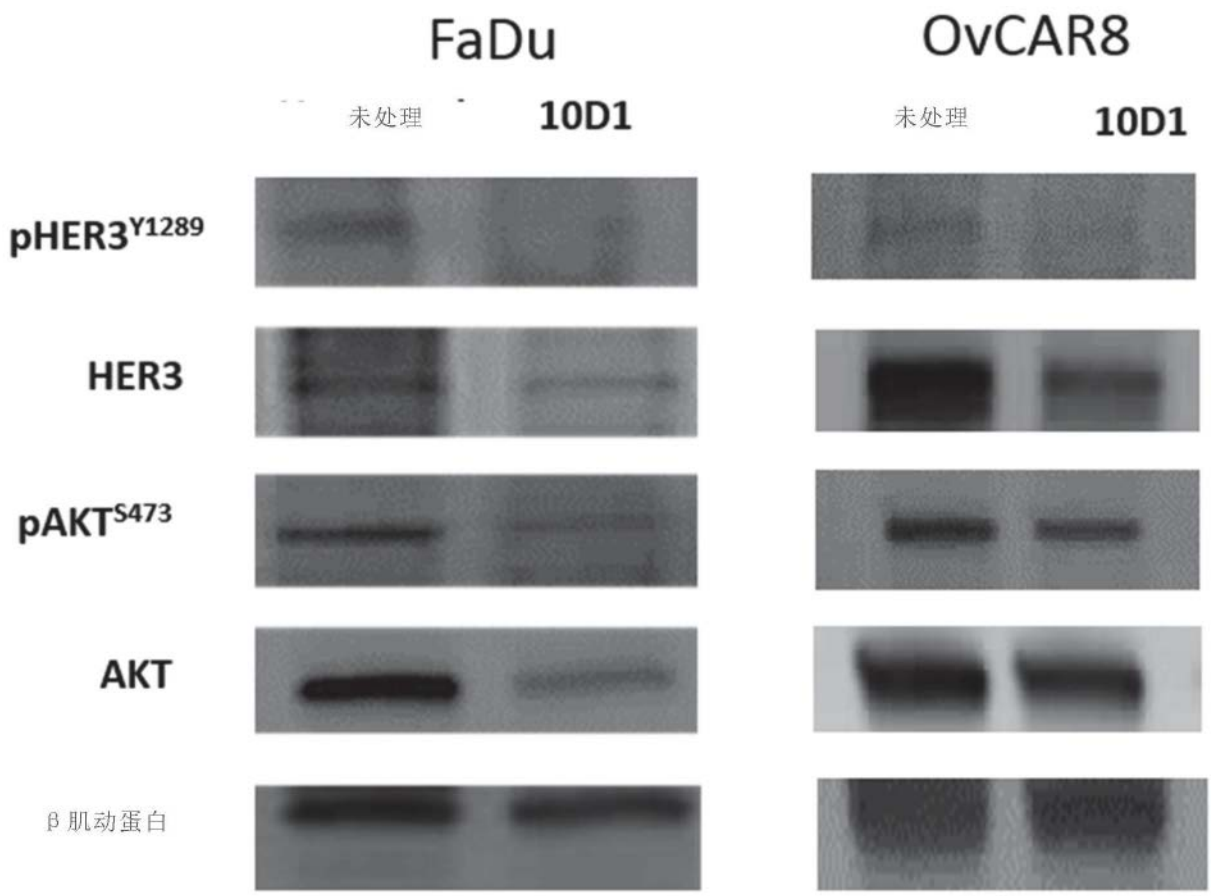


图71

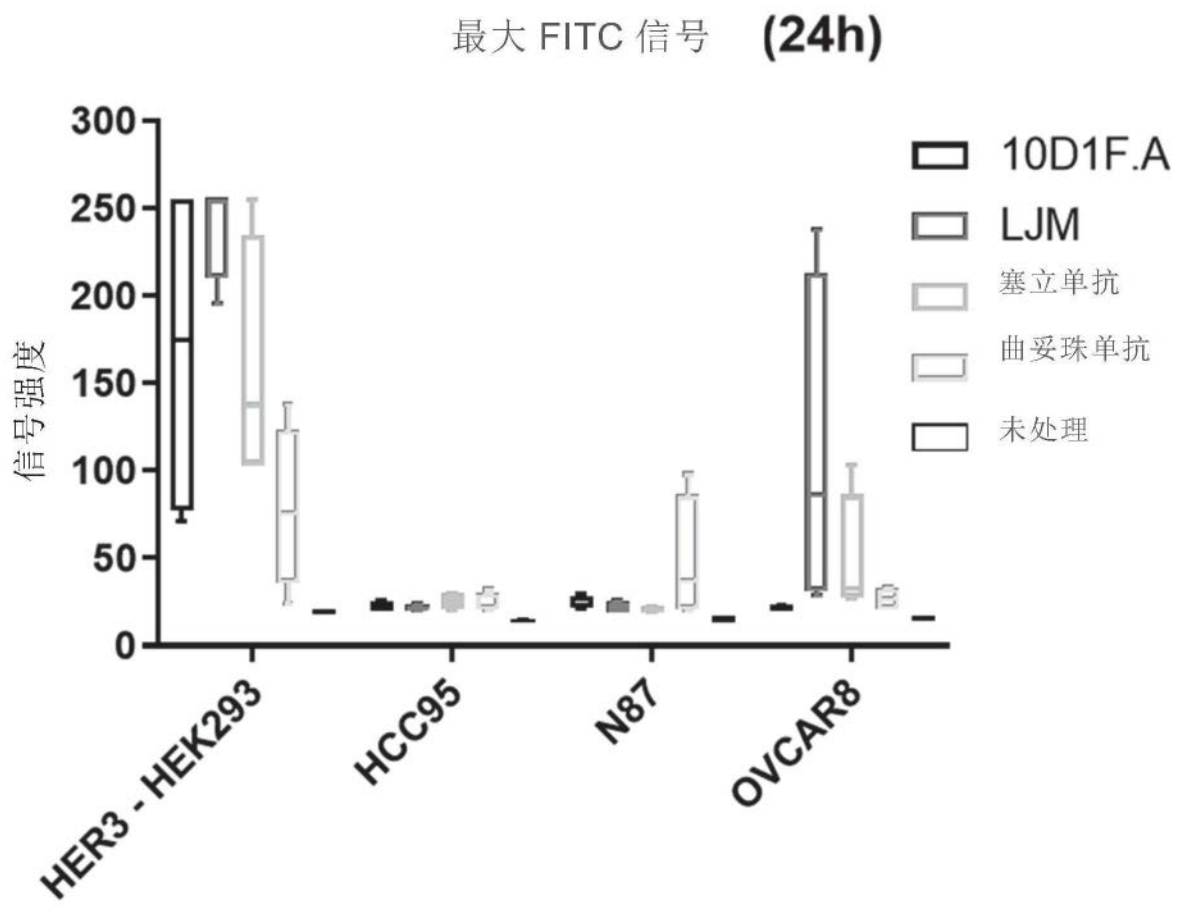

最大 FITC 信号 (24h)
300
250
200
150
100
50
0
信号强度
10D1F.A
LJM
塞立单抗
曲妥珠单抗
未处理
HER3 - HEK293
HCC95
N87
OVCAR8

图72

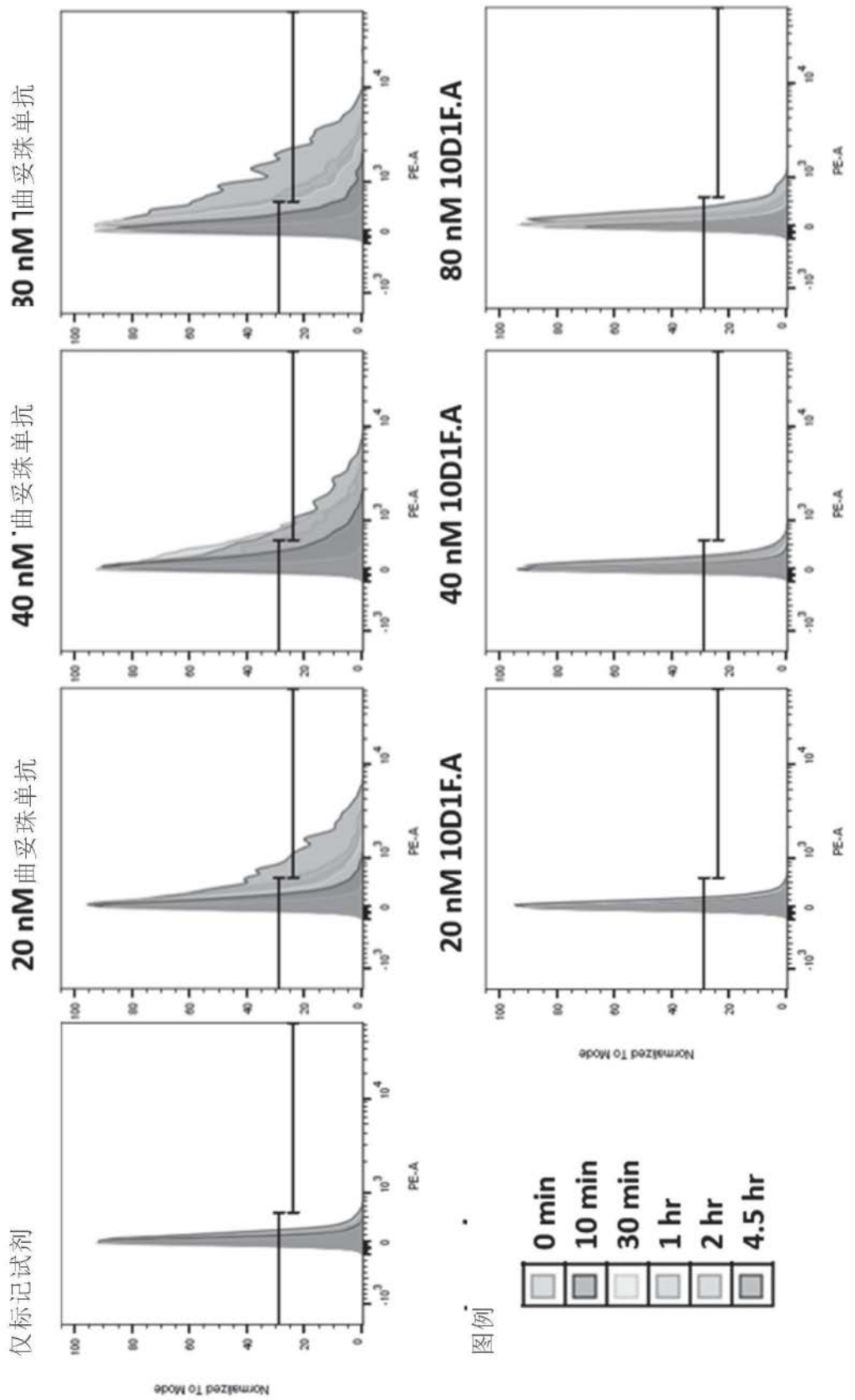

仅标记试剂
20 nM曲妥珠单抗
40 nM曲妥珠单抗
80 nM曲妥珠单抗
20 nM 10D1F.A
40 nM 10D1F.A
80 nM 10D1F.A
Normalized To Mode
PE-A
图例
0 min
10 min
30 min
1 hr
2 hr
4.5 hr

图73A

MFI

	0 min	10 min	30 min	1 hr	2 hrs	4.5 hrs
80 nM 10D1F.A	110	108	129	148	184	279
40 nM 10D1F.A	104	114	129	145	178	204
20 nM 10D1F.A	105	110	117	119	127	156
80 nM 曲妥珠单抗	133	270	393	435	528	802
40 nM 曲妥珠单抗	124	298	294	495	465	614
20 nM 曲妥珠单抗	115	194	266	305	354	578
无抗体+120nM 芝诺(Zenon)	102	116	117	128	143	182

PE+细胞百分比

	0 min	10 min	30 min	1 hr	2 hrs	4.5 hrs
80 nM 10D1F.A	0.13 %	0 %	0.26 %	0.50 %	0.97 %	6.43 %
40 nM 10D1F.A	0.14 %	0.21 %	0.37 %	0.38 %	1.01 %	1.72 %
20 nM 10D1F.A	0.093 %	0.094 %	0 %	0.18 %	0.22 %	0.43 %
80 nM 曲妥珠单抗	0.90 %	9.64 %	21.7 %	26.9 %	35.6 %	56.0 %
40 nM 曲妥珠单抗	0.49 %	14.4 %	13.2 %	34.3 %	31.4 %	42.5 %
20 nM 曲妥珠单抗	0.14 %	3.73 %	11.1 %	15.2 %	20.3 %	41.8 %
无抗体+120nM 芝诺(Zenon)	0.039 %	0.086 %	0.35 %	0.18 %	0.26 %	1.06 %

图73B

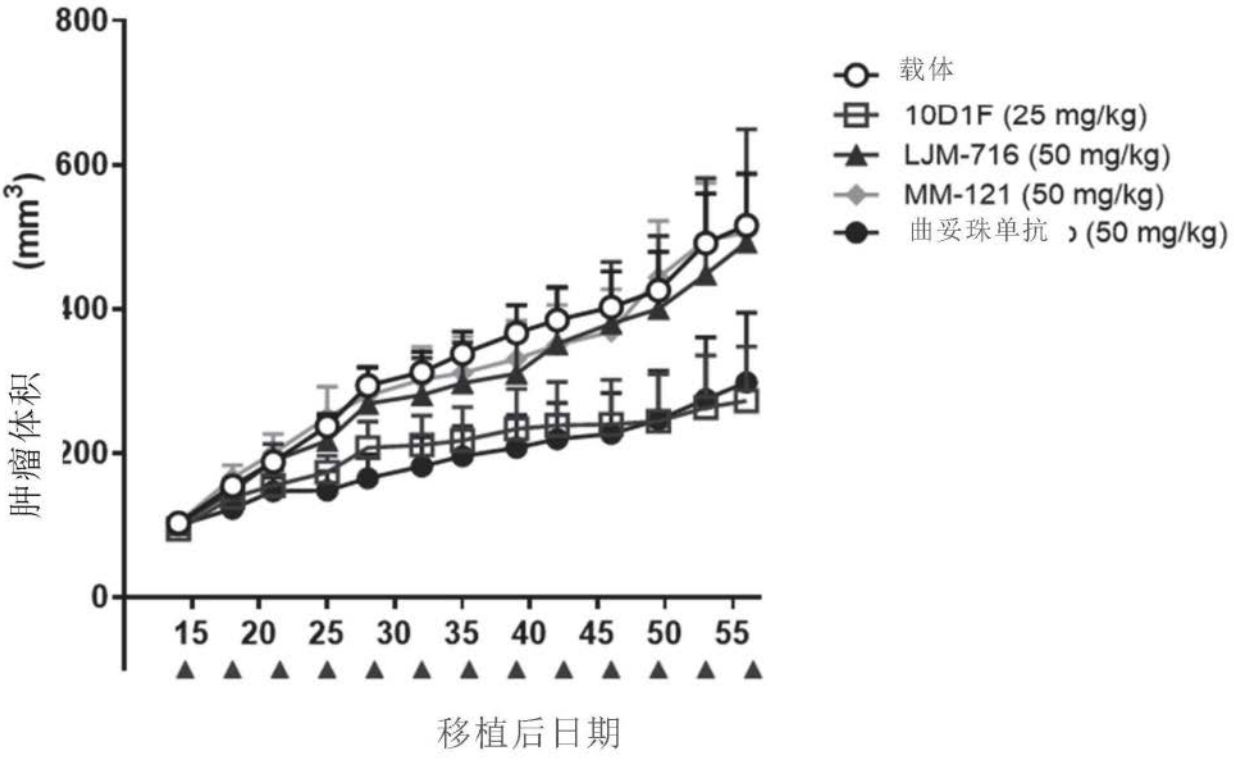

800
600
400
200
0
肿瘤体积 (mm3)
15 20 25 30 35 40 45 50 55
移植后日期
载体
10D1F (25 mg/kg)
LJM-716 (50 mg/kg)
MM-121 (50 mg/kg)
曲妥珠单抗 (50 mg/kg)

图74

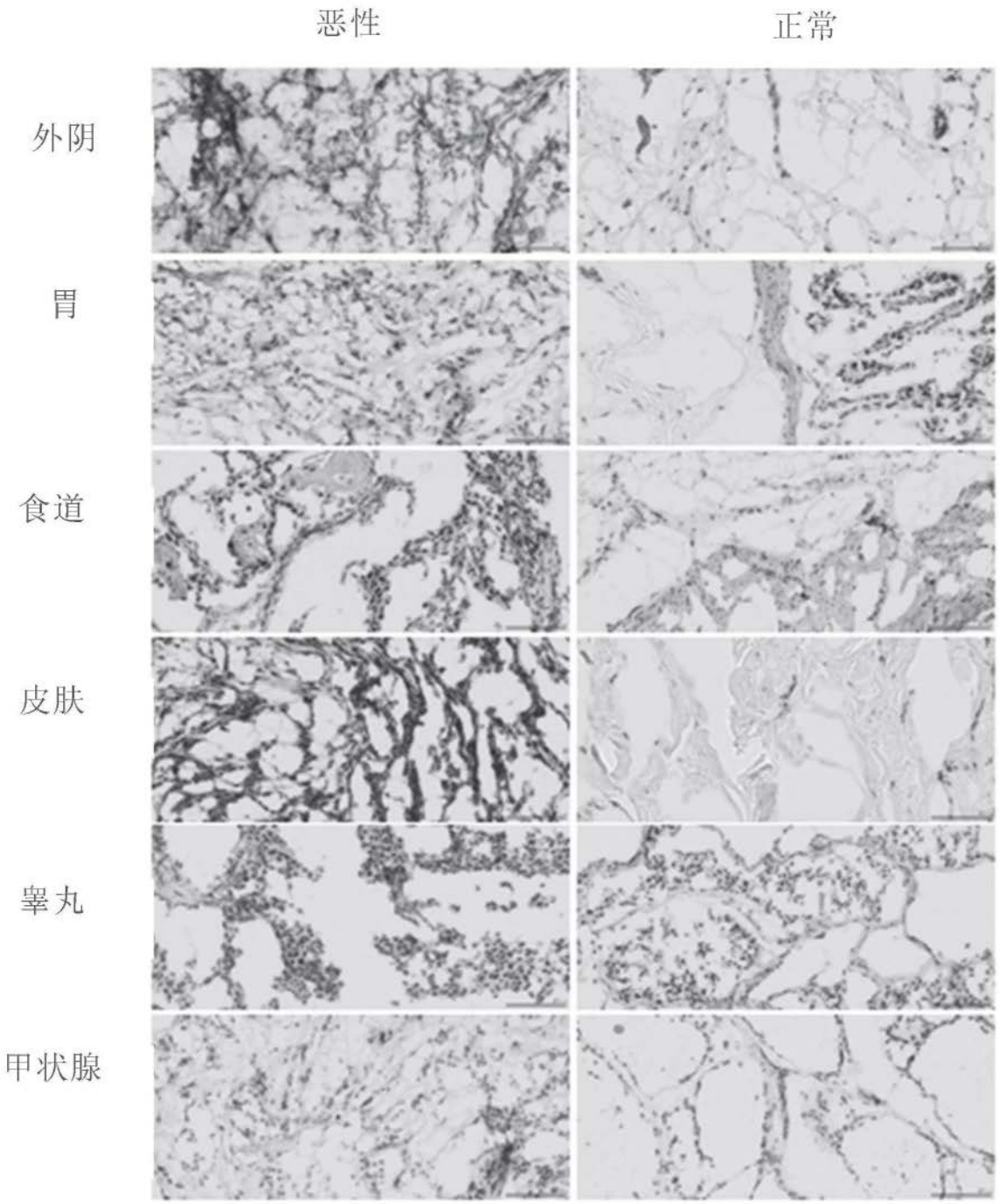


图75A

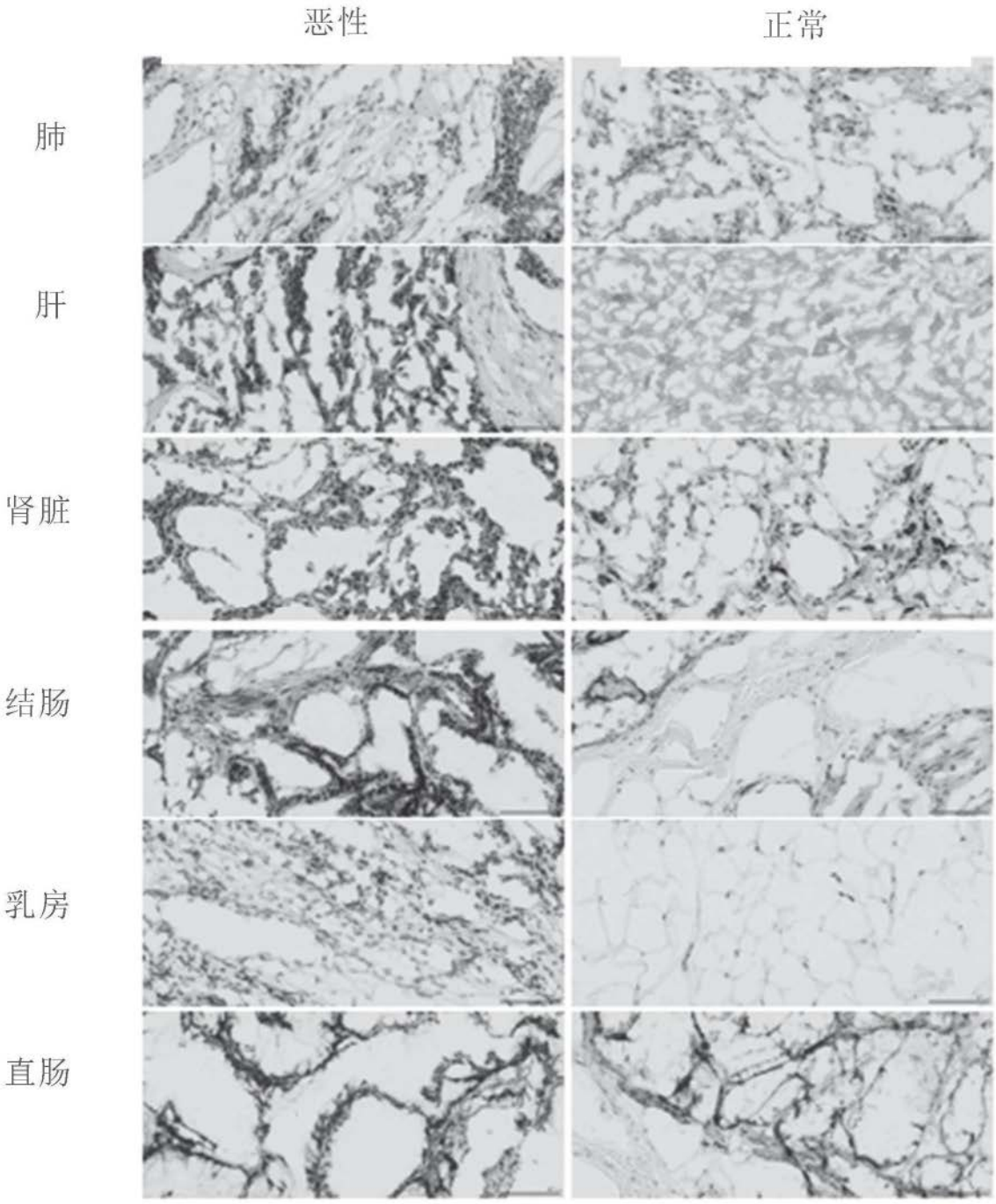


图75B

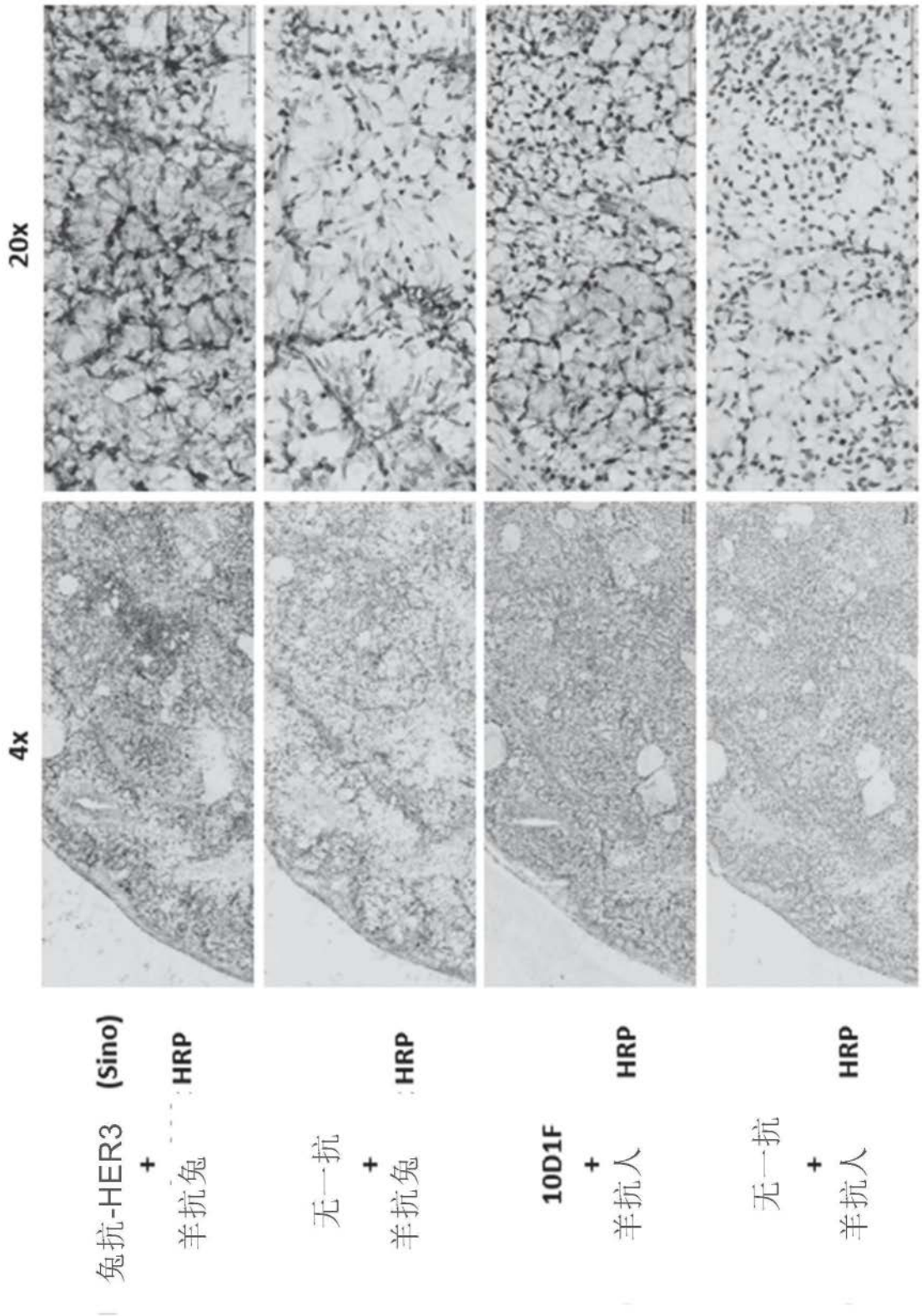

20x
4x
兔抗-HER3 (Sino)
+
羊抗兔 HRP
无一抗
+
羊抗兔 HRP
10D1F
+
羊抗人 HRP
无一抗
+
羊抗人 HRP

图76

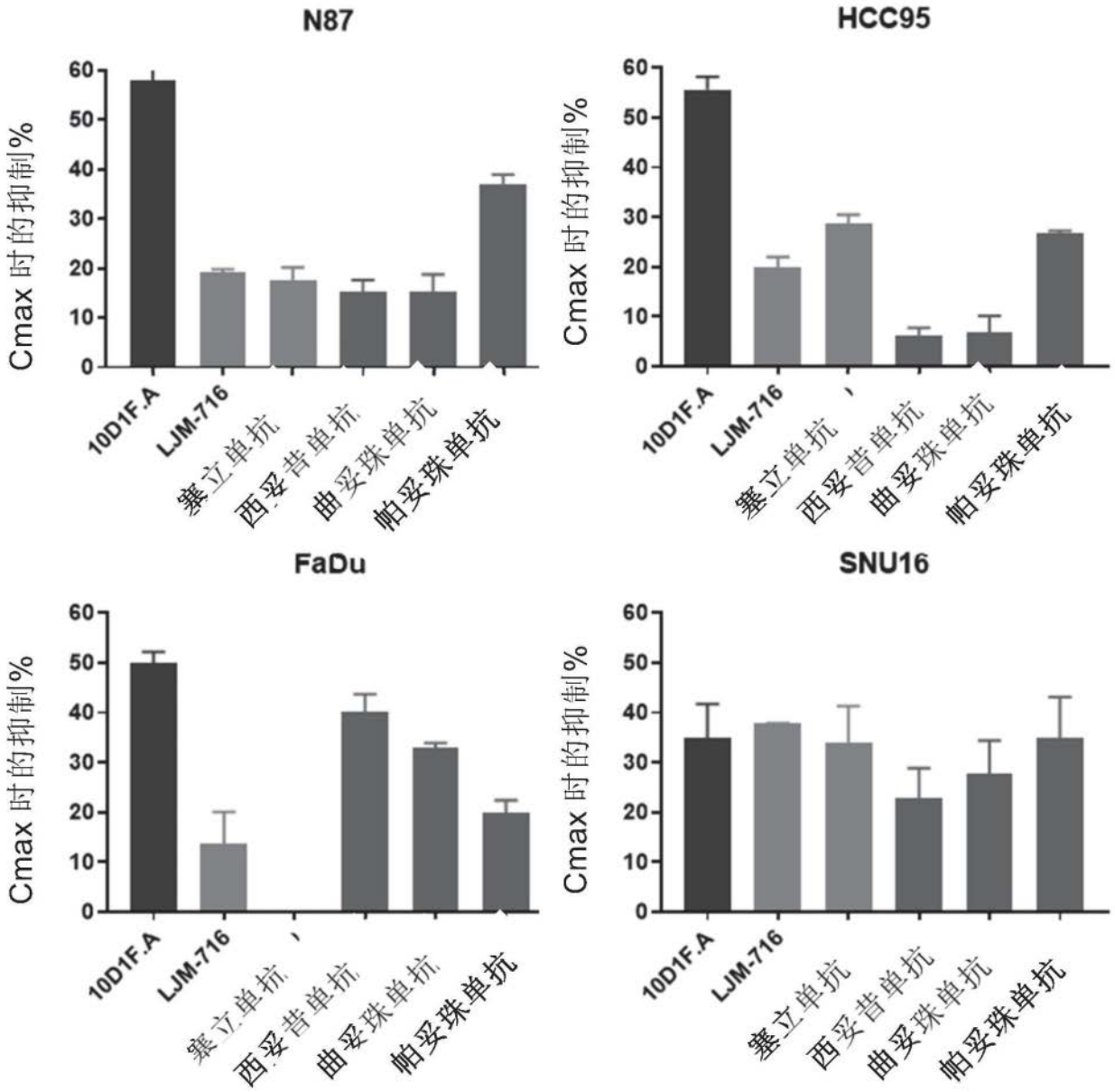

N87
HCC95
FaDu
SNU16
Cmax 时的抑制%
0
10
20
30
40
50
60
10D1F.A
LJM-716
塞立单抗
西妥昔单抗
曲妥珠单抗
帕妥珠单抗

图77A

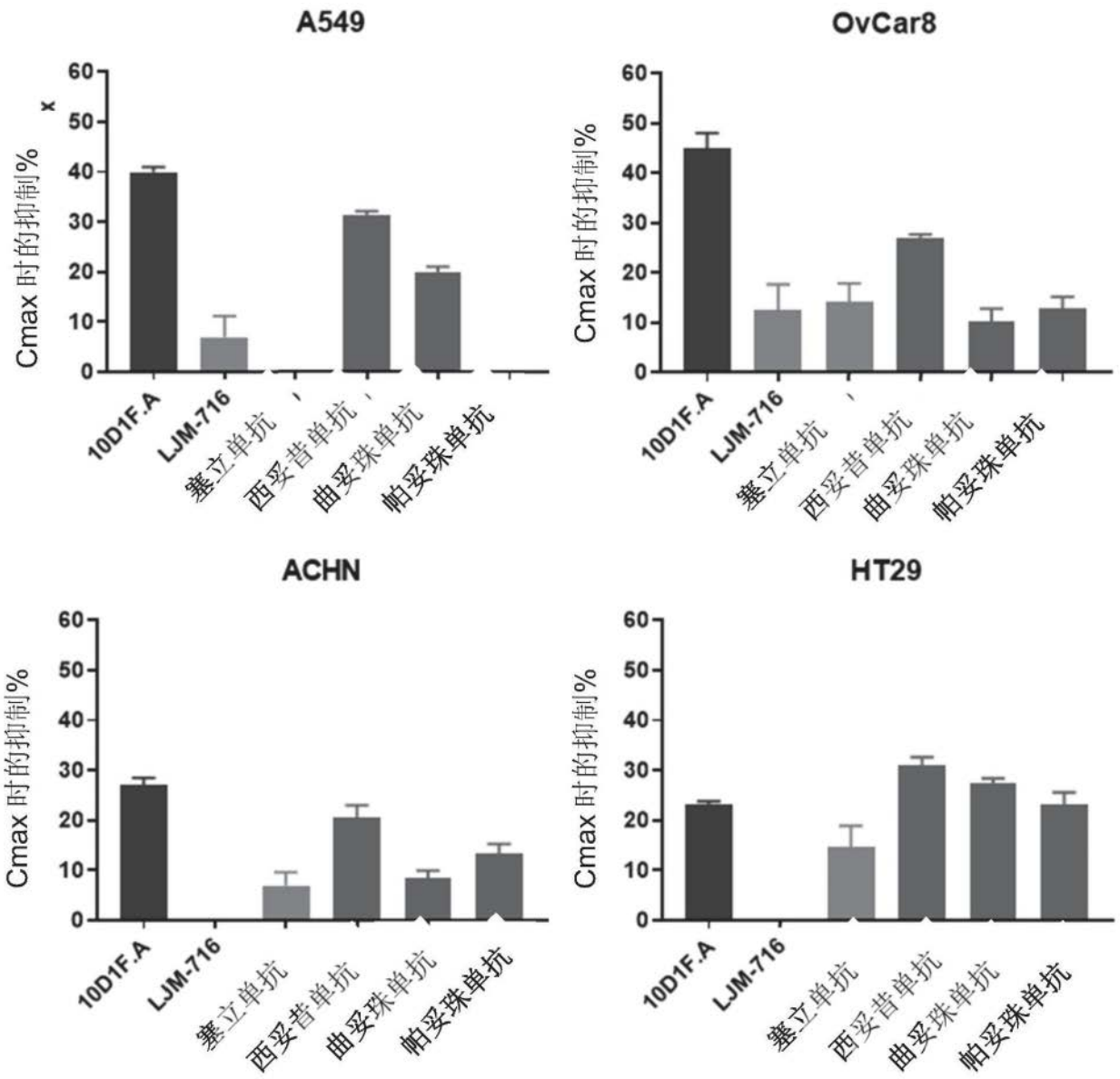

A549
OvCar8
ACHN
HT29
Cmax 时的抑制%
60
50
40
30
20
10
0
10D1F.A
LJM-716
塞立单抗
西妥昔单抗
曲妥珠单抗
帕妥珠单抗

图77B

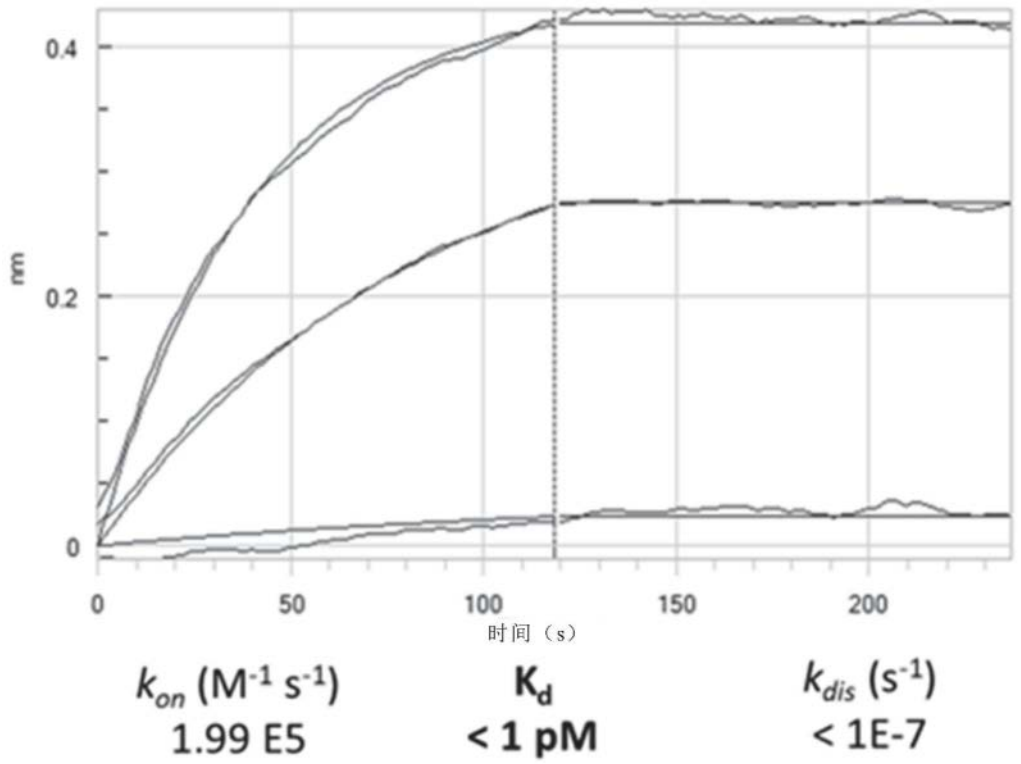

0.4
0.2
0
nm
0
50
100
150
200
时间（s）
k_{on} (M^{-1} s^{-1})
1.99 E5
K_d
< 1 pM
k_{dis} (s^{-1})
< 1E-7

图78A

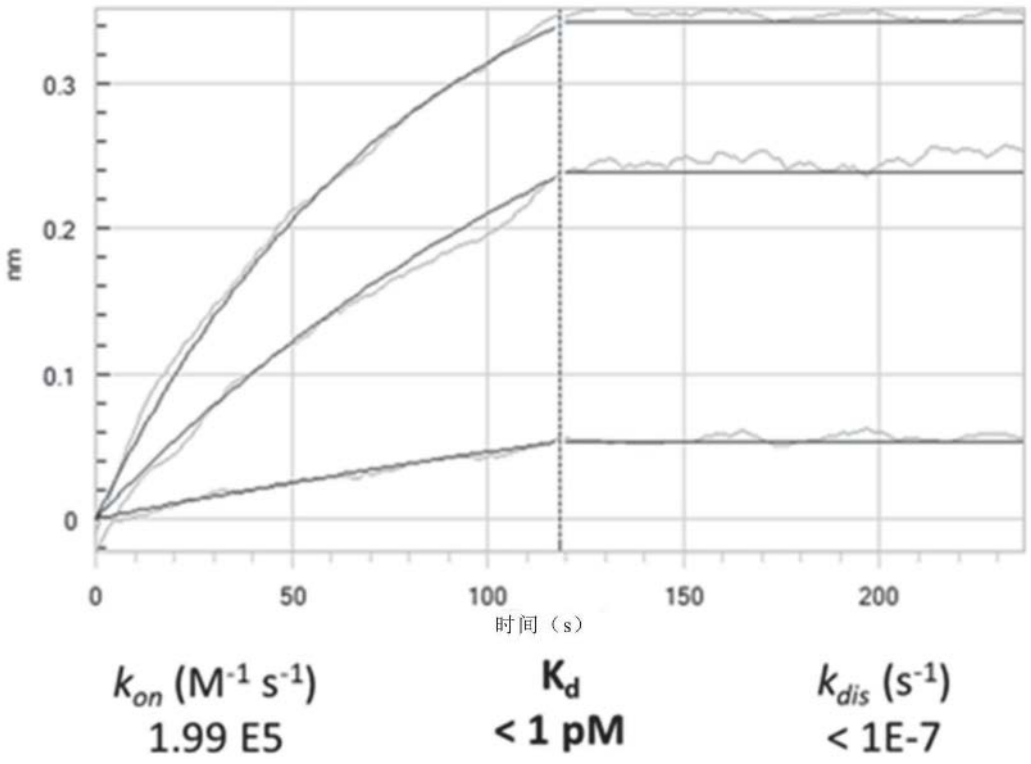

0.3
0.2
0.1
0
nm
0
50
100
150
200
时间（s）
k_{on} (M^{-1} s^{-1})
1.99 E5
K_d
< 1 pM
k_{dis} (s^{-1})
< 1E-7

图78B

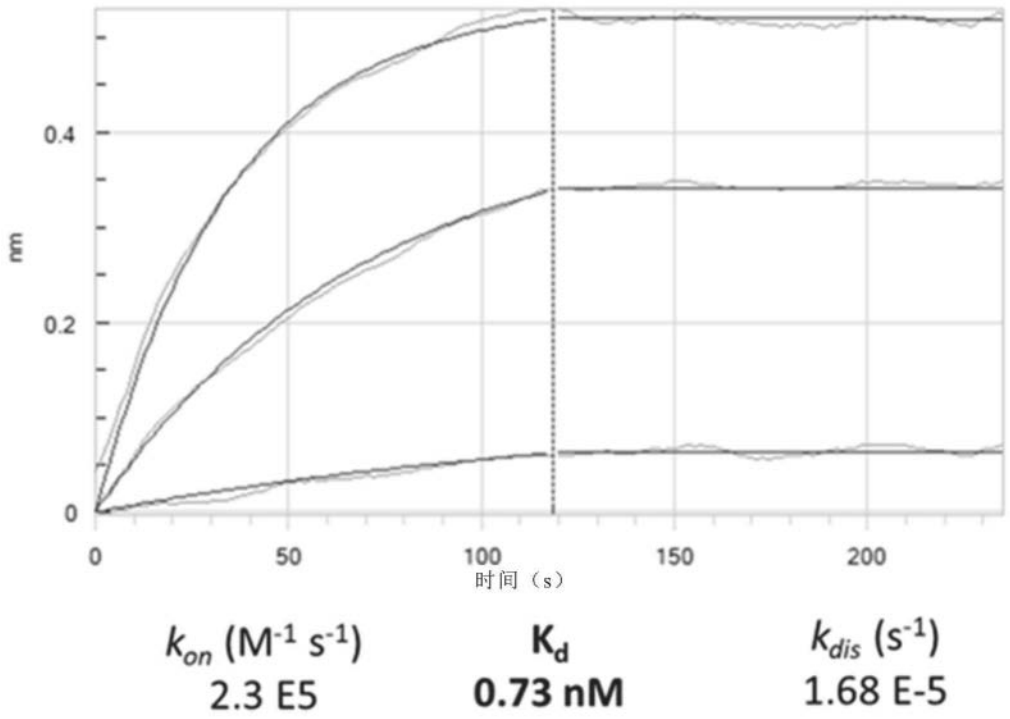

0.4
0.2
0
nm
0
50
100
150
200
时间（s）
k_{on} (M^{-1} s^{-1})
2.3 E5
K_d
0.73 nM
k_{dis} (s^{-1})
1.68 E-5

图78C

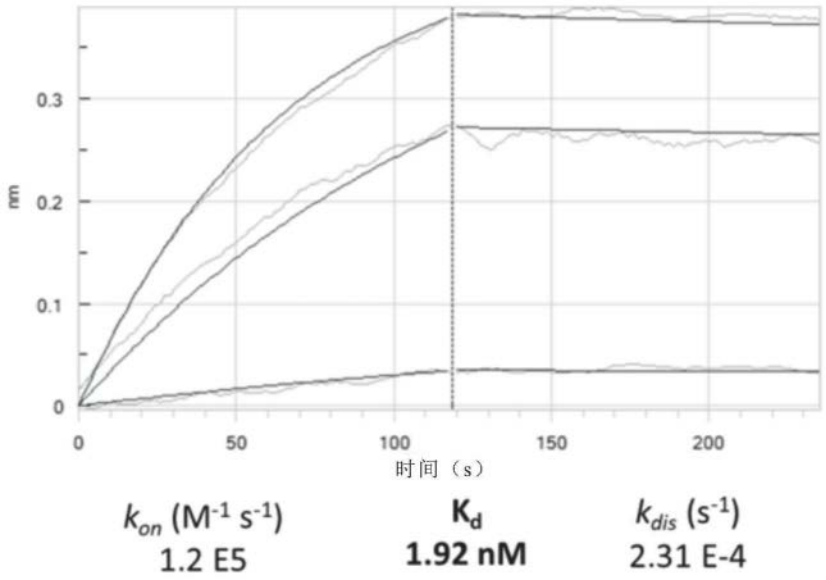

0.3
0.2
0.1
0
nm
0
50
100
150
200
时间（s）
k_{on} (M^{-1} s^{-1})
1.2 E5
K_d
1.92 nM
k_{dis} (s^{-1})
2.31 E-4

图78D

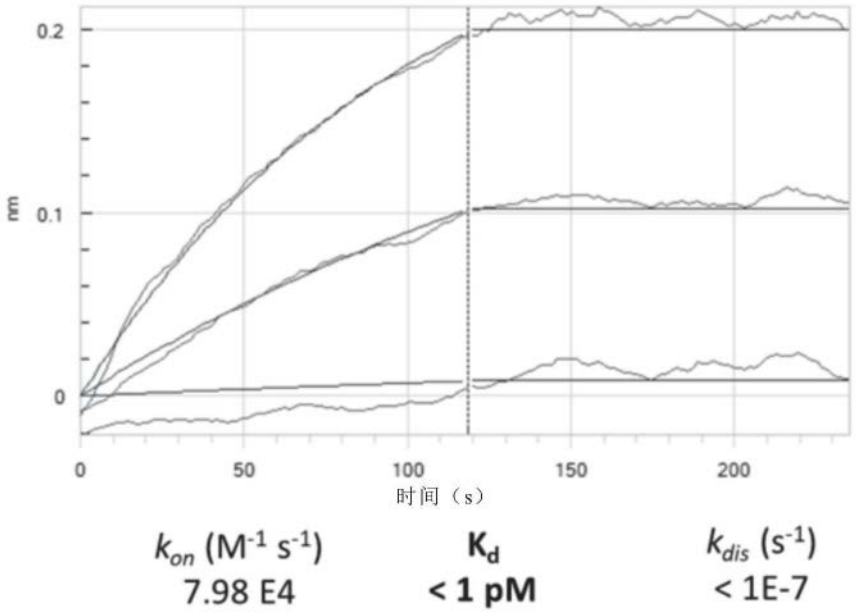

0.2
0.1
0
nm
0
50
100
150
200
时间（s）
k_{on} (M^{-1} s^{-1})
7.98 E4
K_d
< 1 pM
k_{dis} (s^{-1})
< 1E-7

图78E

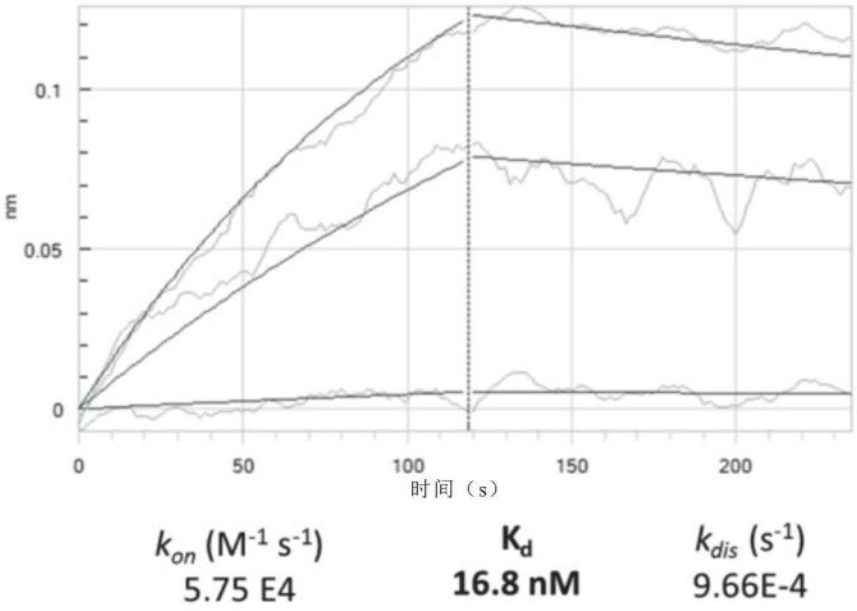

0.1
0.05
0
nm
0
50
100
150
200
时间（s）
k_{on} (M^{-1} s^{-1})
5.75 E4
K_d
16.8 nM
k_{dis} (s^{-1})
9.66E-4

图78F

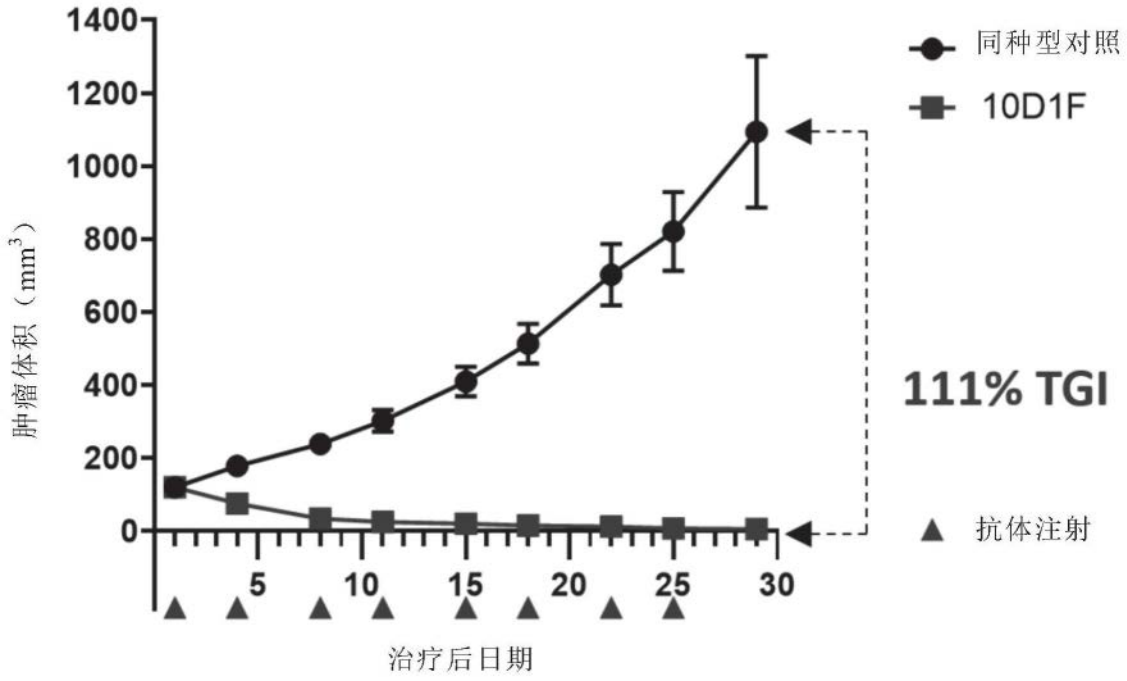

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
肿瘤体积（mm³）
5
10
15
20
25
30
治疗后日期
同种型对照
10D1F
111% TGI
抗体注射

图79