202430573

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202430573 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：113113434 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61K31/395 (2006.01) *A61K31/33 (2006.01)*
C07H21/04 (2006.01) *C12N15/13 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/12/21 美國 62/783,565
2019/02/08 美國 62/803,110

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

(72)發明人：柏格 馬修 BURGER, MATTHEW (US)；迪艾利西歐 約瑟夫 安東尼 D'ALESSIO, JOSEPH ANTHONY (US)；佛雷明 湯尼 FLEMING, TONY (US)；阮尼亞 微微克 RAUNIYAR, VIVEK (NP)；羅伯斯 尤西比奧 曼卡多 ROBLES, EUSEBIO MANCHADO (ES)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：20 共 505 頁

(54)名稱

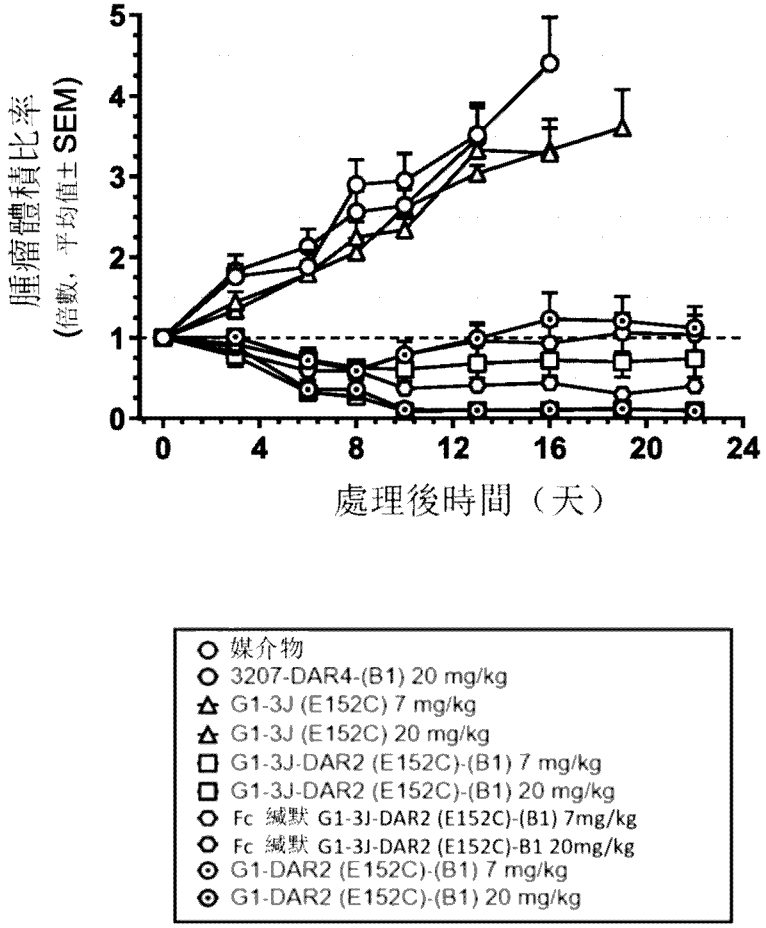
針對 PMEL17 之抗體及其軛合物

(57)摘要

本申請揭露了抗 PMEL17 抗體、其抗原結合片段、以及軛合至 GNAQ/GNA11 抑制劑的所述抗體或抗原結合片段之抗體藥物軛合物。本發明還關於使用該抗體、抗原結合片段和抗體藥物軛合物治療或預防癌症之方法。本文還揭露了製備該抗體、抗原結合片段和抗體藥物軛合物之方法，以及使用該抗體和抗原結合片段作為診斷試劑之方法。

This application discloses anti-PMEL17 antibodies, antigen binding fragments thereof, and antibody drug conjugates of said antibodies or antigen binding fragments conjugated to a GNAQ/GNA11 inhibitor. The invention also relates to methods of treating or preventing cancer using the antibodies, antigen binding fragments, and antibody drug conjugates. Also disclosed herein are methods of making the antibodies, antigen binding fragments, and antibody drug conjugates, and methods of using the antibodies and antigen binding fragments as diagnostic reagents.

指定代表圖：


腫瘤體積比率
(倍數，平均值±SEM)
5
4
3
2
1
0
0
4
8
12
16
20
24
處理後時間（天）
媒介物
3207-DAR4-(B1) 20 mg/kg
G1-3J (E152C) 7 mg/kg
G1-3J (E152C) 20 mg/kg
G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1) 7 mg/kg
G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1) 20 mg/kg
Fc 緘默 G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1) 7mg/kg
Fc 緘默 G1-3J-DAR2 (E152C)-B1 20mg/kg
G1-DAR2 (E152C)-(B1) 7 mg/kg
G1-DAR2 (E152C)-(B1) 20 mg/kg

【圖 18】

20243153
專利案號：113113434
原申請案號：108146772

【發明摘要】

【中文發明名稱】　針對PMEL17之抗體及其軛合物

【英文發明名稱】　ANTIBODIES TO PMEL17 AND CONJUGATES THEREOF

【中文】本申請揭露了抗PMEL17抗體、其抗原結合片段、以及軛合至GNAQ/GNA11抑制劑的所述抗體或抗原結合片段之抗體藥物軛合物。本發明還關於使用該抗體、抗原結合片段和抗體藥物軛合物治療或預防癌症之方法。本文還揭露了製備該抗體、抗原結合片段和抗體藥物軛合物之方法，以及使用該抗體和抗原結合片段作為診斷試劑之方法。

【英文】This application discloses anti-PMEL17 antibodies, antigen binding fragments thereof, and antibody drug conjugates of said antibodies or antigen binding fragments conjugated to a GNAQ/GNA11 inhibitor. The invention also relates to methods of treating or preventing cancer using the antibodies, antigen binding fragments, and antibody drug conjugates. Also disclosed herein are methods of making the antibodies, antigen binding fragments, and antibody drug conjugates, and methods of using the antibodies and antigen binding fragments as diagnostic reagents.

【指定代表圖】　圖18

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　針對PMEL17之抗體及其軛合物

【英文發明名稱】　ANTIBODIES TO PMEL17 AND CONJUGATES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明總體上關於抗PMEL17抗體或其片段、其軛合物（conjugate）（包括其GNAQ/GNA11抑制劑軛合物），以及它們用於治療或預防癌症之用途。

【先前技術】

【0002】 PMEL17（也稱為gp100和SILV）係由黑色素細胞產生並參與黑色素合成的單通路I型跨膜蛋白。隨著其成熟，PMEL17在運輸至黑色素體之前在細胞表面暫態表現，在所述黑色素體中PMEL17降解為多個結構域，該結構域多聚化以形成纖維狀片層。然後，這種模式可作為捕獲黑色素的支撐。黑色素體PMEL17的表現受譜系致癌基因MITF調控，並且發現其在多種原發性和轉移性皮下及葡萄膜黑色素瘤中被上調。PMEL17的暫態細胞表面表現和隨後的內化使其成為開發治療黑色素瘤的抗體藥物軛合物（ADC）的合適靶標。PMEL17和癌症

【0003】 隨著其成熟，PMEL17被前蛋白（pro-protein）轉化酶大量加工。蛋白質在V467/K468之間裂解，形成兩個亞結構域，即N末端處的Mα和C末端處的Mβ，據推測二者係藉由二硫橋維持的。離開高爾基體後，一些PMEL17分子在細胞表面暫態表現。然後，大多數PMEL17重定向到黑色素細胞以進一步成

熟，而一些PMEL17似乎脫落了。經過另外的酶促裂解後，PMEL17降解為多個結構域，該結構域重組並形成發生黑色素聚合的纖維狀片層（Valencia JC等人 *Sorting of Pmel17 to melanosomes through the plasma membrane by AP1 and AP2: evidence for the polarized nature of melanocytes*.[AP1和AP2通過質膜將Pmel17分選為黑色素體：黑色素細胞極化性質的證據] J Cell Sci.[細胞科學雜誌] 2006年3月15日;119(Pt 6):1080-91；Theos AC等人 *The Silver locus product Pmel17/gp100/Silv/ME20: controversial in name and in function.*[銀基因座產品Pmel17/gp100/Silv/ME20：名稱和功能上有爭議] Pigment Cell Res.[色素細胞研究] 2005年10月;18(5):322-36）。

【0004】 PMEL17構成了治療黑色素瘤的潛在治療性靶標。如mRNA表現研究所觀察到的，PMEL17係黑色素瘤中的一種譜系致癌基因MITF的直接轉錄靶標（Du J等人 *MLANA/MART1 and SILV/PMEL17/GP100 are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma*.[MLANA/MART1和SILV/PMEL17/GP100受黑色素細胞和黑色素瘤中MITF的轉錄調控] Am J Pathol.[美國病理學雜誌] 2003年7月;163(1):333-43）。PMEL17表現限於黑色素細胞譜系，包括皮膚黑色素細胞、毛球黑色素細胞、視網膜色素上皮細胞、色素性睫狀上皮細胞以及可能地視網膜中的脈絡膜黑色素細胞。PMEL17在黑色素細胞譜系腫瘤（如皮下和葡萄膜黑色素瘤）中也高度表現。相比之下，mRNA研究表明PMEL17表現在其他腫瘤類型和正常組織上受到限制（Wagner SN, Wagner C, Schultewolter T, Goos M. *Analysis of Pmel17/gp100 expression in primary human tissue specimens: implications for melanoma immuno-and gene-therapy.*[人原始組織標本中Pmel17/gp100表現的分析：對黑色素瘤免疫和基因療法的啟示]

Cancer Immunol Immunother.[癌症免疫療法] 1997年6月;44(4):239-47）。此外，此前已經描述了靶向PMEL17的ADC和ImmTAC化合物在體內和體外特異性誘導黑色素瘤的殺傷，並且目前正在臨床試驗中對其進行評估（Chen Y等人 *The melanosomal protein PMEL17 as a target for antibody drug conjugate therapy in melanoma.*[黑色素體蛋白PMEL17作為黑色素瘤抗體藥物軛合物療法的靶標] J Biol Chem.[生物化學雜誌] 2012年7月13日;287(29):24082-91. doi:10.1074/jbc.M112.361485. Epub 2012年5月21日）。

GNAQ/GNA11和癌症

【0005】 GNAQ和GNA11基因編碼異三聚體G蛋白Gq/11的α亞基，該蛋白幾乎被泛表現並作為在活化的鳥苷三磷酸（GTP）結合狀態和滅活的鳥苷二磷酸（GDP）結合狀態之間循環的二態分子開關。GTP結合的Gαq和Gα11激活磷脂酶C的β-同種型，從而藉由生成第二信使IP3和DAG觸發多個訊號轉導途徑。該等Gα蛋白的固有GTP酶活性介導的GTP水解觸發訊息傳導終止。已顯示Gq和G11參與多種生理功能，包括血小板活化、心肌肥大和平滑肌緊張性（smooth muscle tone）。

【0006】 GNAQ或GNA11中的致癌基因突變發生在多達90%的葡萄膜黑色素瘤（UM）和約2%-3%的皮膚黑色素瘤中。該等突變中大約95%影響Ras樣結構域中的密碼子209（Q209），導致GTP酶活性完全或部分喪失，從而將GNAQ/11鎖定在其活性狀態。Q209 GNAQ/11係主要的起作用的致癌基因，可藉由觸發包括PKC/MAPK、Rho/Rac、β-聯蛋白（catenin）、和YAP在內的多種途徑的活化來轉化黑色素細胞。儘管PKC/MAPK途徑已顯示係GNAQ介導的腫瘤發生的一個促成因素，但多種證據表明，突變體GNAQ/11支配著也可能在UM腫瘤發生中起作用的另外的途徑（即YAP、β-聯蛋白）。有趣的是，最近描述了GNAQ（R183Q）

中的另一種體細胞活化突變係斯特奇-韋伯綜合症（Sturge-Weber syndrome，SWS）的病因，該疾病係一種以毛細血管畸形（葡萄酒色斑）以及脈絡膜和柔腦膜血管畸形為特徵的神經皮膚障礙。因此，GNAQ和GNA11構成了治療葡萄膜和皮膚黑色素瘤的潛在治療性靶標。

抗體藥物軛合物

【0007】 抗體藥物軛合物（「ADC」）已用於在癌症治療中局部遞送細胞毒性劑（參見例如，Lambert, Curr. Opinion In Pharmacology [藥理學新見] 5:543-549, 2005）。ADC允許靶向遞送藥物部分，其中可以實現具有最小毒性的最大功效。ADC包含針對結合經靶向用於治療干預的細胞的能力而選擇的抗體，該抗體與針對其細胞抑制或細胞毒活性而選擇的藥物連接。從而，抗體與靶細胞的結合將藥物遞送至需要其治療效果的位點。

【0008】 已經揭露了許多識別並選擇性結合靶細胞（例如，癌細胞）的抗體用於在ADC中使用。儘管對ADC進行了大量工作，但與特定的目的靶標結合的抗體不足以預測ADC應用的成功。可以影響ADC治療效果的因素（除了靶標內在特徵之外）的實例包括需要定制微調的各個方面，如作為靶介導處置（TMDD）與功效驅動暴露之間平衡的最佳抗體親和力、對Fc介導的功能（抗體依賴性細胞介導的細胞毒性，ADCC）的評價、軛合方法（位點特異性與否）、與每種抗體軛合的藥物/有效負載分子的比率（「DAR」或「藥物抗體比率」）、連接子（linker）的可裂解性或穩定性、ADC的穩定性、以及ADC聚集的趨勢。

【0009】 仍然需要具有改善特性的抗體、附接方法和細胞毒性有效負載，以用作有效的ADC治療組成物和方法。

【發明內容】

【0010】在一個實施方式中，本申請揭露了一種結合PMEL17之抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：

a. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 1、4、5或7的重鏈CDR1（互補性決定區1），SEQ ID NO: 2、6或8的重鏈CDR2（互補性決定區2），以及SEQ ID NO: 3或9的重鏈CDR3（互補性決定區3）；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 14、17或20的輕鏈CDR1（互補性決定區1），SEQ ID NO: 15或18的輕鏈CDR2（互補性決定區2），以及SEQ ID NO: 16或19的輕鏈CDR3（互補性決定區3）；

b. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 33、36、37或39的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 34、38或40的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 35或41的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 46、49或52的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 48或51的輕鏈CDR3；

c. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 5、7、57或60的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 58、61或62的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 59或63的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 68、71或74的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 69或72的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 70或73的輕鏈CDR3；

d. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 79、82、83或85的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 80、84或86的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 81或87的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 92、95或98的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 93或96的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 94或97的輕鏈CDR3；

e. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 103、106、107或109的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 104、108或110的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 105或111的重

鏈CDR3；SEQ ID NO: 49、52或116的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 117或118的輕鏈CDR3；

f. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 123、126、127或129的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 124、128或130的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 125或131的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 136、139或142的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 137或140的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 138或141的輕鏈CDR3；

g. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 123、126、127或129的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 124、128或130的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 147或148的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 153、156或158的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 50或154的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 155或157的輕鏈CDR3；

h. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 103、106、107或109的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 104、108或110的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 163或164的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 49、52或116的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 169或170的輕鏈CDR3；

i. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 175、178、179或181的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 176、180或182的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 177或183的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 49、52或116的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 188或189的輕鏈CDR3；

j. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 103、106、107或109的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 104、108或110的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 194或195的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 49、52或116的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 200或201的輕鏈CDR3；

k. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206、209、210或212的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 207、211或213的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 208或214的重

鏈CDR3；SEQ ID NO: 153、156或158的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 50或154的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 219或220的輕鏈CDR3；

l. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206、209、210或212的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 207、211或213的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 225或226的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 136、139或142的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 137或140的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 231或232的輕鏈CDR3；

m. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206、209、210或212的HCDR1，SEQ ID NO: 207、211或213的HCDR2，以及SEQ ID NO: 237或238的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 243、245或247的LCDR1，SEQ ID NO: 47或50的LCDR2，以及SEQ ID NO: 244或246的LCDR3；

n. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206、209、210或212的HCDR1，SEQ ID NO: 207、211或213的HCDR2，以及SEQ ID NO: 252或253的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 153、156或158的LCDR1，SEQ ID NO: 50或154的LCDR2，以及SEQ ID NO: 258或259的LCDR3；

o. SEQ ID NO: 1的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 2的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 3的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 14的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 15的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 16的輕鏈CDR3；

p. SEQ ID NO: 4的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 2的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 3的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 14的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 15的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 16的輕鏈CDR3；

q. SEQ ID NO: 5的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 6的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 3的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 17的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 18的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 19的輕鏈CDR3；

r. SEQ ID NO: 7的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 8的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 9的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 20的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 18的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 16的輕鏈CDR3；

s. SEQ ID NO: 33的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 34的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 35的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 46的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 48的輕鏈CDR3；

t. SEQ ID NO: 36的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 34的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 35的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 46的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 48的輕鏈CDR3；

u. SEQ ID NO: 37的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 38的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 35的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 51的輕鏈CDR3；

v. SEQ ID NO: 39的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 40的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 41的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 48的輕鏈CDR3；

w. SEQ ID NO: 57的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 58的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 59的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 68的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 69的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 70的輕鏈CDR3；

x. SEQ ID NO: 60的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 58的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 59的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 68的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 69的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 70的輕鏈CDR3；

y. SEQ ID NO: 5的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 61的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 59的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 71的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 72的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 73的輕鏈CDR3；

z. SEQ ID NO: 7的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 62的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 63的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 74的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 72的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 70的輕鏈CDR3；

aa. SEQ ID NO: 79的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 80的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 81的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 92的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 93的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 94的輕鏈CDR3；

bb. SEQ ID NO: 82的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 80的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 81的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 92的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 93的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 94的輕鏈CDR3；

cc. SEQ ID NO: 83的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 84的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 81的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 95的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 96的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 97的輕鏈CDR3；

dd. SEQ ID NO: 85的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 86的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 87的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 98的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 96的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 94的輕鏈CDR3；

ee. SEQ ID NO: 103的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 105的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 117的輕鏈CDR3；

ff. SEQ ID NO: 106的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 105的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 117的輕鏈CDR3；

gg. SEQ ID NO: 107的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 108的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 105的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 118的輕鏈CDR3；

hh. SEQ ID NO: 109的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 110的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 111的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 117的輕鏈CDR3；

ii. SEQ ID NO: 123的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 124的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 125的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 136的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 137的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 138的輕鏈CDR3；

jj. SEQ ID NO: 126的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 124的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 125的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 136的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 137的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 138的輕鏈CDR3；

kk. SEQ ID NO: 127的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 128的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 125的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 139的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 140的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 141的輕鏈CDR3；

ll. SEQ ID NO: 129的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 130的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 131的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 142的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 140的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 138的輕鏈CDR3；

mm. SEQ ID NO: 123的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 124的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 147的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 153的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 154的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 155的輕鏈CDR3；

nn. SEQ ID NO: 126的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 124的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 147的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 153的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 154的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 155的輕鏈CDR3；

oo. SEQ ID NO: 127的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 128的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 147的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 156的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 157的輕鏈CDR3；

pp. SEQ ID NO: 129的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 130的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 148的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 158的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 155的輕鏈CDR3；

qq. SEQ ID NO: 103的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 163的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 169的輕鏈CDR3；

rr. SEQ ID NO: 106的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 163的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 169的輕鏈CDR3；

ss. SEQ ID NO: 107的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 108的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 163的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 170的輕鏈CDR3；

tt. SEQ ID NO: 109的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 110的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 164的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 169的輕鏈CDR3；

uu. SEQ ID NO: 175的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 176的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 177的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 188的輕鏈CDR3；

vv. SEQ ID NO: 178的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 176的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 177的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 188的輕鏈CDR3；

ww. SEQ ID NO: 179的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 180的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 177的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 189的輕鏈CDR3；

xx. SEQ ID NO: 181的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 182的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 183的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 188的輕鏈CDR3；

yy. SEQ ID NO: 103的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 194的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 200的輕鏈CDR3；

zz. SEQ ID NO: 106的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 194的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 200的輕鏈CDR3；

aaa. SEQ ID NO: 107的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 108的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 194的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 201的輕鏈CDR3；

bbb. SEQ ID NO: 109的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 110的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 195的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 200的輕鏈CDR3；

ccc. SEQ ID NO: 206的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 207的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 208的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 153的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 154的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 219的輕鏈CDR3；

ddd. SEQ ID NO: 209的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 207的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 208的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 153的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 154的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 219的輕鏈CDR3；

eee. SEQ ID NO: 210的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 211的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 208的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 156的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 220的輕鏈CDR3；

fff. SEQ ID NO: 212的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 213的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 214的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 158的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 219的輕鏈CDR3；

ggg. SEQ ID NO: 206的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 207的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 225的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 136的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 137的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 231的輕鏈CDR3；

hhh. SEQ ID NO: 209的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 207的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 225的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 136的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 137的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 231的輕鏈CDR3；

iii. SEQ ID NO: 210的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 211的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 225的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 139的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 140的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 232的輕鏈CDR3；

jjj. SEQ ID NO: 212的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 213的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 226的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 142的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 140的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 231的輕鏈CDR3；

kkk. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206的HCDR1、SEQ ID NO: 207的HCDR2、以及SEQ ID NO: 237的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 243的LCDR1、SEQ ID NO: 47的LCDR2、以及SEQ ID NO: 244的LCDR3；

lll. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 209的HCDR1、SEQ ID NO: 207的HCDR2、以及SEQ ID NO: 237的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 243的LCDR1、SEQ ID NO: 47的LCDR2、以及SEQ ID NO: 244的LCDR3；

mmm. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 210的HCDR1、SEQ ID NO: 211的HCDR2、以及SEQ ID NO: 237的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 245的LCDR1、SEQ ID NO: 50的LCDR2、以及SEQ ID NO: 246的LCDR3；

nnn. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 212的HCDR1、SEQ ID NO: 213的HCDR2、以及SEQ ID NO: 238的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 247的LCDR1、SEQ ID NO: 50的LCDR2、以及SEQ ID NO: 244的LCDR3；

ooo. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206的HCDR1、SEQ ID NO: 207的HCDR2、以及SEQ ID NO: 252的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 153的LCDR1、SEQ ID NO: 154的LCDR2、以及SEQ ID NO: 258的LCDR3；

ppp. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 209的HCDR1、SEQ ID NO: 207的HCDR2、以及SEQ ID NO: 252的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 153的LCDR1、SEQ ID NO: 154的LCDR2、以及SEQ ID NO: 258的LCDR3；

qqq. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 210的HCDR1、SEQ ID NO: 211的HCDR2、以及SEQ ID NO: 252的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 156的LCDR1、SEQ ID NO: 50的LCDR2、以及SEQ ID NO: 259的LCDR3；或

rrr. 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 212的HCDR1、SEQ ID NO: 213的HCDR2、以及SEQ ID NO: 253的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 158的LCDR1、SEQ ID NO: 50的LCDR2、以及SEQ ID NO: 258的LCDR3。

【0011】本申請的結合PMEL17之抗體或其抗原結合片段還可以包含：

a. 含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 21的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

b. 含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 25的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

c. 含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 29的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

d. 含有SEQ ID NO: 42的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 53的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

e. 含有SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 75的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

f. 含有SEQ ID NO: 88的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 99的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

g. 含有SEQ ID NO: 112的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 119的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

h. 含有SEQ ID NO: 132的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 143的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

i. 含有SEQ ID NO: 149的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 159的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

j. 含有SEQ ID NO: 165的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 171的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

k. 含有SEQ ID NO: 184的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 190的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

l. 含有SEQ ID NO: 196的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 202的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

m. 含有SEQ ID NO: 215的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 221的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

n. 含有SEQ ID NO: 227的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 233的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；

o. 含有SEQ ID NO: 239的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 248的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）；或

p. 含有SEQ ID NO: 254的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）以及含有SEQ ID NO: 260的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0012】在另一個實施方式中，該結合PMEL17之抗體或其抗原結合片段包含：

a. 含有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的輕鏈；

b. 含有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的輕鏈；

c. 含有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 31的胺基酸序列的輕鏈；

d. 含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 55的胺基酸序列的輕鏈；

e. 含有SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 77的胺基酸序列的輕鏈；

f. 含有SEQ ID NO: 90的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 101的胺基酸序列的輕鏈；

g. 含有SEQ ID NO: 114的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 121的胺基酸序列的輕鏈；

h. 含有SEQ ID NO: 134的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 145的胺基酸序列的輕鏈；

i. 含有SEQ ID NO: 151的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 161的胺基酸序列的輕鏈；

j. 含有SEQ ID NO: 167的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 173的胺基酸序列的輕鏈；

k. 含有SEQ ID NO: 186的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 192的胺基酸序列的輕鏈；

l. 含有SEQ ID NO: 198的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 204的胺基酸序列的輕鏈；

m. 含有SEQ ID NO: 217的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 223的胺基酸序列的輕鏈；

n. 含有SEQ ID NO: 229的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 235的胺基酸序列的輕鏈；

o. 含有SEQ ID NO: 241的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 250的胺基酸序列的輕鏈；或

p. 含有SEQ ID NO: 256的胺基酸序列的重鏈，以及含有SEQ ID NO: 262的胺基酸序列的輕鏈。

【0013】 如本文所述的抗體或其抗原結合片段可以包含一個或多個半胱胺酸取代。在一個實施方式中，該抗體或其抗原結合片段包含一個或多個半胱胺酸取代，該一個或多個半胱胺酸取代選自該抗體或其抗原結合片段的重鏈的

S152C、S375C、或S152C和S375C二者，其中該位置係根據EU系統編號的。如本文揭露的抗體可以是單株抗體。

【0014】 在一個方面，本發明的抗體藥物軛合物係具有式 (C) 的軛合物：

$$Ab\text{-}(L_A\text{-}(D)_n)_y \qquad (C)$$

其中：

D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑；

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

L_A係連接子；

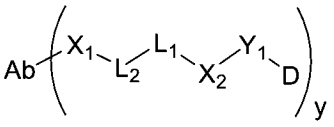
n係1、2、3或4，並且

y係1、2、3或4，

其中連接子-藥物部分-$(L_A\text{-}(D)_n)$共價附接至抗體或其抗原結合片段。

【0015】 在具有式 (C) 的抗體藥物軛合物的另一方面，L_A係可裂解連接子，其包含一個或多個連接子組分，該連接子組分選自自殺式（self-immolative）間隔子、磷酸基團、碳酸基團和二價肽連接子。

【0016】 在另一方面，該具有式 (C) 的抗體藥物軛合物係具有式 (C-1) 的軛合物：



(C-1)

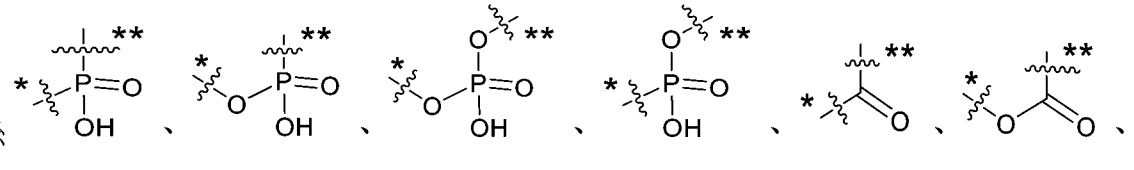
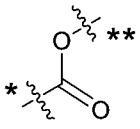
其中：

D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑；

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

X_2係自殺式間隔子；

Y_1係或，其中Y_1的*指示與X_2的附接點並且Y_1的**指示與D的附接點；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0017】本申請還揭露了藥物組成物，該藥物組成物包含本文揭露的抗體或其抗原結合片段、以及藥學上可接受的載劑。本申請還揭露了藥物組成物，該藥物組成物包含本文揭露的抗體藥物軛合物、以及藥學上可接受的載劑。

【0018】本申請還揭露了治療或預防有需要的患者的癌症之方法，該方法包括向所述患者施用本文揭露的抗體藥物軛合物或藥物組成物，其中該癌症表現PMEL17，含有GNAQ或GNA11基因突變，或者該癌症表現PMEL17，並含有GNAQ突變、GNA11突變、或二者的突變。

【0019】在該治療或預防癌症的方法的一些實施方式中，將該抗體藥物軛合物或藥物組成物與一種或多種另外的治療性化合物組合施用至該患者。在一個實施方式中，該一種或多種另外的治療性化合物選自標準護理化學治療劑、MDM2抑制劑、MRC2抑制劑、PKC抑制劑、MAPK抑制劑、共刺激分子或檢查點抑制劑。在一個實施方式中，該共刺激分子選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1（CD11a/CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、STING或CD83配位基的激動劑。在另一個實施方式中，該檢查點抑制劑選自PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFRβ的抑制劑。

【0020】本申請還揭露了本文揭露的抗體藥物軛合物或藥物組成物，用於作為藥物使用。在一個實施方式中，本文揭露的抗體藥物軛合物或藥物組成物用於在有需要的患者中治療或預防表現PMEL17的癌症或含有GNAQ或GNA11基因突變的癌症使用。

【0021】在一個實施方式中，本申請揭露了如本文揭露的抗體或其抗原結合片段、抗體藥物軛合物、或藥物組成物用於在有需要的患者中治療或預防表現PMEL17的癌症之用途。

【0022】在一個實施方式中，本申請揭露了如本文揭露的抗體或其抗原結合片段、抗體藥物軛合物、或藥物組成物用於在有需要的患者中治療或預防表現PMEL17的癌症或含有GNAQ或GNA11基因突變的癌症之用途。在一個實施方式中，本申請揭露了如本文揭露的抗體或其抗原結合片段、抗體藥物軛合物、或藥物組成物在製造藥物中之用途。

【0023】在一個實施方式中，該癌症表現PMEL17或含有GNAQ或GNA11基因突變。在一個實施方式中，該癌症係葡萄膜黑色素瘤、皮下黑色素瘤、肝細胞癌、或其轉移性癌。

【0024】本申請還揭露了核酸，該核酸編碼如本文揭露的抗體或抗原結合片段。在一個實施方式中，該核酸包含SEQ ID NO: 13、24、28、32、45、56、67、78、91、102、115、122、135、146、152、162、168、174、187、193、199、205、218、224、230、236、242、251、257、或26的核苷酸序列。本申請還揭露了包含該核酸的載體、和包含該載體或核酸的宿主細胞。本申請還揭露了一種用於產生本文揭露的抗體或抗原結合片段之方法，該方法包括培養該宿主細胞並且從細胞培養物回收該抗體。在一個實施方式中，從細胞培養物回收該抗體之方法包括以下步驟：

a) 回收細胞並且過濾該培養物；

b) 藉由親和層析法純化該培養物；

c) 藉由將pH調整至3.4-3.6將該培養物中的任何病毒滅活，然後將pH再調整至5.8-6.2並且過濾該培養物；

d) 藉由陽離子交換層析法純化該培養物並且對該培養物進行柱上還原；

e) 對該培養物進行陰離子交換層析法；

f) 藉由奈米過濾去除病毒；

g) 過濾含有該抗體的該培養物；以及

h) 獲得經純化的抗體。

【0025】 本申請還揭露了用於產生抗PMEL17抗體藥物軛合物之方法，該方法包括：

(a) 預先形成具有以下式 (B) 的連接子-藥物部分：

$$R^8\text{-}L_B\text{-}(D)_n \qquad (B)$$

其中：

D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑；

R^8係反應性基團；

L_B係可裂解或不可裂解連接子，並且

n係1、2、3或4；

(b) 使用本文揭露的用於產生抗體或抗原結合片段之方法，將所述連接子-藥物部分與從該細胞培養物回收的抗體軛合以產生抗體藥物軛合物；以及

(c) 純化該抗體藥物軛合物。

【0026】 本申請還揭露了一種診斷試劑，該診斷試劑包含如本文揭露的抗體或其抗原結合片段。在一些實施方式中，將該抗體或其抗原結合片段用放射

標記、螢光團、發色團、成像劑或金屬離子進行標記。

【圖式簡單說明】

【0027】 [圖1A-1B]顯示了GNAQ/11抑制劑化合物（A1）和化合物（A2）的體外抗UM活性之示例性數據。

【0028】 [圖2]顯示了GNAQ/11抑制劑化合物（A1）和化合物（A2）誘導葡萄膜黑色素瘤細胞凋亡的活性之示例性數據。

【0029】 [圖3A-3C]顯示了化合物（A1）和化合物（A2）對GNAQ/11抑制之示例性數據。化合物（A1）和化合物（A2）降低了92.1細胞中的IP1水平（圖3A）和相對增殖（圖3B）。用化合物（A1）和化合物（A2）處理的92.1細胞的免疫印跡顯示ERK訊息傳導減少（圖3C）。

【0030】 [圖4A-4D]顯示了化合物（A1）的代謝穩定性和PK特性之示例性數據。在24小時期間監測化合物（A1）的消失（圖4A）以及開環形式化合物（A8）的出現（圖4B）。除大鼠外，添加%剩餘化合物（A1）和%形成的化合物（A8）顯示24小時期間的化學計量（圖4C）。在小鼠中靜脈內給藥後，化合物（A1）的PK的特徵在於非常高的清除率和中至高的分佈體積（圖4D）。

【0031】 [圖5A-5D]顯示了化合物（A1）和化合物（A2）的代謝穩定性和PK特性之示例性數據。在來自不同物種的血漿和血液中測試化合物（A2）的體外穩定性（圖5A）。化合物（A2）在三種不同的系統中均顯示出良好的化學穩定性（圖5B）。在雌性balb/c小鼠中，化合物（A2）的PK表現出高清除率和短消除半衰期（圖5C）。化合物（A1）和化合物（A2）在pH 5.6的緩衝液和在溶酶體中在4小時期間係穩定的（圖5D）。

【0032】 [圖6A-6B]顯示了抗PMEL17-(B1) ADC的體外抗葡萄膜黑色素瘤活性之示例性數據。數據表示為3次獨立重複的平均值，且相對於PBS處理的細胞（對照）。

【0033】 [圖7]顯示了在葡萄膜黑色素瘤細胞中誘導細胞凋亡的抗PMEL17-(B1) ADC之示例性數據。數據表示為3次獨立重複的平均值。

【0034】 [圖8A-8B]顯示了抗PMEL17-(B2) ADC和抗PMEL17 mAb的體外抗葡萄膜黑色素瘤活性之示例性數據。數據表示為3次獨立重複的平均值，且相對於PBS處理的細胞（對照）。

【0035】 [圖9]顯示了葡萄膜黑色素瘤細胞中抗PMEL17-(B1)和抗PMEL17-(B2) ADC對GNAQ/11抑制之示例性數據。IP1水平（nM）表示為3次獨立重複之平均值。

【0036】 [圖10A-10D]顯示了抗PMEL17抗體與完整血小板和葡萄膜黑色素瘤細胞結合活性之示例性數據。

【0037】 [圖11A-11C]顯示了化合物（A1）和抗PMEL17-(B1) ADC對人血小板聚集的影響之示例性數據。

【0038】 [圖12A-12E]顯示了抗PMEL17-(B1) ADC的體內抗腫瘤活性之示例性數據。G1-(B1)以劑量依賴性方式抑制腫瘤生長（圖12A）。值係平均值±SEM；樣本量（n = 5-12隻小鼠/組）。第0天的初始腫瘤體積約為200-250 mm^3。處理後長達14天未觀察到體重減輕（圖12B）。值係平均值±SEM；樣本量（n = 4隻小鼠/組）。G1-(B1)處理分別導致GNAQ訊息傳導抑制和腫瘤細胞增殖抑制，如pERK和Ki67水平降低所指示（圖12C）。此外，與媒介物處理的和同種型對照3207-(B1)處理的小鼠相比，G1-(B1)誘導細胞凋亡，這與藉由IgG染色檢測到的G1-(B1) ADC的腫瘤細胞累積有關（圖12C）。GNAQ抑制後未觀察到MITF和

PMEL17水平發生變化（圖12C）。在長達7天的時間裡，在G1-(B1)處理的小鼠中未觀察到血小板聚集抑制（圖12D和E）。

【0039】[圖13A-13C]顯示了G1-(B1) ADC對葡萄膜黑色素瘤的肝和肺轉移小鼠模型的影響之示例性數據。靜脈注射92.1-螢光素酶細胞（就在開始處理之前）後第45天和治療後12天（圖13A和13B），呈現每隻小鼠的單獨圖片；樣本量（n = 6隻小鼠/組）。在第0天肝轉移的初始BLI約為2.8 * 109 p/sec/cm2。黑色箭頭表示圖13B中的肺部腫瘤（生物發光訊號）。在用20 mg/kg G1-(B1)進行處理之前和之後，每週評估2-3次相應的體重調節（相對於第15天的%）（灰色圓圈）。圖13C中的值為平均值±SEM；樣本量（n = 5-6隻小鼠/組）。第15天的初始體重約為21 g。

【0040】[圖14A-14E]顯示了G1-(B1) ADC的PK特性之示例性數據。G1-(B1)的藥物動力學 曲線（總IgG水平）顯示裸鼠的劑量在7.5至30 mg/kg之間時，暴露呈輕微超比例增加（圖14A）。在攜帶腫瘤的小鼠中，給藥靶結合G1-(B1)或同種型對照3207-(B1)後測量游離有效負載濃度。使用靶向ADC可以觀察到化合物（A1）有效負載的腫瘤遞送明顯增加（> 4倍）（圖14B）。在小鼠體內顯示出在與抗體軛合的同時化合物（A1）（空心圓圈）向其開環形式化合物（A8）（實心圓圈）的轉化（圖14C）。將兩種不同的DAR2格式與G1-(B1)的DAR4格式以及與DAR4 Fc-緘默格式進行比較，體內功效研究中的暴露顯示DAR2 (E152C)和DAR4 Fc-緘默ADC的清除率最低，而DAR2 (S375C)暴露下降得更快（圖14D）。圖14E顯示了3207（同種型對照抗體）-(B1) DAR4 (E152C、S375C)和3207（同種型對照抗體）-(B1) DAR4 Fc-緘默軛合物隨時間的濃度。

【0041】[圖15A-15C]顯示了抗PMEL17-GNAQ/11i ADC在緩衝液、小鼠、大鼠和人血漿中的體外穩定性以及抗PMEL17-GNAQ/11i ADC在小鼠中的體內穩定性之示例性數據。

【0042】 [圖16A-16B]顯示了G1-E152C-DAR2-(B1)、G1-S375C-DAR2-(B1)、Fc-緘默 G1-(B1)在葡萄膜黑色素瘤的異種移植物模型中的體內功效之示例性數據。值代表平均值±SEM；樣本量（n = 5-6隻小鼠/組）。第0天的初始腫瘤體積約為300-325 mm^3。

【0043】 [圖17A-17B]顯示了抗PMEL17-(B1) ADC的體外抗葡萄膜黑色素瘤活性之示例性數據。數據表示為3次獨立重複的平均值，且相對於PBS處理的細胞（對照）。

【0044】 [圖18]顯示了抗PMEL17-(B1) ADC的體內抗腫瘤活性之示例性數據。

【0045】 [圖19A-19B]顯示了來自轉移性葡萄膜黑色素瘤患者的腫瘤活檢的免疫組織化學分析之示例性數據。

【0046】 [圖20A-20C]顯示了示例性傳感圖數據以評估抗PMEL抗體之表位分級（epitope binning）。圖20A示出了結合步驟。圖20B示出了當抗體G1 3J LC首先被固定並且17A9流過時的傳感圖。圖20C顯示了17A9首先被固定且G1 3J LC流過時的傳感圖。在兩種情況下，當第二抗體流過時都觀察到結合，這表明G1 3J LC和17A9結合人PMEL的不同表位。

【實施方式】

序列表

本申請包含序列表，該序列表已以ASCII格式電子提交，並藉由引用以其全文併入本文。 所述ASCII副本創建於2019年12月6日，名稱為PAT058359-WO-PCT_SL.txt，大小為285,253位元組。

定義

【0047】除非另外聲明，否則如本文所用以下術語和短語意在具有以下意思：

【0048】術語「烷基」係指具有指定碳原子數目的單價飽和烴鏈。例如，C_1-C_6烷基係指具有從1至6個碳原子的烷基基團。烷基基團可以是直鏈的或支鏈的。代表性的支鏈烷基基團具有一個、兩個或三個分支。烷基基團的實例包括但不限於甲基、乙基、丙基（正丙基和異丙基）、丁基（正丁基、異丁基、二級丁基和三級丁基）、戊基（正戊基、異戊基和新戊基）以及己基。

【0049】如本文所用，「可裂解的」係指藉由共價連接來連接兩個部分，但是在生理學相關條件下分解以切斷部分之間的共價連接的連接基團或連接子組分，典型地，與在細胞外環境時相比可裂解的連接基團在細胞內環境內更快速地體內切斷，導致有效負載的釋放優先發生在靶細胞內。裂解可以是酶促的或非酶促的，但通常從抗體釋放有效負載而不降解抗體。裂解可以留下附接基團或連接子組分的一些部分附接至有效負載上，或者它可以釋放不具有附接基團的任何殘基的有效負載。

【0050】如本文所用，「不可裂解的」係指在生理條件下不特別易於分解的連接基團或連接子基團，例如，它至少與軛合物的抗體或抗原結合片段部分一樣穩定。此類連接基團有時被稱為「穩定的」，這意味著它們足以抵抗降解以保持有效負載與抗體或抗原結合片段連接，直到抗體或抗原結合片段本身至少部分降解，即，抗體或抗原結合片段的降解在體內裂解連接基團之前。具有穩定或不可裂解的附接基團的ADC的抗體部分的降解可以留下附接基團的一些或全部（例如，來自抗體的一個或多個胺基酸基團）附接至遞送在體內的有效負載或藥物部分上。

【0051】如本文所用，術語「抗體」係指免疫球蛋白家族的多肽，該多肽能夠非共價、可逆並以特異性方式結合相應的抗原。例如，天然存在的IgG抗體係包含藉由二硫鍵相互連接的至少兩條重（H）鏈和兩條輕（L）鏈的四聚體。每條重鏈由重鏈可變區（本文中縮寫為VH）和重鏈恒定區組成。重鏈恒定區由三個結構域（CH1、CH2和CH3）組成。每條輕鏈由輕鏈可變區（本文中縮寫為VL）和輕鏈恒定區組成。輕鏈恒定區包含一個結構域，CL。VH和VL區可進一步細分為高變區，稱為互補性決定區（CDR），其間穿插有稱為框架區（FR）的較保守區。每個VH和VL由從胺基末端排到羧基末端按以下順序排列的三個CDR和四個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。重鏈和輕鏈的可變區含有與抗原相互作用的結合結構域。該抗體的恒定區可以介導免疫球蛋白與宿主組織或因子（包括免疫系統的各種細胞（例如，效應細胞）以及經典補體系統的第一組分（Clq））的結合。

【0052】術語「抗體」包括但不限於單株抗體、人抗體、人源化抗體、嵌合抗體和抗獨特型（抗Id）抗體（包括例如針對本發明抗體的抗Id抗體）。抗體可以屬於任何同種型/類別（例如，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY）或亞類（例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2）。

【0053】「互補性決定結構域」或「互補決定區」（「CDR」）可互換地是指VL和VH的高變區。CDR係抗體鏈的靶蛋白結合位點，該結合位點攜帶針對這種靶蛋白的特異性。每種人VL或VH中存在三個CDR（CDR1-3，從N末端順序編號），構成約15%-20%的可變結構域。CDR在結構上與靶蛋白的表位互補並因此直接負責結合特異性。剩餘的VL或VH區段（所謂的框架區）表現出較少的胺基酸序列變異（Kuby, Immunology [免疫學], 第4版, 第4章,弗裡曼出版公司（W.H. Freeman & Co.）, 紐約, 2000）。

【0054】 CDR和框架區的位置可以使用本領域熟知的多種定義確定，例如，卡巴特（Kabat）、喬西亞（Chothia）、國際免疫遺傳學數據庫（IMGT）（在互聯網以下網址：www.imgt.org/）和AbM（參見例如，Johnson等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究], 29:205-206 (2001)；Chothia和Lesk, J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌], 196:901-917 (1987)；Chothia等人, Nature [自然], 342:877-883 (1989)；Chothia等人, J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌], 227:799-817 (1992)；Al-Lazikani等人, J.Mol.Biol. [分子生物學雜誌], 273:927-748 (1997)）。抗原結合位點的定義還在以下文獻中描述：Ruiz等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究], 28:219–221 (2000)；和Lefranc, M.P., Nucleic Acids Res. [核酸研究], 29:207-209 (2001)；MacCallum等人, J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌], 262:732-745 (1996)；和Martin等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊], 86:9268–9272 (1989)；Martin等人, Methods Enzymol. [酶學方法], 203:121–153 (1991)；和Rees等人, 於：Sternberg M.J.E. (編輯), Protein Structure Prediction [蛋白結構預測], Oxford University Press [牛津大學出版社], Oxford [牛津], 141–172 (1996)。

【0055】 將輕鏈和重鏈二者分成結構同源性區和功能同源性區。該術語「恒定」和「可變」係在功能上使用。在這點上，應當理解輕鏈（VL）和重鏈（VH）部分的可變結構域均決定抗原識別和特異性。相反地，輕鏈（CL）和重鏈（CH1、CH2或CH3）的恒定結構域賦予重要生物學特性例如分泌、經胎盤移動性（transplacentalmobility）、Fc受體結合、補體結合等。按照慣例，恒定區結構域離抗體的抗原結合位點或者胺基末端越遠，它的編號越大。N末端係可變區並且在C末端係恒定區；CH3和CL結構域實際上分別包含重鏈和輕鏈的羧基末端結構域。

【0056】 如本文所用，術語「抗原結合片段」係指抗體的一個或多個部分，該一個或多個部分保留與抗原的表位特異性地相互作用（例如，藉由結合、空

間位阻、穩定/去穩定、空間分佈）的能力。結合片段的實例包括但不限於單鏈Fv（scFv）、駱駝抗體、二硫鍵連接的Fv（sdFv）、Fab片段、F(ab')片段，一種由VL、VH、CL和CH1結構域組成的單價片段；F(ab)2片段，包含在鉸鏈區藉由二硫橋連接的兩個Fab片段的二價片段；由VH和CH1結構域組成的Fd片段；由抗體的單臂的VL和VH結構域組成的Fv片段；由VH結構域組成的dAb片段（Ward等人, Nature [自然] 341:544-546, 1989）；和分離的互補性決定區（CDR）、或抗體的其他表位結合片段。

【0057】 此外，雖然Fv片段的兩個結構域VL和VH係由單獨的基因編碼的，但是可以使用重組方法將這兩個結構域藉由能夠使它們形成為單條蛋白質鏈的合成連接子來相連，其中VL區和VH區配對形成單價分子（被稱為單鏈Fv（「scFv」）；參見例如，Bird等人, Science [科學] 242:423-426, 1988；和Huston等人 Proc. Natl. Acad. Sci. [美國國家科學院院刊] 85:5879-5883, 1988）。術語「抗原結合片段」也意在涵蓋此類單鏈抗體。該等抗原結合片段係使用熟悉該項技術者已知的常規技術獲得的，並且以與完整抗體相同的方式針對效用來篩選該等片段。

【0058】 抗原結合片段還可以摻入到單結構域抗體、大型抗體（maxibodies）、微型抗體（minibodies）、單結構域抗體、細胞內抗體、雙體抗體、三體抗體、四體抗體、v-NAR和bis-scFv中（參見例如，Hollinger和Hudson, Nature Biotechnology [自然生物技術] 23:1126-1136, 2005）。可以將抗原結合片段移植到基於多肽如III型纖網蛋白（Fn3）的支架中（參見美國專利案號6,703,199，該專利描述了纖網蛋白多肽單體）。

【0059】 可以將抗原結合片段摻入到包含一對串聯Fv區段（VH-CH1-VH-CH1）的單鏈分子中，與互補的輕鏈多肽一起形成一對抗原結合

區（Zapata等人, Protein Eng. [蛋白質工程] 8:1057-1062, 1995；和美國專利案號5,641,870）。

【0060】 如本文所用，術語「單株抗體」或「單株抗體組成物」係指具有基本上相同的胺基酸序列或衍生自相同遺傳源的多肽，包括抗體和抗原結合片段等。此術語還包括具有單分子組成的抗體分子的製劑。單株抗體組成物表現出對特定表位的單一結合特異性和親和力。

【0061】 如本文所用，術語「人抗體」包括具有可變區的抗體，其中框架和CDR區均衍生自人源序列。此外，如果抗體含有恒定區，則恒定區也衍生自此類人序列，例如人種系序列，或人種系序列的突變形式或含有衍生自人框架序列分析的共有框架序列的抗體，例如如Knappik等人, J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌] 296:57-86, 2000中所述。還包括衍生自人序列的抗體，其中已經為了親和力成熟或出於製造/有效負載軛合目的突變一個或多個CDR。參見Kilpatrick等人,「Rapid development of affinity matured monoclonal antibodies using RIMMS [使用RIMMS進行的親和成熟單株抗體的快速開發],」 Hybridoma [雜交瘤]. 1997年8月;16(4):381-9。

【0062】 本發明的人抗體可以包括不是由人序列編碼的胺基酸殘基（例如，藉由在體外隨機誘變或位點特異性誘變、或藉由在體內體細胞突變、或保守取代來引入突變以促進穩定性或生產）。

【0063】 如本文所用，術語「識別」係指發現其表位並與之相互作用（例如，結合）的抗體或其抗原結合片段，無論該表位是否為線性或構象的。術語「表位」係指抗原上與本發明的抗體或抗原結合片段特異性結合的位點。表位可以從連續胺基酸或因蛋白質的立體折疊而並置的非連續胺基酸中形成。從連續胺基酸形成的表位一般在暴露於變性溶劑時保留，而因立體折疊形成的表位用變性溶劑處理時一般喪失。表位典型地包含至少3、4、5、6、7、8、9、10、

11、12、13，14或15個處於獨特空間構象的胺基酸。確定表位的空間構象的方法包括本領域中的技術，例如，x射線結晶學和二維核磁共振（參見，例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology [分子生物學中的方法中的表位映射協議], 第66卷, G. E. Morris編輯 (1996)）。

【0064】 如本文所用，術語「親和力」係指抗體與抗原之間在單個抗原位點處相互作用的強度。在每個抗原位點內，抗體「臂」的可變區藉由弱非共價力在許多位點處與抗原相互作用；相互作用越多，親和力越強。

【0065】 術語「分離的抗體」係指基本上不含具有不同抗原特異性的其他抗體的抗體。然而，特異性結合一種抗原的分離的抗體可以對其他抗原具有交叉反應性。此外，分離的抗體可以基本上不含其他細胞材料和/或化學品。

【0066】 術語「相應的人種系序列」係指編碼人可變區胺基酸序列或子序列的核酸序列，與由人種系免疫球蛋白可變區序列編碼的其他全部可變區胺基酸序列相比，該人可變區胺基酸序列或子序列與參考可變區胺基酸序列或子序列共有確定的最高胺基酸序列同一性。相應的人種系序列還可以是指與全部其他評價的可變區胺基酸序列相比，與參考可變區胺基酸序列或子序列具有最高胺基酸序列同一性的人可變區胺基酸序列或子序列。相應的人種系序列可以僅是框架區、僅是互補性決定區、係框架區和互補性決定區、可變區段（如上文所定義），或包含可變區的序列或子序列的其他組合。可以使用本文所述的方法，例如，使用BLAST、ALIGN或本領域已知的另一種比對演算法比對兩個序列，確定序列同一性。相應的人種系核酸或胺基酸序列可以與參考可變區核酸或胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性。可以例如藉由可公開獲得的國際免疫遺傳學數據庫（IMGT）（在互聯網上以下網址：www.imgt.org/）和V-鹼基（在互聯網上以下網址：vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk），確定相應的人種系序列。

【0067】 在描述抗原（例如，蛋白質）與抗體、抗體片段或抗體衍生的結合劑之間相互作用的語境中使用時，短語「特異性結合」或「選擇性結合」係指確定抗原在蛋白質異質群體和其他生物製品中例如在生物樣本（例如，血液、血清、血漿或組織樣本）中存在的結合反應。因此，在某些指明的免疫測定條件下，具有特定結合特異性的抗體或結合劑與特定抗原的結合至少兩倍於背景並且該抗體或結合劑基本上不以顯著的量與樣本中存在的其他抗原結合。在一個實施方式中，在指明的免疫測定條件下，具有特定結合特異性的抗體或結合劑與特定抗原的結合至少十（10）倍於背景並且該抗體或結合劑基本上不以顯著的量與樣本中存在的其他抗原結合。在此類條件下與抗體或結合劑特異性結合可能需要已經就其針對特定蛋白質的特異性選擇的抗體或結合劑。如果需要或適當，可以藉由扣除與來自其他物種（例如，小鼠或大鼠）或其他亞型的分子交叉反應的抗體，實現這種選擇。可替代地，在一些實施方式中，選擇與某些所期望分子交叉反應的抗體或抗體片段。

【0068】 多種免疫測定方式可以用來選擇與特定蛋白特異性免疫反應的抗體。例如，固相ELISA免疫測定常規地用來選擇與蛋白質特異性免疫反應的抗體（關於可以用來確定特異免疫反應性的免疫測定方式和條件的描述，參見例如Harlow和Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual [使用抗體：實驗室手冊] (1998)）。典型地，特異性或選擇性結合反應將產生高於背景訊號至少2倍和更典型地高於背景至少10至100倍的訊號。

【0069】 術語「平衡解離常數（KD，M）」係指解離速率常數（kd，時間-1）除以締合速率常數（ka，時間-1，M-1）。可以使用本領域的任何已知方法，測量平衡解離常數。本發明的抗體通常將具有小於約10^{-7}或10^{-8} M，例如，小於約10^{-9} M或10^{-10} M，在一些實施方式中，小於約10^{-11} M、10^{-12} M或10^{-13} M的平衡解離常數。

【0070】術語「生物利用率」係指施用至患者的給定量的藥物的全身性利用率（即，血液/血漿水平）。生物利用率係一個絕對術語，該絕對術語指示從所施用劑型到達總循環的藥物時間（速率）和總量（程度）的度量。

【0071】如本文所用，短語「基本上由……組成」係指方法或組成物中所包含的活性藥劑以及對該方法或組成物的預期目的而言無活性的任何賦形劑的類屬或物種。在一些實施方式中，短語「基本上由……組成」明確排除包含除本發明的抗體藥物軛合物之外的一種或多種另外的活性劑。在一些實施方式中，短語「基本上由……組成」明確地排除了包含除本發明的抗體藥物軛合物和第二共同施用的藥劑之外的一種或多種另外的活性劑。

【0072】術語「胺基酸」係指天然存在的、合成的和非天然的胺基酸，以及以類似於天然存在胺基酸的方式發揮作用的胺基酸類似物和胺基酸模擬物。天然存在的胺基酸係由遺傳密碼編碼的那些胺基酸，以及後來修飾的那些胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸和O-鄰磷酸絲胺酸。胺基酸類似物係指與天然存在的胺基酸具有相同基本化學結構（即與氫、羧基基團、胺基基團和R基團結合的α-碳）的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。此類類似物具有經修飾的R基團（例如，正白胺酸）或經修飾的肽骨架，但保留與天然存在的胺基酸相同的基本化學結構。胺基酸模擬物係指具有如下結構的化合物，該結構與胺基酸的一般化學結構不同但是以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用。

【0073】術語「保守修飾的變體」適用於胺基酸和核酸序列二者。對於特定核酸序列，經保守修飾的變體係指編碼相同或基本上相同的胺基酸序列的那些核酸，或者在該核酸不編碼胺基酸序列的情況下，係指基本上相同的序列。由於遺傳密碼的簡並性，大量功能上相同的核酸編碼任何給定的蛋白。例如，密碼子GCA、GCC、GCG和GCU都編碼胺基酸丙胺酸。因此，在密碼子指定丙

胺酸的每個位置，該密碼子可以改變為任何所述的相應密碼子而不改變編碼的多肽。此類核酸變異係「緘默變異」，其係經保守修飾變異中的一種。本文編碼多肽的每個核酸序列也描述了核酸的每種可能的緘默變異。技術人員應認識到，核酸中的每個密碼子（除了通常是甲硫胺酸的唯一密碼子的AUG和通常是色胺酸的唯一密碼子的TGG）均可以被修飾以產生功能上相同的分子。因此，在每個所述序列中均隱含了編碼多肽的核酸的每一種緘默變異。

【0074】 對於多肽序列，「保守修飾的變體」包括對多肽序列的單獨取代、缺失或添加，它們導致某個胺基酸取代為化學上相似的胺基酸。提供在功能上相似的胺基酸的保守取代表在本領域係熟知的。此類保守修飾的變體係對本發明的多態變體、種間同源物和等位基因的補充，並且不排除該等多態變體、種間同源物和等位基因。以下8組含有互為保守取代的胺基酸：1) 丙胺酸（A）、甘胺酸（G）；2) 天冬胺酸（D）、麩胺酸（E）；3) 天冬醯胺（N）、麩醯胺酸（Q）；4) 精胺酸（R）、離胺酸（K）；5) 異白胺酸（I）、白胺酸（L）、甲硫胺酸（M）、纈胺酸（V）；6) 苯丙胺酸（F）、酪胺酸（Y）、色胺酸（W）；7) 絲胺酸（S）、蘇胺酸（T）；和8) 半胱胺酸（C）、甲硫胺酸（M）（參見例如，Creighton, Proteins [蛋白質] (1984)）。在一些實施方式中，術語「保守序列修飾」用於指不顯著影響或改變含有胺基酸序列的抗體的結合特徵的胺基酸修飾。

【0075】 如本文所用，術語「優化的」係指已經改變核苷酸序列以使用在生產性細胞或生物體（通常是真核細胞，例如酵母細胞、畢赤酵母屬（Pichia）細胞、真菌細胞、木黴屬（Trichoderma）細胞、中國倉鼠卵巢細胞（CHO）或人細胞）中為較佳的密碼子編碼胺基酸序列。優化的核苷酸序列被工程化以完全或盡可能多地保留最初由起始核苷酸序列編碼的胺基酸序列，該起始核苷酸序列也稱為「親代」序列。

【0076】在兩個或更多個核酸序列或多肽序列的語境中，術語「相同百分比」或「同一性百分比」係指兩個或更多個序列或子序列相同的程度。如果兩個序列在正在比較的區域上具有相同的胺基酸序列或核苷酸序列，則它們係「相同的」。當在比較窗口或指定區域內進行比較和比對以尋求使用以下序列比較演算法之一或藉由手動比對和目視檢查所測量的最大對應時，如果兩個序列具有規定百分比的相同的胺基酸殘基或核苷酸（即，在規定區域上或當沒有規定時則在整個序列上，60%同一性，視需要65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%同一性），則兩個序列係「基本上相同的」。視需要，同一性存在於長度為至少約30個核苷酸（或10個胺基酸）的區域上，或更較佳的是在長度為100至500或1000或更多個核苷酸（或20、50、200或更多個胺基酸）的區域上。

【0077】對於序列比較，典型地一個序列充當參考序列，將測試序列與該參考序列比較。當使用序列比較演算法時，將測試序列和參考序列輸入到電腦中，必要時指定子序列座標，並且指定序列演算法程式參數。可以使用預設程式參數，或者可以指定替代參數。然後，序列比較演算法將基於程式參數計算測試序列相對於參考序列的序列同一性百分比。

【0078】如本文所用，「比較窗」包括提及選自由20至600、通常約50至約200、更通常約100至約150組成的組的多個鄰接位置中的任何一個的區段，其中在兩個序列最佳比對後，可以將序列與相同數量的鄰接位置的參考序列進行比較。用於比較的序列比對方法在本領域中係熟知的。例如藉由Smith和Waterman Adv. Appl. Math. [應用數學進展] 2:482c (1970)的局部同源性演算法，藉由Needleman和Wunsch, J. Mol. Biol. [分子生物學期刊] 48:443 (1970)的同源性比對演算法，藉由Pearson和Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 85:2444 (1988)的相似性方法研究，藉由該等演算法（威斯康辛州麥迪森的科學大道575號遺傳學電腦小組（Genetics Computer Group, 575 Science Dr.,

Madison, WI）的威斯康辛遺傳學套裝軟體中的GAP、BESTFIT、FASTA、和TFASTA）的電腦實現，或藉由手動比對和目測檢查（參見例如，Brent等人, Current Protocols in Molecular Biology [分子生物學實驗指南], 2003），可以進行用於比較的序列的最佳比對。

【0079】 適用於確定序列同一性百分比和序列相似性的演算法的兩個實例係BLAST和BLAST 2.0演算法，它們分別描述於Altschul等人, Nuc.Acids Res. [核酸研究] 25:3389-3402, 1977；和Altschul等人, J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌] 215:403-410, 1990。用於執行BLAST分析的軟體可藉由美國國家生物技術資訊中心（National Center for Biotechnology Information）公開地獲得。此演算法包括首先藉由鑒定查詢序列中長度為W的短字來鑒定高評分序列對（HSP），當與數據庫序列中的相同長度的字比對時，該長度為W的短字匹配或滿足一些正值閾值得分T。T被稱為鄰域字得分閾值（Altschul等人，同上）。該等最初的鄰域字命中點作為種子，用於啟動搜索以找到包含它們的更長的HSP。字命中點沿著每個序列在兩個方向上擴展，遠至可以增加累積比對得分。對於核苷酸序列，使用參數M（一對匹配殘基的獎勵得分；總是>0）和N（錯配殘基的罰分；總是<0）計算累積得分。對於胺基酸序列，使用評分矩陣來計算累積得分。當出現以下情形時，字命中點向各方向的延伸終止：累積比對得分從其最大獲得值跌落數量X；由於一個或多個負評分殘基比對的累積，累積得分走向零或更低；或到達任一序列的一端。BLAST演算法參數W、T和X決定了比對的靈敏度和速度。BLASTN程式（對於核苷酸序列）使用字長（W）11、期望值（E）10、M=5、N=-4和兩條鏈比較作為預設值。對於胺基酸序列，BLASTP程式使用字長3和期望值（E）10以及BLOSUM62評分矩陣（參見Henikoff和Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 89:10915）比對（B）50、期望值（E）10、M=5、N=-4和兩條鏈比較作為預設值。

【0080】 BLAST演算法還對兩個序列之間的相似性進行統計分析（參見例如，Karlin和Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 90:5873-5787, 1993）。由BLAST演算法提供的一種相似性量度係最小總和概率（P(N)），其提供了兩個核苷酸或胺基酸序列之間偶然發生匹配的概率的指示。例如，如果在測試核酸與參考核酸的比較中的最小總和概率小於約0.2、更較佳的是小於約0.01、最較佳的是小於約0.001，則認為核酸與參考序列相似。

【0081】 兩個胺基酸序列之間的同一性百分比也可以使用已併入ALIGN程式（2.0版）中的E. Meyers和W. Miller, Comput. Appl. Biosci.[電腦應用生物科學], 4:11-17 (1988)的演算法，利用PAM120權重殘基表、空位長度罰分12、空位罰分4來確定。此外，兩個胺基酸序列之間的同一性百分比可以使用已經併入GCG套裝軟體中的GAP程式（可從www.gcg.com獲得）中的Needleman和Wunsch, J. Mol, Biol.[分子生物學雜誌] 48:444-453, (1970)演算法，利用BLOSUM62矩陣或PAM250矩陣和空位權重16、14、12、10、8、6或4以及長度權重1、2、3、4、5或6來確定。

【0082】 除了上述序列同一性百分比之外，兩個核酸序列或多肽基本上相同的另一個指示係由第一核酸編碼的多肽與針對由第二核酸編碼的多肽產生的抗體進行免疫交叉反應，如下所述。因此，多肽典型地與第二多肽基本上相同，例如其中兩種肽僅藉由保守取代而不同。兩個核酸序列基本上相同的另一個指示係兩個分子或它們的補體在嚴格條件下彼此雜交，如下所述。兩個核酸序列基本上相同的又另一個指示係可使用相同的引物來擴增序列。

【0083】 該術語「核酸」在本文中可與術語「多核苷酸」互換使用，並且是指呈單鏈或雙鏈形式的去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。該術語涵蓋含有已知核苷酸類似物或修飾的骨架殘基或連接的核酸，該核酸係合成的、天然存在的和非天然存在的，具有與參考核酸相似的結合特性，並且以類似於

參考核苷酸的方式代謝。此類類似物的實例包括但不限於硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性-甲基膦酸酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽-核酸（PNA）。

【0084】 除非另有說明，否則特定的核酸序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體（例如，簡並密碼子取代）、和互補序列以及明確指明的序列。具體地，如下文詳述，簡並密碼子取代可以藉由產生如下序列而實現，在該等序列中，一個或多個所選擇的（或全部）密碼子的第三位被混合鹼基和/或去氧肌苷殘基取代（Batzer等人, (1991) Nucleic Acid Res. [核酸研究] 19:5081；Ohtsuka等人, (1985) J. Biol. Chem. [生物化學雜誌] 260:2605-2608；和Rossolini等人, (1994) Mol. Cell.Probes [分子與細胞探針] 8:91-98）。

【0085】 術語「可操作地連接」在核酸的語境中係指兩個或更多個多核苷酸（例如，DNA）區段之間的功能性關係。典型地，它係指轉錄調節序列與已轉錄序列的功能性關係。例如，如果啟動子或增強子序列在適當的宿主細胞或其他表現系統中刺激或調節編碼序列的轉錄，則該啟動子或增強子序列可操作地連接至編碼序列。通常，與轉錄序列可操作地連接的啟動子轉錄調節序列與轉錄序列在物理上鄰接，即它們係順式作用的。然而，一些轉錄調控序列如增強子不需要在物理上鄰接或位於極為接近該等轉錄調控序列增強其轉錄的編碼序列的位置。

【0086】 該術語「多肽」和「蛋白質」在本文中可互換使用來指胺基酸殘基的聚合物。該等術語適用於胺基酸聚合物，其中一個或多個胺基酸殘基係相應天然存在的胺基酸的人工化學模擬物，以及適用於天然存在的胺基酸聚合物和非天然存在的胺基酸聚合物。除非另外說明，否則特定的多肽序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體。

【0087】 如本文所用，術語「抗體藥物軛合物」或「免疫軛合物」係指抗體或其抗原結合片段與另一種藥劑如化學治療劑、毒素、免疫治療劑、成像探

針等連接。該連接可以是共價鍵或非共價相互作用，如借助靜電力。可以採用本領域已知的多種連接子以形成抗體藥物軛合物。另外，可以將抗體藥物軛合物以可能是從編碼免疫軛合物的多核苷酸表現的融合蛋白的形式提供。如本文所用，「融合蛋白」係指藉由連接最初編碼分離的蛋白質（包括肽和多肽）的兩個或更多個基因或基因片段產生的蛋白質。融合基因的翻譯產生具有從每種原始蛋白質衍生的功能特性的單一蛋白。

【0088】 該術語「受試者」包括人類和非人類動物。非人類動物包括所有脊椎動物，例如哺乳動物和非哺乳動物如非人類靈長類、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物和爬行動物。除非指出時，否則該術語「患者」或「受試者」在本文中可互換地使用。

【0089】 如本文所用，術語「細胞毒素」或「細胞毒性劑」係指對細胞的生長和增殖有害並可以發揮作用以減少、抑制或摧毀細胞或惡性腫瘤的任何藥劑。

【0090】 如本文所用，術語「抗癌劑」係指可以用來治療或預防細胞增殖性障礙如癌症的任何藥劑，包括但不限於細胞毒性劑、化學治療劑、放射療法和放射治療劑、靶向抗癌劑和免疫治療劑。

【0091】 如本文所用，術語「藥物部分」或「有效負載」係指與本發明的抗體或抗原結合片段軛合的化學部分，並且可包括任何治療劑或診斷劑，例如抗癌劑、抗炎劑、抗感染劑（例如，抗真菌劑、抗細菌劑、抗寄生蟲劑、抗病毒劑）或麻醉劑。例如，藥物部分可以是抗癌劑，如細胞毒素。在某些實施方式中，藥物部分係靶向抑制劑化合物。此外，有效負載可以是生物物理探針、螢光團、自旋標記、紅外探針、親和探針、螯合劑、光譜探針、放射性探針、脂質分子、聚乙二醇、聚合物、自旋標記、DNA、RNA、蛋白質、肽、表面、抗體、抗體片段、奈米粒子、量子點、脂質體、PLGA粒子、糖或多糖。

【0092】在一些實施方式中，該藥物部分或有效負載係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑）。在一些實施方式中，GNAQ/11抑制劑係抑制GNAQ/11介導的IP3產生和/或在依賴於GNAQ/11訊息傳導的細胞（即GNAQ/11突變型葡萄膜黑色素瘤細胞）中表現出劑量應答抗增殖作用的分子。在一些實施方式中，GNAQ/11抑制劑係將GNAQ/11穩定在非活性GDP結合狀態並防止GDP釋放或者與活性GTP結合狀態結合並防止GNAQ/11與下游效應子相互作用的化合物。在一些實施方式中，GNAQ/11抑制劑藉由抑制突變型GNAQ和/或GNA11（例如包含Q209L/P突變的GNAQ和/或GNA11）起作用。與本領域已知的方法一起，本揭露中給出了將此類藥物部分附接至與靶向部分相容的連接子的方法。例如參見，Singh等人, (2009) Therapeutic Antibodies: Methods and Protocols [治療性抗體：方法和方案], 第525卷, 445-457。

【0093】GNAQ（鳥嘌呤核苷酸結合蛋白G(q)亞基α，也稱為CMC1、G-α-q、GAQ、SWS和G蛋白亞基αq）和GNA11（鳥嘌呤核苷酸結合蛋白亞基α-11，也稱為FBH、FBH2、FHH2、GNA-11、HHC2、HYPOC2、和G蛋白亞基α11）係密切相關的GTP酶，它們構成在G蛋白偶合受體（GPCR）下游起作用的異三聚G蛋白的α亞基。α亞基可作為藉由將鳥苷二磷酸（GDP）交換為鳥苷三磷酸（GTP）激活G蛋白的開關，從而激活不同的下游效應子。當GTP水解為GDP時，激活會被固有的GTP酶活性終止（Van Raamsdonk等人, 2010, N Engl J Med.[新英格蘭醫學雜誌]; 363(23):2191-9）。Gq蛋白級聯的經典激活係經由磷脂酶C-β（PLC-β）發生的，該PLC-β水解磷脂磷脂醯肌醇4,5-二磷酸酯，以釋放出兩個有效的第二信使：D-肌醇1,4,5-三磷酸酯（IP3）和二醯基甘油（DAG）。隨著細胞內Ca^{2+}的暫態增加，IP3迅速轉化為IP2、IP1和肌醇。另一方面，DAG激活蛋白激酶C（PKC），導致一系列的RAF、MEK和ERK磷酸化，該PKC易位至細

胞核以調節細胞增殖和存活（Krantz等人, 2017, Clin Ophthalmol.[臨床眼科學]; 11:279-289）。

【0094】 人GNAQ的核酸和胺基酸序列已以以下登錄號公佈於GenBank中：

【0095】 NP_002063（SEQ ID NO: 268）

1 mtlesimacc lseeakearr indeierqlr rdkrdarrel kllllgtges gkstfikqmr

61 iihgsgysde dkrgftklvy qniftamqam iramdtlkip ykyehnkaha qlvrevdvek

121 vsafenpyvd aikslwndpg iqecydrrre yqlsdstkyy lndldrvadp aylptqqdvl

181 rvrvpttgii eypfdlqsvi frmvdvggqr serrkwihcf envtsimflv alseydqvlv

241 esdnenrmee skalfrtiit ypwfqnssvi lflnkkdlle ekimyshlvd yfpeydgpqr

301 daqaarefil kmfvdlnpds dkiiyshftc atdtenirfv faavkdtilq lnlkeynlv

【0096】 NM_002072（SEQ ID NO: 269）

1 agactatccg ctcccaccgc gccccggcc cacctggtgg ccccggccct ggccgccgcc

61 cccgcggcgg ttcccggagc tcgtcccgga cgcgcgcccg ggcggcgggg gctcggcggc

121 caccgctgcc tcgggggagc gagggcggga gggtgtgtgt gcgcgctgtg agcaggggt

181 gccggcgggg ctgcagcgga ggcactttgg aagaatgact ctggagtcca tcatggcgtg

241 ctgcctgagc gaggaggcca aggaagcccg gcggatcaac gacgagatcg agcggcagct

301 ccgcagggac aagcgggacg cccgccggga gctcaagctg ctgctgctcg ggacaggaga

361 gagtggcaag agtacgttta tcaagcagat gagaatcatc catgggtcag gatactctga

421 tgaagataaa aggggcttca ccaagctggt gtatcagaac atcttcacgg ccatgcaggc

481 catgatcaga gccatggaca cactcaagat cccatacaag tatgagcaca ataaggctca

541 tgcacaatta gttcgagaag ttgatgtgga gaaggtgtct gcttttgaga atccatatgt

601 agatgcaata aagagtttat ggaatgatcc tggaatccag gaatgctatg atagacgacg

661 agaatatcaa ttatctgact ctaccaaata ctatcttaat gacttggacc gcgtagctga

721 ccctgcctac ctgcctacgc aacaagatgt gcttagagtt cgagtcccca ccacagggat

781 catcgaatac ccctttgact tacaaagtgt cattttcaga atggtcgatg taggggggcca

841 aaggtcagag agaagaaaat ggatacactg ctttgaaaat gtcacctcta tcatgtttct

901 agtagcgctt agtgaatatg atcaagttct cgtggagtca gacaatgaga accgaatgga

961 ggaaagcaag gctctcttta gaacaattat cacatacccc tggttccaga actcctcggt

1021 tattctgttc ttaaacaaga aagatcttct agaggagaaa atcatgtatt cccatctagt

1081 cgactacttc ccagaatatg atggacccca gagagatgcc caggcagccc gagaattcat

1141 tctgaagatg ttcgtggacc tgaacccaga cagtgacaaa attatctact cccacttcac

1201 gtgcgccaca gacaccgaga atatccgctt tgtctttgct gccgtcaagg acaccatcct

1261 ccagttgaac ctgaaggagt acaatctggt ctaattgtgc ctcctagaca cccgccctgc

1321 ccttccctgg tgggctattg aagatacaca agagggactg tatttctgtg gaaaacaatt

1381 tgcataatac taatttattg ccgtcctgga ctctgtgtga gcgtgtccac agagtttgta

1441 gtaaatatta tgattttatt taaactattc agaggaaaaa cagaggatgc tgaagtacag

1501 tcccagcaca tttcctctct atctttttt taggcaaaac cttgtgactc agtgtatttt

1561 aaattctcag tcatgcactc acaaagataa gacttgtttc tttctgtctc tctctctttt

1621 tcttttctat ggagcaaaac aaagctgatt tccctttttt cttcccccgc taattcatac

1681 ctccctcctg atgtttttcc caggttacaa tggcctttat cctagttcca ttcttggtca

1741 agtttttctc tcaaatgata cagtcaggac acatcgttcg atttaagcca tcatcagctt

1801 aatttaagtt tgtagttttt gctgaaggat tatatgtatt aatacttacg gttttaaatg

1861 tgttgctttg gatacacaca tagtttcttt tttaatagaa tatactgtct tgtctcactt

1921 tggactggga cagtggatgc ccatctaaaa gttaagtgtc atttctttta gatgtttacc

1981 ttcagccata gcttgattgc tcagagaaat atgcagaagg caggatcaaa gacacacagg

2041 agtcctttct tttgaaatgc cacgtgccat tgtctttcct cccttctttg cttctttttc

2101 ttaccctctc tttcaattgc agatgccaaa aaagatgcca acagacacta cattacccta

2161 atggctgcta cccagaacct ttttataggt tgttcttaat ttttttgttg ttgttgttca

2221 agcttttcct ttctttttt tcttggtgtt tgggccacga ttttaaaatg acttttatta

2281 tgggtatgtg ttgccaaagc tggcttttg tcaaataaaa tgaatacgaa cttaaaaaat

2341 aaaagctggt atcttaaaat gtaagagagt aagactgtga agcctaaaat gactggctga

2401 gaatgaacca gaaatgccat ttgccaaaca gttgtaacta gaaatttgat tctcacggtc

2461 cattcttttc tttgtcctta agatgacatt gttagtgttc acgtcccatg ttcagtgtcc

2521 aaaccggcaa tgtaaaaagt atcctgtgtg gtttaacagg aaatctgttt atgtctcttt

2581 atttgaaacc agttttactc tcagtggttc tttaagttca atgaagtctg ccaggaacat

2641 tggttggtag tattattccg acacctttaa tttccaaaat ctgaagttcc tgctagttta

2701 ccaccttcat gatcttcttg aactggtaac tgattaggtt gaacttatgg aagatttgtg

2761 gacttaactc aaaagtaacc tctcagtgtt ctatagaaca tgtatttgtg taactgaacc

2821 taccaggaga aatgtttgga attctatatg tgcaattttt caacaaatgc aaaaaaaata

2881 cagcacatgt attgacaagc ttctgtcaag cagcttgagt tgaaatttga tttaagaaaa

2941 taaatcatga ttgttcaaag ctgctgggac gttagaatta ggccatgata ctggtctcat

3001 tttaactaca gtggtatttg gcactagtgt aaacttccat ataaatcact cttttggaac

3061 aacaaagggg gagggagaaa aatcacggcc tgttaaatga gtaccaaagc cgcccaacag

3121 taatgagatg ttctcatcct tgattctccc agcctcaaac aacacagctt actttttttt

3181 tcccttgctc agaaagtacc tgtaatttaa caaacagact gcctgtaggt atagtgcaat

3241 tacaaatgct ctaatcattg tacatacatc tctcttgata ttgcagcatc catactggct

3301 ttgtaatcat taatttttg gcagattgaa tgtgctgtat tgatatgtat ctatgtaatt

3361 gtattgtatg tctatagcta attcacgttt tgaataatgt tattttattt actttttaa

3421 gagaggagaa tgtaaatttg tcagtttatt tctgactagg gatattttct ttccatttag

3481 aaaagaagaa aaaaaaaaaa ccttactgtc atacagagcg gtactagcgt cgtgctgtat

3541 aaaatcattt gcacattcct gagtagaggt atactgatta taagacccaa aggtaatttc

3601 atagcaaaat acataaaatc agtcggagct tttatacaaa catggaaacc aactttgtag

3661 aacttttgcc atttgatcta ggattggaat atgagctttt atacaattca tattcttatt

3721 tggcaaatgc acagtttagt attacctctc tgatggcctt tactagaaag gcagttttag

3781 aagctattgt gatccactaa ggaaatgttt taacagctag agaccactgc ttgcctgaaa

3841 gggcgttctt aaatttggtg cagcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa ttaaacaaca

3901 acatttgaag gcctacagtg tgtatagaga aaacctcatc acaagatcat aagtgttaca

3961 gttttaggga atcaagatat tctatttaat agagctatag taaatgtagt caattaaacc

4021 tgatctcaaa gcttgaagaa gctgagcaaa acagggaaag attgttatat ttgtctttat

4081 gaaattggga tggaatttgc tatgcagaat tgaggtttgt ggcttcgctg ttcctgtagg

4141 gtgcatgaca agatcccttc tcttgagaaa ggaaaaaatt gatcacccta gcagcagtga

4201 tgcatagaaa cctaatttta gccacaccag tcaatcgaag ctaaaggatt ttctttttg

4261 tttcttcggg gttttattga aggggctagg ggcgggacgg gattcttttc agttttgtat

4321 aaaaacaaag tttactcatg ctttatatta tattgtgatt gcaagcgtta taagcgtgtg

4381 ccactggcct cctattgttg atgcttaggt aatggaggcc tgtggtgagt tttatggtga

4441 cttgggcatg tcttattcaa aaacaaaaac ataaaacaca gaaacctttc ttcagcatac

4501 caaggcaagc agccatttca tgactcactt aacacattgc agtgtaccag tttacagatg

4561 atttttccct ttttgcgtga catggcagtt ctaaccccca gagaattcct tatttgtaaa

4621 ttggaagttt ctactatgcc ttacagagct taaattcaga agtttgtgcc tcatatctga

4681 aacaaaggga aataacacac ccattcaaaa gtaaataaat ctcctagaag tttttgtttt

4741 taacatttcc atataaagag ctctgttgaa tgtcatgaat agactggaaa aaaaaatttt

4801 aagaacctgc atatgttgtt tactagcaga tgacaactac aaaaggaatc tgaagaacac

4861 gtaaaacttg tatttttttt tttttggtag attaactagc aggcctattt taaaaaggta

4921 attcagctaa agggcaattt actttttgt acttcagact atcttgattg tcaaagtgta

4981 cgaactgtaa ttttaaaatt tatactgcca catgattgta aattttagtt gtcttaagtt

5041 aggaattggt gaaaagctat ttatgctgga tttgggtcaa aatgacttat ttgcaaaaaa

5101 ataaataatg ggaagaaagg gctgtataat gaaatactgc aagactcaca tattggttgg

5161 aaatttccct caaatcacct accgattacc cttgatttcc ctttgttttc agtttctcaa

5221 aacgaatgaa atgaaatata gcagaatgtt aacccatata aaaataaagt gtacccaaat

5281 attgtaatgt atattgctgc tcttcttcaa attaaataag ggtttaaaac cacttaattg

5341 gtaatcaaca tctcaattga tacaaataag gtgtgcttgg tatacattaa tattttcttc

5401 caaagatata tctttggtta gaaacacaaa aaaataaaac tagtaatatt gtatgtttat

5461 ctatctctac atatttccag catatgtagc gttaatagat ctgtcctggt aactgtgtct

5521 ttgggatttc attttggttc catcaaatta ggaaaagaaa tggcttagtt gtatatgatt

5581 agctagagat ttttggagcc agacacctgc tgtttagtag ataacttagt acagacccta

5641 aacttgtcat ttgtttttct cacagaatag ccatttcctg ctgtcttccc aatgatcact

5701 gcccctttcaa taacactctt gcctctagaa tcatatgttc aaagtatgaa tacacaccta

5761 gcacatagta ggtgctcaaa tattaatttc ctccttgcct tccttatcta ccctgtgtcc

5821 tccatttccc cgtatgattc caacccaata tagcaaatga catttacatg ttatgaaaac

5881 atctattggg taaaatcaga tcttggataa agaaattctg acttttatat aagcttttgg

5941 tagacagaaa aaacagaaag gtattcgttg gtagaacatt tttaagttca ggaaagaaag

6001 ctggaataat actacgtaac tttgtccagg ttactttgac tgaaacacgt ttttggtgga

6061 tttcttttcc tcaaagaact ctctaaatgc aactccttgc tggattcctc acccatcatc

6121 ctgttggaaa cccttactag acctatgtat ttagggagtt ttgtcagaaa acatttttaa

6181 cttgcagtat ttaaaagaat atttactgtt cctaaaatgt cattcaaatg catgtactgt

6241 ctattgtttg gggatgggaa ctagttttgc aaaaaacacc taatgttgta taataatgcc

6301 ccaatgatct tgctggttaa aaatacagta tttttggcca taa

【0097】 人GNA11的核酸和胺基酸序列已以以下登錄號公佈於GenBank中：

【0098】 NP_002058（SEQ ID NO: 270）

1 mtlesmmacc lsdevkeskr inaeiekqlr rdkrdarrel kllllgtges gkstfikqmr

61 iihgagysee dkrgftklvy qniftamqam irametlkil ykyeqnkana llirevdvek

121 vttfehqyvs aiktlwedpg iqecydrrre yqlsdsakyy ltdvdriatl gylptqqdvl

181 rvrvpttgii eypfdlenii frmvdvggqr serrkwihcf envtsimflv alseydqvlv

241 esdnenrmee skalfrtiit ypwfqnssvi lflnkkdlle dkilyshlvd yfpefdgpqr

301 daqaarefil kmfvdlnpds dkiiyshftc atdtenirfv faavkdtilq lnlkeynlv

【0099】 NM_002067（SEQ ID NO: 271）

1 aggttgtccg gcgctgtcgc tcggttgcgg cggctgcggt tggcggtggc tgcggcggcg

61 gcgcgggctg agtgcggccg cgcgggagtc cgcggctggc gcggcccgag cggggacccg

121 gcggctcgcc aggcggcggc cgaggcgggg cgggccggcc cggggccgag ggccggtggc

181 cgaggccgga gggccgcggc gggcggcggc cgaggcggct ccggccaggg ccgggccggg

241 ggccgggggg cggcggcggg caggcggccg cgtcggccgg ggccgggacg atgactctgg

301 agtccatgat ggcgtgttgc ctgagcgatg aggtgaagga gtccaagcgg atcaacgccg

361 agatcgagaa gcagctgcgg cgggacaagc gcgacgcccg gcgcgagctc aagctgctgc

421 tgctcggcac gggcgagagc gggaagagca cgttcatcaa gcagatgcgc atcatccacg

481 gcgccggcta ctcggaggag gacaagcgcg gcttcaccaa gctcgtctac cagaacatct

541 tcaccgccat gcaggccatg atccgggcca tggagacgct caagatcctc tacaagtacg

601 agcagaacaa ggccaatgcg ctcctgatcc gggaggtgga cgtggagaag gtgaccacct

661 tcgagcatca gtacgtcagt gccatcaaga ccctgtggga ggacccgggc atccaggaat

721 gctacgaccg caggcgcgag taccagctct ccgactctgc caagtactac ctgaccgacg

781 ttgaccgcat cgccaccttg ggctacctgc ccacccagca ggacgtgctg cgggtccgcg

841 tgcccaccac cggcatcatc gagtaccctt tcgacctgga gaacatcatc ttccggatgg

901 tggatgtggg gggccagcgg tcggagcgga ggaagtggat ccactgcttt gagaacgtga

961 catccatcat gtttctcgtc gccctcagcg aatacgacca agtcctggtg gagtcggaca

1021 acgagaaccg gatggaggag agcaaagccc tgttccggac catcatcacc taccctggt

1081 tccagaactc ctccgtcatc ctcttcctca acaagaagga cctgctggag gacaagatcc

1141 tgtactcgca cctggtggac tacttccccg agttcgatgg tccccagcgg gacgcccagg

1201 cggcgcggga gttcatcctg aagatgttcg tggacctgaa ccccgacagc gacaagatca

1261 tctactcaca cttcacgtgt gccaccgaca cggagaacat ccgcttcgtg ttcgcggccg

1321 tgaaggacac catcctgcag ctcaacctca aggagtacaa cctggtctga gcgcccaggc

1381 ccagggagac gggatggaga cacggggcag gaccttcctt ccacggagcc tgcggctgcc

1441 gggcgggtgg cgctgccgag tccgggccgg ggcctctgcc cgcgggagga gatttttttt

1501 tttcatattt ttaacaaatg gtttttattt cacagttatc aggggatgta catctctccc

1561 tccgtacact tcgcgcacct tctcaccttt tgtcaacggc aaaggcagcc tttttctggc

1621 cttgacttat ggctcgcttt tttctaaaaa aaaaaaaaaa agaaagaaag aaaaaaagca

1681 acgaaacata aaacacacaa gcgccccgtg cccccagtga ctctgggcct cacagagccc

1741 ccgccagcca gcatggggcc ccgccctgca gccagtcacg cgccccaca ccgcagcccc

1801 ccgtggctgt ccttccaacc ccacgtgctt tttctttctc ctgcccgctt cttttcttca

1861 tcacaaaagg cgtggagact cggagacgga cgtttttccc ctttttaag ttattgacgc

1921 ccagcgcgcc tcgcctcttc acccatcaac gctgtgcttt gcccactgga ctcctgaaga

1981 gggggtgggg ggctccctcg gtcgcccacc ctgggaagtg cctaaccttt tattttattt

2041 tatttttttg aggaaaaaga acgcctgact cacaggttga agaaacaccc tgggccctct

2101 ctcatggccg ggttccccgt ccctctgcag aggctgggaa gggtccccgg gctggagcca

2161 cgggggcttc tctgggctgt gcctccgggg ccaacactgg ctgcttgggg ctgcccgggg

2221 actccagagg gctgcacggc caccctgccc tggctagagc gcaccccacc ggagcccacg

2281 tgggctgggc ggctggaggg atggtccccc ggtgacactg ggagaaaggc cacttggatg

2341 ggggcgtttc tgttttgttc cgctttgtga tgtcaccaat ttggaaacag cgagggtggg

2401 tggggacttt tacagaatat tctcaggtgt gtacccgaga ggcagagaga gggacgtggc

2461 cggcagctct gtgcgtggcc ttgtcccaag cacttgcgcc cgcccccgag cgccgccccc

2521 ggggagcggg aagccagcac tcgcactttg gccaggggcg cgtggaaggt ggtggcaggc

2581 accggcctgg gcagcttcca ggcctggctg gccacgacca cggcccgagg gggagcccgc

2641 caggccacgc cgcactgagc cacagccccg ggggccgcct cccggggccc cttgaggcac

2701 tgaggcaccg agactggttc tccccgagag actcggaagg tggggaacga ggggactgtg

2761 tttggggagg tggctttttc gtctgctgtt gactgaacac tacagcgccc tgtggttccg

2821 ggcttcgcac agctgtccca gggatggatc gcctgtgctg ccttcgcccg ccgccacacc

2881 gggaccctgc acggctgctt ctggcctcga cagatgacaa aagaaacagc cccaaaatac

2941 gaccactcca accagcagtt cccgcctgcc tgcccgccac tgtcaggcct gccctggcct

3001 cctcgtccgc agggctgtct gctggcttct gggggcagaa gagcggggag ccccgtggaa

3061 gggtcagggg agaccaggtc agggcagcta catttctggt gatcagcccc atggggagac

3121 ggggctggcg ggataccccc ccccccggctt ccccacacca cttctgtctc acccggaagc

3181 gtccttttt tgtgccaggt gtctacctaa gagggttggt gccagaagcc ccccatggcg

3241 agtgctgggg cccggcggtg ccctggggga gcagatgggg ccacccctgg cagggccgct

3301 acaacctttt ccagcagcgg agccctctgg ggggcctgtg cttgtggcat ctctgagggc

3361 ctagattgca caaggtgacc tggccgtggc ctgagggtgg agtcgcccag cacgcaggcc

3421 ggggcgctgc ggggctaagt attaggcctt cccagggagg gggcgtgcca agcatcccag

3481 agccgggctg ggaccgccaa aacgtcgtgg cctggatcct ctgggtctga gtgcctgatc

3541 ccctgccccc caaaaaagca gaggtaggtg ttgcaggccc agggcagggg tgcctgcccc

3601 aggagagtcc caggcagtgg ttctcgtgcc agtggcaccc aggggcaagg acagccaacc

3661 cccacccttg ccacgtgtgg ggccacgtgg gcatgtgggg tgtgtgtttt taccttggtg

3721 aatctcacct gccaacgatt tctcgtgagt gccgaccacc ttctccgacc atgttacgcc

3781 cgggcggcag cagcccccgg ccactgcaaa cccatgccct gggtcccccg gctcccccag

3841 ggaggcatcc ccgtgccaat gtcccccagt ggtggcagca gatcctgtgg ccggcctggc

3901 ggacgggacc cagtgatact tgtatattac acagtcctga tttcagacaa tttcaacctt

3961 aatctattta aaaaagaata ttctatacaa gctgttttta agccttttac catttgaaat

4021 gcatgtgttg tgcgcgttgg ggatgggagg aggggctgag gagcggctca gtgtcacctc

4081 ccacagccac cggccctgac ccttaatcca gacaccgatg gaagtcgact tttcatatct

4141 ttctcctgaa atgaactctg ttttaaattg gaataaattt tgttcctaaa

【0100】「腫瘤」係指無論是惡性還是良性的贅生性細胞生長和增殖，以及所有癌變前和癌變的細胞和組織。

【0101】術語「抗腫瘤活性」意指腫瘤細胞的增殖速率、活力或轉移活性的降低。例如，抗腫瘤活性可以由治療期間出現的異常細胞的生長速率下降或腫瘤尺寸穩定或減小或與無治療的對照相比因治療所致的存活期更長顯示。這種活性可使用公認的體外或體內腫瘤模型評估，該等腫瘤模型包括但不限於異種移植模型、同種異體移植模型、MMTV模型和本領域已知的用於研究抗腫瘤活性的其他已知模型。

【0102】術語「惡性腫瘤」係指非良性腫瘤或癌症。如本文所用，術語「癌症」包括以失調或失控的細胞生長為特徵的惡性腫瘤。示例性癌症包括：癌、肉瘤、白血病和淋巴瘤。

【0103】術語「癌症」包括原發性惡性腫瘤（例如，其細胞未移行至受試者身體中除原始腫瘤部位之外部位的那些）和繼發性惡性腫瘤（例如，因轉移、腫瘤細胞移行至與原始腫瘤部位不同的繼發部位而產生的那些）。

【0104】術語「PMEL17」（也稱為前黑色素體蛋白（PMEL）、D12S53E、ME20、ME20-M、ME20M、P1、P100、gp100、SI、SIL、和銀基因座蛋白同系物（silver locus protein homolog，SILV））係指藉由由黑色素細胞產生並參與黑色素合成的單通路I型跨膜蛋白。人PMEL17的核酸和胺基酸序列已以以下登錄

號公佈於GenBank中：NP_008859、NP_001307050、NP_001307051、NP_001186982、NP_001186983（胺基酸序列）、和NM_006928、NM_001200053、NM_001200054、NM_001320121、NM_001320122（核苷酸序列）。如本文所用，將術語「PMEL17」用於共同指PMEL17蛋白的所有天然存在的同種型、或其變體。

【0105】 NP_008859（SEQ ID NO: 272）

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc

61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp

121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg

181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf

241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts

301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis

361 tapvqmptae stgmtpekvp vsevmgttla emstpeatgm tpaevsivvl sgttaaqvtt

421 tewvettare lpipepegpd assimstesi tgslgplldg tatlrlvkrq vpldcvlyry

481 gsfsvtldiv qgiesaeilq avpsgegdaf eltvscqggl pkeacmeiss pgcqppaqrl

541 cqpvlpspac qlvlhqilkg gsgtyclnvs ladtnslavv stqlimpgqe aglgqvpliv

601 gillvlmavv lasliyrrrl mkqdfsvpql phssshwlrl prifcscpig ensplsgqq

661 v

【0106】 NP_001307050（SEQ ID NO: 273）

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc

61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp

121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg

181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf

241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts

301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis

361 tapvqmptae staaqvttte wvettarelp ipepegpdas simstesitg slgplldgta

421 tlrlvkrqvp ldcvlyrygs fsvtldivqg iesaeilqav psgegdafel tvscqgglpk

481 eacmeisspg cqppaqrlcq pvlpspacql vlhqilkggs gtyclnvsla dtnslavvst

541 qlimpvpgil ltgqeaglgq vplivgillv lmavvlasli yrrrlmkqdf svpqlphsss

601 hwlrlprifc scpigenspl lsgqqv

【0107】 NP_001307051（SEQ ID NO: 274）

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc

61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp

121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg

181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf

241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts

301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis

361 tapvqmptae staaqvttte wvettarelp ipepegpdas simstesitg slgplldgta

421 tlrlvkrqvp ldcvlyrygs fsvtldivqg iesaeilqav psgegdafel tvscqgglpk

481 eacmeisspg cqppaqrlcq pvlpspacql vlhqilkggs gtyclnvsla dtnslavvst

541 qlimpgqeag lgqvplivgi llvlmavvla sliyrrrlmk qdfsvpqlph ssshwlrlpr

601 ifcscpigen spllsgqqv

【0108】 NP_001186982（SEQ ID NO: 275）

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkgsqvw ggqpvypqet ddacifpdgg pcpsgswsqk

61 rsfvyvwktw gqywqvlggp vsglsigtgr amlgthtmev tvyhrrgsrs yvplahsssa

121 ftitdqvpfs vsvsqlrald ggnkhflrnq pltfalqlhd psgylaeadl sytwdfgdss

181 gtlisralvv thtylepgpv taqvvlqaai pltscgsspv pgttdghrpt aeapnttagq

241 vpttevvgtt pgqaptaeps gttsvqvptt evistapvqm ptaestgmtp ekvpvsevmg

301 ttlaemstpe atgmtpaevs ivvlsgttaa qvtttewvet tarelpipep egpdassims

361 tesitgslgp lldgtatlrl vkrqvpldcv lyrygsfsvt ldivqgiesa eilqavpsge

421 gdafeltvsc qgglpkeacm eisspgcqpp aqrlcqpvlp spacqlvlhq ilkggsgtyc

481 lnvsladtns lavvstqlim pgqeaglgqv plivgillvl mavvlasliy rrrlmkqdfs

541 vpqlphsssh wlrlprifcs cpigenspll sgqqv

【0109】 NP_001186983（SEQ ID NO: 276）

1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc

61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp

121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg

181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf

241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts

301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis

361 tapvqmptae stgmtpekvp vsevmgttla emstpeatgm tpaevsivvl sgttaaqvtt

421 tewvettare lpipepegpd assimstesi tgslgplldg tatlrlvkrq vpldcvlyry

481 gsfsvtldiv qgiesaeilq avpsgegdaf eltvscqggl pkeacmeiss pgcqppaqrl

541 cqpvlpspac qlvlhqilkg gsgtyclnvs ladtnslavv stqlimpvpg illtgqeagl

601 gqvplivgil lvlmavvlas liyrrrlmkq dfsvpqlphs sshwlrlpri fcscpigens

661 pllsgqqv

【0110】 NM_006928（SEQ ID NO: 277）

1 cccagcgctc ctccccgcaa atgatcccgc cccaggggcc tatcccagtc cccccagtgc

61 ctttggttgc tggagggaag aacacaatgg atctggtgct aaaaagatgc cttcttcatt

121 tggctgtgat aggtgctttg ctggctgtgg gggctacaaa agtacccaga aaccaggact

181 ggcttggtgt ctcaaggcaa ctcagaacca aagcctggaa caggcagctg tatccagagt

241 ggacagaagc ccagagactt gactgctgga gaggtggtca agtgtccctc aaggtcagta

301 atgatgggcc tacactgatt ggtgcaaatg cctccttctc tattgccttg aacttccctg

361 gaagccaaaa ggtattgcca gatgggcagg ttatctgggt caacaatacc atcatcaatg

421 ggagccaggt gtggggagga cagccagtgt atccccagga aactgacgat gcctgcatct

481 tccctgatgg tggaccttgc ccatctggct cttggtctca gaagagaagc tttgtttatg

541 tctggaagac ctggggccaa tactggcaag ttctaggggg cccagtgtct gggctgagca

601 ttgggacagg cagggcaatg ctgggcacac acaccatgga agtgactgtc taccatcgcc

661 ggggatcccg gagctatgtg cctcttgctc attccagctc agccttcacc attactgacc

721 aggtgccttt ctccgtgagc gtgtcccagt tgcgggcctt ggatggaggg aacaagcact

781 tcctgagaaa tcagcctctg acctttgccc tccagctcca tgaccccagt ggctatctgg

841 ctgaagctga cctctcctac acctgggact ttggagacag tagtggaacc ctgatctctc

901 gggcacttgt ggtcactcat acttacctgg agcctggccc agtcactgcc caggtggtcc

961 tgcaggctgc cattcctctc acctcctgtg gctcctcccc agttccaggc accacagatg

1021 ggcacaggcc aactgcagag gcccctaaca ccacagctgg ccaagtgcct actacagaag

1081 ttgtgggtac tacacctggt caggcgccaa ctgcagagcc ctctggaacc acatctgtgc

1141 aggtgccaac cactgaagtc ataagcactg cacctgtgca gatgccaact gcagagagca

1201 caggtatgac acctgagaag gtgccagttt cagaggtcat gggtaccaca ctggcagaga

1261 tgtcaactcc agaggctaca ggtatgacac ctgcagaggt atcaattgtg gtgctttctg

1321 gaaccacagc tgcacaggta acaactacag agtgggtgga gaccacagct agagagctac

1381 ctatccctga gcctgaaggt ccagatgcca gctcaatcat gtctacggaa agtattacag

1441 gttccctggg ccccctgctg gatggtacag ccaccttaag gctggtgaag agacaagtcc

1501 ccctggattg tgttctgtat cgatatggtt ccttttccgt caccctggac attgtccagg

1561 gtattgaaag tgccgagatc ctgcaggctg tgccgtccgg tgagggggat gcatttgagc

1621 tgactgtgtc ctgccaaggc gggctgccca aggaagcctg catggagatc tcatcgccag

1681 ggtgccagcc ccctgcccag cggctgtgcc agcctgtgct acccagccca gcctgccagc

1741 tggttctgca ccagatactg aagggtggct cggggacata ctgcctcaat gtgtctctgg

1801 ctgataccaa cagcctggca gtggtcagca cccagcttat catgcctggt caagaagcag

1861 gccttgggca ggttccgctg atcgtgggca tcttgctggt gttgatggct gtggtccttg

1921 catctctgat atataggcgc agacttatga agcaagactt ctccgtaccc cagttgccac

1981 atagcagcag tcactggctg cgtctacccc gcatcttctg ctcttgtccc attggtgaga

2041 acagcccccc cctcagtggg cagcaggtct gagtactctc atatgatgct gtgatttttcc

2101 tggagttgac agaaacacct atatttcccc cagtcttccc tgggagacta ctattaactg

2161 aaataaatac tcagagcctg aaaaaaaaaa aaaaa

【0111】 NM_001200053（SEQ ID NO: 278）

1 gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg

61 gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct

121 acaaaaggga gccaggtgtg gggaggacag ccagtgtatc cccaggaaac tgacgatgcc

181 tgcatcttcc ctgatggtgg accttgccca tctggctctt ggtctcagaa gagaagcttt

241 gtttatgtct ggaagacctg gggccaatac tggcaagttc tagggggccc agtgtctggg

301 ctgagcattg ggacaggcag ggcaatgctg ggcacacaca ccatggaagt gactgtctac

361 catcgccggg gatcccggag ctatgtgcct cttgctcatt ccagctcagc cttcaccatt

421 actgaccagg tgcctttctc cgtgagcgtg tcccagttgc gggccttgga tggagggaac

481 aagcacttcc tgagaaatca gcctctgacc tttgccctcc agctccatga ccccagtggc

541 tatctggctg aagctgacct ctcctacacc tgggactttg gagacagtag tggaaccctg

601 atctctcggg cacttgtggt cactcatact tacctggagc ctggcccagt cactgcccag

661 gtggtcctgc aggctgccat tcctctcacc tcctgtggct cctccccagt tccaggcacc

721 acagatgggc acaggccaac tgcagaggcc cctaacacca cagctggcca agtgcctact

781 acagaagttg tgggtactac acctggtcag gcgccaactg cagagccctc tggaaccaca

841 tctgtgcagg tgccaaccac tgaagtcata agcactgcac ctgtgcagat gccaactgca

901 gagagcacag gtatgacacc tgagaaggtg ccagtttcag aggtcatggg taccacactg

961 gcagagatgt caactccaga ggctacaggt atgacacctg cagaggtatc aattgtggtg

1021 ctttctggaa ccacagctgc acaggtaaca actacagagt gggtggagac cacagctaga

1081 gagctaccta tccctgagcc tgaaggtcca gatgccagct caatcatgtc tacggaaagt

1141 attacaggtt ccctgggccc cctgctggat ggtacagcca ccttaaggct ggtgaagaga

1201 caagtccccc tggattgtgt tctgtatcga tatggttcct tttccgtcac cctggacatt

1261 gtccagggta ttgaaagtgc cgagatcctg caggctgtgc cgtccggtga gggggatgca

1321 tttgagctga ctgtgtcctg ccaaggcggg ctgcccaagg aagcctgcat ggagatctca

1381 tcgccagggt gccagccccc tgcccagcgg ctgtgccagc ctgtgctacc cagcccagcc

1441 tgccagctgg ttctgcacca gatactgaag ggtggctcgg ggacatactg cctcaatgtg

1501 tctctggctg ataccaacag cctggcagtg gtcagcaccc agcttatcat gcctggtcaa

1561 gaagcaggcc ttgggcaggt tccgctgatc gtgggcatct tgctggtgtt gatggctgtg

1621 gtccttgcat ctctgatata taggcgcaga cttatgaagc aagacttctc cgtaccccag

1681 ttgccacata gcagcagtca ctggctgcgt ctaccccgca tcttctgctc ttgtcccatt

1741 ggtgagaaca gccccctcct cagtgggcag caggtctgag tactctcata tgatgctgtg

1801 attttcctgg agttgacaga aacacctata tttcccccag tcttccctgg gagactacta

1861 ttaactgaaa taaatactca gagcctgaaa aaaaaaaaaa aa

【0112】 NM_001200054（SEQ ID NO: 279）

1 gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg

61 gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct

121 acaaaagtac ccagaaacca ggactggctt ggtgtctcaa ggcaactcag aaccaaagcc

181 tggaacaggc agctgtatcc agagtggaca gaagcccaga gacttgactg ctggagaggt

241 ggtcaagtgt ccctcaaggt cagtaatgat gggcctacac tgattggtgc aaatgcctcc

301 ttctctattg ccttgaactt ccctggaagc caaaaggtat tgccagatgg gcaggttatc

361 tgggtcaaca ataccatcat caatgggagc caggtgtggg gaggacagcc agtgtatccc

421 caggaaactg acgatgcctg catcttccct gatggtggac cttgcccatc tggctcttgg

481 tctcagaaga gaagctttgt ttatgtctgg aagacctggg gccaatactg gcaagttcta

541 gggggcccag tgtctgggct gagcattggg acaggcaggg caatgctggg cacacacacc

601 atggaagtga ctgtctacca tcgccgggga tcccggagct atgtgcctct tgctcattcc

661 agctcagcct tcaccattac tgaccaggtg cctttctccg tgagcgtgtc ccagttgcgg

721 gccttggatg gagggaacaa gcacttcctg agaaatcagc ctctgacctt tgccctccag

781 ctccatgacc ccagtggcta tctggctgaa gctgacctct cctacacctg ggactttgga

841 gacagtagtg gaaccctgat ctctcgggca cttgtggtca ctcatactta cctggagcct

901 ggcccagtca ctgcccaggt ggtcctgcag gctgccattc ctctcacctc ctgtggctcc

961 tccccagttc caggcaccac agatgggcac aggccaactg cagaggcccc taacaccaca

1021 gctggccaag tgcctactac agaagttgtg ggtactacac ctggtcaggc gccaactgca

1081 gagccctctg gaaccacatc tgtgcaggtg ccaaccactg aagtcataag cactgcacct

1141 gtgcagatgc caactgcaga gagcacaggt atgacacctg agaaggtgcc agtttcagag

1201 gtcatgggta ccacactggc agagatgtca actccagagg ctacaggtat gacacctgca

1261 gaggtatcaa ttgtggtgct ttctggaacc acagctgcac aggtaacaac tacagagtgg

1321 gtggagacca cagctagaga gctacctatc cctgagcctg aaggtccaga tgccagctca

1381 atcatgtcta cggaaagtat tacaggttcc ctgggccccc tgctggatgg tacagccacc

1441 ttaaggctgg tgaagagaca agtccccctg gattgtgttc tgtatcgata tggttccttt

1501 tccgtcaccc tggacattgt ccagggtatt gaaagtgccg agatcctgca ggctgtgccg

1561 tccggtgagg gggatgcatt tgagctgact gtgtcctgcc aaggcgggct gcccaaggaa

1621 gcctgcatgg agatctcatc gccagggtgc cagccccctg cccagcggct gtgccagcct

1681 gtgctaccca gcccagcctg ccagctggtt ctgcaccaga tactgaaggg tggctcgggg

1741 acatactgcc tcaatgtgtc tctggctgat accaacagcc tggcagtggt cagcacccag

1801 cttatcatgc ctgtgcctgg gattcttctc acaggtcaag aagcaggcct tgggcaggtt

1861 ccgctgatcg tgggcatctt gctggtgttg atggctgtgg tccttgcatc tctgatatat

1921 aggcgcagac ttatgaagca agacttctcc gtaccccagt tgccacatag cagcagtcac

1981 tggctgcgtc taccccgcat cttctgctct tgtcccattg gtgagaacag ccccctcctc

2041 agtgggcagc aggtctgagt actctcatat gatgctgtga ttttcctgga gttgacagaa

2101 acacctatat ttcccccagt cttccctggg agactactat taactgaaat aaatactcag

2161 agcctgaaaa aaaaaaaaaa a

【0113】 NM_001320121（SEQ ID NO: 280）

1 gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg

61 gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct

121 acaaaagtac ccagaaacca ggactggctt ggtgtctcaa ggcaactcag aaccaaagcc

181 tggaacaggc agctgtatcc agagtggaca gaagcccaga gacttgactg ctggagaggt

241 ggtcaagtgt ccctcaaggt cagtaatgat gggcctacac tgattggtgc aaatgcctcc

301 ttctctattg ccttgaactt ccctggaagc caaaaggtat tgccagatgg gcaggttatc

361 tgggtcaaca ataccatcat caatgggagc caggtgtggg gaggacagcc agtgtatccc

421 caggaaactg acgatgcctg catcttccct gatggtggac cttgcccatc tggctcttgg

481 tctcagaaga gaagctttgt ttatgtctgg aagacctggg gccaatactg gcaagttcta

541 gggggcccag tgtctgggct gagcattggg acaggcaggg caatgctggg cacacacacc

601 atggaagtga ctgtctacca tcgccgggga tcccggagct atgtgcctct tgctcattcc

661 agctcagcct tcaccattac tgaccaggtg cctttctccg tgagcgtgtc ccagttgcgg

721 gccttggatg gagggaacaa gcacttcctg agaaatcagc ctctgacctt tgccctccag

781 ctccatgacc ccagtggcta tctggctgaa gctgacctct cctacacctg ggactttgga

841 gacagtagtg gaaccctgat ctctcgggca cttgtggtca ctcatactta cctggagcct

901 ggcccagtca ctgcccaggt ggtcctgcag gctgccattc ctctcacctc ctgtggctcc

961 tccccagttc caggcaccac agatgggcac aggccaactg cagaggcccc taacaccaca

1021 gctggccaag tgcctactac agaagttgtg ggtactacac ctggtcaggc gccaactgca

1081 gagccctctg gaaccacatc tgtgcaggtg ccaaccactg aagtcataag cactgcacct

1141 gtgcagatgc caactgcaga gagcacagct gcacaggtaa caactacaga gtgggtggag

1201 accacagcta gagagctacc tatccctgag cctgaaggtc cagatgccag ctcaatcatg

1261 tctacggaaa gtattacagg ttccctgggc cccctgctgg atggtacagc caccttaagg

1321 ctggtgaaga gacaagtccc cctggattgt gttctgtatc gatatggttc cttttccgtc

1381 accctggaca ttgtccaggg tattgaaagt gccgagatcc tgcaggctgt gccgtccggt

1441 gagggggatg catttgagct gactgtgtcc tgccaaggcg ggctgcccaa ggaagcctgc

1501 atggagatct catcgccagg gtgccagccc cctgcccagc ggctgtgcca gcctgtgcta

1561 cccagcccag cctgccagct ggttctgcac cagatactga agggtggctc ggggacatac

1621 tgcctcaatg tgtctctggc tgataccaac agcctggcag tggtcagcac ccagcttatc

1681 atgcctgtgc ctgggattct tctcacaggt caagaagcag gccttgggca ggttccgctg

1741 atcgtgggca tcttgctggt gttgatggct gtggtccttg catctctgat atataggcgc

1801 agacttatga agcaagactt ctccgtaccc cagttgccac atagcagcag tcactggctg

1861 cgtctacccc gcatcttctg ctcttgtccc attggtgaga acagcccccc cctcagtggg

1921 cagcaggtct gagtactctc atatgatgct gtgattttcc tggagttgac agaaacacct

1981 atatttcccc cagtcttccc tgggagacta ctattaactg aaataaatac tcagagcctg

2041 a

【0114】 NM_001320122（SEQ ID NO: 281）

1 gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg

61 gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct

121 acaaaagtac ccagaaacca ggactggctt ggtgtctcaa ggcaactcag aaccaaagcc

181 tggaacaggc agctgtatcc agagtggaca gaagcccaga gacttgactg ctggagaggt

241 ggtcaagtgt ccctcaaggt cagtaatgat gggcctacac tgattggtgc aaatgcctcc

301 ttctctattg ccttgaactt ccctggaagc caaaaggtat tgccagatgg gcaggttatc

361 tgggtcaaca ataccatcat caatgggagc caggtgtggg gaggacagcc agtgtatccc

421 caggaaactg acgatgcctg catcttccct gatggtggac cttgcccatc tggctcttgg

481 tctcagaaga gaagctttgt ttatgtctgg aagacctggg gccaatactg gcaagttcta

541 gggggcccag tgtctgggct gagcattggg acaggcaggg caatgctggg cacacacacc

601 atggaagtga ctgtctacca tcgccgggga tcccggagct atgtgcctct tgctcattcc

661 agctcagcct tcaccattac tgaccaggtg cctttctccg tgagcgtgtc ccagttgcgg

721 gccttggatg gagggaacaa gcacttcctg agaaatcagc ctctgacctt tgccctccag

781 ctccatgacc ccagtggcta tctggctgaa gctgacctct cctacacctg ggactttgga

841 gacagtagtg gaaccctgat ctctcgggca cttgtggtca ctcatactta cctggagcct

901 ggcccagtca ctgcccaggt ggtcctgcag gctgccattc ctctcacctc ctgtggctcc

961 tccccagttc caggcaccac agatgggcac aggccaactg cagaggcccc taacaccaca

1021 gctggccaag tgcctactac agaagttgtg ggtactacac ctggtcaggc gccaactgca

1081 gagccctctg gaaccacatc tgtgcaggtg ccaaccactg aagtcataag cactgcacct

1141 gtgcagatgc caactgcaga gagcacagct gcacaggtaa caactacaga gtgggtggag

1201 accacagcta gagagctacc tatccctgag cctgaaggtc cagatgccag ctcaatcatg

1261 tctacggaaa gtattacagg ttccctgggc cccctgctgg atggtacagc caccttaagg

1321 ctggtgaaga gacaagtccc cctggattgt gttctgtatc gatatggttc cttttccgtc

1381 accctggaca ttgtccaggg tattgaaagt gccgagatcc tgcaggctgt gccgtccggt

1441 gaggggggatg catttgagct gactgtgtcc tgccaaggcg ggctgcccaa ggaagcctgc

1501 atggagatct catcgccagg gtgccagccc cctgcccagc ggctgtgcca gcctgtgcta

1561 cccagcccag cctgccagct ggttctgcac cagatactga agggtggctc ggggacatac

1621 tgcctcaatg tgtctctggc tgataccaac agcctggcag tggtcagcac ccagcttatc

1681 atgcctggtc aagaagcagg ccttgggcag gttccgctga tcgtgggcat cttgctggtg

1741 ttgatggctg tggtccttgc atctctgata tataggcgca gacttatgaa gcaagacttc

1801 tccgtacccc agttgccaca tagcagcagt cactggctgc gtctaccccg catcttctgc

1861 tcttgtccca ttggtgagaa cagccccctc ctcagtgggc agcaggtctg agtactctca

1921 tatgatgctg tgattttcct ggagttgaca gaaacaccta tatttccccc agtcttccct

1981 gggagactac tattaactga aataaatact cagagcctga

【0115】術語「變體」係指與參考多肽具有基本上相同的胺基酸序列、或由基本上相同的核苷酸序列編碼，並且能夠具有參考多肽的一種或多種活性的多肽。例如，變體與參考多肽可以具有約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性，同時保留參考多肽的一種或多種活性。

【0116】如本文所用，術語任何疾病或障礙的「治療（treat、treating或treatment）」在一個實施方式中，係指減輕疾病或障礙（即，減慢或停滯或減少疾病或其至少一種臨床症狀的發展）。在另一個實施方式中，「治療（treat、treating或treatment）」係指減輕或緩解至少一種身體參數、包括不能被患者辨別的那些。在又另一個實施方式中，「治療（treat、treating或treatment）」係指在身體上（例如，可辨別的症狀的穩定化）、在生理上（例如，身體參數的穩定化）或二者調節疾病或障礙。

【0117】如本文所用，術語任何疾病或障礙的「預防（prevent、preventing或prevention）」係指疾病或障礙的預防性治療；或延遲疾病或障礙的發作或進展。

【0118】術語「治療上可接受的量」或「治療有效劑量」可互換地指足以實現所期望結果（即，腫瘤尺寸減小、抑制腫瘤生長、防止轉移、抑制或防止病毒、細菌、真菌或寄生蟲感染）的量。在一些實施方式中，治療上可接受的

量不誘導或不引起不期望的副作用。在一些實施方式中，治療上可接受的量誘導或引起副作用，但僅是由醫療服務提供者就患者的狀況而言可接受的那些。可以藉由首先施用低劑量並且隨後遞增地增加該劑量直至實現所期望效果來確定治療上可接受的量。本發明分子的「預防有效劑量」和「治療有效劑量」可以分別防止疾病症狀發作或導致疾病症狀的嚴重程度下降，該等疾病症狀包括與癌症相關的症狀。

【0119】 術語「共同施用」係指個體的血液中存在兩種活性藥劑。共同施用的活性試劑可以並行或依序遞送。

【0120】 本發明提供了結合PMEL17之抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）、及其藥物軛合物，即抗體藥物軛合物或ADC。特別地，本發明提供了結合PMEL17並且在這種結合時內化的抗體和抗體片段（例如，抗原結合片段）。本發明的抗體和抗體片段（例如，抗原結合片段）可用於產生抗體藥物軛合物。此外，本發明提供了抗體藥物軛合物，該等抗體藥物軛合物具有期望的藥物動力學 特徵和其他期望屬性，並且因此可用於治療或預防表現PMEL17的癌症。本發明進一步提供了包含本發明的抗體藥物軛合物的藥物組成物、以及製備此類藥物組成物和使用它們治療或預防癌症之方法。

藥物部分（D）

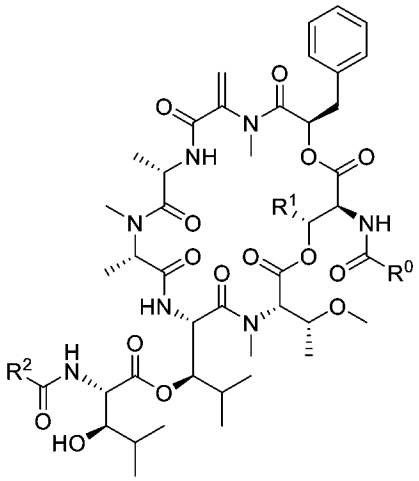
【0121】 在一個方面，本發明的抗體藥物軛合物的藥物部分（D）係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑、或GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑）。

【0122】 在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的藥物部分（D）係GNAQ抑制劑。

【0123】 在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的藥物部分（D）係GNA11抑制劑。

【0124】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的藥物部分（D）係GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑）。

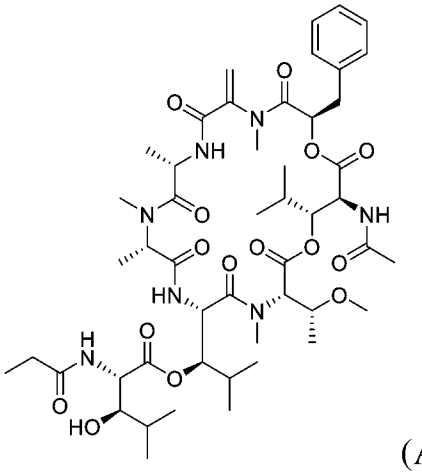
【0125】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的藥物部分（D）係具有式 (A) 的結構的化合物：



(A)，

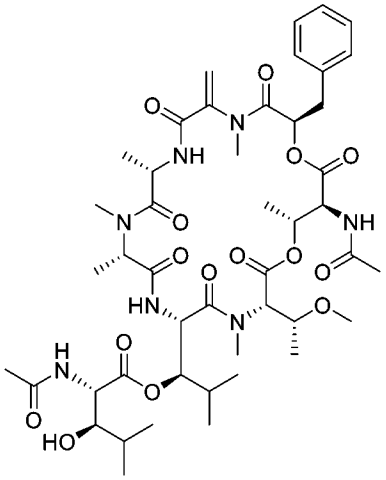
其中R_0係甲基或乙基，R_1係甲基或異丙基，並且R_2係甲基或乙基。

【0126】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的藥物部分係具有以下結構的化合物（A1）：



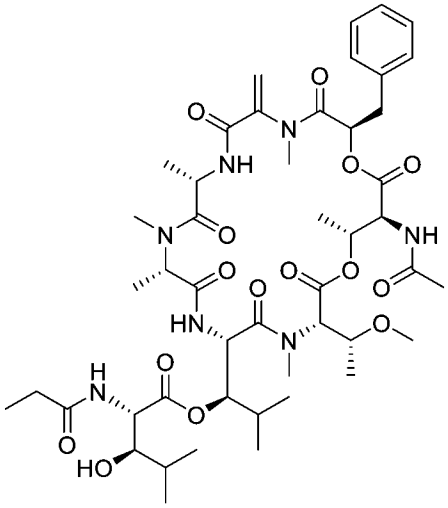
(A1)。

【0127】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的藥物部分係具有以下結構的化合物（A2）：



(A2)。

【0128】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的藥物部分係具有以下結構的化合物（A3）：



(A3)。

表1給出了使用實例5中所述的測定法獲得的化合物（A1）、（A2）和（A3）的抑制活性。

[表1]

化合物	GI_{50}（nM） 92.1GNAQ ^{Q209L}
A1	0.467
A2	22.1
A3	9.3

連接子-藥物部分（L_A-$(D)_n$）

【0129】在第二個方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑）。

【0130】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNAQ抑制劑。

【0131】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）附接的一個或多個藥物部分，其中該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNA11抑制劑。

【0132】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑）。

【0133】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該連接子（L_A）係可裂解連接子並且該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑）。

【0134】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該連接子（L_A）係可裂解連接子並且該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNAQ抑制劑。

【0135】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該連

接子（LA）係可裂解連接子並且該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNA11抑制劑。

【0136】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該連接子（L_A）係可裂解連接子並且該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑）。

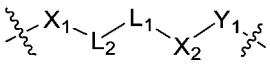
【0137】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該連接子（L_A）係不可裂解連接子並且該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑）。

【0138】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該連接子（LA）係不可裂解連接子並且該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNAQ抑制劑。

【0139】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該連接子（LA）係不可裂解連接子並且該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNA11抑制劑。

【0140】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）包含與連接子（L_A）共價附接的一個或多個藥物部分，其中該連接子（L_A）係不可裂解連接子並且該一個或多個藥物部分各自獨立地選自GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑）。

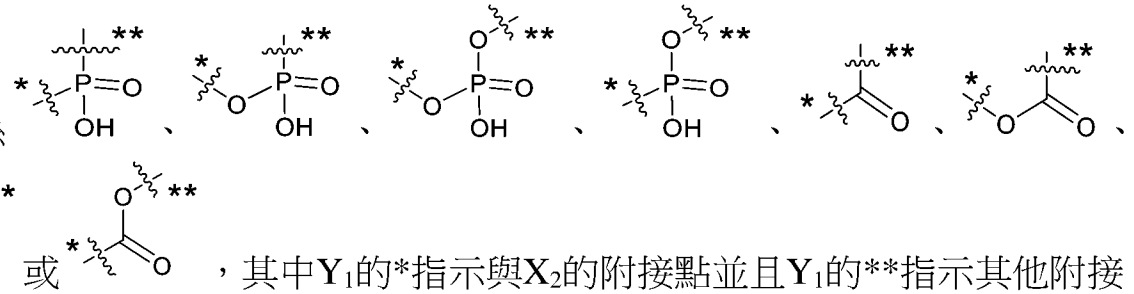
【0141】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）的連接子（L_A）具有以下式：



其中：

X_1係二價偶合基團；

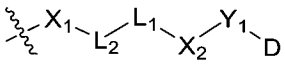
X_2係自殺式間隔子；

Y_1係  ，其中Y_1的*指示與X_2的附接點並且Y_1的**指示其他附接點；

L_1係二價肽連接子，並且

L_2係鍵或連接子。

【0142】在另一方面，本發明的抗體藥物軛合物的連接子-藥物部分（$(L_A\text{-}(D)_n)$）具有以下式：

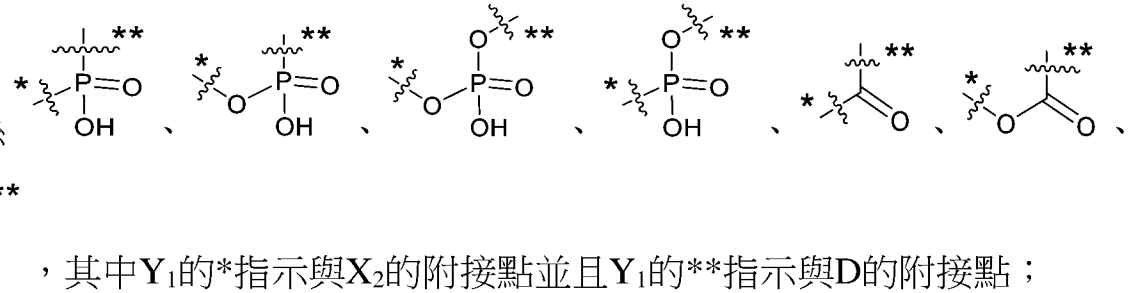


其中：

D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑；

X_1係二價偶合基團；

X_2係自殺式間隔子；

Y_1係  ，其中Y_1的*指示與X_2的附接點並且Y_1的**指示與D的附接點；

L_1係二價肽連接子，並且

L_2係鍵或連接子。

連接子-藥物化合物（L_B-$(D)_n$）

【0143】在一個方面，本發明的連接子-藥物係具有式 (B) 的結構的化合物、或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，

$$R^8\text{-}L_B\text{-}(D)_n \qquad (B)$$

其中：

D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑；

R^8係反應性基團；

L_B係可裂解連接子或不可裂解連接子，並且

n係1、2、3或4。

【0144】在一個方面，本發明的連接子-藥物具有式 (B) 的結構的化合物、或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中

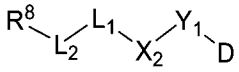
D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑；

R^8係反應性基團；

L_B係可裂解連接子，其包含一個或多個連接子組分，該連接子組分選自自殺式間隔子、磷酸基團、碳酸基團和二價肽連接子，並且

n係1、2、3或4。

【0145】在一個方面，本發明的連接子-藥物係具有式 (B-1) 的結構的化合物、或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，



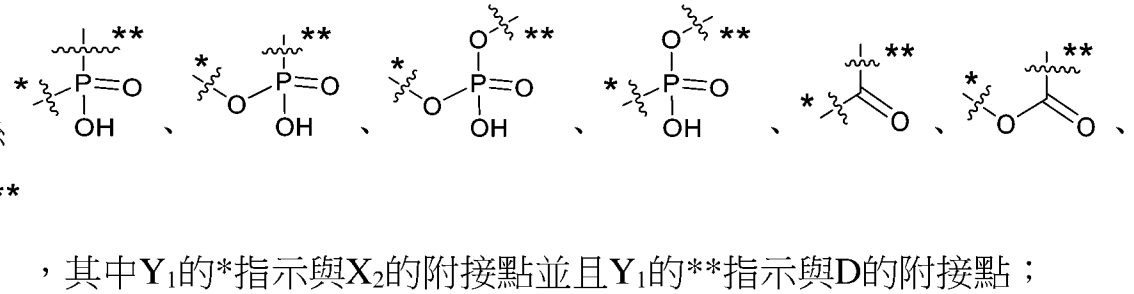
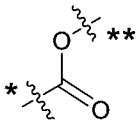
(B-1)

其中：

D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑；

R^8係反應性基團；

X_2係自殺式間隔子；

Y_1係  或 ，其中Y_1的*指示與X_2的附接點並且Y_1的**指示與D的附接點；

L_1係二價肽連接子，並且

L_2係鍵或連接子。

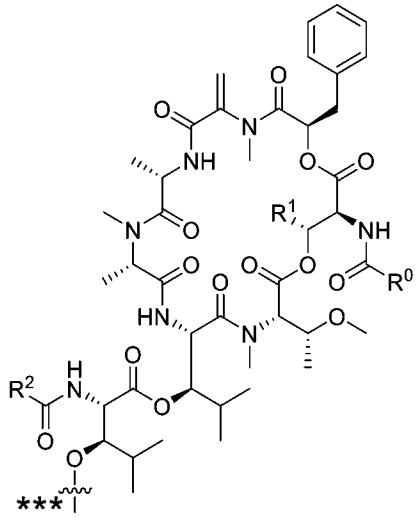
【0146】 本發明的連接子-藥物化合物的某些方面及實例係提供在另外的枚舉型實施方式的下列列表中。應認識到，每個實施方式中指定的特徵可以與其他指定特徵組合以提供本發明的另外實施方式。

【0147】 實施方式1. 具有式 (B) 或式 (B-1) 的化合物，或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中D係GNAQ抑制劑。

【0148】 實施方式2. 具有式 (B) 或式 (B-1) 的化合物，或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中D係GNA11抑制劑。

【0149】 實施方式3. 具有式 (B) 或式 (B-1) 的化合物，或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中D係GNAQ和GNA11的抑制劑。

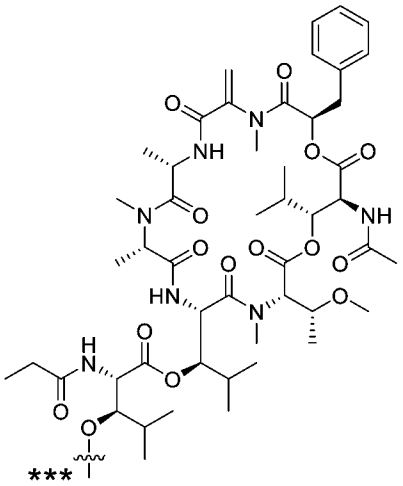
【0150】 實施方式4. 具有式 (B) 或式 (B-1) 的化合物，或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中D係



，

其中R^0係甲基或乙基，R^1係甲基或異丙基，R^2係甲基或乙基，並且***指示與L_B或Y_1的附接點。

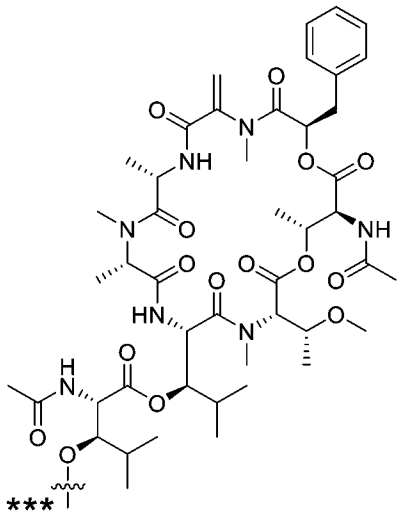
【0151】 實施方式5. 具有式 (B) 或式 (B-1) 的化合物，或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中D係



，

其中***指示與L_B或Y_1的附接點。

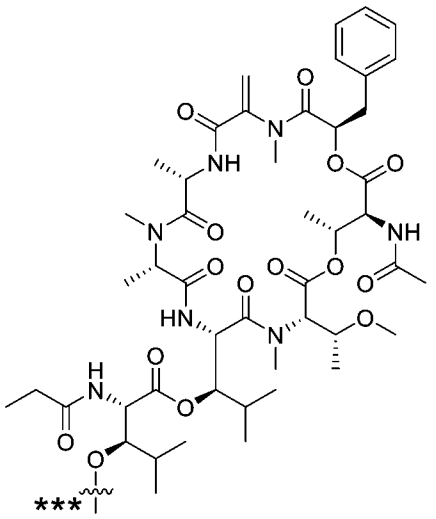
【0152】 實施方式6. 具有式 (B) 或式 (B-1) 的化合物，或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中D係



，

其中***指示與L_B或Y_1的附接點。

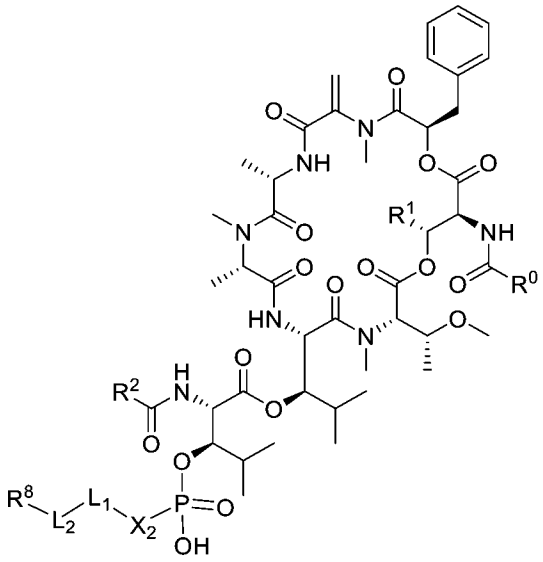
【0153】 實施方式7. 具有式 (B) 或式 (B-1) 的化合物，或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中D係



，

其中***指示與L_B或Y_1的附接點。

【0154】實施方式8. 具有式 (B) 或式 (B-1) 的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，具有式 (B-2) 的結構的化合物或其藥學上可接受的鹽：



(B-2)，

其中：

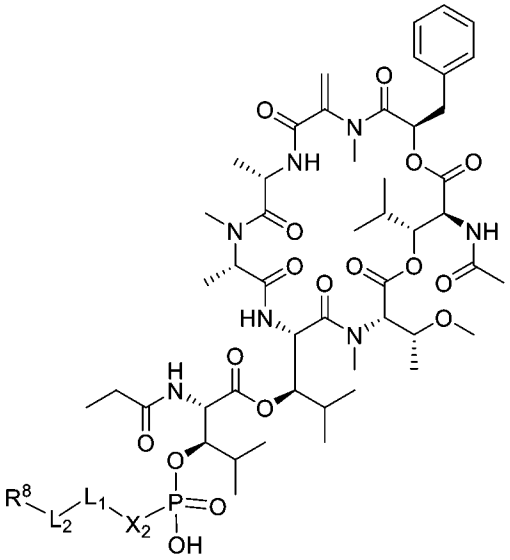
R^0係甲基或乙基；

R^1係甲基或異丙基；

R^2係甲基或乙基，並且

X_2、L_1、L_2和R^8式如具有上式 (B-1) 的化合物中定義的。

【0155】 實施方式9. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-2) 的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，具有式 (B-2a) 的結構的化合物或其藥學上可接受的鹽：

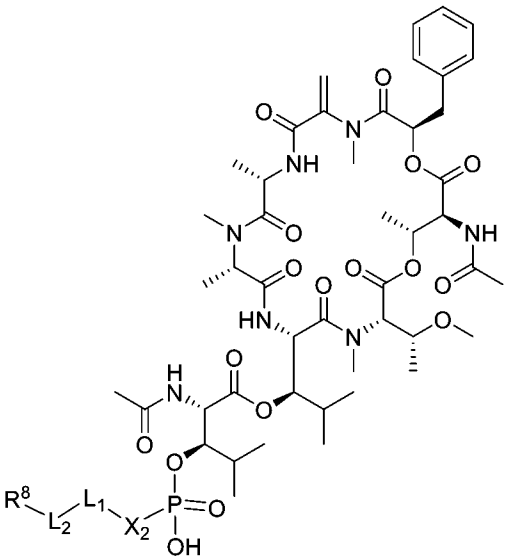


(B-2a)，

其中：

X_2、L_1、L_2和R^8式如具有上式 (B-1) 的化合物中定義的。

【0156】 實施方式10. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-2) 的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，具有式 (B-2b) 的結構的化合物或其藥學上可接受的鹽：

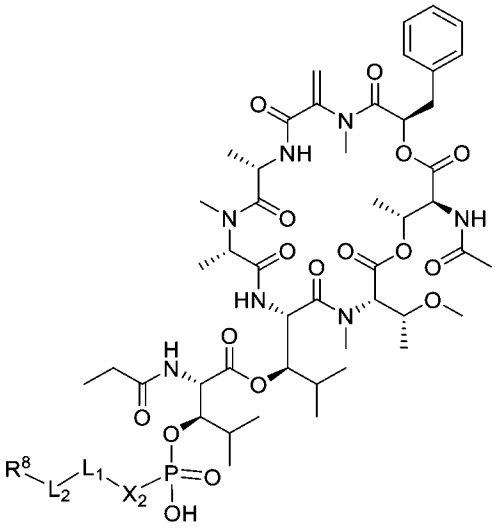


(B-2b)，

其中：

X_2、L_1、L_2和R^8式如具有上式 (B-1) 的化合物中定義的。

【0157】 實施方式11. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-2) 的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，具有式 (B-2c) 的結構的化合物或其藥學上可接受的鹽：

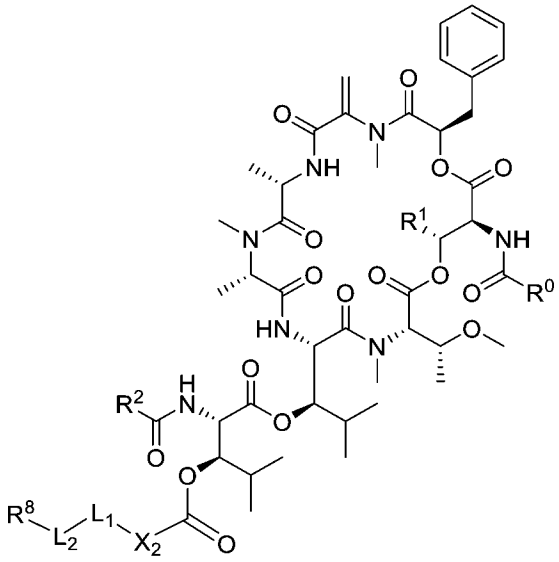


(B-2c)，

其中：

X_2、L_1、L_2和R^8式如具有上式 (B-1) 的化合物中定義的。

【0158】 實施方式12. 具有式 (B) 或式 (B-1) 的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，具有式 (B-3) 的結構的化合物或其藥學上可接受的鹽：



(B-3)，

其中：

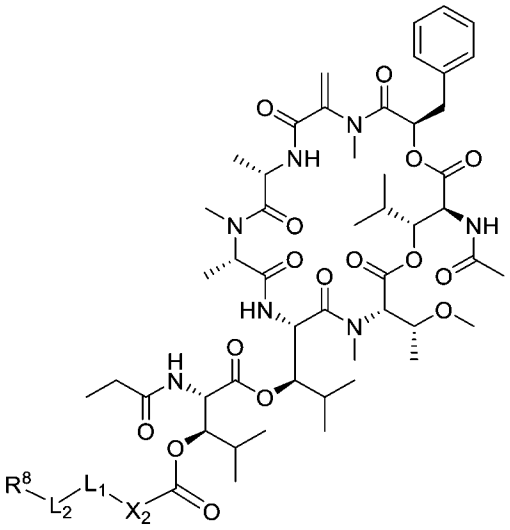
R^0係甲基或乙基；

R^1係甲基或異丙基；

R^2係甲基或乙基，並且

X_2、L_1、L_2和R^8式如具有上式 (B-1) 的化合物中定義的。

【0159】 實施方式13. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-3) 的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，具有式 (B-3a) 的結構的化合物或其藥學上可接受的鹽：

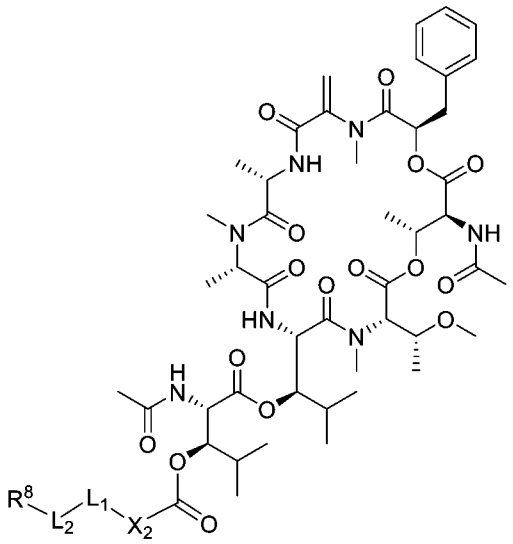


(B-3a)，

其中：

X_2、L_1、L_2和R^8式如具有上式 (B-1) 的化合物中定義的。

【0160】 實施方式14. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-3) 的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，具有式 (B-3b) 的結構的化合物或其藥學上可接受的鹽：

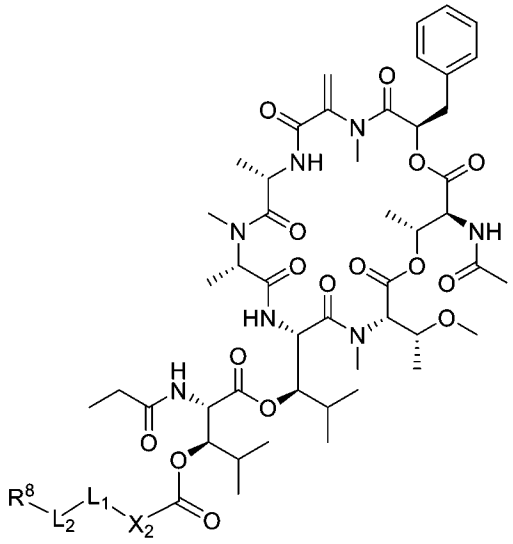


(B-3b)，

其中：

X_2、L_1、L_2和R^8式如具有上式 (B-1) 的化合物中定義的。

【0161】 實施方式15. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-3) 的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，具有式 (B-3c) 的結構的化合物或其藥學上可接受的鹽：



(B-3c)，

其中：

X_2、L_1、L_2和R^8式如具有上式 (B-1) 的化合物中定義的。

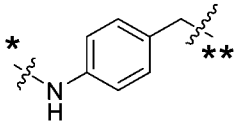
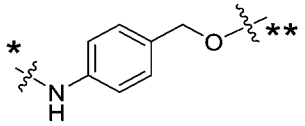
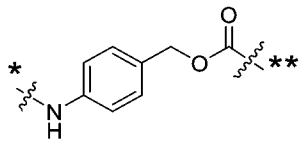
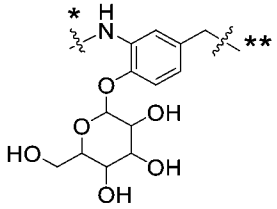
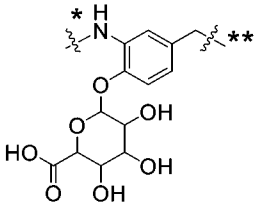
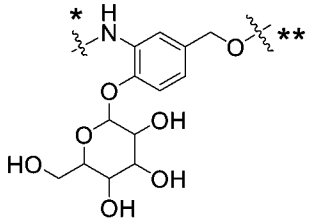
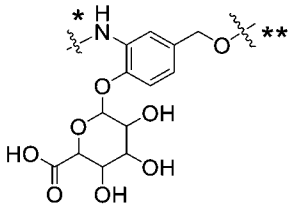
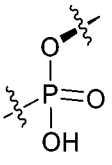
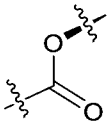
【0162】 實施方式16. 實施方式8所述的具有式 (B-2) 的化合物、實施方式12所述的具有式 (B-3) 的化合物、或其藥學上可接受的鹽：

其中：

R^0係甲基或乙基；

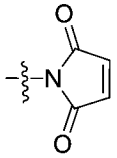
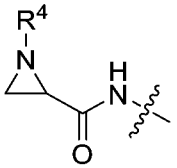
R^1係甲基或異丙基；

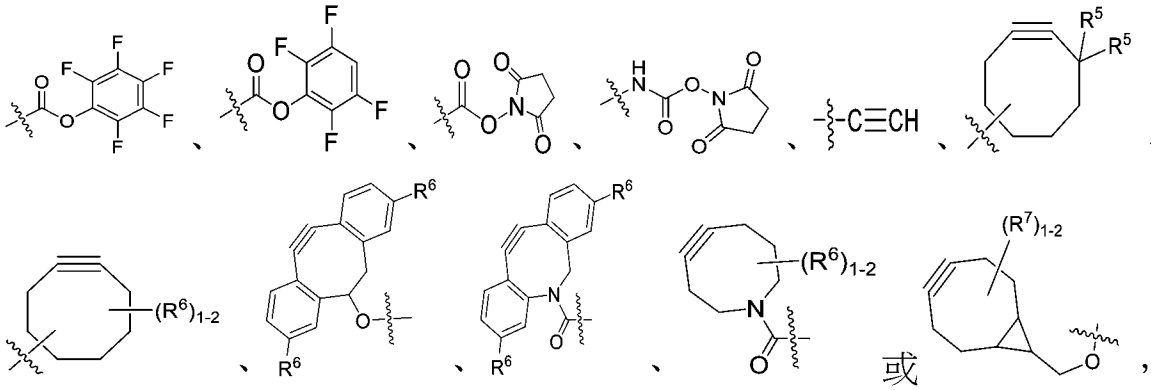
R^2係甲基或乙基；

X_2係選自以下的自殺式間隔子：、、、、、和，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與基團的附接點或與基團的附接點；

L_1係包含2至4個胺基酸殘基的二價肽連接子；

L_2係連接子，

R^8選自、$-N_3$、$-ONH_2$、$-NR^4C(=O)CH=CH_2$、SH、$-SSR^{13}$、$-S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^4S(=O)_2(CH=CH_2)$、$-NR^4C(=O)CH_2Br$、$-NR^4C(=O)CH_2I$、$-NHC(=O)CH_2Br$、$-NHC(=O)CH_2I$、$-C(=O)NHNH_2$、、$-CO_2H$、$-NH_2$、



每個R^4獨立地選自H和C_1-C_6烷基；

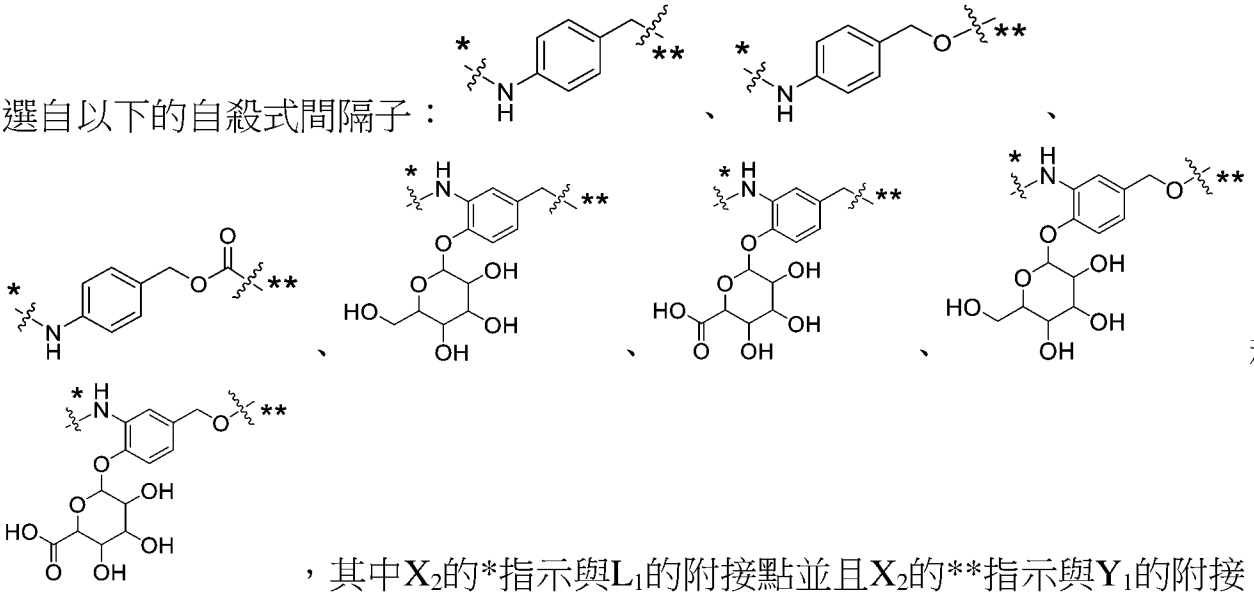
每個R^5獨立地選自H、C_1-C_6烷基、F、Cl和-OH；

每個R^6獨立地選自H、C_1-C_6烷基、F、Cl、$-NH_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、-CN、$-NO_2$和–OH，

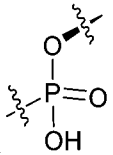
並且

每個R^7獨立地選自H、C_{1-6}烷基、氟、被-C(=O)OH取代的苄氧基、被-C(=O)OH取代的苄基、被-C(=O)OH取代的C_{1-4}烷氧基和被-C(=O)OH取代的C_{1-4}烷基。

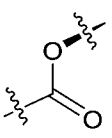
【0163】實施方式17. 如實施方式1至16中任一項所述的化合物，其中X_2係選自以下的自殺式間隔子：



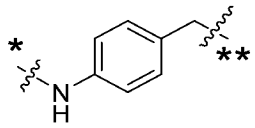
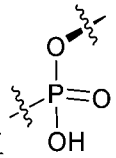
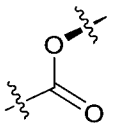
，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與Y_1的附接點、與



基團的附接點或與



基團的附接點。

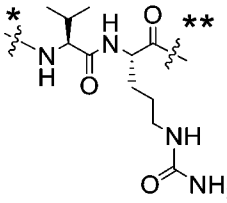
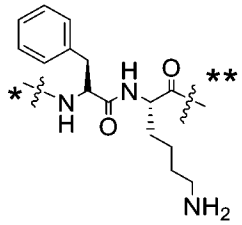
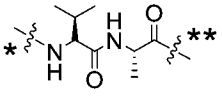
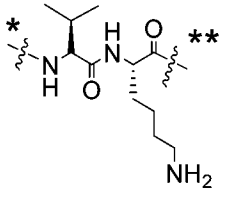
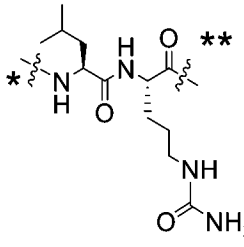
【0164】實施方式18. 如實施方式1至17中任一項所述的化合物，其中X_2係，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與Y_1的附接點、與基團的附接點或與基團的附接點。

【0165】實施方式19.如實施方式1至18中任一項所述的化合物，其中L_1係包含2至4個胺基酸殘基的二價肽連接子。

【0166】實施方式20.如實施方式1至18中任一項所述的化合物，其中L_1係包含胺基酸殘基的二價肽連接子，該胺基酸殘基選自纈胺酸、瓜胺酸、離胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺、脯胺酸、丙胺酸、白胺酸、色胺酸和酪胺酸。

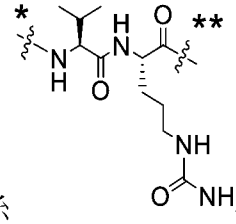
【0167】實施方式21.如實施方式1至18中任一項所述的化合物，其中L_1係包含至少一個纈胺酸（Val）或瓜胺酸（Cit）殘基的二價肽連接子。

【0168】實施方式22.如實施方式1至18中任一項所述的化合物，其中L_1係選自ValCit、PheLys、ValAla和ValLys的二價二肽連接子。

【0169】實施方式23.如實施方式1至18中任一項所述的化合物，其中L_1係選自（ValCit）、（PheLys）、（ValAla）、（ValLys）和（LeuCit）的二價二肽連接子，其中L_1的*指示與L_2的附接點並且L_1的**指示與X_2的附接點。

【0170】 實施方式24.如實施方式1至18中任一項所述的化合物，其中L_1係ValCit。

【0171】 實施方式25.如實施方式1至18中任一項所述的化合物，其中



L_1係 （ValCit），其中L_1的*指示與L_2的附接點並且L_1的**指示與X_2的附接點。

【0172】 實施方式26.如實施方式1至25中任一項所述的化合物，其中L_2係連接子。

【0173】 實施方式27.如實施方式1至25中任一項所述的化合物，其中L_2係選自以下的連接子：

-*C(=O)((CH$_2$)$_m$O)$_p$(CH$_2$)$_m$**-、-*C(=O)(CH$_2$)$_m$**-、

-*C(=O)(CH$_2$)$_n$NHC(=O)(CH$_2$)$_m$**-、

-*C(=O)(CH$_2$)$_m$NHC(=O)((CH$_2$)$_m$O)$_p$(CH$_2$)$_m$**-、-* ((CH$_2$)$_m$O)$_p$(CH$_2$)$_m$**-、-*

((CH$_2$)$_m$O)$_p$(CH$_2$)$_m$**-、-(CH$_2$)$_m$-、-*(CH$_2$)$_m$NHC(=O)(CH$_2$)$_m$**-、-*

(CH$_2$)$_m$NHC(=O)(CH$_2$)$_m$C(=O)NH(CH$_2$)$_m$**-、-*

((CH$_2$)$_m$O)$_p$(CH$_2$)$_m$NHC(=O)(CH$_2$)$_m$**-、-* *((CH$_2$)$_m$O)$_p$CH$_2$)$_m$C(=O)NH(CH$_2$)$_m$**-、

-* (CH$_2$)$_m$C(R$_3$)$_2$**-、和 -* (CH$_2$)$_m$C(R$_3$)$_2$SS(CH$_2$)$_m$NHC(=O)(CH$_2$)$_m$**-，其中L_2的*指示與L_1的附接點並且L_2的**指示與R_8的附接點；

並且其中：

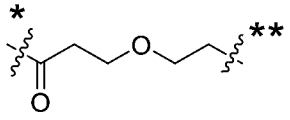
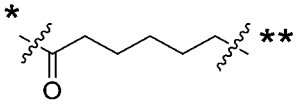
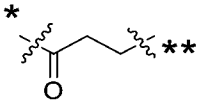
每個R_3獨立地選自H和C_1-C_6烷基；

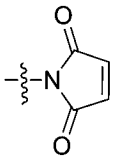
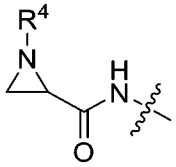
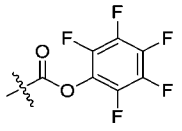
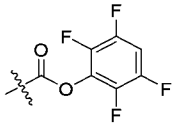
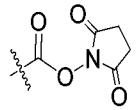
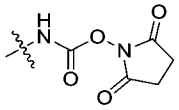
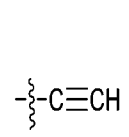
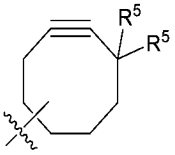
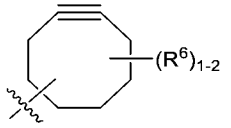
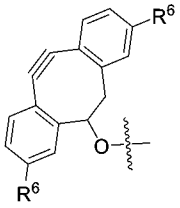
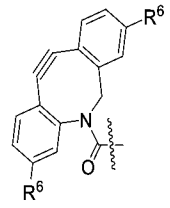
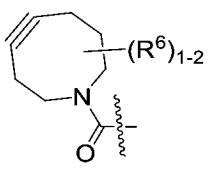
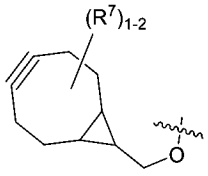
每個m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10，並且

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

【0174】 實施方式28.如實施方式1至25中任一項所述的化合物，其中L_2係-*C(=O)((CH_2)$_m$O)$_p$(CH_2)$_m$**-或-*C(=O)(CH_2)$_m$**-，其中L_2的*指示與L_1的附接點並且L_2的**指示與R_8的附接點，

並且其中每個m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9或10並且p係1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14。

【0175】 實施方式29.如實施方式1至25中任一項所述的化合物，其中L_2係、、或，其中L_2的*指示與L_1的附接點並且L_2的**指示與R_8的附接點。

【0176】 實施方式30.如實施方式1至29中任一項所述的化合物，其中R^8係、-N_3、-ONH_2、-$NR^4C(=O)CH=CH_2$、SH、-SSR^{13}、-$S(=O)_2(CH=CH_2)$、-$NR^4S(=O)_2(CH=CH_2)$、-$NR^4C(=O)CH_2Br$、-$NR^4C(=O)CH_2I$、-$NHC(=O)CH_2Br$、-$NHC(=O)CH_2I$、-$C(=O)NHNH_2$、、-CO_2H、-NH_2、、、、、、、、、、、或，其中：

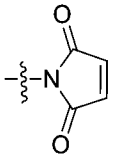
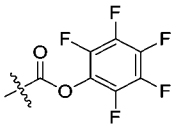
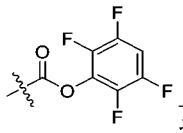
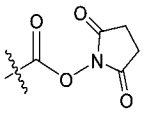
每個R^4獨立地選自H和C_1-C_6烷基；

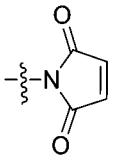
每個R^5獨立地選自H、C_1-C_6烷基、F、Cl和-OH；

每個R^6獨立地選自H、C_1-C_6烷基、F、Cl、-NH_2、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$N(CH_3)_2$、-CN、-NO_2和–OH，

並且

每個R^7獨立地選自H、C_{1-6}烷基、氟、被-C(=O)OH取代的苄氧基、被-C(=O)OH取代的苄基、被-C(=O)OH取代的C_{1-4}烷氧基和被-C(=O)OH取代的C_{1-4}烷基。

【0177】 實施方式31.如實施方式1至29中任一項所述的化合物，其中R^8係、-ONH_2、、或。

【0178】 實施方式32.如實施方式1至29中任一項所述的化合物，其中R^8係。

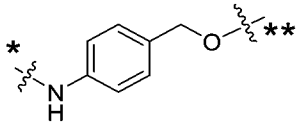
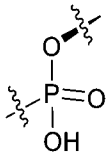
【0179】 實施方式33. 如實施方式8所述的具有式 (B-2) 的化合物或其藥學上可接受的鹽：

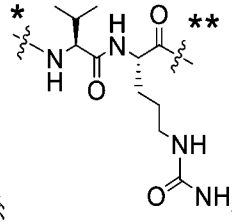
其中：

R^0係甲基或乙基；

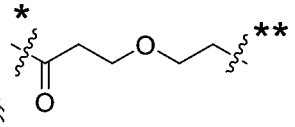
R^1係甲基或異丙基；

R^2係甲基或乙基；

X_2係，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與基團的附接點；

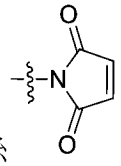


L_1係 （ValCit），其中L_1的*指示與L_2的附接點並且L_1的**指示與X_2的附接點；



L_2係 或 ，其中L_2的*指示與L_1的附接點並且L_2的**指示與R_8的附接點，

並且



R^8係 。

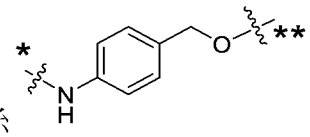
【0180】 實施方式34. 如實施方式12所述的具有式 (B-3) 的化合物或其藥學上可接受的鹽：

其中：

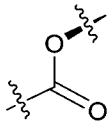
R^0係甲基或乙基；

R^1係甲基或異丙基；

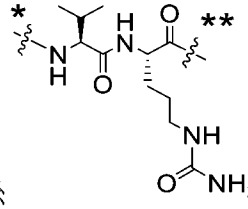
R^2係甲基或乙基；



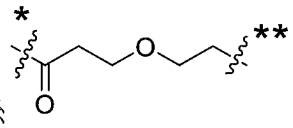
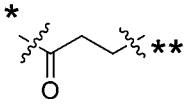
X_2係 ，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與



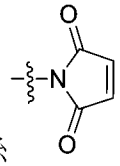
基團的附接點；



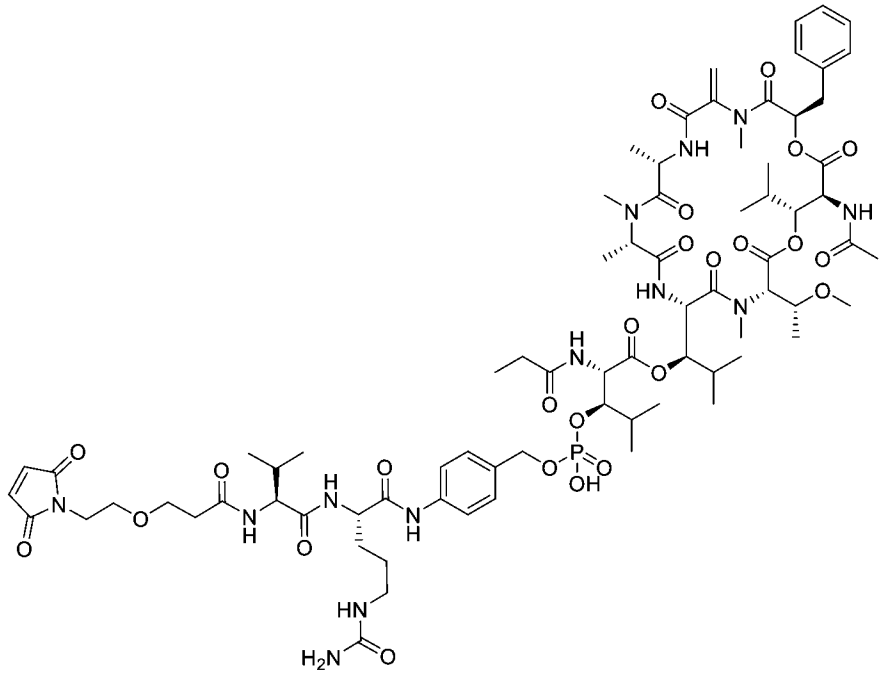
L_1係 （ValCit），其中L_1的*指示與L_2的附接點並且L_1的**指示與X_2的附接點；

L_2係  或 ，其中L_2的*指示與L_1的附接點並且L_2的**指示與R_8的附接點，

並且

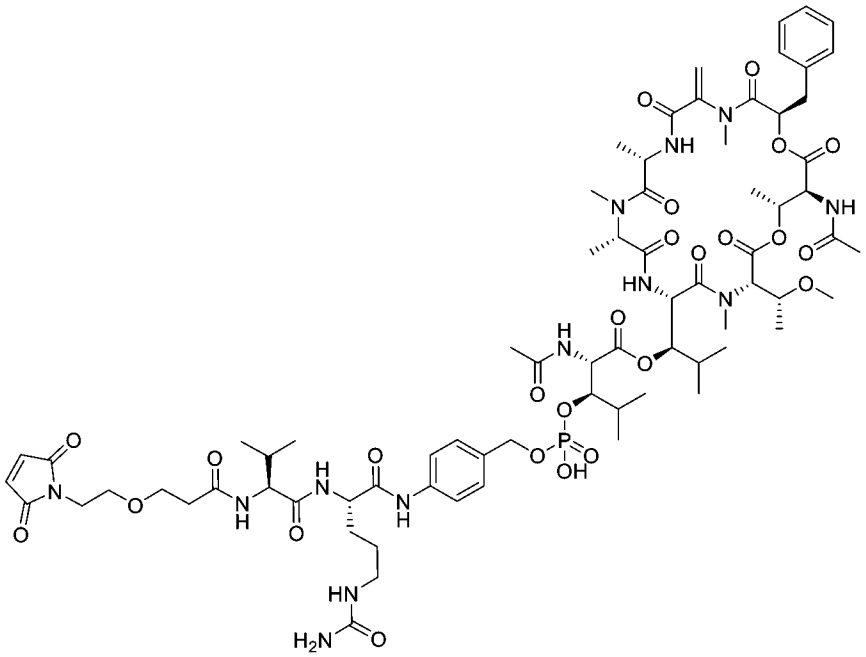
R^8係 。

【0181】 實施方式35. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-2) 的化合物，其中該化合物係



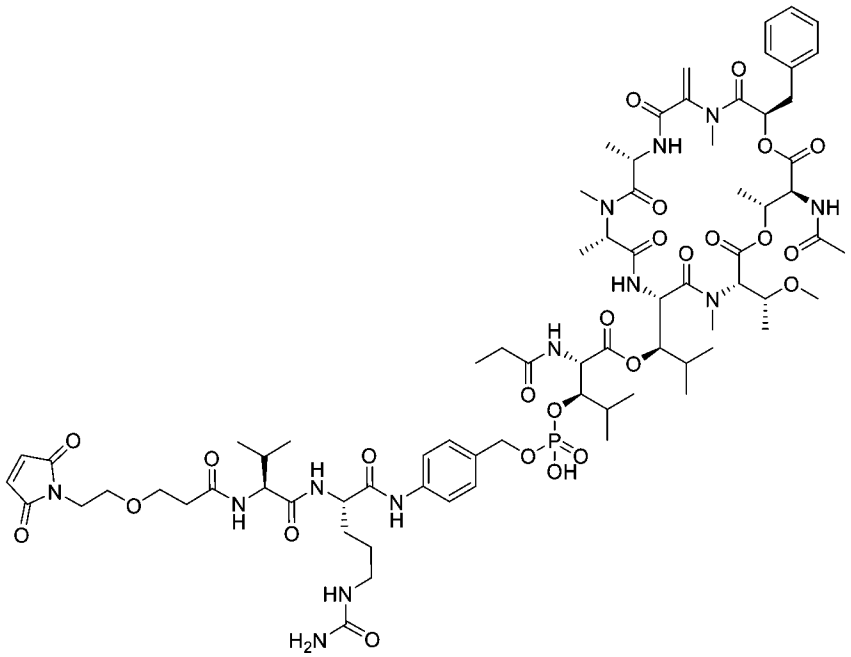
(B1)。

【0182】 實施方式36. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-2) 的化合物，其中該化合物係



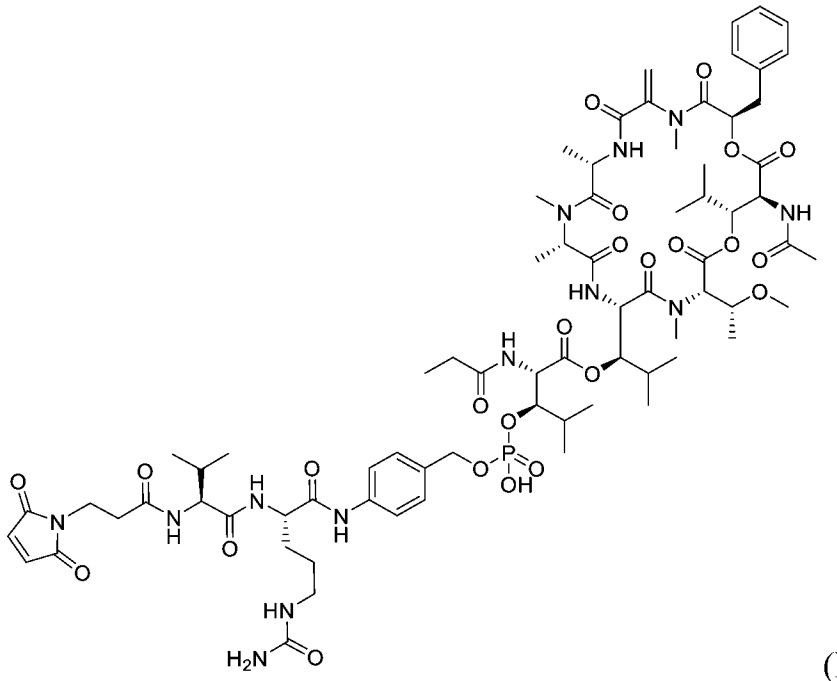
(B2)。

【0183】 實施方式37. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-2) 的化合物，其中該化合物係



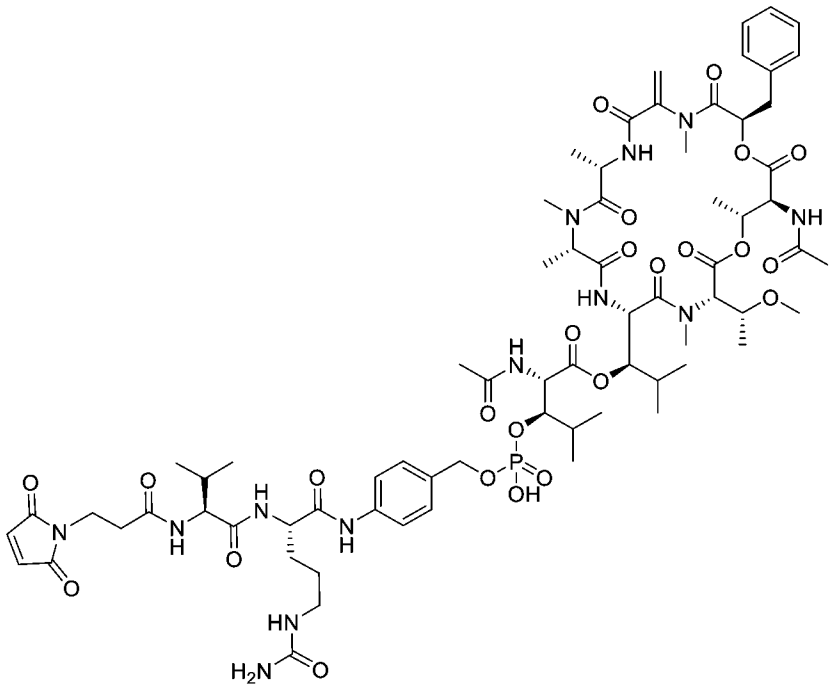
(B3)。

【0184】 實施方式38. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-2) 的化合物，其中該化合物係



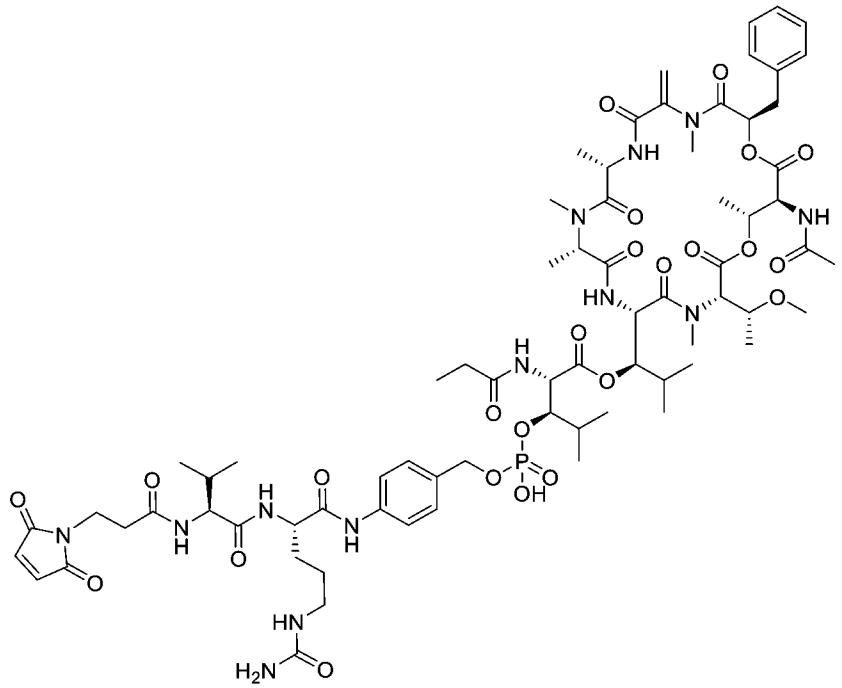
(B4)。

【0185】 實施方式39. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-2) 的化合物，其中該化合物係



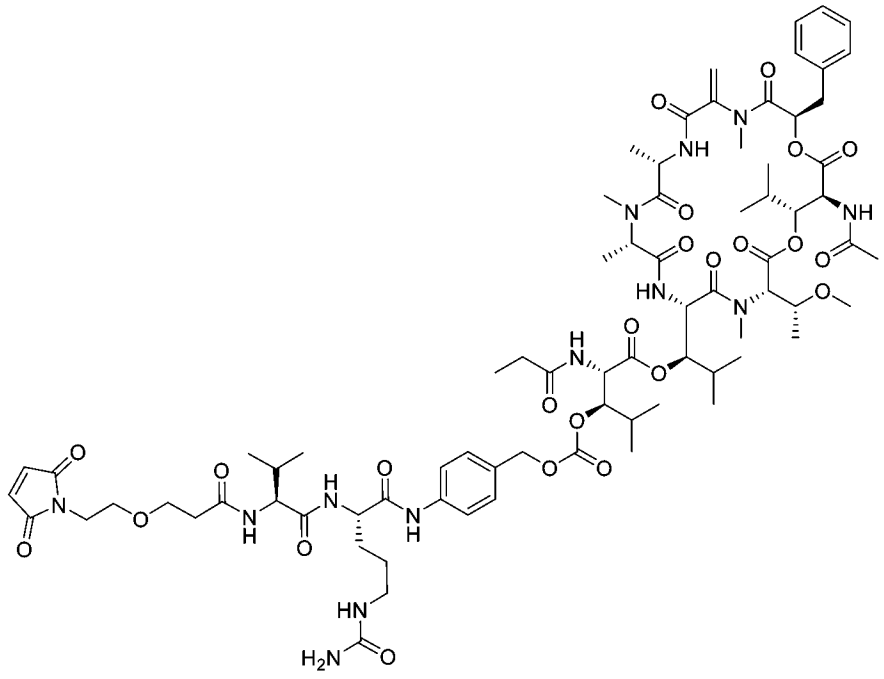
(B5)。

【0186】 實施方式40. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-2) 的化合物，其中該化合物係



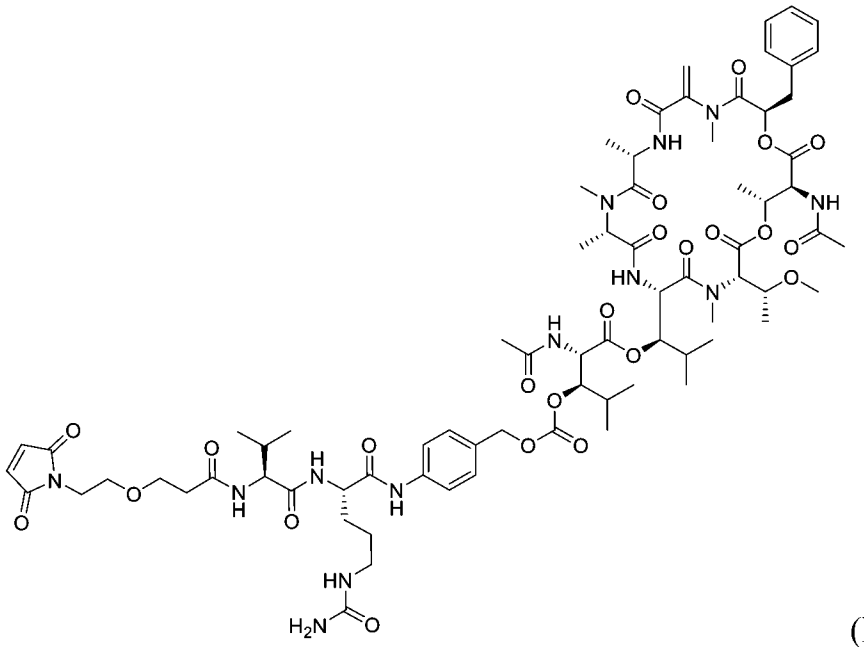
(B6)。

【0187】 實施方式41. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-3) 的化合物，其中該化合物係



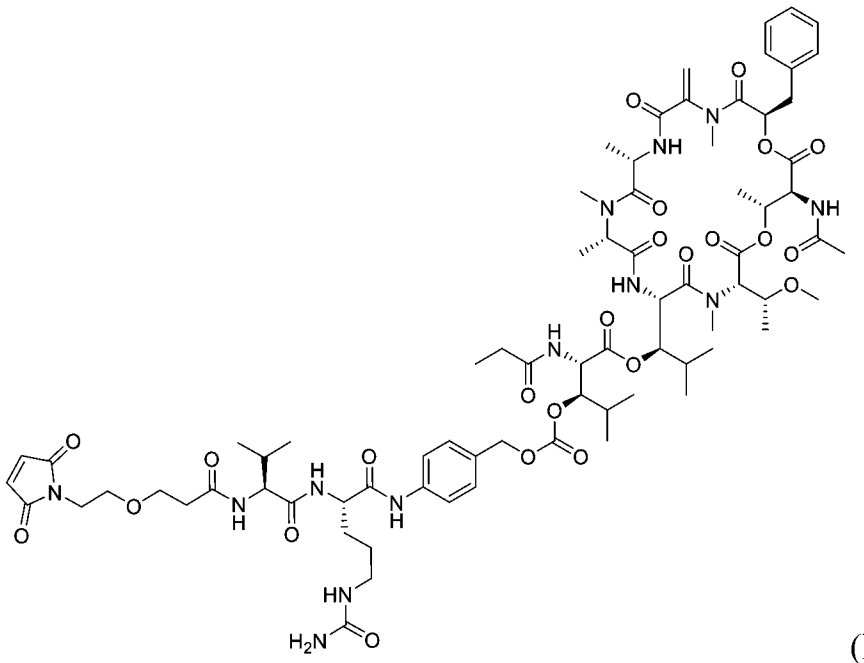
(B7)。

【0188】 實施方式42. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-3) 的化合物，其中該化合物係



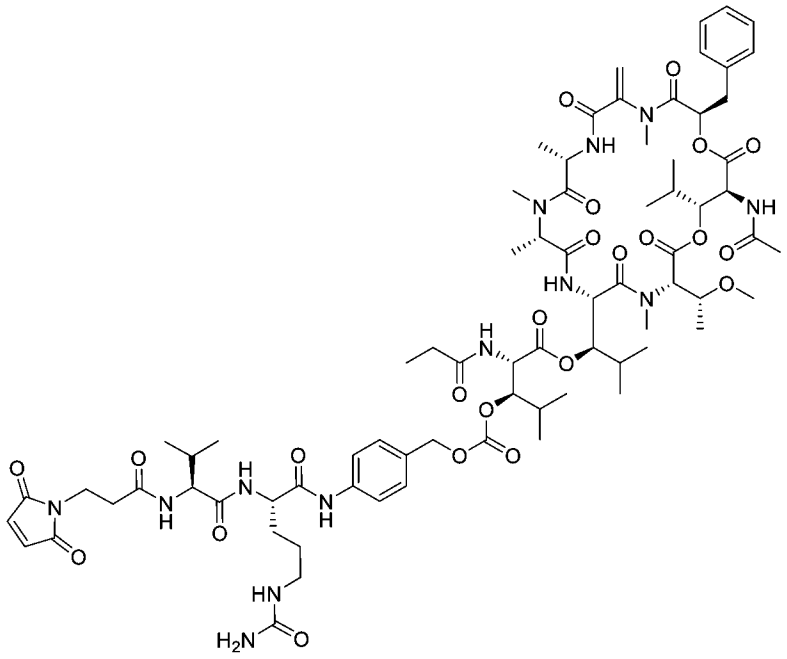
(B8)。

【0189】 實施方式43. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-3) 的化合物，其中該化合物係



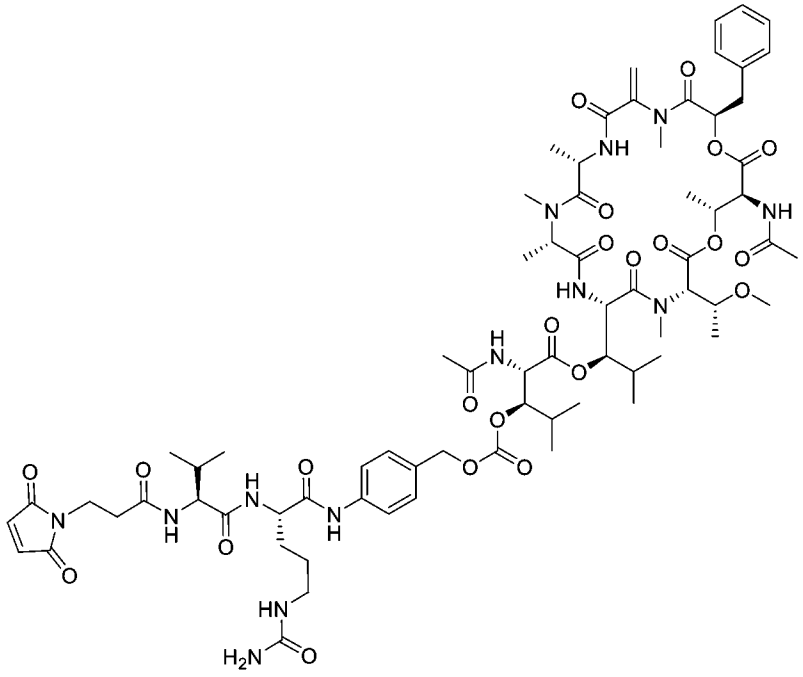
(B9)。

【0190】 實施方式44. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-3) 的化合物，其中該化合物係



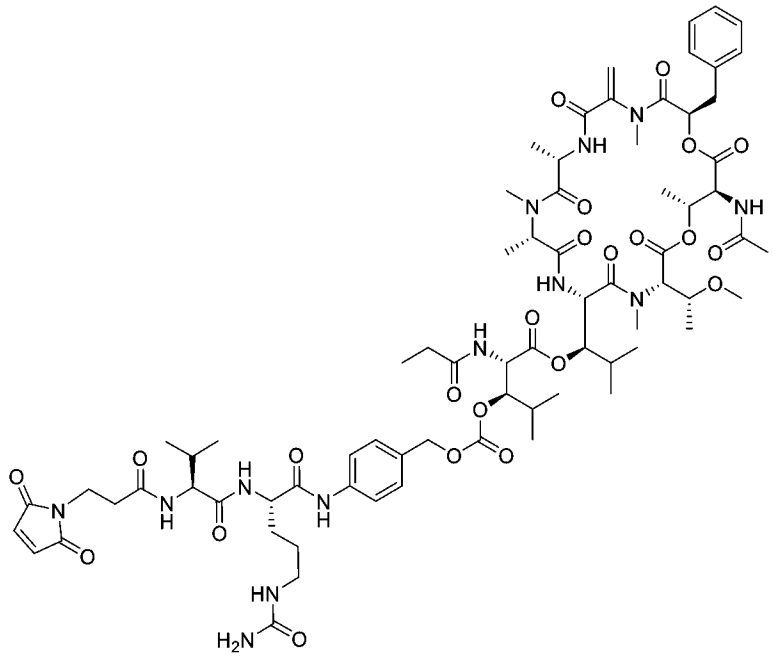
(B10)。

【0191】 實施方式45. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-3) 的化合物，其中該化合物係



(B11)。

【0192】 實施方式46. 具有式 (B)、式 (B-1) 或式 (B-3) 的化合物，其中該化合物係



(B12)。

抗體藥物軛合物

【0193】在一個方面，本發明的抗體藥物軛合物係具有式 (C) 的軛合物：

$$Ab\text{-}(L_A\text{-}(D)_n)_y \qquad (C)$$

其中：

D係藥物部分；

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

L_A係連接子；

n係1、2、3或4，並且

y係1、2、3或4，

其中該連接子-藥物部分（L_A-$(D)_n$）共價附接至抗體或其抗原結合片段。

【0194】在一個方面，本發明的抗體藥物軛合物具有式 (C) 的結構，其中：

D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑；

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

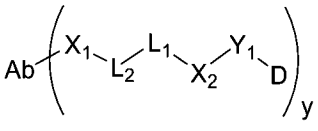
L_A係可裂解連接子，其包含一個或多個連接子組分，該連接子組分選自自殺式間隔子、磷酸基團、碳酸基團和二價肽連接子；

n係1、2、3或4，並且

y係1、2、3或4，

其中該連接子-藥物部分（L_A-$(D)_n$）共價附接至抗體或其抗原結合片段。

【0195】在一個方面，該具有式 (C) 的抗體藥物軛合物係具有式 (C-1) 的軛合物：



（C-1）

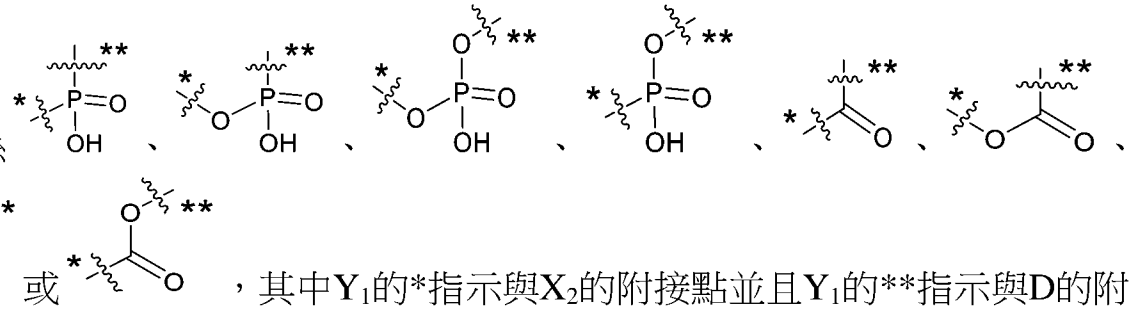
其中：

D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑或GNAQ和GNA11的抑制劑；

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

X_2係自殺式間隔子；

Y_1係  或 ，其中Y_1的*指示與X_2的附接點並且Y_1的**指示與D的附接點；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0196】在具有式 (C) 的軛合物中，一個或多個連接子-藥物部分（L_B-$(D)_n$）可以與抗體或其抗原結合片段Ab共價附接，從而藉由連接子L_A將一個或多個藥物部分D與抗體或其抗原結合片段Ab共價附接。L_A係能夠將抗體或其抗原結合片段Ab與一個或多個藥物部分D連接的任何化學部分。可以使用具有一個或多

個相同的或不同的反應性官能基的雙功能或多功能連接子試劑形成具有式 (C) 的軛合物，其中一個或多個藥物部分D與抗體或其抗原結合片段Ab共價連接。雙功能或多功能連接子試劑的反應性官能基之一用於與抗體或其抗原結合片段Ab上的基團例如硫醇或胺（例如半胱胺酸、N末端或胺基酸側鏈如離胺酸）反應以與連接子L_A的一端形成共價鍵。雙功能或多功能連接子試劑的此類反應性官能基包括但不限於馬來醯亞胺、硫醇和NHS酯。雙功能或多功能連接子試劑的一個或多個其他反應性官能基用於將一個或多個藥物部分D共價附接至連接子L_A。

【0197】 在一個方面，L_A係可裂解連接子。在另一方面，L_A係不可裂解連接子。在一些方面，L_A係酸不穩定連接子、光不穩定連接子、肽酶可裂解連接子、酯酶可裂解連接子、糖苷酶可裂解連接子、磷酸二酯酶可裂解連接子、二硫鍵可還原連接子、親水連接子、或基於二羧酸的連接子。

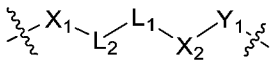
【0198】 在一個方面，L_A係可裂解連接子，其包含一個或多個連接子組分，該連接子組分選自自殺式間隔子、磷酸基團、碳酸基團和二價肽連接子。

【0199】 在一個方面，L_A係可裂解連接子，其包含一個或多個連接子組分，該連接子組分選自自殺式間隔子、磷酸基團、碳酸基團、二價肽連接子和二價偶合基團。

【0200】 在一個方面，L_A係可裂解連接子，其包含一個或多個連接子組分，該連接子組分選自自殺式間隔子、磷酸基團和二價肽連接子。

【0201】 在一個方面，L_A係可裂解連接子，其包含一個或多個連接子組分，該連接子組分選自自殺式間隔子、磷酸基團、二價肽連接子和二價偶合基團。

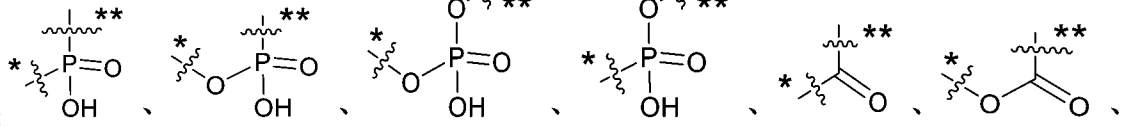
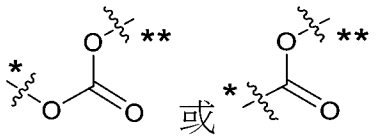
【0202】 在另一方面，該連接子（L_A）具有以下式：



其中：

X_1係二價偶合基團；

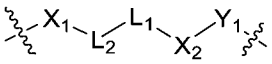
X_2係自殺式間隔子；

Y_1係  或 ，其中Y_1的*指示與X_2的附接點並且Y_1的**指示其他附接點；

L_1係二價肽連接子，並且

L_2係鍵或連接子。

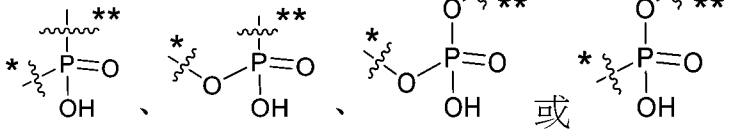
【0203】在另一方面，該連接子（L_A）具有以下式：



其中：

X_1係二價偶合基團；

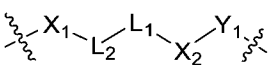
X_2係自殺式間隔子；

Y_1係  或 ，其中Y_1的*指示與X_2的附接點；

L_1係二價肽連接子，並且

L_2係鍵或連接子。

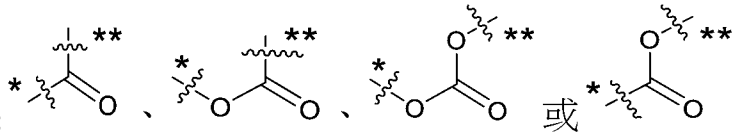
【0204】在另一方面，該連接子（L_A）具有以下式：



其中：

X_1係二價偶合基團；

X_2係自殺式間隔子；

Y_1係，其中Y_1的*指示與X_2的附接點；

L_1係二價肽連接子，並且

L_2係鍵或連接子。

【0205】雖然特定的軛合物分子的藥物與抗體的比率具有精確的整數值（例如，式 (C) 中的n和y的乘積），但應理解該值通常為用於描述含有許多分子的樣本的平均值，由於某種程度的異質性，通常與軛合步驟相關。軛合物樣本的平均載量在本文中稱為藥物對抗體比率或「DAR」。在一些方面，DAR在約1與約5之間，並且典型地是約1、2、3或4。在一些方面，按重量計至少50%的樣本係具有平均DAR加或減2的化合物，並且較佳的是至少50%的樣本係含有平均DAR加或減1的軛合物。其他方面包括其中DAR係約2的軛合物。在一些方面，「約y」的DAR意指DAR的測量值在式 (I) 中n和y的乘積的20%內。在一些方面，「約n」的DAR意指DAR的測量值在式 (II) 中n的20%內。

【0206】在一個方面，在具有式 (C) 的軛合物中藥物與抗體的平均莫耳比（即，n和y的乘積的平均值，也稱為藥物與抗體的比率（DAR））係約1至約10、約1至約6（例如，0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0）、約1至約5、約1.5至約4.5、或約2至約4。

【0207】 在由本揭露提供的一個方面，軛合物具有實質上高的純度並且具有以下特徵中的一個或多個：(a) 大於約90%（例如大於或等於約91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%）、較佳的是大於約95%的軛合物種類係單體的，(b) 軛合物製劑中的未軛合的連接子水平小於約10%（例如小於或等於約9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、或0%）（相對於總連接子），(c) 小於10%的軛合物種類係交聯的（例如小於或等於約9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、或0%），(d) 軛合物製劑中的游離藥物（ADP誘導的血小板凝集抑制劑，例如GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑、或GNAQ和GNA11的抑制劑）水平小於約2%（例如小於或等於約1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、或0%）（相對於總藥物的mol/mol）。

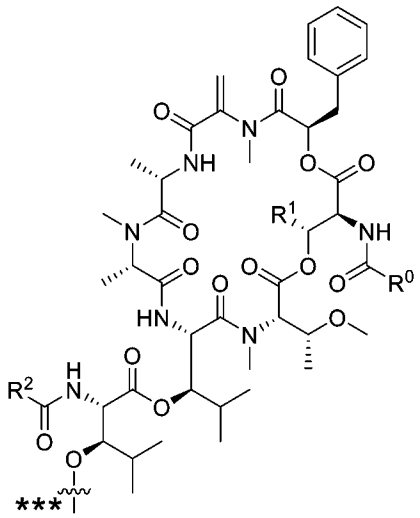
【0208】 本發明的抗體藥物軛合物的某些方面及實例係提供在另外的枚舉型實施方式的下列列表中。應認識到，每個實施方式中指定的特徵可以與其他指定特徵組合以提供本發明的另外實施方式。

【0209】 實施方式47. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，其中D係GNAQ抑制劑。

【0210】 實施方式48. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，其中D係GNA11抑制劑。

【0211】 實施方式49. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，其中D係GNAQ和GNA11的抑制劑。

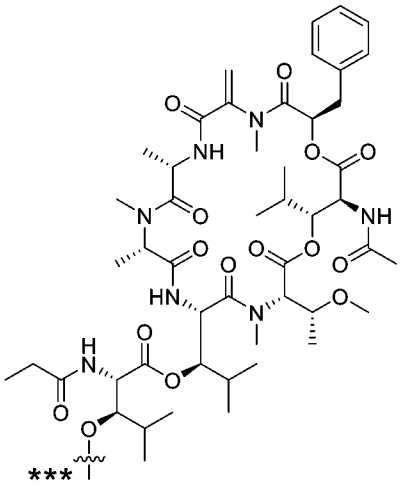
【0212】 實施方式50. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，其中D係



，

其中R^0係甲基或乙基，R_1係甲基或異丙基，R_2係甲基或乙基，並且***指示與L_A或Y_1的附接點。

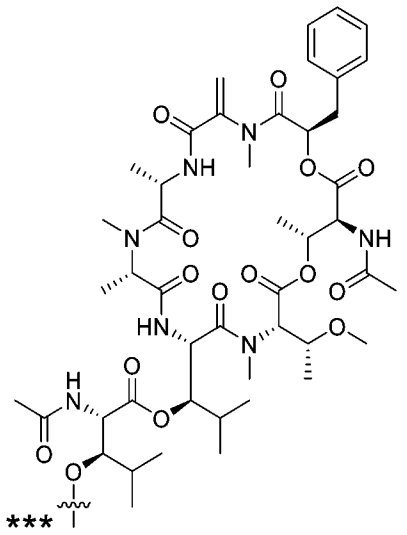
【0213】 實施方式51. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，其中D係



，

其中***指示與L_A或Y_1的附接點。

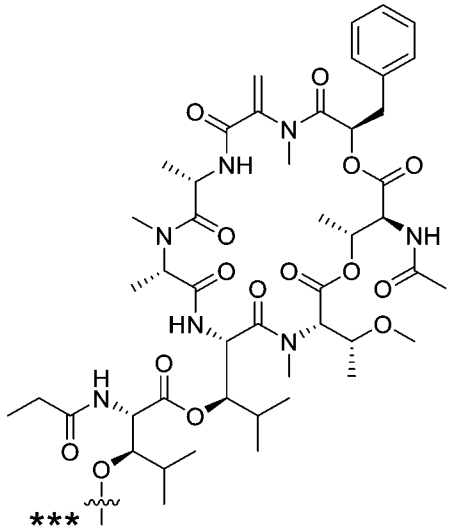
【0214】 實施方式52. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，其中D係



，

其中***指示與L_A或Y_1的附接點。

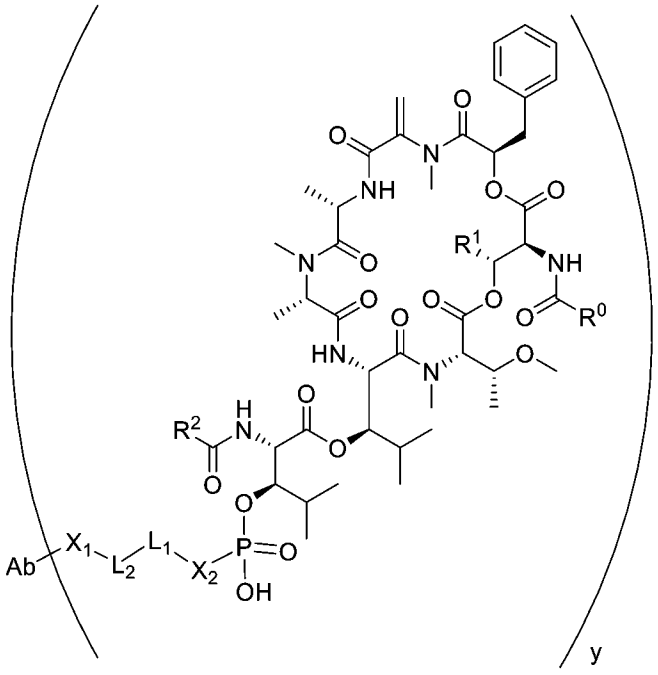
【0215】 實施方式53. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，其中D係



，

其中***指示與L_A或Y_1的附接點。

【0216】 實施方式54. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，具有式 (C-2) 的結構：



(C-2)，

其中：

R^0係甲基或乙基；

R^1係甲基或異丙基；

R^2係甲基或乙基；

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

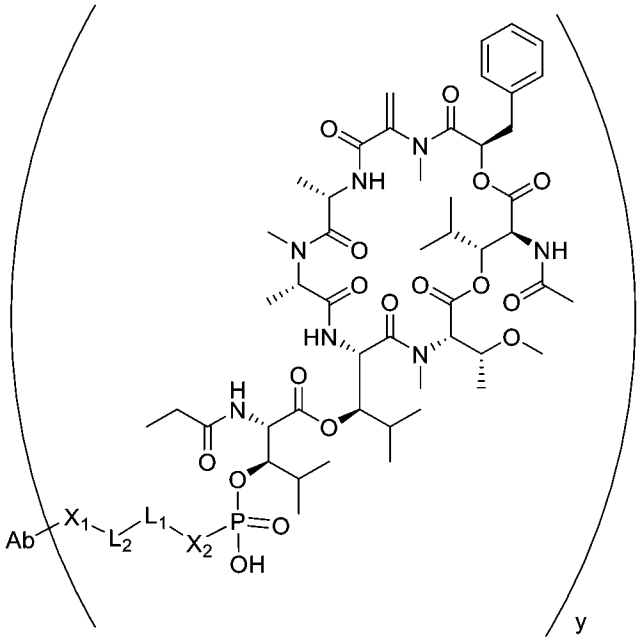
X_2係自殺式間隔子；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0217】 實施方式55. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，具有式 (C-2a) 的結構：



(C-2a)，

其中：

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

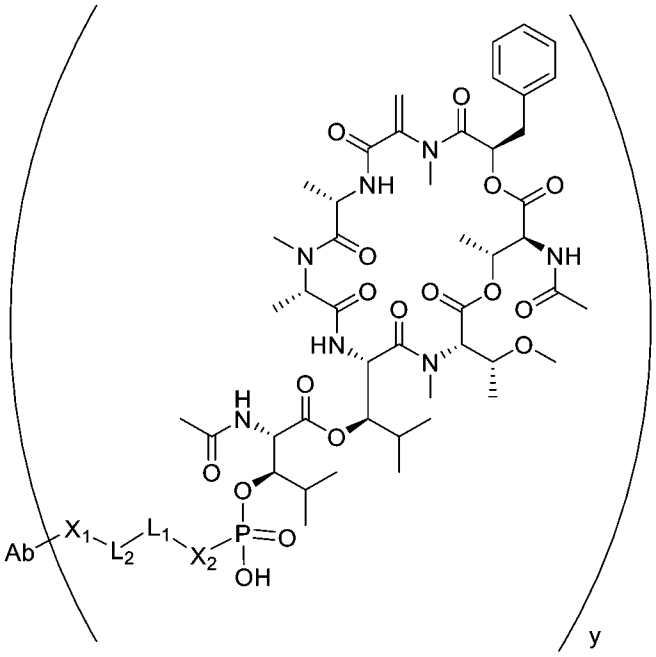
X_2係自殺式間隔子；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0218】 實施方式56. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，具有式 (C-2b) 的結構：



(C-2b)，

其中：

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

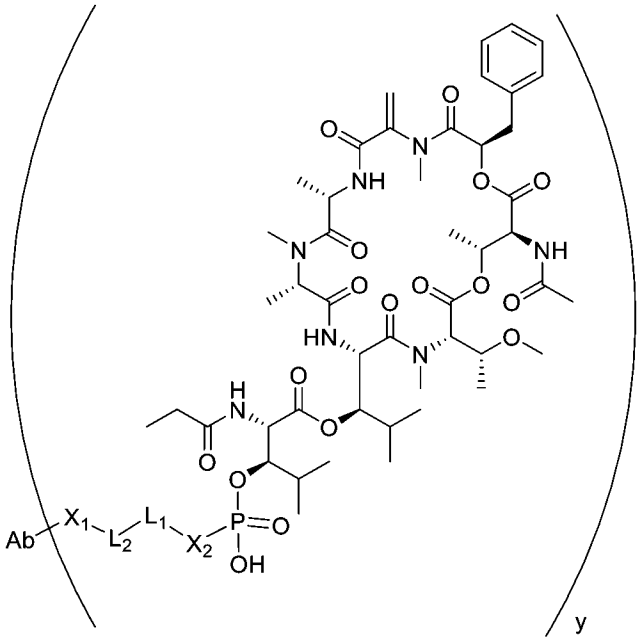
X_2係自殺式間隔子；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0219】 實施方式57. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，具有式 (C-2c) 的結構：



(C-2c)，

其中：

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

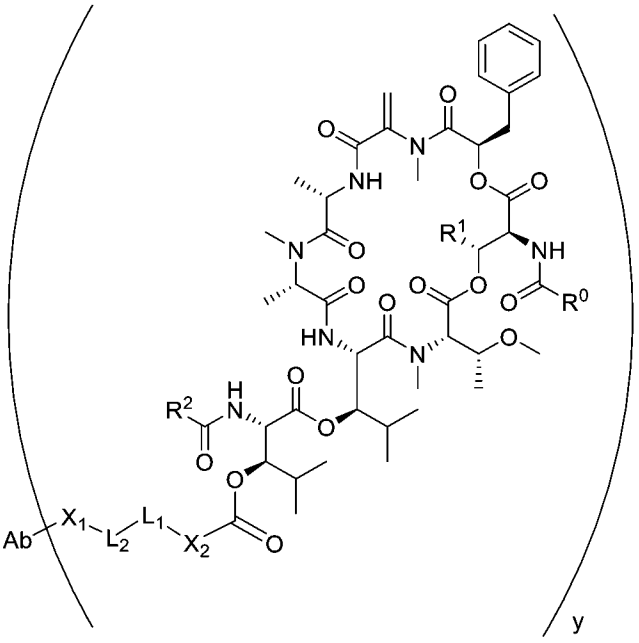
X_2係自殺式間隔子；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0220】 實施方式58. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，具有式 (C-3) 的結構：



(C-3)，

其中：

R^0係甲基或乙基；

R^1係甲基或異丙基；

R^2係甲基或乙基；

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

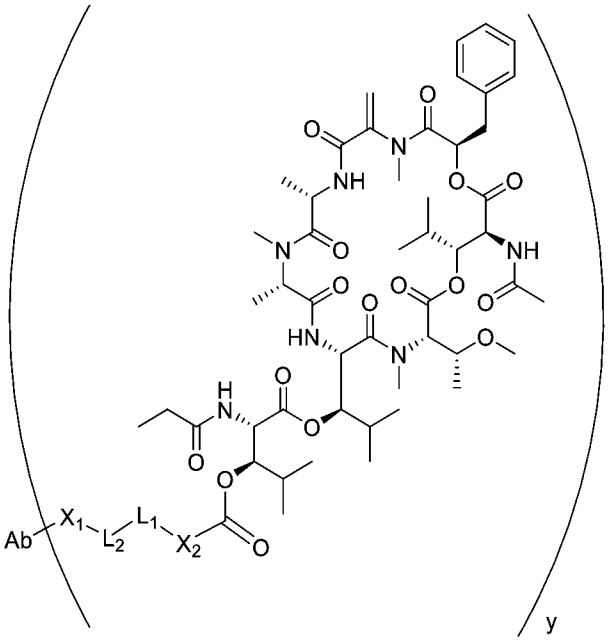
X_2係自殺式間隔子；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0221】 實施方式59. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，具有式 (C-3a) 的結構：



(C-3a)，

其中：

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

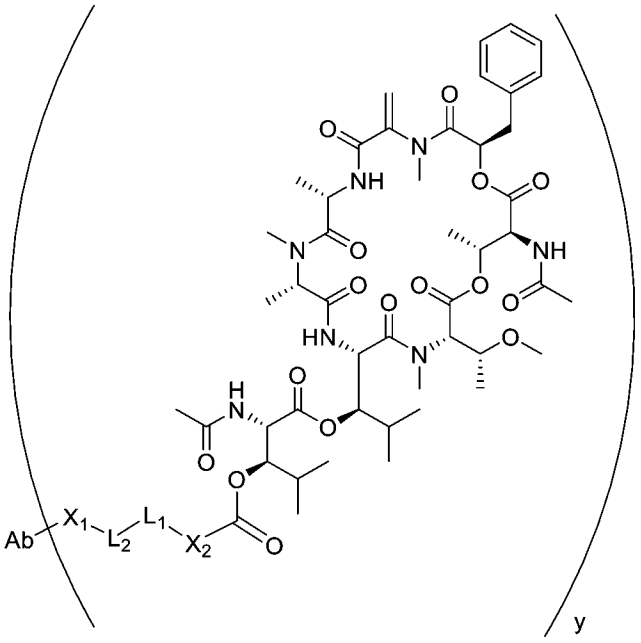
X_2係自殺式間隔子；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0222】 實施方式60. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，具有式 (C-3b) 的結構：



(C-3b)，

其中：

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

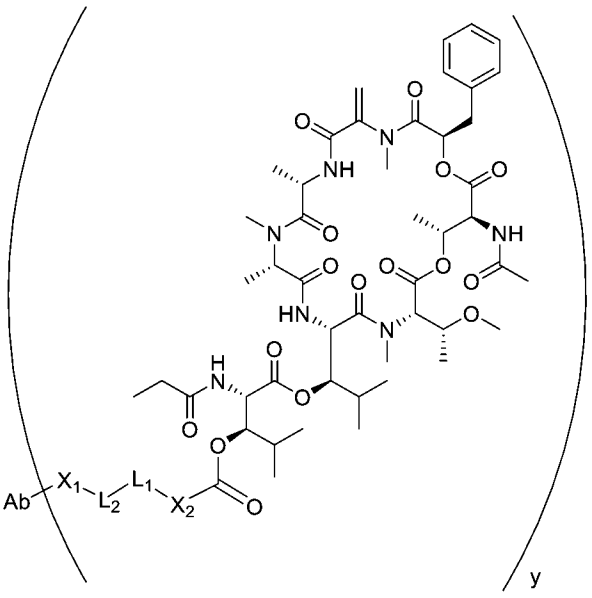
X_2係自殺式間隔子；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0223】 實施方式61. 具有式 (C) 或式 (C-1) 的軛合物，具有式 (C-3c) 的結構：



(C-3c)，

其中：

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_1係二價偶合基團；

X_2係自殺式間隔子；

L_1係二價肽連接子；

L_2係鍵或連接子，並且

y係1、2、3或4。

【0224】 實施方式62. 如實施方式54所述的具有式 (C-2) 軛合物或如實施方式58所述的具有式 (C-3) 的軛合物：

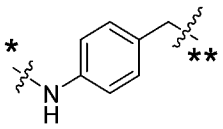
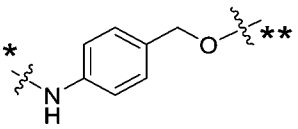
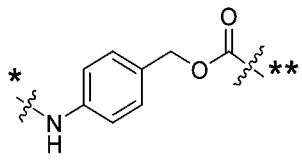
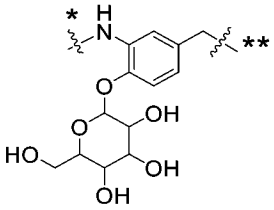
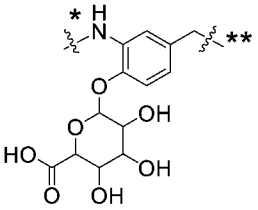
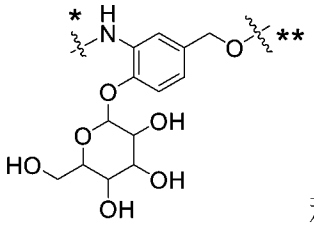
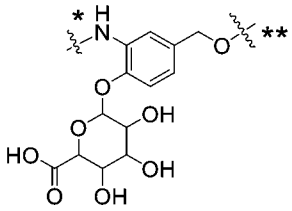
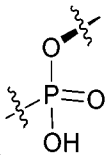
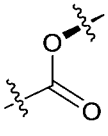
其中：

R^0係甲基或乙基；

R^1係甲基或異丙基；

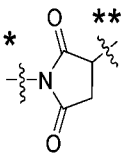
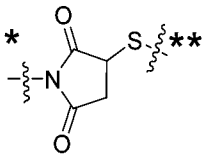
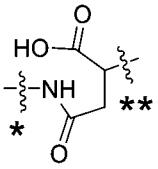
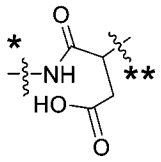
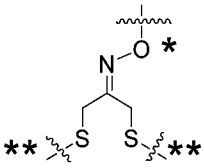
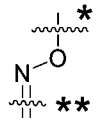
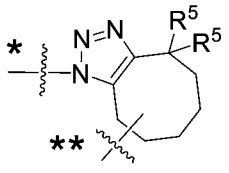
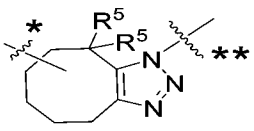
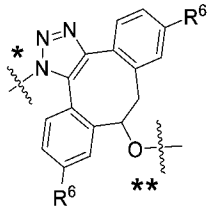
R^2係甲基或乙基；

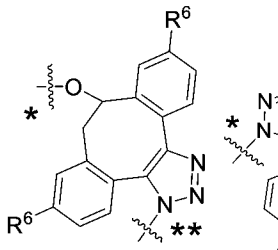
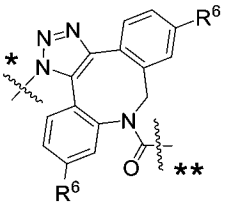
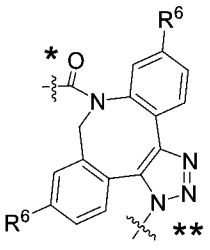
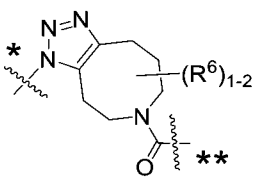
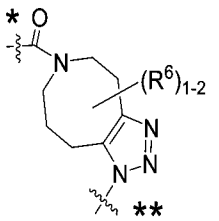
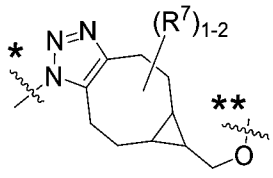
Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

X_2係選自以下的自殺式間隔子：、、、、、和，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與基團的附接點或與基團的附接點；

L_1係包含2至4個胺基酸殘基的二價肽連接子；

L_2係連接子；

X_1係選自以下的二價偶合基團：、、、、、、-*$NR^4C(=O)CH_2$**-、-*NHC(=O)CH_2**-、-*$S(=O)_2CH_2CH_2$**-、-* $(CH_2)_2S(=O)_2CH_2CH_2$**-、-*$NR^4S(=O)_2CH_2CH_2$**-、-*$NR^4C(=O)CH_2CH_2$**-、-NH-、-C(=O)-、-*NHC(=O) **-、-*$CH_2NHCH_2CH_2$**-、-*$NHCH_2CH_2$**-、-S-、、、、


、

、

、

、

、

、**-，其中X_1的*指示與L_2的附接點並且X_1的**指示與Ab的附接點；

並且其中：

每個R^4獨立地選自H和C_1-C_6烷基；

每個R^5獨立地選自H、C_1-C_6烷基、F、Cl和-OH；

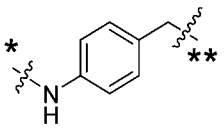
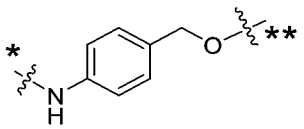
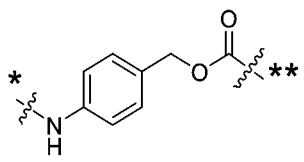
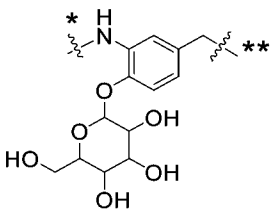
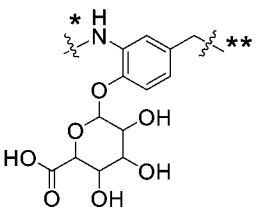
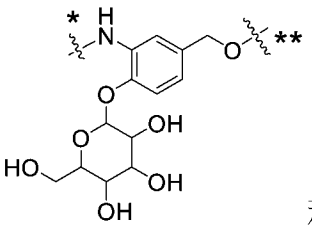
每個R^6獨立地選自H、C_1-C_6烷基、F、Cl、$-NH_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、-CN、$-NO_2$和–OH，

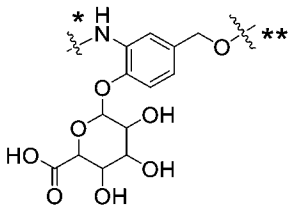
並且

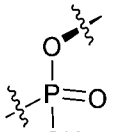
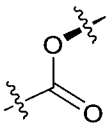
每個R^7獨立地選自H、C_{1-6}烷基、氟、被-C(=O)OH取代的苄氧基、被-C(=O)OH取代的苄基、被-C(=O)OH取代的C_{1-4}烷氧基和被-C(=O)OH取代的C_{1-4}烷基，

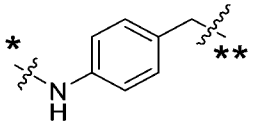
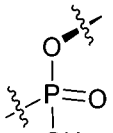
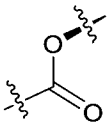
並且

y係1、2、3或4。

【0225】 實施方式63. 如實施方式54至62中任一項所述的軛合物，其中X_2係選自以下的自殺式間隔子：
、
、
、
、
、
和



，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與Y_1的附接點、或與基團的附接點或與基團的附接點。

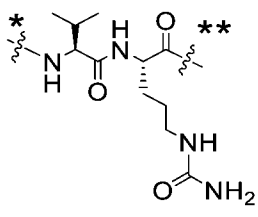
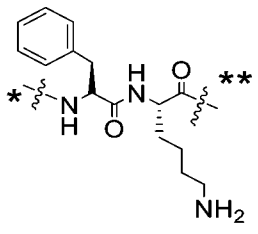
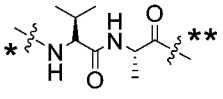
【0226】實施方式64. 如實施方式54至63中任一項所述的軛合物，其中X_2係，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與Y_1的附接點、或與基團的附接點或與基團的附接點。

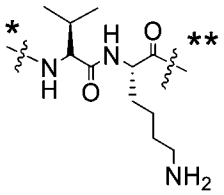
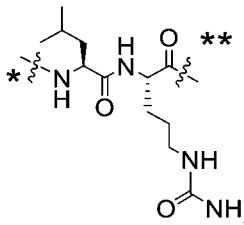
【0227】實施方式65.如實施方式54至64中任一項所述的軛合物，其中L_1係包含2至4個胺基酸殘基的二價肽連接子。

【0228】實施方式66.如實施方式54至65中任一項所述的軛合物，其中L_1係包含胺基酸殘基的二價肽連接子，該胺基酸殘基選自纈胺酸、瓜胺酸、離胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺、脯胺酸、丙胺酸、白胺酸、色胺酸和酪胺酸。

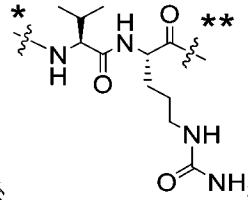
【0229】實施方式67.如實施方式54-64中任一項所述的軛合物，其中L_1係包含至少一個纈胺酸（Val）或瓜胺酸（Cit）殘基的二價肽連接子。

【0230】實施方式68.如實施方式54至64中任一項所述的軛合物，其中L_1係選自ValCit、PheLys、ValAla和ValLys的二價二肽連接子。

【0231】實施方式69.如實施方式54至64中任一項所述的軛合物，其中L_1係選自（ValCit）、（PheLys）、


（ValAla）、（ValLys）和（LeuCit）的二價二肽連接子，其中L_1的*指示與L_2的附接點並且L_1的**指示與X_2的附接點。

【0232】實施方式70.如實施方式54至64中任一項所述的軛合物，其中L_1係ValCit。

【0233】實施方式71.如實施方式54至64中任一項所述的軛合物，其中L_1係（ValCit），其中L_1的*指示與L_2的附接點並且L_1的**指示與X_2的附接點。

【0234】實施方式72.如實施方式54至71中任一項所述的軛合物，其中L_2係連接子。

【0235】實施方式73.如實施方式54至71中任一項所述的軛合物，其中L_2係選自以下的連接子：

-*C(=O)($(CH_2)_mO)_p(CH_2)_m$**-、-*C(=O)$(CH_2)_m$**-、

-*C(=O)$(CH_2)_n$NHC(=O)$(CH_2)_m$**-、

-*C(=O)$(CH_2)_m$NHC(=O)($(CH_2)_mO)_p(CH_2)_m$**-、-* ($(CH_2)_mO)_p(CH_2)_m$**-、-*

($(CH_2)_mO)_p(CH_2)_m$**-、-$(CH_2)_m$-、-*$(CH_2)_m$NHC(=O)$(CH_2)_m$**-、-*

$(CH_2)_m$NHC(=O)$(CH_2)_m$C(=O)NH$(CH_2)_m$**-、-*

($(CH_2)_mO)_p(CH_2)_m$NHC(=O)$(CH_2)_m$**-、-* *($(CH_2)_mO)_pCH_2)_m$C(=O)NH$(CH_2)_m$**-、

-* $(CH_2)_mC(R_3)_2$**-、和 -* $(CH_2)_mC(R_3)_2SS(CH_2)_m$NHC(=O)$(CH_2)_m$**-，其中$L_2$的*指示與$L_1$的附接點並且$L_2$的**指示與$X_1$的附接點；

並且其中：

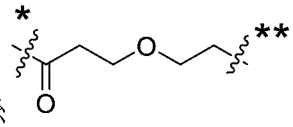
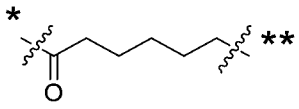
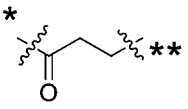
每個R_3獨立地選自H和C_1-C_6烷基；

每個m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10，以及

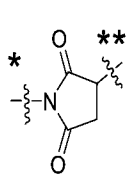
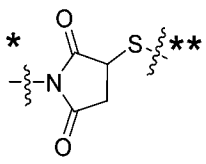
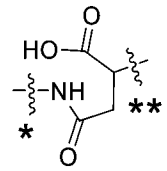
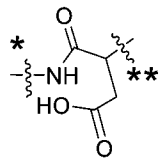
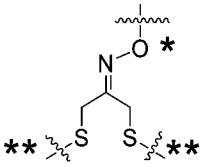
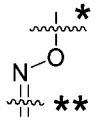
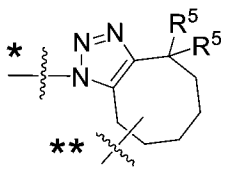
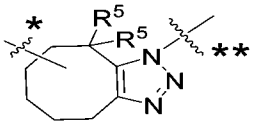
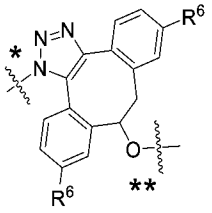
每個p獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14。

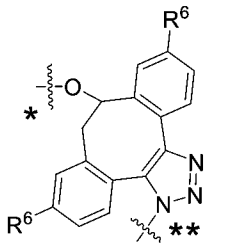
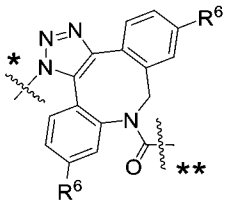
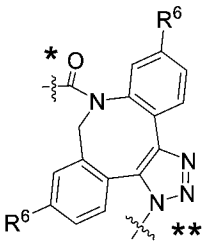
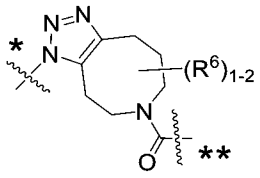
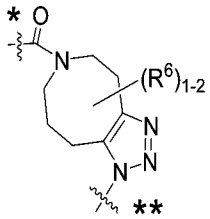
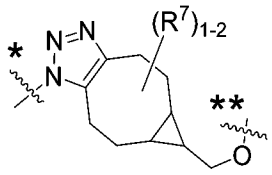
【0236】 實施方式74.如實施方式54至71中任一項所述的軛合物，其中L_2係-*C(=O)($(CH_2)_mO)_p(CH_2)_m$**-或-*C(=O)$(CH_2)_m$**-，其中L_2的*指示與L_1的附接點並且L_2的**指示與X_1的附接點，

並且其中每個m獨立地選自1、2、3、4、5、6、7、8、9或10並且p係1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14。

【0237】 實施方式75.如實施方式54至71中任一項所述的軛合物，其中L_2係、、或，其中L_2的*指示與L_1的附接點並且L_2的**指示與X_1的附接點。

【0238】 實施方式76.如實施方式54至75中任一項所述的軛合物，

其中X_1係選自以下的二價偶合基團：、、、、、、-*NR^4C(=O)CH_2**-、-*NHC(=O)CH_2**-、-*S(=O)$_2CH_2CH_2$**-、-* $(CH_2)_2$S(=O)$_2CH_2CH_2$**-、-*NR^4S(=O)$_2CH_2CH_2$**-、-*NR^4C(=O)CH_2CH_2**-、-NH-、-C(=O)-、-*NHC(=O) **-、-*$CH_2NHCH_2CH_2$**-、-*$NHCH_2CH_2$**-、-S-、、、、


、
、
、
、
、
、**-，其中X_1的*指示與L_2的附接點並且X_1的**指示與Ab的附接點；

並且其中：

每個R^4獨立地選自H和C_1-C_6烷基；

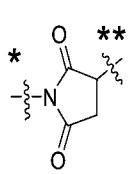
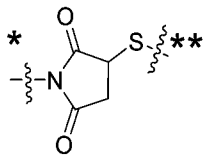
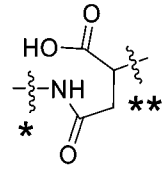
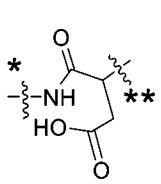
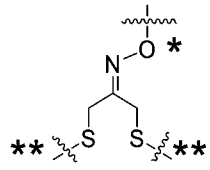
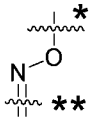
每個R^5獨立地選自H、C_1-C_6烷基、F、Cl和-OH；

每個R^6獨立地選自H、C_1-C_6烷基、F、Cl、$-NH_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、-CN、$-NO_2$和–OH，

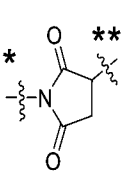
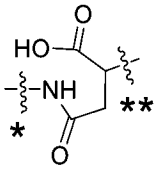
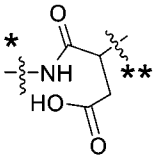
並且

每個R^7獨立地選自H、C_{1-6}烷基、氟、被-C(=O)OH取代的苄氧基、被-C(=O)OH取代的苄基、被-C(=O)OH取代的C_{1-4}烷氧基和被-C(=O)OH取代的C_{1-4}烷基。

【0239】 實施方式77.如實施方式54至75中任一項所述的軛合物，

其中X_1係選自以下的二價偶合基團：、、、、和，其中X_1的*指示與L_2的附接點並且X_1的**指示與Ab的附接點。

【0240】 實施方式78.如實施方式54至75中任一項所述的軛合物，

其中X_1係選自以下的二價偶合基團：、、和，其中X_1的*指示與L_2的附接點並且X_1的**指示與Ab的附接點。

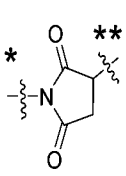
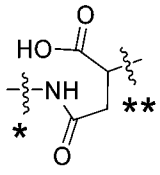
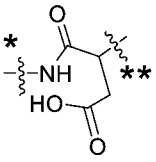
【0241】實施方式79. 如實施方式54所述的具有式 (C-2) 的軛合物，其中：

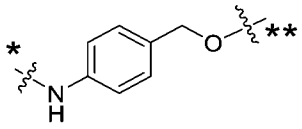
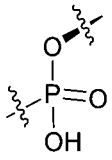
Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

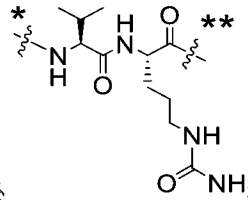
R^0係甲基或乙基；

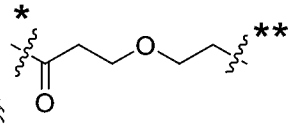
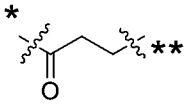
R^1係甲基或異丙基；

R^2係甲基或乙基；

X_1係選自以下的二價偶合基團：、、和，其中X_1的*指示與L_2的附接點並且X_1的**指示與Ab的附接點；

X_2係，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與基團的附接點；

L_1係（ValCit），其中L_1的*指示與L_2的附接點並且L_1的**指示與X_2的附接點；

L_2係或，其中L_2的*指示與L_1的附接點並且L_2的**指示與R_8的附接點，

並且

y係1、2、3或4。

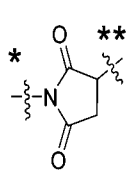
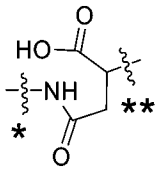
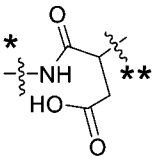
【0242】 實施方式80. 如實施方式58所述的具有式 (C-3) 的軛合物，其中：

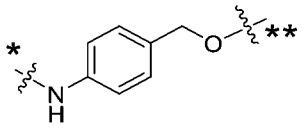
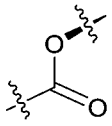
Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段；

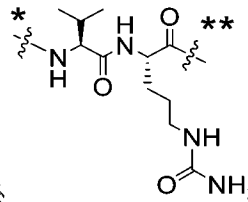
R^0係甲基或乙基；

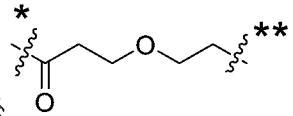
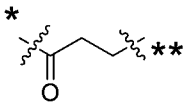
R^1係甲基或異丙基；

R^2係甲基或乙基；

X_1係選自以下的二價偶合基團：、、和，其中X_1的*指示與L_2的附接點並且X_1的**指示與Ab的附接點；

X_2係，其中X_2的*指示與L_1的附接點並且X_2的**指示與基團的附接點；

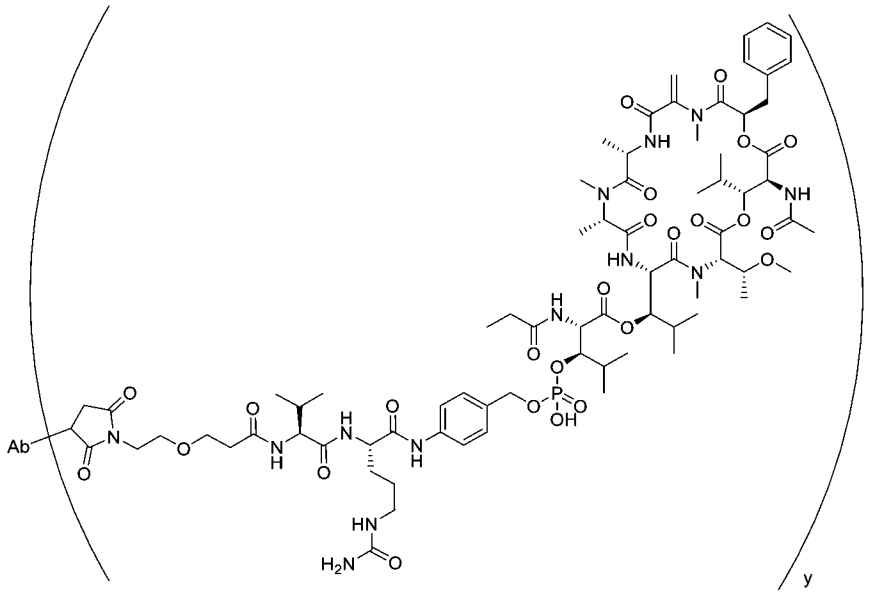
L_1係（ValCit），其中L_1的*指示與L_2的附接點並且L_1的**指示與X_2的附接點；

L_2係或，其中L_2的*指示與L_1的附接點並且L_2的**指示與R_8的附接點，

並且

y係1、2、3或4。

【0243】 實施方式81. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-2) 的軛合物：

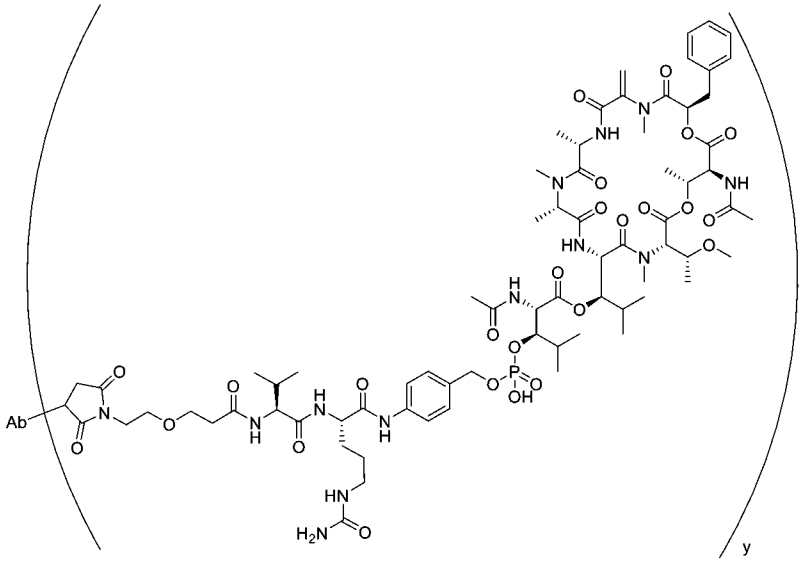


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0244】實施方式82. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-2) 的軛合物：

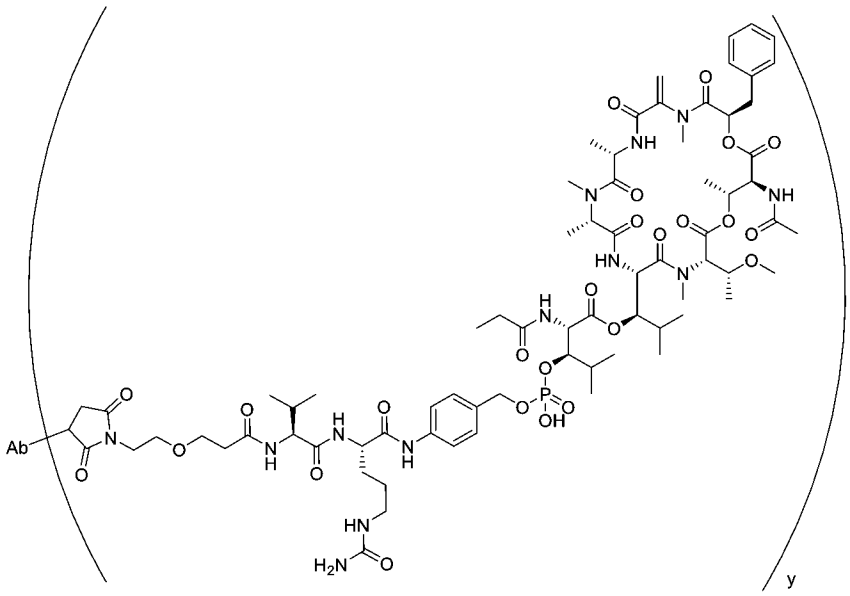


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0245】 實施方式83. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-2) 的靶合物：

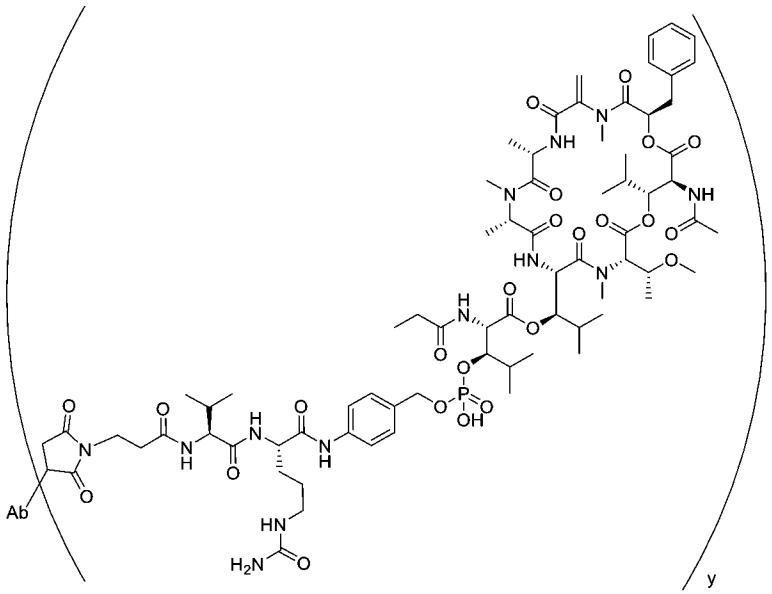


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0246】 實施方式84. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-2) 的靶合物：

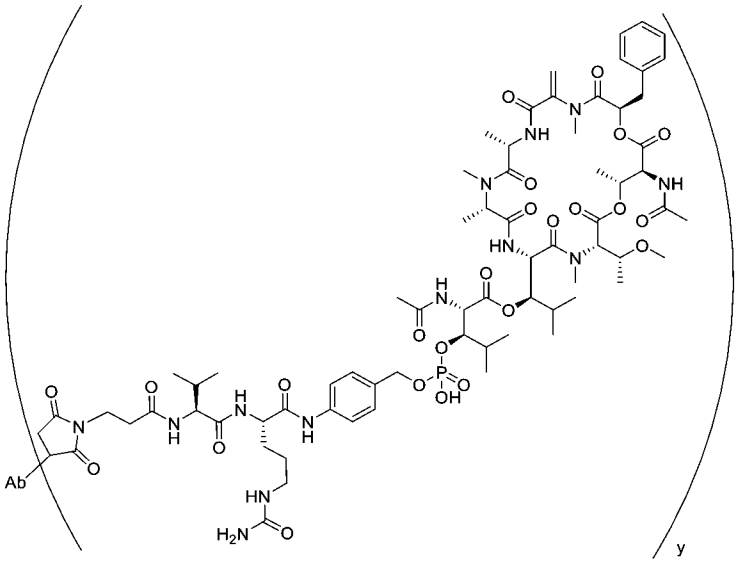


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0247】 實施方式85. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-2) 的軛合物：

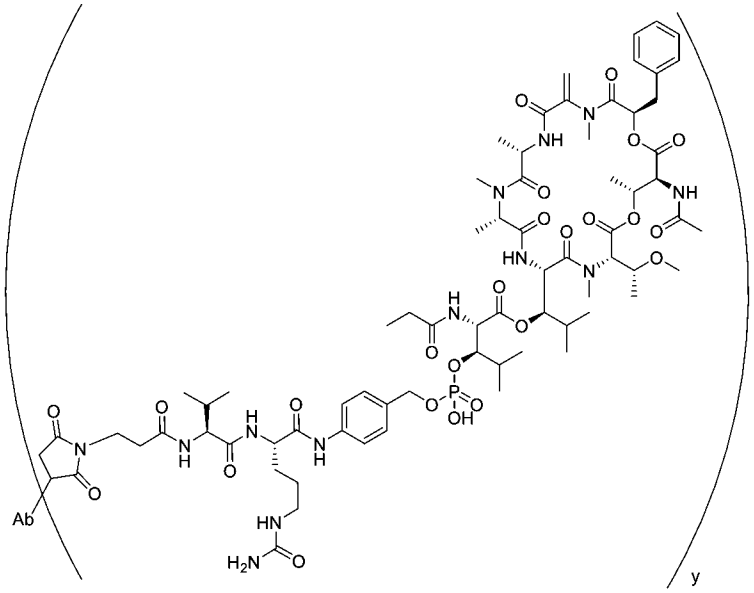


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0248】 實施方式86. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-2) 的軛合物：

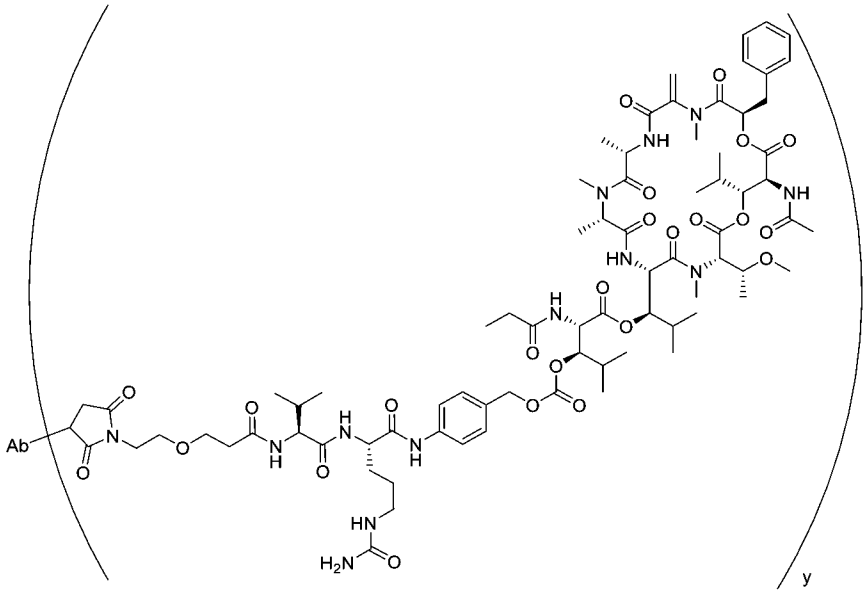


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0249】 實施方式87. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-3) 的軛合物：

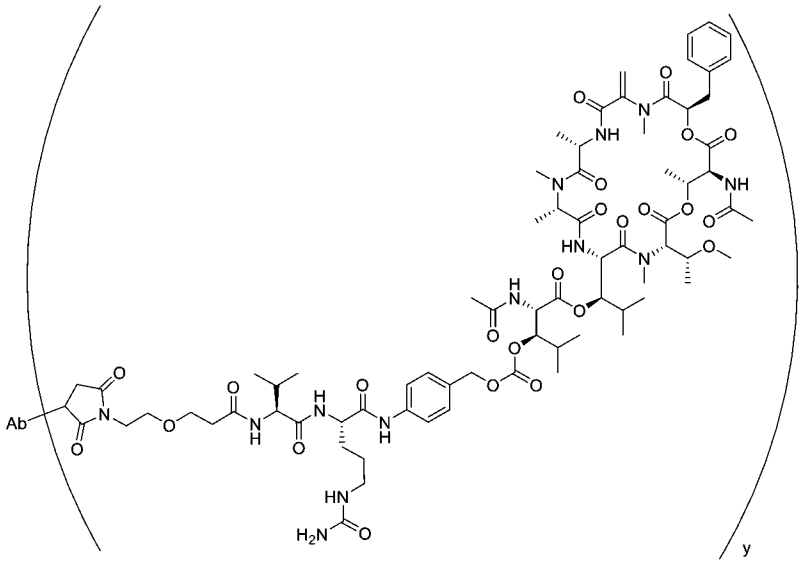


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0250】 實施方式88. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-3) 的軛合物：

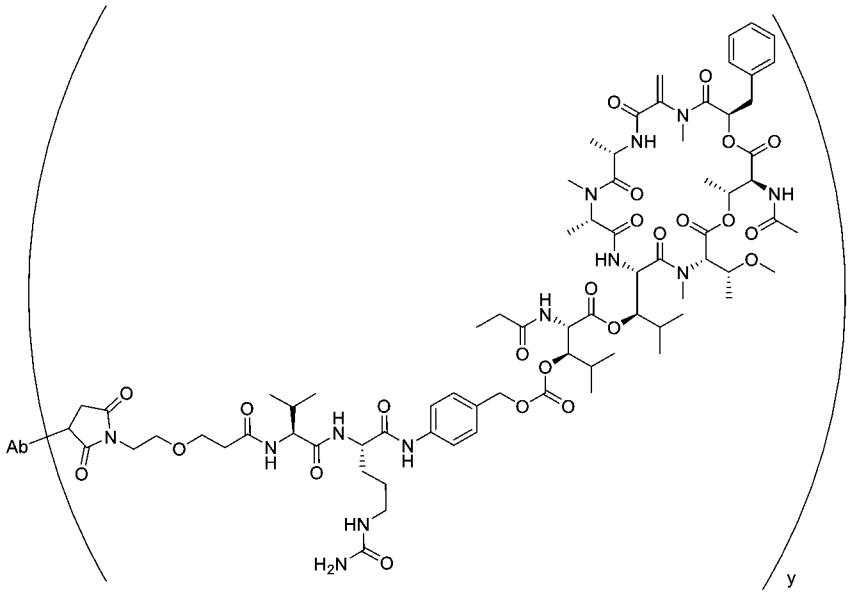


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0251】 實施方式89. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-3) 的軛合物：

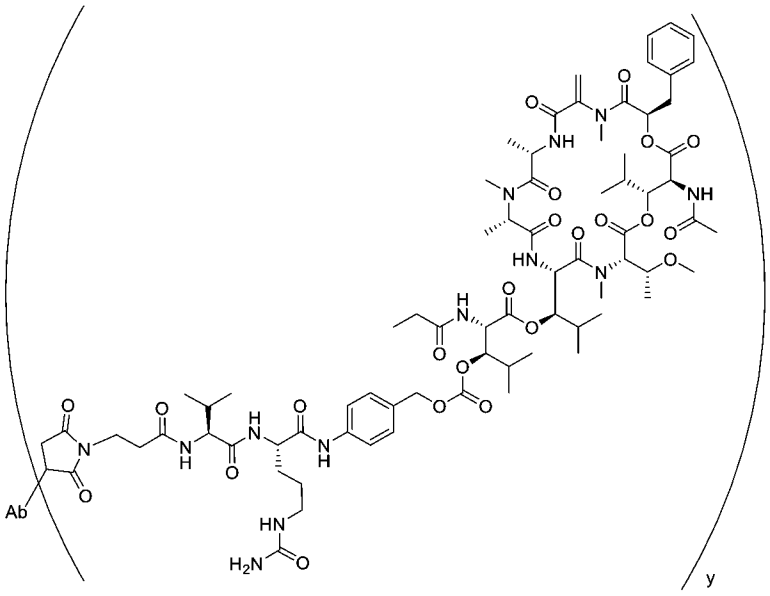


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0252】 實施方式90. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-3) 的軛合物：

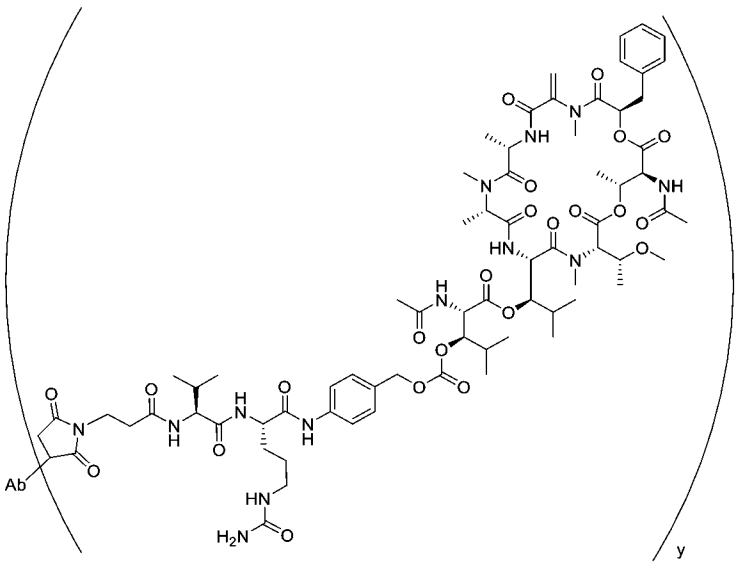


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0253】 實施方式91. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-3) 的軛合物：

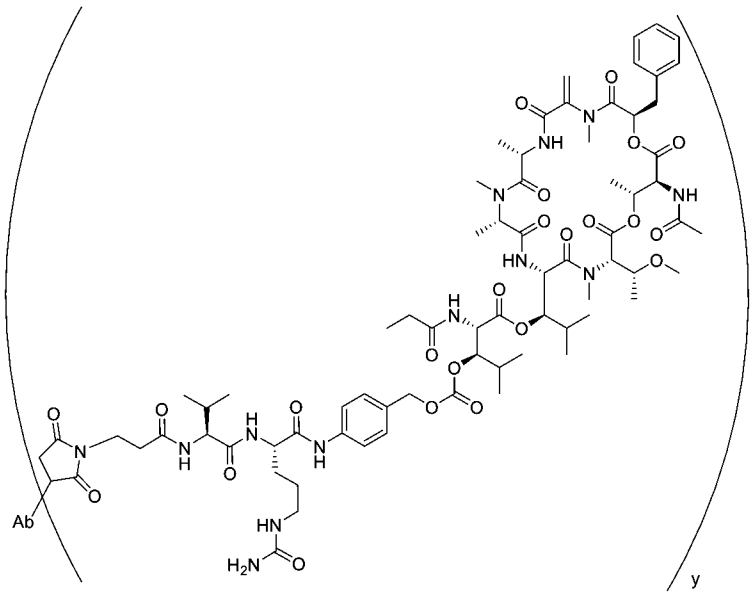


其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0254】 實施方式92. 具有以下結構的具有式 (C)、式 (C-1) 或式 (C-3) 的軛合物：



其中：

y係2或4，並且

Ab係結合人PMEL17蛋白的抗體或其抗原結合片段。

【0255】 此外，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或功能等同物可以與調節給定生物學應答的藥物部分軛合。藥物部分不應該解釋為限於經典的化學治療劑。例如，藥物部分可以是具有所期望生物活性的蛋白質、肽或多肽。此類蛋白質可包括例如毒素，如相思豆毒素、蓖麻毒素A、假單胞菌外毒素、霍亂毒素或白喉毒素；蛋白質，如腫瘤壞死因子、α-干擾素、β-干擾素、神經生長因子、血小板衍生生長因子、組織纖溶酶原激活物、細胞介素、凋亡劑、抗血管生成劑；或生物應答調節劑如淋巴因子。

【0256】 在一個實施方式中，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或功能等同物與藥物部分，如細胞毒素、藥物（例如，免疫抑制劑）或放射性毒素軛合。細胞毒素的實例包括但不限於紫杉烷（參見例如，國際（PCT）專利案號申請號WO 01/38318和PCT/US03/02675）、DNA-烷基化劑（例如，

CC-1065類似物）、蒽環類、微管溶素（tubulysin）類似物、多卡米星類似物、澳瑞司他汀E、澳瑞司他汀F、類美登素、吡咯并苯并二啉（PBD）和包含反應性聚乙二醇部分的細胞毒性劑(參見例如，Sasse等人, J. Antibiot. [抗生素雜誌](東京), 53, 879-85 (2000)；Suzawa等人, Bioorg. Med. Chem. [生物有機醫學與化學], 8, 2175-84 (2000)；Ichimura等人, J. Antibiot. [抗生素雜誌](東京), 44, 1045-53 (1991)；Francisco等人, Blood [血液學] (2003)（電子出版先於印刷出版）；美國專利案號5,475,092、6,340,701、6,372,738和6,436,931、美國專利申請公開案號2001/0036923 A1、等待審批的美國專利申請序號10/024,290和10/116,053，以及國際（PCT）專利申請號WO 01/49698）、泰素（taxon）、松胞菌素B、短桿菌肽D、溴化乙錠、依米丁、絲裂黴素、依託泊苷、替尼泊苷、長春新鹼、長春花鹼、秋水仙鹼、多柔比星、柔紅黴素、二羥基蒽二酮、米托蒽醌、光神黴素、放線菌素D、1-脫氫睾酮、糖皮質激素、普魯卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛爾和嘌呤黴素及其類似物或同系物。治療劑還包括例如抗代謝物（例如胺甲喋呤、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶胺烯咪胺）、消融劑（例如氮芥、塞替派苯丁酸氮芥、美法侖（meiphalan）、卡莫司汀（BSNU）和洛莫司汀（CCNU）、環磷醯胺、白消安、二溴甘露醇、鏈佐星、絲裂黴素C和順式二氯二胺鉑（II）（DDP）順鉑、蒽環類（例如，柔紅黴素（舊稱道諾黴素）和多柔比星）、抗生素類（例如更生黴素（舊稱放線菌素）、博來黴素、光神黴素和安麯黴素（AMC））以及抗有絲分裂劑（例如長春新鹼和長春花鹼）。（參見例如，西雅圖遺傳學公司（Seattle Genetics） US20090304721）。

【0257】 可以與本發明的抗體、抗體片段（抗原結合片段）或功能等同物軛合的細胞毒素的其他實例包括多卡米星、加利車黴素（calicheamicin）、美登素和澳瑞司他汀及其衍生物。

【0258】 多種類型的細胞毒素、連接子和用於將治療劑與抗體軛合的方法係本領域已知的，參見例如，Saito等人, (2003) Adv. Drug Deliv. Rev. [先進藥物遞送綜述] 55:199-215；Trail等人, (2003) Cancer Immunol. Immunother. [癌症免疫學和免疫治療] 52:328-337；Payne, (2003) Cancer Cell [癌症細胞] 3:207-212；Allen, (2002) Nat. Rev. Cancer [自然綜述：癌症] 2:750-763；Pastan和Kreitman, (2002) Curr. Opin. Investig. Drugs [藥物調研新見] 3:1089-1091；Senter和Springer, (2001) Adv. Drug Deliv. Rev. [先進藥物遞送綜述] 53:247-264。

【0259】 本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或功能等同物也可以與放射性同位素軛合以產生細胞毒性放射藥物，稱之為放射免疫軛合物。可以與抗體軛合的用於診斷或治療性用途的放射性同位素的實例包括但不限於碘-131、銦-111、釔-90和鎦-177。本領域中建立了用於製備放射免疫軛合物的方法。放射免疫軛合物的實例係可商業獲得的，包括Zevalin™（DEC製藥公司（DEC Pharmaceuticals））和Bexxar™（寇里克薩製藥公司（Corixa Pharmaceuticals）），並且可以利用本發明的抗體使用類似方法來製備放射免疫軛合物。在某些實施方式中，大環螯合劑係1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸（DOTA），其可以經由連接子分子附接至抗體。此類連接子分子係本領域公知的，並且描述於Denardo等人, (1998) Clin Cancer Res. [臨床癌症研究]4(10):2483-90；Peterson等人, (1999) Bioconjug.Chem. [生物軛合化學] 10(4):553-7；和Zimmerman等人, (1999) Nucl.Med. Biol. [核醫學和生物學] 26(8):943-50，每一篇文獻均藉由引用以其全文併入。

【0260】 本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或功能等同物還可以與異源蛋白或多肽（或其片段、較佳的是與至少10個、至少20個、至少30個、至少40個、至少50個、至少60個、至少70個、至少80個、至少90個或至少100個胺基酸的多肽）軛合以產生融合蛋白。特別地，本發明提供了融合蛋白，

該等融合蛋白包含本文所述的抗體片段（例如，抗原結合片段）（例如Fab片段、Fd片段、Fv片段、$F(ab)_2$片段、VH結構域、VH CDR、VL結構域或VL CDR）和異源蛋白質、多肽或肽。

【0261】 可以藉由基因改組、模體改組、外顯子改組和/或密碼子改組（統稱為「DNA改組」）的技術生成另外的融合蛋白。可採用DNA改組來改變本發明抗體或其片段的活性（例如，具有較高親和力和較低解離速率的抗體或其片段）。通常參見，美國專利案號5,605,793、5,811,238、5,830,721、5,834,252、和5,837,458；Patten等人, (1997) Curr.Opinion Biotechnol. [當前生物技術觀點] 8:724-33；Harayama, (1998) Trends Biotechnol. [生物技術趨勢] 16(2):76-82；Hansson等人, (1999) J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌] 287:265-76；和Lorenzo和Blasco, (1998) Biotechniques [生物技術] 24(2):308- 313（該等專利和出版物中的每一篇均據此藉由引用以其全文併入）。抗體或其片段、或編碼的抗體或其片段可以藉由在重組之前藉由易錯PCR、隨機核苷酸插入或其他方法進行隨機誘變來改變。編碼特異性結合抗原的抗體或其片段的多核苷酸可以與一種或多種異源分子的一個或多個組分、模體、區段、部分、結構域、片段等重組。

【0262】 此外，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或功能等同物可以與標誌物序列如肽軛合以促進純化。在較佳的實施方式中，標誌物胺基酸序列係六組胺酸肽（SEQ ID NO: 267），例如pQE運載體中提供的標籤（凱傑公司（QIAGEN, Inc.），伊頓大街（Eton Avenue）9259號，加利福尼亞州查茨沃思（Chatsworth），91311）等，其中許多係商購可得的。如Gentz等人, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 86:821-824中所述，例如六組胺酸（SEQ ID NO: 267）為純化融合蛋白提供便利。可用於純化的其他肽標籤包括但不限於，對應於衍生自流感血凝素蛋白的表位的血凝素（「HA」）標籤（Wilson等人, (1984) Cell [細胞] 37:767）和「FLAG」標籤（A. Einhauer等人, J. Biochem.

Biophys. Methods [生化和生物物理方法雜誌] 49: 455-465, 2001）。根據本發明，抗體或抗原結合片段也可以與滲透腫瘤的肽軛合以提高它們的功效。

【0263】在其他實施方式中，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或功能等同物與診斷劑或可檢測劑軛合。此類免疫軛合物可用於監測或預後疾病或障礙的發作、發展、進展和/或嚴重程度以作為臨床試驗程序（如確定特定療法的功效）的一部分。這種診斷和檢測可以藉由將抗體與可檢測物質偶合來實現，該等可檢測物質包括但不限於各種酶，如但不限於辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；輔基，例如但不限於鏈黴親和素/生物素和親和素/生物素；螢光材料，如但不限於Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 405、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 500、Alexa Fluor 514、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 610、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750、傘形酮、螢光素、異硫氰酸螢光素、羅丹明、二氯三吡胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅蛋白；發光材料，例如但不限於魯米諾；生物發光材料，例如但不限於螢光素酶、螢光素和水母素；放射性材料，如但不限於碘（^{131}I、^{125}I、^{123}I和^{121}I）、碳（^{14}C）、硫（^{35}S）、氚（^{3}H）、銦（^{115}In、^{113}In、^{112}In和^{111}In）、鎝（^{99}Tc）、鉈（^{201}Ti）、鎵（^{68}Ga、^{67}Ga）、鈀（^{103}Pd）、鉬（^{99}Mo）、氙（^{133}Xe）、氟（^{18}F）、^{153}Sm、^{177}Lu、^{159}Gd、^{149}Pm、^{140}La、^{175}Yb、^{166}Ho、^{90}Y、^{47}Sc、^{186}Re、^{188}Re、^{142}Pr、^{105}Rh、^{97}Ru、^{68}Ge、^{57}Co、^{65}Zn、^{85}Sr、^{32}P、^{153}Gd、^{169}Yb、^{51}Cr、^{54}Mn、^{75}Se、^{64}Cu、^{113}Sn和^{117}Sn；以及使用各種正電子發射斷層掃描的正電子發射金屬和非放射性順磁金屬離子。

【0264】本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或功能等同物也可以附接至特別可用於靶抗原的免疫測定法或純化的固體支持物。這種固體

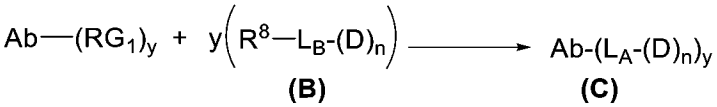
支持物包括但不限於玻璃、纖維素、聚丙烯醯胺、尼龍、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

3. ADC的軛合和製備

製備具有式 (C)、式 (C-1) 和式 (C-2) 的抗體軛合物的方法

【0265】 形成具有式 (C) 的軛合物的一般反應方法顯示在以下方案1中：

方案1

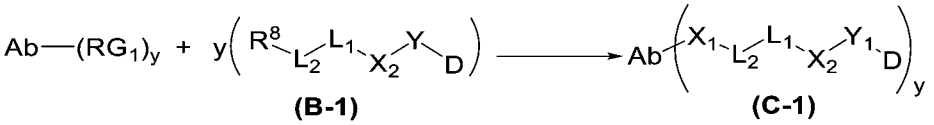


其中：RG_1係抗體或其抗原結合片段Ab上的反應性基團（僅舉例來說，硫醇、胺或酮），該反應性基團與附接至連接子-藥物化合物的相容性反應性基團R^8反應，從而將抗體或其抗原結合片段Ab與一個或多個連接子-藥物部分共價附接。RG_1和R^8基團的此類反應的非限制性實例係馬來醯亞胺（R^8）與硫醇（RG_1）反應得到琥珀醯亞胺環，或羥胺（R^8）與酮（RG_1）反應得到肟。

在一個實施方式中，D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑、或GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑），L_a係連接子（其進一步包含當RG_1和R^8反應時形成的二價偶合基團），n係1、2、3或4，並且y係1、2、3或4。

【0266】 形成具有式 (C-1) 的軛合物的一般反應方法顯示在以下方案2中：

方案2

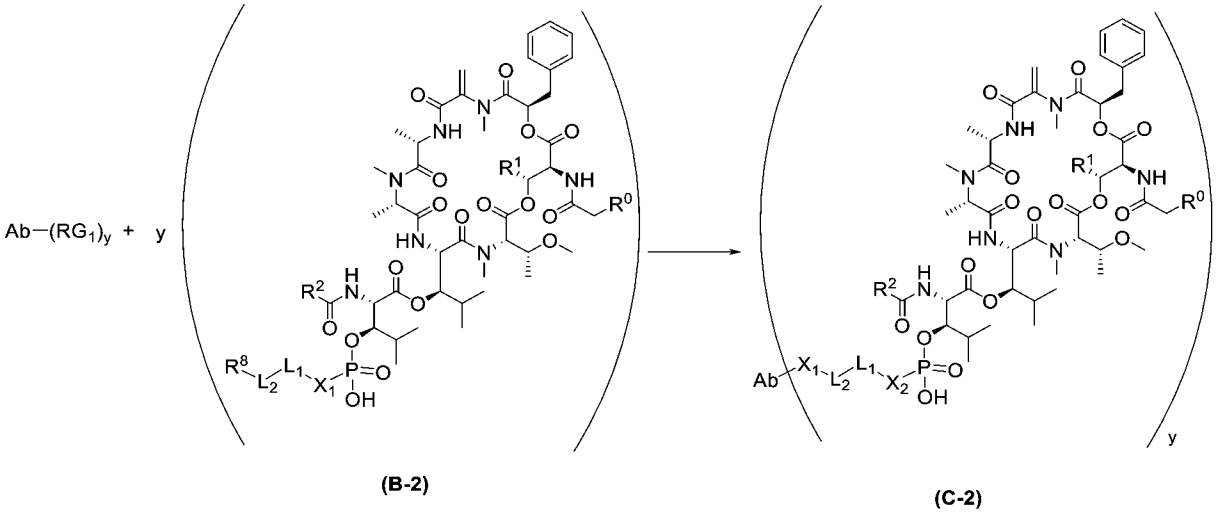


其中：RG_1係抗體或其抗原結合片段Ab上的反應性基團（僅舉例來說，硫醇、胺或酮），該反應性基團與附接至連接子-藥物部分的相容性反應性基團R^8反應，從而將抗體或其抗原結合片段Ab與一個或多個連接子-藥物部分共價附接。RG_1和R^8基團的此類反應的非限制性實例係馬來醯亞胺（R^8）與硫醇（RG_1）反應得到琥珀醯亞胺環，或羥胺（R^8）與酮（RG_1）反應得到肟。

在一個實施方式中，D係GNAQ抑制劑、GNA11抑制劑、或GNAQ和GNA11的抑制劑（GNAQ/GNA11抑制劑），X_1係當RG_1和R^8反應時形成的二價偶合基團（例如，琥珀醯亞胺環或肟），Y_1係磷酸基團，X_2係自殺式間隔子，L_1係二價肽連接子，L_2係鍵或連接子，並且y係1、2、3或4。

【0267】形成具有式 (C-2) 的軛合物的一般反應方法顯示在以下方案3中：

方案3

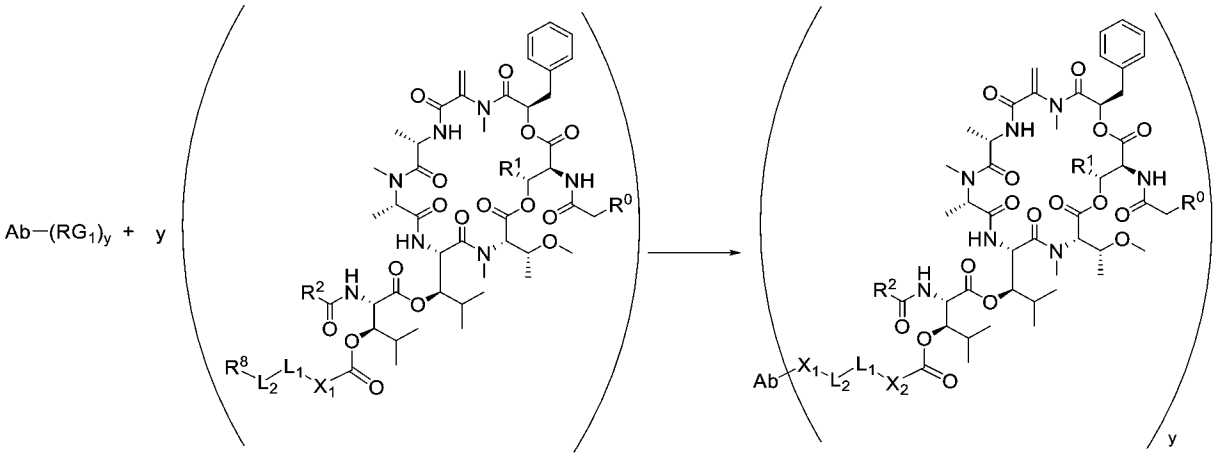


其中：RG_1係抗體或其抗原結合片段Ab上的反應性基團（僅舉例來說，硫醇、胺或酮），該反應性基團與附接至連接子-藥物部分的相容性反應性基團R^8反應，從而將抗體或其抗原結合片段Ab與一個或多個連接子-藥物部分共價附接。RG_1和R^8基團的此類反應的非限制性實例係馬來醯亞胺（R^8）與硫醇（RG_1）反應得到琥珀醯亞胺環，或羥胺（R^8）與酮（RG_1）反應得到肟。

在此，R^0係甲基或乙基，R^1係甲基或異丙基，R^2係甲基或乙基，X_1係當RG_1和R^8反應時形成的二價偶合基團（例如，琥珀醯亞胺環或肟），X_2係自殺式間隔子，L_1係二價肽連接子，L_2係鍵或連接子，並且y係1、2、3或4。

【0268】形成具有式 (C-2) 的軛合物的一般反應方法顯示在以下方案4中：

方案4



其中：RG_1係抗體或其抗原結合片段Ab上的反應性基團（僅舉例來說，硫醇、胺或酮），該反應性基團與附接至連接子-藥物部分的相容性反應性基團R^8反應，從而將抗體或其抗原結合片段Ab與一個或多個連接子-藥物部分共價附接。RG_1和R^8基團的此類反應的非限制性實例係馬來醯亞胺（R^8）與硫醇（RG_1）反應得到琥珀醯亞胺環，或羥胺（R^8）與酮（RG_1）反應得到肟。

在此，R^0係甲基或乙基，R^1係甲基或異丙基，R^2係甲基或乙基，X_1係當RG_1和R^8反應時形成的二價偶合基團（例如，琥珀醯亞胺環或肟），X_2係自殺式間隔子，L_1係二價肽連接子，L_2係鍵或連接子，並且y係1、2、3或4。

用於與工程化半胱胺酸抗體殘基軛合的方法

【0269】 可以使用藉由例如定點誘變工程化到抗體中的半胱胺酸殘基來製備本發明的軛合物。此類位點特異性軛合物係均質的並且具有改善的特性（Junutula JR, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold DD, Weir S, Chen Y, Simpson M, Tsai SP, Dennis MS, Lu Y, Meng YG, Ng C, Yang J, Lee CC, Duenas E, Gorrell J, Katta V, Kim A, McDorman K, Flagella K, Venook R, Ross S, Spencer SD, Lee Wong W, Lowman HB, Vandlen R, Sliwkowski MX, Scheller RH, Polakis P, Mallet W. (2008) Nature Biotechnology [自然生物技術] 26:925-932）。

【0270】因為在哺乳動物細胞中表現的抗體中的工程化半胱胺酸在其生物合成期間藉由加合物(二硫化物)如麩胱甘肽(GSH)和/或半胱胺酸修飾(Chen等人 2009），所以最初表現的產物中的工程化半胱胺酸殘基對硫醇反應性試劑（如馬來醯亞胺基或溴乙醯胺或碘乙醯胺基團）不起反應。為了將有效負載與表現後的工程化半胱胺酸軛合，需要藉由還原該等二硫化物加合物去除麩胱甘肽 或半胱胺酸加合物，這通常還需要還原表現的蛋白質中的天然二硫化物。經加合的工程化半胱胺酸的脫保護可以藉由以下方式完成：首先將抗體暴露於還原劑，例如二硫蘇糖醇（DTT）、TCEP、或還原的半胱胺酸，然後是允許再氧化抗體的所有天然二硫鍵以恢復和/或穩定化功能性抗體結構的程序。

【0271】可以採用若干種方法來還原和再氧化具有工程化半胱胺酸殘基以用於製備抗體藥物軛合物的抗體。嘗試使用高濃度的$CuSO_4$遵循文獻中先前描述的再氧化方案導致蛋白質沈澱（Junutula JR, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold DD, Weir S, Chen Y, Simpson M, Tsai SP, Dennis MS, Lu Y, Meng YG, Ng C, Yang J, Lee CC, Duenas E, Gorrell J, Katta V, Kim A, McDorman K, Flagella K, Venook R, Ross S, Spencer SD, Lee Wong W, Lowman HB, Vandlen R, Sliwkowski MX, Scheller RH, Polakis P, Mallet W. (2008) Nature Biotechnology [自然生物技術] 26:925）。我們已經用若干種不同的還原和抗體再氧化方法成功製備並獲得了抗體藥物軛合物。

【0272】以下是還原和再氧化具有工程化半胱胺酸殘基以用於製備抗體藥物軛合物的抗體的方法：將新鮮製備的DTT添加到純化的Cys突變型抗體中至最終濃度為10 mM。在與DTT在室溫下孵育1小時後，將混合物在4ºC下用PBS透析3天，每天更換緩衝液以去除DTT並再氧化抗體的天然二硫鍵。一種替代性方法係通過用PBS平衡的脫鹽柱如Sephadex G-25去除還原劑。一旦蛋白質完全還

原，視需要將1 mM氧化的抗壞血酸鹽（脫氫-抗壞血酸）添加到脫鹽樣本，並且進行再氧化孵育20-24小時。

【0273】 在另一個示例性方法中，藉由將20 mM濃度的完全還原的半胱胺酸添加到與蛋白A-瓊脂糖樹脂結合的抗體來完成工程化Cys殘基的脫保護。藉由以下方式來實現對Cys加合物的還原：在室溫下孵育大約30-60分鐘，然後藉由用50個床的PBS洗滌樹脂來快速去除還原劑。藉由在添加或不添加50-2000 nM $CuCl_2$作為加速劑的情況下在室溫下孵育洗滌的漿液來實現對還原的抗體的再氧化。除了使用硫酸銅之外，本文的實例使用本文所述的每種方案，具有類似的結果。再氧化恢復鏈內二硫化物，而透析、脫鹽或蛋白A層析法去除還原劑以及最初與抗體的一個或多個工程化半胱胺酸連接的半胱胺酸和麩胱甘肽。HPLC反相層析法典型地用於監測再氧化過程： 將抗體載入到加熱至80°C的PLRP-S柱（4000 Å，50 mm x 2.1 mm，安捷倫（Agilent））上，並且使用含有0.1% TFA的30%-45% CH3CN的水溶液的線性梯度以1.5 mL/min洗脫，並且在215、254和280 nm處進行峰值檢測。

【0274】 再氧化後，將抗體軛合至例如具有式 (B)、式 (B-1)、式 (B-2) 或式 (B-3) 的化合物的連接子-藥物化合物（參見方案1-4）。例如，將具有式 (B)、式 (B-1)、式 (B-2) 或 式(B-3) 的化合物以相對於PBS緩衝液（pH 7.2）中的抗體的5-10莫耳當量添加到再氧化的Cys突變型抗體中。進行孵育1-2小時。藉由反相HPLC監測軛合過程，該反相HPLC能夠將軛合的抗體與非軛合的抗體分離。將軛合反應混合物在加熱至80°C的PRLP-S柱（4000 Å，50 mm x 2.1 mm，安捷倫）上分析，並且藉由含有0.1% TFA的30%-60%乙腈的水溶液的線性梯度進行柱洗脫，流速為1.5 ml/min。在280 nm、254 nm和215 nm處監測來自柱的蛋白質的洗脫。

【0275】 可替代地，對於與蛋白A樹脂結合的抗體，一旦抗體被再氧化，則用10倍柱體積的PBS洗滌樹脂，然後將樹脂重懸於等體積的PBS中並添加8倍過量的具有式 (B)、式 (B-1)、式 (B-2) 或式 (B-3) 的化合物（在DMSO中）並在室溫下孵育2小時。然後用50倍柱體積的PBS洗滌樹脂，從蛋白A樹脂上洗脫得到的抗體藥物軛合物，用1/10體積的1 M Tris pH 9.0中和，將緩衝液更換為合適的緩衝液以進行製備型尺寸排阻層析法（如果需要）。

【0276】 免疫軛合物的特徵還在於藥物部分與抗體結合部分的平均負載量，通常稱為藥物對抗體比率（DAR）。例如，從還原和去糖基化樣本的LC-MS數據外推出DAR值。LC/MS允許定量ADC中附接至抗體的有效負載（藥物部分）分子的平均數。HPLC將抗體分離成輕鏈和重鏈，並且還根據每條鏈的連接子-有效負載基團的數量分離重鏈（HC）和輕鏈（LC）。質譜數據能夠鑒定混合物中的組分種類，例如LC、LC+1、LC+2、HC、HC+1、HC+2等。根據LC和HC鏈的平均負載量，可以計算ADC的平均DAR。給定免疫軛合物樣本的DAR表示附接至含有兩條輕鏈和兩條重鏈的四聚體抗體的藥物（有效負載）分子的平均數。

【0277】 貫穿在本申請的全文中，如果說明書的文本與序列表之間存在差異，則以說明書的文本為准。

[表2].本發明的抗PMEL17抗體的實例

G1 E152C_S375C_wt LC		
SEQ ID NO: 1	HCDR1（組合的）	GGTFSDYAIT
SEQ ID NO: 2	HCDR2（組合的）	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 3	HCDR3（組合的）	EGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 4	HCDR1（卡巴特）	DYAIT
SEQ ID NO: 2	HCDR2（卡巴特）	GIIPIFGTANYAQKFQG

SEQ ID NO: 3	HCDR3（卡巴特）	EGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 5	HCDR1（喬西亞）	GGTFSDY
SEQ ID NO: 6	HCDR2（喬西亞）	IPIFGT
SEQ ID NO: 3	HCDR3（喬西亞）	EGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 7	HCDR1（IMGT）	GGTFSDYA
SEQ ID NO: 8	HCDR2（IMGT）	IIPIFGTA
SEQ ID NO: 9	HCDR3（IMGT）	AREGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 10	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 11	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTGACTACGCTATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCCGATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACATCTCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 12	重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 13	DNA重鏈	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCG

		AAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAA AGTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACG TTTTCTGACTACGCTATCACTTGGGTGCGC CAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGA TGGGCGGTATCATCCCGATCTTCGGCACT GCGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCG GGTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCA GCACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTG CGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTG CGCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACA TCTCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGC TCAGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTT TCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTT CCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCCTGTCCCGTGAC AGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTT CCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTG CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACA AGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCT CCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTT CCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGA CCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGC ACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT GCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAA GAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGG CCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGC CCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC TGTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGAC CACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACG TGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCC CTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 14	LCDR1（組合的）	SGDALRDKFVY
SEQ ID NO: 15	LCDR2（組合的）	DDNNRPS

SEQ ID NO: 16	LCDR3（組合的）	QSWDHSYSLVV
SEQ ID NO: 14	LCDR1（卡巴特）	SGDALRDKFVY
SEQ ID NO: 15	LCDR2（卡巴特）	DDNNRPS
SEQ ID NO: 16	LCDR3（卡巴特）	QSWDHSYSLVV
SEQ ID NO: 17	LCDR1（喬西亞）	DALRDKF
SEQ ID NO: 18	LCDR2（喬西亞）	DDN
SEQ ID NO: 19	LCDR3（喬西亞）	WDHSYSLV
SEQ ID NO: 20	LCDR1（IMGT）	ALRDKF
SEQ ID NO: 18	LCDR2（IMGT）	DDN
SEQ ID NO: 16	LCDR3（IMGT）	QSWDHSYSLVV
SEQ ID NO: 21	VL	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDALRDKF VYWYQQKPGQAPVLVIYDDNNRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWD HSYSLVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 22	DNA VL	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGT GAGCGTGAGCCCGGGCCAGACCGCGAGC ATTACCTGTAGCGGCGATGCTCTGCGTGA CAAATTCGTTTACTGGTACCAGCAGAAAC CGGGCCAGGCGCCGGTGCTGGTGATCTAC GACGACAACAACCGTCCGAGCGGCATCC CGGAACGTTTTAGCGGATCCAACAGCGGC AACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCAC CCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAC TGCCAGTCTTGGGACCATTCTTACTCTCTG GTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC TGTCCTG
SEQ ID NO: 23	輕鏈	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDALRDKF VYWYQQKPGQAPVLVIYDDNNRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWD HSYSLVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS
SEQ ID NO: 24	DNA輕鏈	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGT GAGCGTGAGCCCGGGCCAGACCGCGAGC ATTACCTGTAGCGGCGATGCTCTGCGTGA CAAATTCGTTTACTGGTACCAGCAGAAAC CGGGCCAGGCGCCGGTGCTGGTGATCTAC

		GACGACAACAACCGTCCGAGCGGCATCC CGGAACGTTTTAGCGGATCCAACAGCGGC AACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCAC CCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAC TGCCAGTCTTGGGACCATTCTTACTCTCTG GTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC TGTCCTGGGACAACCTAAGGCCGCTCCCT CCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCTCCGAG GAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGG TGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCTGGC GCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACA GCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGAC AACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAAC AAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCT GACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGA AGCTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAGG GCAGCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCC CACCGAGTGCAGC
G1 E152C_S375C_3J LC		
SEQ ID NO: 1	HCDR1（組合的）	GGTFSDYAIT
SEQ ID NO: 2	HCDR2（組合的）	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 3	HCDR3（組合的）	EGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 4	HCDR1（卡巴特）	DYAIT
SEQ ID NO: 2	HCDR2（卡巴特）	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 3	HCDR3（卡巴特）	EGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 5	HCDR1（喬西亞）	GGTFSDY
SEQ ID NO: 6	HCDR2（喬西亞）	IPIFGT
SEQ ID NO: 3	HCDR3（喬西亞）	EGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 7	HCDR1（IMGT）	GGTFSDYA
SEQ ID NO: 8	HCDR2（IMGT）	IIPIFGTA
SEQ ID NO: 9	HCDR3（IMGT）	AREGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 10	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS DYAITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAREGGLLTDISYSRYWFAYWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 11	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGA AGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAA GTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTT TTCTGACTACGCTATCACTTGGGTGCGCC AGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCATCCCGATCTTCGGCACTG CGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCGG GTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCAG CACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTGC GCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGC GCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACAT CTCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCT CA
SEQ ID NO: 12	重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS DYAITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAREGGLLTDISYSRYWFAYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 13	DNA重鏈	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGA AGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAA GTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTT TTCTGACTACGCTATCACTTGGGTGCGCC AGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCATCCCGATCTTCGGCACTG CGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCGG GTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCAG CACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTGC GCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGC GCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACAT CTCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCT CAGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTT CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTC CGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGG TGAAGGACTACTTCCCCTGTCCCGTGACA GTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTC CGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGC AGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGG GAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAAC

		CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAA GACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTC CAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTC CTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCT GCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGAC CCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG AATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCC CTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCC CAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTG TGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA CAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGA GCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 14	LCDR1（組合的）	SGDALRDKFVY
SEQ ID NO: 15	LCDR2（組合的）	DDNNRPS
SEQ ID NO: 16	LCDR3（組合的）	QSWDHSYSLVV
SEQ ID NO: 14	LCDR1（卡巴特）	SGDALRDKFVY
SEQ ID NO: 15	LCDR2（卡巴特）	DDNNRPS
SEQ ID NO: 16	LCDR3（卡巴特）	QSWDHSYSLVV
SEQ ID NO: 17	LCDR1（喬西亞）	DALRDKF
SEQ ID NO: 18	LCDR2（喬西亞）	DDN
SEQ ID NO: 19	LCDR3（喬西亞）	WDHSYSLV
SEQ ID NO: 20	LCDR1（IMGT）	ALRDKF
SEQ ID NO: 18	LCDR2（IMGT）	DDN
SEQ ID NO: 16	LCDR3	QSWDHSYSLVV

	（IMGT）	
SEQ ID NO: 25	VL	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDALRDKF VYWYQQKPGQAPVLVIYDDNNRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQSWD HSYSLVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 26	DNA VL	AGCTACGAGCTGACCCAGCCGCTGTCGGT GTCAGTCGCCCTGGGACAAACTGCCAGGA TCACTTGTTCCGGGGACGCATTGCGGGAC AAGTTCGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCC GGGTCAAGCCCCAGTGCTCGTGATCTACG ACGACAACAACCGGCCTTCCGGTATCCCC GAACGCTTCTCCGGATCCAATAGCGGAAA CACCGCCACCCTGACCATTTCGAGAGCTC AGGCCGGGGATGAAGCGGACTACTACTG CCAGTCATGGGATCACTCGTACTCCCTCG TCGTGTTTGGAGGCGGCACGAAGCTTACT GTGCTG
SEQ ID NO: 27	輕鏈	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDALRDKF VYWYQQKPGQAPVLVIYDDNNRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQSWD HSYSLVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS
SEQ ID NO: 28	DNA輕鏈	AGCTACGAGCTGACCCAGCCGCTGTCGGT GTCAGTCGCCCTGGGACAAACTGCCAGGA TCACTTGTTCCGGGGACGCATTGCGGGAC AAGTTCGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCC GGGTCAAGCCCCAGTGCTCGTGATCTACG ACGACAACAACCGGCCTTCCGGTATCCCC GAACGCTTCTCCGGATCCAATAGCGGAAA CACCGCCACCCTGACCATTTCGAGAGCTC AGGCCGGGGATGAAGCGGACTACTACTG CCAGTCATGGGATCACTCGTACTCCCTCG TCGTGTTTGGAGGCGGCACGAAGCTTACT GTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCGCTCCCTC CGTGACCCTGTTCCCCCCCCAGCTCCGAGG AACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTG TGCCTGATCAGCGACTTCTACCCTGGCGC CGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGC AGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACAA CCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAA GTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGA CCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGAAG CTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCCACC GAGTGCAGC
G1 E152C_S375C_3R LC		
SEQ ID NO: 1	HCDR1（組合的）	GGTFSDYAIT

SEQ ID NO: 2	HCDR2（組合的）	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 3	HCDR3（組合的）	EGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 4	HCDR1（卡巴特）	DYAIT
SEQ ID NO: 2	HCDR2（卡巴特）	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 3	HCDR3（卡巴特）	EGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 5	HCDR1（喬西亞）	GGTFSDY
SEQ ID NO: 6	HCDR2（喬西亞）	IPIFGT
SEQ ID NO: 3	HCDR3（喬西亞）	EGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 7	HCDR1（IMGT）	GGTFSDYA
SEQ ID NO: 8	HCDR2（IMGT）	IIPIFGTA
SEQ ID NO: 9	HCDR3（IMGT）	AREGGLLTDISYSRYWFAY
SEQ ID NO: 10	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 11	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTTTTCTGACTACGCTATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCCGATCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACATCTCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 12	重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAITWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGLLTDISYSRYWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE

		LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 13	DNA重鏈	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGA AGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAA GTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACGTT TTCTGACTACGCTATCACTTGGGTGCGCC AGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCATCCCGATCTTCGGCACTG CGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCGG GTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCAG CACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTGC GCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGC GCGCGTGAAGGTGGTCTGCTGACTGACAT CTCTTACTCTCGTTACTGGTTCGCTTACTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCT CAGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTT CCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTC CGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGG TGAAGGACTACTTCCCCTGTCCCGTGACA GTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTC CGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGC AGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGG GAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAA GACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTC CAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTC CTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCT GCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGAC CCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA CCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG AATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCC CTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCC CAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTG TGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA

		CAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGA GCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 14	LCDR1（組合的）	SGDALRDKFVY
SEQ ID NO: 15	LCDR2（組合的）	DDNNRPS
SEQ ID NO: 16	LCDR3（組合的）	QSWDHSYSLVV
SEQ ID NO: 14	LCDR1（卡巴特）	SGDALRDKFVY
SEQ ID NO: 15	LCDR2（卡巴特）	DDNNRPS
SEQ ID NO: 16	LCDR3（卡巴特）	QSWDHSYSLVV
SEQ ID NO: 17	LCDR1（喬西亞）	DALRDKF
SEQ ID NO: 18	LCDR2（喬西亞）	DDN
SEQ ID NO: 19	LCDR3（喬西亞）	WDHSYSLV
SEQ ID NO: 20	LCDR1（IMGT）	ALRDKF
SEQ ID NO: 18	LCDR2（IMGT）	DDN
SEQ ID NO: 16	LCDR3（IMGT）	QSWDHSYSLVV
SEQ ID NO: 29	VL	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDALRDKF VYWYQQKPGQSPVLVIYDDNNRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQSW DHSYSLVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 30	DNA VL	TCGTACGAGCTCACTCAACCGCCTTCTGT GTCCGTGTCACCCGGGCAGACTGCCTCCA TTACCTGTTCGGGAGATGCCCTGCGCGAC AAGTTTGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCC CGGACAGTCGCCAGTGCTCGTCATCTATG ACGACAACAACAGACCTTCCGGTATCCCG GAACGGTTCAGCGGAAGCAATTCCGGCA ACACCGCTACCCTGACCATTAGCGGCACT CAGGCCATGGACGAAGCGGATTACTACTG CCAATCCTGGGACCACTCATACTCCCTTG TGGTGTTCGGTGGCGGAACGAAGCTGACC GTCCTG
SEQ ID NO: 31	輕鏈	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDALRDKF VYWYQQKPGQSPVLVIYDDNNRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQSW DHSYSLVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF

		PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS
SEQ ID NO: 32	DNA輕鏈	TCGTACGAGCTCACTCAACCGCCTTCTGT GTCCGTGTCACCCGGGCAGACTGCCTCCA TTACCTGTTCGGGAGATGCCCTGCGCGAC AAGTTTGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCC CGGACAGTCGCCAGTGCTCGTCATCTATG ACGACAACAACAGACCTTCCGGTATCCCG GAACGGTTCAGCGGAAGCAATTCCGGCA ACACCGCTACCCTGACCATTAGCGGCACT CAGGCCATGGACGAAGCGGATTACTACTG CCAATCCTGGGACCACTCATACTCCCTTG TGGTGTTCGGTGGCGGAACGAAGCTGACC GTCCTGGGCCAGCCTAAGGCCGCTCCCTC CGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCTCCGAGG AACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTG TGCCTGATCAGCGACTTCTACCCTGGCGC CGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGC AGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACAA CCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAA GTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGA CCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGAAG CTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCCACC GAGTGCAGC
G4 E152_S375C		
SEQ ID NO: 33	HCDR1（組合的）	GGTFSTYAIS
SEQ ID NO: 34	HCDR2（組合的）	RIIPILGIANYAQKFQG
SEQ ID NO: 35	HCDR3（組合的）	EVRMIFDY
SEQ ID NO: 36	HCDR1（卡巴特）	TYAIS
SEQ ID NO: 34	HCDR2（卡巴特）	RIIPILGIANYAQKFQG
SEQ ID NO: 35	HCDR3（卡巴特）	EVRMIFDY
SEQ ID NO: 37	HCDR1（喬西亞）	GGTFSTY
SEQ ID NO: 38	HCDR2（喬西亞）	IPILGI
SEQ ID NO: 35	HCDR3（喬西亞）	EVRMIFDY
SEQ ID NO: 39	HCDR1（IMGT）	GGTFSTYA
SEQ ID NO: 40	HCDR2	IIPILGIA

	（IMGT）	
SEQ ID NO: 41	HCDR3（IMGT）	AREVRMIFDY
SEQ ID NO: 42	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS TYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAREVRMIFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 43	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCG AAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAA AGTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACG TTTTCTACTTACGCTATCTCTTGGGTGCGC CAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGA TGGGCCGTATCATCCCGATCCTGGGCATC GCGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCG GGTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCA GCACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTG CGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTG CGCGCGTGAAGTTCGTATGATCTTCGATT ACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTT AGCTCA
SEQ ID NO: 44	重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS TYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAREVRMIFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPC PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 45	DNA重鏈	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCG AAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAA AGTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGGGACG TTTTCTACTTACGCTATCTCTTGGGTGCGC CAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGA TGGGCCGTATCATCCCGATCCTGGGCATC GCGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCG GGTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCA GCACCGCCTATATGGAACTGAGCAGCCTG CGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTG CGCGCGTGAAGTTCGTATGATCTTCGATT ACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTT AGCTCAGCCTCTACGAAAGGCCCAAGCGT ATTTCCCCTGGCTCCTTCTAGTAAATCAAC CTCAGGTGGTACAGCAGCCCTTGGCTGCC TGGTCAAAGACTATTTCCCCTGTCCGGTG

		ACCGTCTCATGGAACTCAGGTGCTTTGAC ATCTGGTGTGCATACATTCCCAGCTGTGC TGCAAAGTAGTGGACTGTACAGCCTTTCC AGCGTGGTCACGGTGCCAAGTAGCTCCTT GGGTACTCAGACTTATATCTGCAATGTGA ACCACAAGCCCTCTAACACGAAGGTGGA CAAGCGCGTGGAGCCCAAATCTTGCGATA AGACGCATACTTGTCCCCCATGCCCTGCT CCTGAGCTGTTGGGAGGCCCGTCAGTGTT CTTGTTCCCTCCGAAGCCTAAGGACACTT TGATGATAAGTAGGACACCAGAGGTGAC TTGCGTGGTGGTTGATGTGTCCCATGAAG ATCCCGAGGTCAAATTTAATTGGTACGTA GATGGTGTCGAAGTTCACAATGCTAAGAC TAAGCCAAGGGAAGAGCAGTACAACAGT ACATATAGGGTAGTCTCCGTGCTGACAGT CCTCCACCAGGACTGGTTGAACGGCAAGG AATACAAATGTAAGGTGTCAAACAAAGC TCTGCCTGCTCCCATTGAGAAAACAATCT CTAAAGCCAAAGGCCAGCCGAGAGAGCC CCAAGTCTACACTTTGCCCCCGAGCAGGG AGGAAATGACCAAGAATCAGGTGAGTCT GACGTGCCTCGTCAAAGGATTTTATCCAT GCGATATTGCAGTTGAATGGGAGAGCAAT GGCCAGCCAGAGAACAACTATAAAACCA CACCACCCGTGCTCGACTCTGATGGCAGC TTCTTCCTCTATAGCAAGCTGACAGTCGA TAAATCTCGCTGGCAGCAAGGCAATGTGT TCTCCTGCTCCGTCATGCACGAGGCTTTG CATAACCATTATACTCAAAAATCTCTGTC CCTGTCACCTGGTAAA
SEQ ID NO: 46	LCDR1（組合的）	RASQSISSYLA
SEQ ID NO: 47	LCDR2（組合的）	AASSLQS
SEQ ID NO: 48	LCDR3（組合的）	QQSYDYYT
SEQ ID NO: 46	LCDR1（卡巴特）	RASQSISSYLA
SEQ ID NO: 47	LCDR2（卡巴特）	AASSLQS
SEQ ID NO: 48	LCDR3（卡巴特）	QQSYDYYT
SEQ ID NO: 49	LCDR1（喬西亞）	SQSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（喬西亞）	AAS
SEQ ID NO: 51	LCDR3（喬西亞）	SYDYY

SEQ ID NO: 52	LCDR1（IMGT）	QSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（IMGT）	AAS
SEQ ID NO: 48	LCDR3（IMGT）	QQSYDYYT
SEQ ID NO: 53	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYD YYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 54	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCA GCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTG ACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTAT TTCTTCTTACCTGGCTTGGTACCAGCAGA AACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAAT CTACGCTGCTTCTTCTCTGCAAAGCGGCG TGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCC GGCACCGATTTCACCCTGACCATTAGCTC TCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATT ATTGCCAGCAGTCTTACGACTACTACACC TTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAA A
SEQ ID NO: 55	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYD YYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 56	DNA輕鏈	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCA GCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTG ACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTAT TTCTTCTTACCTGGCTTGGTACCAGCAGA AACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAAT CTACGCTGCTTCTTCTCTGCAAAGCGGCG TGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCC GGCACCGATTTCACCCTGACCATTAGCTC TCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATT ATTGCCAGCAGTCTTACGACTACTACACC TTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAA ACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCA TCTTTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAA AGTGGTACAGCATCCGTGGTTTGTCTGCT GAACAATTTTTACCCCAGGGAGGCTAAGG TCCAGTGGAAAGTCGATAACGCTCTTCAG TCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAG AGCAGGACTCTAAGGATAGCACTTATAGT CTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAAAGC GGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCT GTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCC CCAGTTACCAAATCTTTCAACAGAGGAGA

		ATGT
MOR024353 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 57	HCDR1（組合的）	GGTFSDYAIS
SEQ ID NO: 58	HCDR2（組合的）	GIIPIFGDANYAQKFQG
SEQ ID NO: 59	HCDR3（組合的）	EGSSYFYMAY
SEQ ID NO: 60	HCDR1（卡巴特）	DYAIS
SEQ ID NO: 58	HCDR2（卡巴特）	GIIPIFGDANYAQKFQG
SEQ ID NO: 59	HCDR3（卡巴特）	EGSSYFYMAY
SEQ ID NO: 5	HCDR1（喬西亞）	GGTFSDY
SEQ ID NO: 61	HCDR2（喬西亞）	IPIFGD
SEQ ID NO: 59	HCDR3（喬西亞）	EGSSYFYMAY
SEQ ID NO: 7	HCDR1（IMGT）	GGTFSDYA
SEQ ID NO: 62	HCDR2（IMGT）	IIPIFGDA
SEQ ID NO: 63	HCDR3（IMGT）	AREGSSYFYMAY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS DYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGDANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAREGSSYFYMAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 65	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAG GTGTCCTGCAAAGCAAGCGGCGGCACCTT CAGCGATTACGCCATCTCTTGGGTCCGAC AGGCCCCTGGACAAGGCTTGGAATGGAT GGGCGGCATCATCCCCATCTTCGGCGACG CCAATTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGA GTGACCATCACCGCCGACGAGTCTACAAG CACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGA GAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT GCCAGAGAGGGCAGCAGCTACTTCTACAT GGCCTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCA CAGTTAGCTCT
SEQ ID NO: 66	重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS DYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGDANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAREGSSYFYMAYWGQGTLVTVSSA

		STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 67	DNA重鏈	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAG GTGTCCTGCAAAGCAAGCGGCGGCACCTT CAGCGATTACGCCATCTCTTGGGTCCGAC AGGCCCCTGGACAAGGCTTGGAATGGAT GGGCGGCATCATCCCCATCTTCGGCGACG CCAATTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGA GTGACCATCACCGCCGACGAGTCTACAAG CACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGA GAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT GCCAGAGAGGGCAGCAGCTACTTCTACAT GGCCTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCA CAGTTAGCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCA AGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAA GTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGG GTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCTGT CCCGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGC TCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCG CCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGC CTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAG CTCTCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGC TGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTG CCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTT CCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGA GGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCC ACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGT ACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCC AACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAA AGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC ACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC CCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCT TCTACCCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT

		ACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGC GACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCT GACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 68	LCDR1（組合的）	SGDNIGSKLAS
SEQ ID NO: 69	LCDR2（組合的）	DDSNRPS
SEQ ID NO: 70	LCDR3（組合的）	AATAGDRWAYV
SEQ ID NO: 68	LCDR1（卡巴特）	SGDNIGSKLAS
SEQ ID NO: 69	LCDR2（卡巴特）	DDSNRPS
SEQ ID NO: 70	LCDR3（卡巴特）	AATAGDRWAYV
SEQ ID NO: 71	LCDR1（喬西亞）	DNIGSKL
SEQ ID NO: 72	LCDR2（喬西亞）	DDS
SEQ ID NO: 73	LCDR3（喬西亞）	TAGDRWAY
SEQ ID NO: 74	LCDR1（IMGT）	NIGSKL
SEQ ID NO: 72	LCDR2（IMGT）	DDS
SEQ ID NO: 70	LCDR3（IMGT）	AATAGDRWAYV
SEQ ID NO: 75	VL	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDNIGSKL ASWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCAATAG DRWAYVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 76	DNA VL	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCCGT GTCTGTGGCTCTGGGACAGACCGCCAGAA TCACCTGTAGCGGCGACAACATCGGCAGC AAGCTGGCCTCTTGGTATCAGCAGAAGCC TGGACAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTACG ACGACAGCAATAGACCCAGCGGCATCCC CGAGAGATTCAGCGGCAGCAATAGCGGC AATACCGCCACACTGACCATCAGCAGAGC ACAGGCTGGCGACGAGGCCGATTACTATT GTGCTGCCACAGCCGGCGACAGATGGGC CTATGTTTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGA CCGTGCTG
SEQ ID NO: 77	輕鏈	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDNIGSKL ASWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFS

		GSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCAATAG DRWAYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
SEQ ID NO: 78	DNA輕鏈	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCCGT GTCTGTGGCTCTGGGACAGACCGCCAGAA TCACCTGTAGCGGCGACAACATCGGCAGC AAGCTGGCCTCTTGGTATCAGCAGAAGCC TGGACAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTACG ACGACAGCAATAGACCCAGCGGCATCCC CGAGAGATTCAGCGGCAGCAATAGCGGC AATACCGCCACACTGACCATCAGCAGAGC ACAGGCTGGCGACGAGGCCGATTACTATT GTGCTGCCACAGCCGGCGACAGATGGGC CTATGTTTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGA CCGTGCTGGGACAGCCTAAGGCCGCTCCC TCCGTGACCCTGTTCCCCCCCCAGCTCCGA GGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTG GTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCTGG CGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGAC AGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGA CAACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAA CAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCC TGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAG AAGCTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAG GGCAGCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCC CCACCGAGTGCAGC
MOR024354 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 79	HCDR1（組合的）	GFTFSSFGMS
SEQ ID NO: 80	HCDR2（組合的）	AISYSGSDTYYADSVKG
SEQ ID NO: 81	HCDR3（組合的）	DVGVMDY
SEQ ID NO: 82	HCDR1（卡巴特）	SFGMS
SEQ ID NO: 80	HCDR2（卡巴特）	AISYSGSDTYYADSVKG
SEQ ID NO: 81	HCDR3（卡巴特）	DVGVMDY
SEQ ID NO: 83	HCDR1（喬西亞）	GFTFSSF
SEQ ID NO: 84	HCDR2（喬西亞）	SYSGSD
SEQ ID NO: 81	HCDR3（喬西亞）	DVGVMDY

SEQ ID NO: 85	HCDR1（IMGT）	GFTFSSFG
SEQ ID NO: 86	HCDR2（IMGT）	ISYSGSDT
SEQ ID NO: 87	HCDR3（IMGT）	ARDVGVMDY
SEQ ID NO: 88	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSAISYSGSDTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGVMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 89	DNA VH	CAGGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGG ACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGT CCGCCATCAGCTACAGCGGCAGCGATACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGATT CACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAG AGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTG CCAGAGATGTGGGCGTGATGGACTATTGG GGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTC T
SEQ ID NO: 90	重鏈	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS FGMSWVRQAPGKGLEWVSAISYSGSDTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGVMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 91	DNA重鏈	CAGGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGG ACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGT CCGCCATCAGCTACAGCGGCAGCGATACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGATT CACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAG AGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTG CCAGAGATGTGGGCGTGATGGACTATTGG GGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTAGCTC TGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTC

		CCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCC GGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGT GAAGGACTACTTCCCCTGTCCCGTGACAG TGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGC GTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGG AACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAG ACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCC AGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCC TGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTG ATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACC CAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGA ATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCC TGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCC CAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTG TGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA CAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGA GCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 92	LCDR1（組合的）	SGDNLGTYYAH
SEQ ID NO: 93	LCDR2（組合的）	SQSHRPS
SEQ ID NO: 94	LCDR3（組合的）	GAWDAPSPELV
SEQ ID NO: 92	LCDR1（卡巴特）	SGDNLGTYYAH
SEQ ID NO: 93	LCDR2（卡巴特）	SQSHRPS
SEQ ID NO: 94	LCDR3（卡巴特）	GAWDAPSPELV
SEQ ID NO: 95	LCDR1（喬西亞）	DNLGTYY
SEQ ID NO: 96	LCDR2（喬	SQS

	西亞）	
SEQ ID NO: 97	LCDR3（喬西亞）	WDAPSPEL
SEQ ID NO: 98	LCDR1（IMGT）	NLGTYY
SEQ ID NO: 96	LCDR2（IMGT）	SQS
SEQ ID NO: 94	LCDR3（IMGT）	GAWDAPSPELV
SEQ ID NO: 99	VL	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDNLGTY YAHWYQQKPGQAPVLVIYSQSHRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCGAW DAPSPELVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 100	DNA VL	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCCGT GTCTGTGGCTCTGGGACAGACCGCCAGAA TCACCTGTAGCGGCGATAACCTGGGCACC TACTACGCCCACTGGTATCAGCAGAAGCC TGGACAGGCTCCCGTGCTGGTCATCTACA GCCAGTCTCACAGACCCAGCGGCATCCCC GAGAGATTCAGCGGCAGCAATAGCGGCA ATACCGCCACACTGACCATCAGCAGAGCA CAGGCTGGCGACGAGGCCGATTACTATTG TGGCGCTTGGGACGCCCCATCTCCTGAGC TTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACA GTGCTG
SEQ ID NO: 101	輕鏈	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDNLGTY YAHWYQQKPGQAPVLVIYSQSHRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCGAW DAPSPELVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS
SEQ ID NO: 102	DNA輕鏈	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCCGT GTCTGTGGCTCTGGGACAGACCGCCAGAA TCACCTGTAGCGGCGATAACCTGGGCACC TACTACGCCCACTGGTATCAGCAGAAGCC TGGACAGGCTCCCGTGCTGGTCATCTACA GCCAGTCTCACAGACCCAGCGGCATCCCC GAGAGATTCAGCGGCAGCAATAGCGGCA ATACCGCCACACTGACCATCAGCAGAGCA CAGGCTGGCGACGAGGCCGATTACTATTG TGGCGCTTGGGACGCCCCATCTCCTGAGC TTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACA GTGCTGGGACAGCCTAAGGCCGCTCCCTC CGTGACCCTGTTCCCCCCCCAGCTCCGAGG AACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGT GTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCTGGCG CCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAG CAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACA ACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACA

		AGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTG ACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGAA GCTACAGCTGCCAGGTCACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCCA CCGAGTGCAGC
Y010341 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 103	HCDR1（組合的）	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO: 104	HCDR2（組合的）	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 105	HCDR3（組合的）	AFRLYWLDV
SEQ ID NO: 106	HCDR1（卡巴特）	SYAMS
SEQ ID NO: 104	HCDR2（卡巴特）	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 105	HCDR3（卡巴特）	AFRLYWLDV
SEQ ID NO: 107	HCDR1（喬西亞）	GFTFSSY
SEQ ID NO: 108	HCDR2（喬西亞）	SGSGGS
SEQ ID NO: 105	HCDR3（喬西亞）	AFRLYWLDV
SEQ ID NO: 109	HCDR1（IMGT）	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 110	HCDR2（IMGT）	ISGSGGST
SEQ ID NO: 111	HCDR3（IMGT）	ARAFRLYWLDV
SEQ ID NO: 112	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAFRLYWLDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 113	DNA VH	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGG ACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTA GCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAG GCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTC CGCCATCTCTGGCTCTGGCGGCAGCACAT ATTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTC ACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGC CAGAGCCTTCCGGCTGTACTGGCTGGATG TTTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACAGTG TCATCT
SEQ ID NO: 114	重鏈	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS

		YAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAFRLYWLDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 115	DNA重鏈	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGG ACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTA GCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAG GCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTC CGCCATCTCTGGCTCTGGCGGCAGCACAT ATTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTC ACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGC CAGAGCCTTCCGGCTGTACTGGCTGGATG TTTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACAGTG TCATCTGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGT GTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTA CTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCTGTCCCGT GACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGA CTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAG CAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTC TGGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGA CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAG CTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGA CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAG GACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACA GCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAA GGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACA ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGG AGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGT

		CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGG CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCG TGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 116	LCDR1（組合的）	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 47	LCDR2（組合的）	AASSLQS
SEQ ID NO: 117	LCDR3（組合的）	QQVYSAPVT
SEQ ID NO: 116	LCDR1（卡巴特）	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 47	LCDR2（卡巴特）	AASSLQS
SEQ ID NO: 117	LCDR3（卡巴特）	QQVYSAPVT
SEQ ID NO: 49	LCDR1（喬西亞）	SQSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（喬西亞）	AAS
SEQ ID NO: 118	LCDR3（喬西亞）	VYSAPV
SEQ ID NO: 52	LCDR1（IMGT）	QSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（IMGT）	AAS
SEQ ID NO: 117	LCDR3（IMGT）	QQVYSAPVT
SEQ ID NO: 119	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYS APVTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 120	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCAAGGCCCCTAAACTGCTGATC TATGCCGCCAGCTCTCTGCAGTCTGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGTCTACAGCGCCCCTGTGA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG

SEQ ID NO: 121	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYS APVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 122	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCAAGGCCCCTAAACTGCTGATC TATGCCGCCAGCTCTCTGCAGTCTGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGTCTACAGCGCCCCTGTGA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
Y010355 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 123	HCDR1（組合的）	GFTFSNYWIS
SEQ ID NO: 124	HCDR2（組合的）	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
SEQ ID NO: 125	HCDR3（組合的）	TSRRSYAFDY
SEQ ID NO: 126	HCDR1（卡巴特）	NYWIS
SEQ ID NO: 124	HCDR2（卡巴特）	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
SEQ ID NO: 125	HCDR3（卡巴特）	TSRRSYAFDY
SEQ ID NO: 127	HCDR1（喬西亞）	GFTFSNY
SEQ ID NO: 128	HCDR2（喬西亞）	KSKTYGGT
SEQ ID NO: 125	HCDR3（喬西亞）	TSRRSYAFDY

SEQ ID NO: 129	HCDR1（IMGT）	GFTFSNYW
SEQ ID NO: 130	HCDR2（IMGT）	IKSKTYGGTT
SEQ ID NO: 131	HCDR3（IMGT）	ARTSRRSYAFDY
SEQ ID NO: 132	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NYWISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGT TDYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCARTSRRSYAFDYWGQGTLVT VSS
SEQ ID NO: 133	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAACTACTGGATCAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGCAAAGGACTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCTACGGCGG CACCACCGATTATGCCGAGCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAACCAGCAGAAGAAGC TACGCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCAC ACTGGTTACCGTTAGCTCT
SEQ ID NO: 134	重鏈	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NYWISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGT TDYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCARTSRRSYAFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO: 135	DNA重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAACTACTGGATCAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGCAAAGGACTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCTACGGCGG CACCACCGATTATGCCGAGCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAACCAGCAGAAGAAGC

		TACGCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCAC ACTGGTTACCGTTAGCTCTGCTAGCACCA AGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGC TGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACT TCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGAAC TCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACAC CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCC TGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTG CCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTA TATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGC CCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGG AGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAG GACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGA GGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGC AAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCC AATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACA CCCTGCCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT GAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTAC AGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT GGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAG CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCC GGCAAG
SEQ ID NO: 136	LCDR1（組合的）	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 137	LCDR2（組合的）	DASSLES
SEQ ID NO: 138	LCDR3（組合的）	QQITRYPVT
SEQ ID NO: 136	LCDR1（卡巴特）	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 137	LCDR2（卡巴特）	DASSLES
SEQ ID NO: 138	LCDR3（卡巴特）	QQITRYPVT
SEQ ID NO: 139	LCDR1（喬	SQSISSW

	西亞）	
SEQ ID NO: 140	LCDR2（喬西亞）	DAS
SEQ ID NO: 141	LCDR3（喬西亞）	ITRYPV
SEQ ID NO: 142	LCDR1（IMGT）	QSISSW
SEQ ID NO: 140	LCDR2（IMGT）	DAS
SEQ ID NO: 138	LCDR3（IMGT）	QQITRYPVT
SEQ ID NO: 143	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQITR YPVTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 144	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCA CACTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CTCCTCTTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGA AGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATC TACGATGCCAGCAGCCTGGAAAGCGGCG TGCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT GGCACCGAGTTCACCCTGACCATATCTAG CCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGATCACAAGATACCCCGTG ACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAAT CAAG
SEQ ID NO: 145	輕鏈	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQITR YPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 146	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCA CACTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CTCCTCTTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGA AGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATC TACGATGCCAGCAGCCTGGAAAGCGGCG TGCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT GGCACCGAGTTCACCCTGACCATATCTAG CCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGATCACAAGATACCCCGTG ACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAAT CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGT TCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG AAGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCT

		GCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTC ACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTG TCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAG GGGCGAGTGC
Y010356 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 123	HCDR1（組合的）	GFTFSNYWIS
SEQ ID NO: 124	HCDR2（組合的）	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
SEQ ID NO: 147	HCDR3（組合的）	VSGYYSHSGGFDV
SEQ ID NO: 126	HCDR1（卡巴特）	NYWIS
SEQ ID NO: 124	HCDR2（卡巴特）	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
SEQ ID NO: 147	HCDR3（卡巴特）	VSGYYSHSGGFDV
SEQ ID NO: 127	HCDR1（喬西亞）	GFTFSNY
SEQ ID NO: 128	HCDR2（喬西亞）	KSKTYGGT
SEQ ID NO: 147	HCDR3（喬西亞）	VSGYYSHSGGFDV
SEQ ID NO: 129	HCDR1（IMGT）	GFTFSNYW
SEQ ID NO: 130	HCDR2（IMGT）	IKSKTYGGTT
SEQ ID NO: 148	HCDR3（IMGT）	ARVSGYYSHSGGFDV
SEQ ID NO: 149	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NYWISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGT TDYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCARVSGYYSHSGGFDVWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 150	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAACTACTGGATCAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGCAAAGGACTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCTACGGCGG CACCACCGATTATGCCGAGCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAGTGTCTGGCTACTACT

		CTCACAGCGGCGGCTTTGATGTGTGGGGC CAGGGAACACTGGTCACCGTTAGTTCT
SEQ ID NO: 151	重鏈	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NYWISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGT TDYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLK TEDTAVYYCARVSGYYSHSGGFDVWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 152	DNA重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAACTACTGGATCAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGCAAAGGACTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCTACGGCGG CACCACCGATTATGCCGAGCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCCGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAGTGTCTGGCTACTACT CTCACAGCGGCGGCTTTGATGTGTGGGGC CAGGGAACACTGGTCACCGTTAGTTCTGC TAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCC TGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGC GGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGT CCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGG TGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACC CAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCC ACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAA CTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTT CCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAG AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGC CCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATA

		CAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGC CAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAA GGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAG GTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGAT ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCC AGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCC CCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCT TCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG TCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAG CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG AGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 153	LCDR1（組合的）	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 154	LCDR2（組合的）	AASTLQS
SEQ ID NO: 155	LCDR3（組合的）	QKTWRTPGT
SEQ ID NO: 153	LCDR1（卡巴特）	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 154	LCDR2（卡巴特）	AASTLQS
SEQ ID NO: 155	LCDR3（卡巴特）	QKTWRTPGT
SEQ ID NO: 156	LCDR1（喬西亞）	SQGISNY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（喬西亞）	AAS
SEQ ID NO: 157	LCDR3（喬西亞）	TWRTPG
SEQ ID NO: 158	LCDR1（IMGT）	QGISNY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（IMGT）	AAS
SEQ ID NO: 155	LCDR3（IMGT）	QKTWRTPGT
SEQ ID NO: 159	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISN YLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKTW RTPGTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 160	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCAT CAGCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGA AACCCGGCAAGGTGCCCAAGCTGCTGATC TACGCTGCCAGCACACTGCAGAGCGGAGT GCCTAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCG

		GCACCGATTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACGTGGCCACCTACTA CTGTCAGAAAACCTGGCGGACCCCTGGCA CATTTGGCCAGGGAACAAAGGTGGAAAT CAAG
SEQ ID NO: 161	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISN YLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKTW RTPGTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
SEQ ID NO: 162	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCAT CAGCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGA AACCCGGCAAGGTGCCCAAGCTGCTGATC TACGCTGCCAGCACACTGCAGAGCGGAGT GCCTAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCG GCACCGATTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACGTGGCCACCTACTA CTGTCAGAAAACCTGGCGGACCCCTGGCA CATTTGGCCAGGGAACAAAGGTGGAAAT CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGT TCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG AAGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCT GCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTC ACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTG TCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAG GGGCGAGTGC
Y010415 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 103	HCDR1（組合的）	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO: 104	HCDR2（組合的）	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 163	HCDR3（組合的）	SRLIAPWLDY
SEQ ID NO: 106	HCDR1（卡巴特）	SYAMS
SEQ ID NO: 104	HCDR2（卡巴特）	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 163	HCDR3（卡巴特）	SRLIAPWLDY
SEQ ID NO: 107	HCDR1（喬	GFTFSSY

	西亞）	
SEQ ID NO: 108	HCDR2（喬西亞）	SGSGGS
SEQ ID NO: 163	HCDR3（喬西亞）	SRLIAPWLDY
SEQ ID NO: 109	HCDR1（IMGT）	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 110	HCDR2（IMGT）	ISGSGGST
SEQ ID NO: 164	HCDR3（IMGT）	ARSRLIAPWLDY
SEQ ID NO: 165	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARSRLIAPWLDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 166	DNA VH	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGG ACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTA GCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAG GCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTC CGCCATCTCTGGCTCTGGCGGCAGCACAT ATTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTC ACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGAAGCAGACTGATCGCCCCTTGGCTGG ATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACC GTGTCATCT
SEQ ID NO: 167	重鏈	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARSRLIAPWLDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 168	DNA重鏈	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGG ACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTA GCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAG GCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTC CGCCATCTCTGGCTCTGGCGGCAGCACAT ATTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTC

		ACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGAAGCAGACTGATCGCCCCTTGGCTGG ATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACC GTGTCATCTGCTAGCACCAAGGGCCCAAG TGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGT CTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGT TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCTGTCC CGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTC TGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCT CTCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTG CGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCC CAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCC GTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGA CACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGG TGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAC GAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTAC AACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACG GCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAA CAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAG ACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAC GGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCC AGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTC TACCCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCG ACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCAC GAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 116	LCDR1（組合的）	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 47	LCDR2（組合的）	AASSLQS
SEQ ID NO: 169	LCDR3（組合的）	QQVYGSPPT
SEQ ID NO: 116	LCDR1（卡巴特）	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 47	LCDR2（卡巴特）	AASSLQS

SEQ ID NO: 169	LCDR3（卡巴特）	QQVYGSPPT
SEQ ID NO: 49	LCDR1（喬西亞）	SQSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（喬西亞）	AAS
SEQ ID NO: 170	LCDR3（喬西亞）	VYGSPP
SEQ ID NO: 52	LCDR1（IMGT）	QSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（IMGT）	AAS
SEQ ID NO: 169	LCDR3（IMGT）	QQVYGSPPT
SEQ ID NO: 171	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYG SPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 172	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCAAGGCCCCTAAACTGCTGATC TATGCCGCCAGCTCTCTGCAGTCTGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGTCTACGGCAGCCCTCCTA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG
SEQ ID NO: 173	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYG SPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 174	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCAAGGCCCCTAAACTGCTGATC TATGCCGCCAGCTCTCTGCAGTCTGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGTCTACGGCAGCCCTCCTA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA

		AGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
Y010417 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 175	HCDR1（組合的）	GYSFTSYWIG
SEQ ID NO: 176	HCDR2（組合的）	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 177	HCDR3（組合的）	GSSAASGLSGDL
SEQ ID NO: 178	HCDR1（卡巴特）	SYWIG
SEQ ID NO: 176	HCDR2（卡巴特）	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 177	HCDR3（卡巴特）	GSSAASGLSGDL
SEQ ID NO: 179	HCDR1（喬西亞）	GYSFTSY
SEQ ID NO: 180	HCDR2（喬西亞）	YPGDSD
SEQ ID NO: 177	HCDR3（喬西亞）	GSSAASGLSGDL
SEQ ID NO: 181	HCDR1（IMGT）	GYSFTSYW
SEQ ID NO: 182	HCDR2（IMGT）	IYPGDSDT
SEQ ID NO: 183	HCDR3（IMGT）	ARGSSAASGLSGDL
SEQ ID NO: 184	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARGSSAASGLSGDLWGQGTLVTVS S
SEQ ID NO: 185	DNA VH	GAAGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAG ATCTCCTGCAAAGGCAGCGGCTACAGCTT CACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTCCGAC AGATGCCTGGCAAAGGCCTTGAGTGGATG GGCATCATCTACCCCGGCGACAGCGACAC CAGATACAGCCCTAGCTTTCAGGGCCAAG TGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAG

		CACAGCCTACCTGCAGTGGTCCAGCCTGA AGGCCTCTGACACCGCCATGTACTACTGT GCCAGAGGAAGCTCTGCCGCCTCTGGACT GTCTGGCGATCTTTGGGGACAGGGCACAC TGGTCACAGTGTCTAGT
SEQ ID NO: 186	重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARGSSAASGLSGDLWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO: 187	DNA重鏈	GAAGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAG ATCTCCTGCAAAGGCAGCGGCTACAGCTT CACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTCCGAC AGATGCCTGGCAAAGGCCTTGAGTGGATG GGCATCATCTACCCCGGCGACAGCGACAC CAGATACAGCCCTAGCTTTCAGGGCCAAG TGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAG CACAGCCTACCTGCAGTGGTCCAGCCTGA AGGCCTCTGACACCGCCATGTACTACTGT GCCAGAGGAAGCTCTGCCGCCTCTGGACT GTCTGGCGATCTTTGGGGACAGGGCACAC TGGTCACAGTGTCTAGTGCTAGCACCAAG GGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAG CAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTG CCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGAACTC TGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACACCT TCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTG TACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCC CTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATA TCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCA AGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCC CCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGG GCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCC CAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACC CCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGT GTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA

		GCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAG TCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATC GAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCC AGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTG CCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAG GGCTTCTACCCCTGTGATATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGA CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCA AGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCA GCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAA G
SEQ ID NO: 116	LCDR1（組合的）	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 47	LCDR2（組合的）	AASSLQS
SEQ ID NO: 188	LCDR3（組合的）	QQDYYSPFT
SEQ ID NO: 116	LCDR1（卡巴特）	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 47	LCDR2（卡巴特）	AASSLQS
SEQ ID NO: 188	LCDR3（卡巴特）	QQDYYSPFT
SEQ ID NO: 49	LCDR1（喬西亞）	SQSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（喬西亞）	AAS
SEQ ID NO: 189	LCDR3（喬西亞）	DYYSPF
SEQ ID NO: 52	LCDR1（IMGT）	QSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（IMGT）	AAS
SEQ ID NO: 188	LCDR3（IMGT）	QQDYYSPFT
SEQ ID NO: 190	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYY SPFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 191	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA

		AGCCCGGCAAGGCCCCTAAACTGCTGATC TATGCCGCCAGCTCTCTGCAGTCTGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGACTACTACAGCCCCTTCA CCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG
SEQ ID NO: 192	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYY SPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 193	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCAAGGCCCCTAAACTGCTGATC TATGCCGCCAGCTCTCTGCAGTCTGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGGACTACTACAGCCCCTTCA CCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
Y010429 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 103	HCDR1（組合的）	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO: 104	HCDR2（組合的）	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 194	HCDR3（組合的）	AYKLSWLDL
SEQ ID NO: 106	HCDR1（卡巴特）	SYAMS
SEQ ID NO: 104	HCDR2（卡巴特）	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 194	HCDR3（卡	AYKLSWLDL

	巴特）	
SEQ ID NO: 107	HCDR1（喬西亞）	GFTFSSY
SEQ ID NO: 108	HCDR2（喬西亞）	SGSGGS
SEQ ID NO: 194	HCDR3（喬西亞）	AYKLSWLDL
SEQ ID NO: 109	HCDR1（IMGT）	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 110	HCDR2（IMGT）	ISGSGGST
SEQ ID NO: 195	HCDR3（IMGT）	ARAYKLSWLDL
SEQ ID NO: 196	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAYKLSWLDLWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 197	DNA VH	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGG ACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTA GCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAG GCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTC CGCCATCTCTGGCTCTGGCGGCAGCACAT ATTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTC ACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGC CAGAGCCTACAAGCTGAGCTGGCTGGATC TTTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTG TCATCT
SEQ ID NO: 198	重鏈	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAYKLSWLDLWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPCDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 199	DNA重鏈	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGG ACTGGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTA GCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAG GCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTC

		CGCCATCTCTGGCTCTGGCGGCAGCACAT ATTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTC ACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGC CAGAGCCTACAAGCTGAGCTGGCTGGATC TTTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTG TCATCTGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGT GTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTA CTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCTGTCCCGT GACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGA CTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAG CAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTC TGGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGA CAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAG CTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGA CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAG GACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACA GCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAA GGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACA ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGG AGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCCTGTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGG CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCG TGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 116	LCDR1（組合的）	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 47	LCDR2（組合的）	AASSLQS
SEQ ID NO: 200	LCDR3（組合的）	QQVWYAPVT
SEQ ID NO: 116	LCDR1（卡巴特）	RASQSISSYLN

SEQ ID NO: 47	LCDR2（卡巴特）	AASSLQS
SEQ ID NO: 200	LCDR3（卡巴特）	QQVWYAPVT
SEQ ID NO: 49	LCDR1（喬西亞）	SQSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（喬西亞）	AAS
SEQ ID NO: 201	LCDR3（喬西亞）	VWYAPV
SEQ ID NO: 52	LCDR1（IMGT）	QSISSY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（IMGT）	AAS
SEQ ID NO: 200	LCDR3（IMGT）	QQVWYAPVT
SEQ ID NO: 202	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVW YAPVTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 203	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCAAGGCCCCTAAACTGCTGATC TATGCCGCCAGCTCTCTGCAGTCTGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAAGTTTGGTACGCCCCTGTGA CCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG
SEQ ID NO: 204	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVW YAPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
SEQ ID NO: 205	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCAAGGCCCCTAAACTGCTGATC TATGCCGCCAGCTCTCTGCAGTCTGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAAGTTTGGTACGCCCCTGTGA

		CCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
Y010900 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 206	HCDR1（組合的）	GFTFSNAWMS
SEQ ID NO: 207	HCDR2（組合的）	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
SEQ ID NO: 208	HCDR3（組合的）	TIYPSAPSSSLDY
SEQ ID NO: 209	HCDR1（卡巴特）	NAWMS
SEQ ID NO: 207	HCDR2（卡巴特）	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
SEQ ID NO: 208	HCDR3（卡巴特）	TIYPSAPSSSLDY
SEQ ID NO: 210	HCDR1（喬西亞）	GFTFSNA
SEQ ID NO: 211	HCDR2（喬西亞）	KSKTDAGT
SEQ ID NO: 208	HCDR3（喬西亞）	TIYPSAPSSSLDY
SEQ ID NO: 212	HCDR1（IMGT）	GFTFSNAW
SEQ ID NO: 213	HCDR2（IMGT）	IKSKTDAGTT
SEQ ID NO: 214	HCDR3（IMGT）	ARTIYPSAPSSSLDY
SEQ ID NO: 215	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAG TTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARTIYPSAPSSSLDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 216	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAATGCCTGGATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAGTGGGTCG

		GACGGATCAAGAGCAAGACCGATGCCGG CACCACCGATTATGCTGCCCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCAGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAACAATCTACCCCAGCG CTCCTAGCAGCAGCCTGGATTATTGGGGC CAGGGCACACTGGTCACCGTGTCATCT
SEQ ID NO: 217	重鏈	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAG TTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARTIYPSAPSSSLDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 218	DNA重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAATGCCTGGATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCGATGCCGG CACCACCGATTATGCTGCCCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCAGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAACAATCTACCCCAGCG CTCCTAGCAGCAGCCTGGATTATTGGGGC CAGGGCACACTGGTCACCGTGTCATCTGC TAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCC TGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGC GGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGT CCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGG TGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACC CAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCC ACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAA CTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTT CCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTG

		GTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAG AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGC CCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATA CAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGC CAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAA GGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAG GTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGAT ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCC AGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCC CCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCT TCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG TCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAG CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG AGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 153	LCDR1（組合的）	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 154	LCDR2（組合的）	AASTLQS
SEQ ID NO: 219	LCDR3（組合的）	QQLIFFPLT
SEQ ID NO: 153	LCDR1（卡巴特）	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 154	LCDR2（卡巴特）	AASTLQS
SEQ ID NO: 219	LCDR3（卡巴特）	QQLIFFPLT
SEQ ID NO: 156	LCDR1（喬西亞）	SQGISNY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（喬西亞）	AAS
SEQ ID NO: 220	LCDR3（喬西亞）	LIFFPL
SEQ ID NO: 158	LCDR1（IMGT）	QGISNY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（IMGT）	AAS
SEQ ID NO: 219	LCDR3（IMGT）	QQLIFFPLT
SEQ ID NO: 221	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISN YLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQLIF FPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 222	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCAT CAGCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGA AACCCGGCAAGGTGCCCAAGCTGCTGATC TACGCTGCCAGCACACTGCAGAGCGGAGT GCCTAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCG GCACCGATTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACGTGGCCACCTACTA TTGCCAGCAGCTGATCTTCTTCCCTCTGAC CTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 223	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISN YLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQLIF FPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 224	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCAT CAGCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGA AACCCGGCAAGGTGCCCAAGCTGCTGATC TACGCTGCCAGCACACTGCAGAGCGGAGT GCCTAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCG GCACCGATTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACGTGGCCACCTACTA TTGCCAGCAGCTGATCTTCTTCCCTCTGAC CTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA GAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGC AGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCAC CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTAC AGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTC CAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
Y010903 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 206	HCDR1（組合的）	GFTFSNAWMS
SEQ ID NO: 207	HCDR2（組合的）	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
SEQ ID NO: 225	HCDR3（組合的）	ASHRLHSLFDV
SEQ ID NO: 209	HCDR1（卡	NAWMS

	巴特）	
SEQ ID NO: 207	HCDR2（卡巴特）	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
SEQ ID NO: 225	HCDR3（卡巴特）	ASHRLHSLFDV
SEQ ID NO: 210	HCDR1（喬西亞）	GFTFSNA
SEQ ID NO: 211	HCDR2（喬西亞）	KSKTDAGT
SEQ ID NO: 225	HCDR3（喬西亞）	ASHRLHSLFDV
SEQ ID NO: 212	HCDR1（IMGT）	GFTFSNAW
SEQ ID NO: 213	HCDR2（IMGT）	IKSKTDAGTT
SEQ ID NO: 226	HCDR3（IMGT）	ARASHRLHSLFDV
SEQ ID NO: 227	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAG TTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARASHRLHSLFDVWGQGTL VTVSS
SEQ ID NO: 228	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAATGCCTGGATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCGATGCCGG CACCACCGATTATGCTGCCCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCAGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGCCAGAGCCTCTCACAGACTGC ACAGCCTGTTTGACGTGTGGGGCCAGGGA ACACTGGTCACCGTTAGTTCT
SEQ ID NO: 229	重鏈	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAG TTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARASHRLHSLFDVWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

		LSPGK
SEQ ID NO: 230	DNA重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAATGCCTGGATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCGATGCCGG CACCACCGATTATGCTGCCCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCAGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGCCAGAGCCTCTCACAGACTGC ACAGCCTGTTTGACGTGTGGGGCCAGGGA ACACTGGTCACCGTTAGTTCTGCTAGCAC CAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCC CCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACT GCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTA CTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGA ACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCAC ACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGG CCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAG TGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACC TATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG CCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCT GCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTG GGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC CAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGC AGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTG AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGA GAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGT GCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCC CCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTA CACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCT GGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCC CGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCA GTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCT GTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCC AGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCT GCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGA GCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 136	LCDR1（組合的）	RASQSISSWLA

SEQ ID NO: 137	LCDR2（組合的）	DASSLES
SEQ ID NO: 231	LCDR3（組合的）	QQGLFYPHT
SEQ ID NO: 136	LCDR1（卡巴特）	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 137	LCDR2（卡巴特）	DASSLES
SEQ ID NO: 231	LCDR3（卡巴特）	QQGLFYPHT
SEQ ID NO: 139	LCDR1（喬西亞）	SQSISSW
SEQ ID NO: 140	LCDR2（喬西亞）	DAS
SEQ ID NO: 232	LCDR3（喬西亞）	GLFYPH
SEQ ID NO: 142	LCDR1（IMGT）	QSISSW
SEQ ID NO: 140	LCDR2（IMGT）	DAS
SEQ ID NO: 231	LCDR3（IMGT）	QQGLFYPHT
SEQ ID NO: 233	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQGLF YPHTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 234	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCA CACTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CTCCTCTTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGA AGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATC TACGATGCCAGCAGCCTGGAAAGCGGCG TGCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT GGCACCGAGTTCACCCTGACCATATCTAG CCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACT ATTGTCAGCAGGGCCTGTTCTACCCTCAC ACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAAT CAAG
SEQ ID NO: 235	輕鏈	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQGLF YPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 236	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCA CACTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCAT CTCCTCTTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGA

		AGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATC TACGATGCCAGCAGCCTGGAAAGCGGCG TGCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT GGCACCGAGTTCACCCTGACCATATCTAG CCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACT ATTGTCAGCAGGGCCTGTTCTACCCTCAC ACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAAT CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGT TCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG AAGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCT GCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTC ACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTG TCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAG GGGCGAGTGC
Y010906 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 206	HCDR1（組合的）	GFTFSNAWMS
SEQ ID NO: 207	HCDR2（組合的）	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
SEQ ID NO: 237	HCDR3（組合的）	DEYPWGWFDV
SEQ ID NO: 209	HCDR1（卡巴特）	NAWMS
SEQ ID NO: 207	HCDR2（卡巴特）	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
SEQ ID NO: 237	HCDR3（卡巴特）	DEYPWGWFDV
SEQ ID NO: 210	HCDR1（喬西亞）	GFTFSNA
SEQ ID NO: 211	HCDR2（喬西亞）	KSKTDAGT
SEQ ID NO: 237	HCDR3（喬西亞）	DEYPWGWFDV
SEQ ID NO: 212	HCDR1（IMGT）	GFTFSNAW
SEQ ID NO: 213	HCDR2（IMGT）	IKSKTDAGTT
SEQ ID NO: 238	HCDR3（IMGT）	ARDEYPWGWFDV
SEQ ID NO: 239	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAG TTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDEYPWGWFDVWGQGTL

		VTVSS
SEQ ID NO: 240	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAATGCCTGGATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCGATGCCGG CACCACCGATTATGCTGCCCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCAGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAGATGAGTACCCCTGGG GATGGTTCGATGTGTGGGGACAGGGAAC CCTGGTCACCGTTAGTTCT
SEQ ID NO: 241	重鏈	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAG TTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDEYPWGWFDVWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 242	DNA重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAATGCCTGGATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCGATGCCGG CACCACCGATTATGCTGCCCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCAGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAGATGAGTACCCCTGGG GATGGTTCGATGTGTGGGGACAGGGAAC CCTGGTCACCGTTAGTTCTGCTAGCACCA AGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGC TGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACT TCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTGGAAC TCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACAC CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCC TGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTG CCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTA TATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCA

		ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGC CCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGG AGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAG GACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGA GGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGC AAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCC AATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACA CCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT GAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTAC AGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT GGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAG CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCC GGCAAG
SEQ ID NO: 243	LCDR1（組合的）	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 47	LCDR2（組合的）	AASSLQS
SEQ ID NO: 244	LCDR3（組合的）	QQYIFYPLT
SEQ ID NO: 243	LCDR1（卡巴特）	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 47	LCDR2（卡巴特）	AASSLQS
SEQ ID NO: 244	LCDR3（卡巴特）	QQYIFYPLT
SEQ ID NO: 245	LCDR1（喬西亞）	SQGISSW
SEQ ID NO: 50	LCDR2（喬西亞）	AAS
SEQ ID NO: 246	LCDR3（喬西亞）	YIFYPL
SEQ ID NO: 247	LCDR1（IMGT）	QGISSW
SEQ ID NO: 50	LCDR2（IMGT）	AAS
SEQ ID NO: 244	LCDR3	QQYIFYPLT

	（IMGT）	
SEQ ID NO: 248	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYI FYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 249	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCTC CGTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCAT CTCTTCTTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGA AGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATC TATGCCGCTTCCAGTCTGCAGAGCGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTACATCTTCTACCCTCTGA CCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG
SEQ ID NO: 250	輕鏈	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYI FYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 251	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCTC CGTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCAT CTCTTCTTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGA AGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATC TATGCCGCTTCCAGTCTGCAGAGCGGCGT GCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTACATCTTCTACCCTCTGA CCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
Y010910 E152C_S375C		
SEQ ID NO: 206	HCDR1（組合的）	GFTFSNAWMS
SEQ ID NO: 207	HCDR2（組	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG

	合的）	
SEQ ID NO: 252	HCDR3（組合的）	VASPSAPGGFDY
SEQ ID NO: 209	HCDR1（卡巴特）	NAWMS
SEQ ID NO: 207	HCDR2（卡巴特）	RIKSKTDAGTTDYAAPVKG
SEQ ID NO: 252	HCDR3（卡巴特）	VASPSAPGGFDY
SEQ ID NO: 210	HCDR1（喬西亞）	GFTFSNA
SEQ ID NO: 211	HCDR2（喬西亞）	KSKTDAGT
SEQ ID NO: 252	HCDR3（喬西亞）	VASPSAPGGFDY
SEQ ID NO: 212	HCDR1（IMGT）	GFTFSNAW
SEQ ID NO: 213	HCDR2（IMGT）	IKSKTDAGTT
SEQ ID NO: 253	HCDR3（IMGT）	ARVASPSAPGGFDY
SEQ ID NO: 254	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAG TTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARVASPSAPGGFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 255	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAATGCCTGGATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCGATGCCGG CACCACCGATTATGCTGCCCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCAGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAGTGGCTTCTCCTTCTG CTCCCGGCGGATTCGATTATTGGGGCCAG GGAACACTGGTCACCGTGTCTAGT
SEQ ID NO: 256	重鏈	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS NAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDAG TTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARVASPSAPGGFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPCPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

		EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPCDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 257	DNA重鏈	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCG GACTTGTGAAACCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTC AGCAATGCCTGGATGAGCTGGGTCCGACA GGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAGTGGGTCG GACGGATCAAGAGCAAGACCGATGCCGG CACCACCGATTATGCTGCCCCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCAGGGACGACAG CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGAGTGGCTTCTCCTTCTG CTCCCGGCGGATTCGATTATTGGGGCCAG GGAACACTGGTCACCGTGTCTAGTGCTAG CACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGG CCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGA CTACTTCCCCTGTCCCGTGACAGTGTCCTG GAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGC GGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGAC AGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGA CCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGG AGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACAC CTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGC TGGGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCC CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGG TGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGT GAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAG AGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAG TGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGC CCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCC AAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGT ACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTC TGGTGAAGGGCTTCTACCCCTGTGATATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCC AGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCC TGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCC AGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCT GCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA

		CCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 153	LCDR1（組合的）	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 154	LCDR2（組合的）	AASTLQS
SEQ ID NO: 258	LCDR3（組合的）	QQSLFAPFT
SEQ ID NO: 153	LCDR1（卡巴特）	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 154	LCDR2（卡巴特）	AASTLQS
SEQ ID NO: 258	LCDR3（卡巴特）	QQSLFAPFT
SEQ ID NO: 156	LCDR1（喬西亞）	SQGISNY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（喬西亞）	AAS
SEQ ID NO: 259	LCDR3（喬西亞）	SLFAPF
SEQ ID NO: 158	LCDR1（IMGT）	QGISNY
SEQ ID NO: 50	LCDR2（IMGT）	AAS
SEQ ID NO: 258	LCDR3（IMGT）	QQSLFAPFT
SEQ ID NO: 260	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQSLFAPFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 261	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGGTGCCCAAGCTGCTGATCTACGCTGCCAGCACACTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGATTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCAGAGGACGTGGCCACCTACTACTGTCAGCAGAGCCTGTTCGCCCCTTTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 262	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQSLFAPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA

		DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 263	DNA輕鏈	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCAT CAGCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGA AACCCGGCAAGGTGCCCAAGCTGCTGATC TACGCTGCCAGCACACTGCAGAGCGGAGT GCCTAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCG GCACCGATTTCACCCTGACCATATCTAGC CTGCAGCCAGAGGACGTGGCCACCTACTA CTGTCAGCAGAGCCTGTTCGCCCCTTTCA CCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC

【0278】本發明的其他抗體包括如下那些抗體，其中胺基酸或編碼胺基酸的核酸已經突變，但與表2中所述的序列具有至少60%、70%、80%、90%或95%同一性。在一些實施方式中，當與表2中所述序列中繪示的可變區相比時，在可變區中1、2、3、4或5個胺基酸已經突變，但同時保留與表2中列出的抗體基本上相同的治療活性。

【0279】由於該等抗體中的每一種都可以結合PMEL17，因此VH、VL、全長輕鏈和全長重鏈序列（胺基酸序列和編碼胺基酸序列的核苷酸序列）可以是「混合且匹配的」以產生本發明的其他PMEL17結合抗體。可以使用本領域已知的結合測定（例如，ELISA和實例部分中描述的其他測定）來測試此類「混合且匹配的」PMEL17結合抗體。當該等鏈被混合且匹配時，來自特定VH/VL配對的VH序列應當用結構上相似的VH序列替代。同樣，來自特定全長重鏈/全長輕

鏈配對的全長重鏈序列應當用結構上相似的全長重鏈序列替代。同樣，來自特定VH/VL配對的VL序列應當用結構上相似的VL序列替代。同樣，來自特定全長重鏈/全長輕鏈配對的全長輕鏈序列應當用結構上相似的全長輕鏈序列替代。因此，在一個方面，本發明提供了一種分離的單株抗體或其抗原結合區，該單株抗體或其抗原結合區具有：重鏈可變區，該重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO: 10、42、64、88、112、132、149、165、184、196、215、227、239或254組成的組的胺基酸序列；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO: 21、25、29、53、75、99、119、143、159、171、190、202、221、233、248或260組成的組的胺基酸序列；其中抗體特異性結合PMEL17。

【0280】 在另一方面，本發明提供了 (i) 一種分離的單株抗體，該單株抗體具有：全長重鏈，該全長重鏈包含選自由SEQ ID NO: 12、44、66、90、114、134、151、167、186、198、217、229、241或256組成的組、已針對在哺乳動物表現系統的細胞中的表現進行優化的胺基酸序列；和全長輕鏈，該全長輕鏈包含選自由SEQ ID NO: 23、27、31、55、77、101、121、145、161、173、192、204、223、235、250或262組成的組、已針對在哺乳動物細胞中的表現進行優化的胺基酸序列；或 (ii) 包含其抗原結合部分的功能性蛋白。

【0281】 在另一方面，本發明提供了PMEL17結合抗體，該PMEL17結合抗體包含如表2中所述的重鏈和輕鏈CDR1、CDR2和CDR3、或其組合。抗體的VH CDR1的胺基酸序列示於，例如SEQ ID NO: 1、4、5、7、33、36、37、39、57、60、79、82、83、85、103、106、107、109、123、126、127、129、175、178、179、181、206、209、210、和212中。抗體的VH CDR2的胺基酸序列示於，例如SEQ ID NO: 2、6、8、34、38、40、58、61、62、80、84、86、104、108、110、124、128、130、176、180、182、207、211、和213中。抗體的VH CDR3的胺基酸序列示於，例如SEQ ID NO: 3、9、35、41、59、63、81、87、105、111、125、

131、147、148、163、164、177、183、194、195、208、214、225、226、237、238、252、和253中。抗體的VL CDR1的胺基酸序列示於，例如SEQ ID NO: 14、17、20、46、49、52、68、71、74、92、95、98、116、136、139、142、153、156、158、243、245、和247中。抗體的VL CDR2的胺基酸序列示於，例如SEQ ID NO: 15、18、47、50、69、72、93、96、137、140、和154中。抗體的VL CDR3的胺基酸序列示於，例如SEQ ID NO: 16、19、48、51、70、73、94、97、117、118、138、141、155、157、169、170188、189、200、201、219、220、231、232、244、246、258、和259中。

【0282】鑒於該等抗體中的每一種都可以結合PMEL17並且抗原結合特異性主要由CDR1、2和3區提供，VH CDR1、CDR2和CDR3序列以及VL CDR1、CDR2和CDR3序列可以「混合且匹配」（即，來自不同抗體的CDR可以被混合且匹配）。可以使用本領域已知的結合測定和實例中描述的那些結合測定（例如，ELISA）來測試此類「混合且匹配的」PMEL17結合抗體。當混合並匹配VH CDR序列時，來自特定VH序列的CDR1、CDR2和/或CDR3序列應當置換為一種或多種結構上相似的CDR序列。同樣，當混合並匹配VL CDR序列時，來自特定VL序列的CDR1、CDR2和/或CDR3序列應當置換為一種或多種結構上相似的CDR序列。對於熟悉該項技術者來說容易清楚的是，可以藉由用來自本文針對本發明單株抗體所示的CDR序列的結構相似序列取代一個或多個VH和/或VL CDR區序列來產生新穎的VH和VL序列。

【0283】因此，在一些實施方式中，本方面提供了包含以下的分離的單株抗體或其抗原結合區：重鏈CDR1，該重鏈CDR1包含選自由以下組成的組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、4、5、7、33、36、37、39、57、60、79、82、83、85、103、106、107、109、123、126、127、129、175、178、179、181、206、209、210、和212；重鏈CDR2，該重鏈CDR2包含選自由以下組成的組的胺基酸

序列：SEQ ID NO: 2、6、8、34、38、40、58、61、62、80、84、86、104、108、110、124、128、130、176、180、182、207、211、和213；重鏈CDR3，該重鏈CDR3包含選自由以下組成的組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 3、9、35、41、59、63、81、87、105、111、125、131、147、148、163、164、177、183、194、195、208、214、225、226、237、238、252、和253；輕鏈CDR1，該輕鏈CDR1包含選自由以下組成的組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 14、17、20、46、49、52、68、71、74、92、95、98、116、136、139、142、153、156、158、243、245、和247；輕鏈CDR2，該輕鏈CDR2包含選自由以下組成的組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 15、18、47、50、69、72、93、96、137、140、和154；以及輕鏈CDR3，該輕鏈CDR3包含選自由以下組成的組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 16、19、48、51、70、73、94、97、117、118、138、141、155、157、169、170、188、189、200、201、219、220、231、232、244、246、258、和259；其中抗體特異性結合PMEL17。

【0284】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 1、4、5或7的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 2、6或8的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 3或9的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 14、17或20的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 15或18的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 16或19的輕鏈CDR3。

【0285】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 33、36、37或39的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 34、38或40的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 35或41的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 46、49或52的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 48或51的輕鏈CDR3。

【0286】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 5、7、57或60的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 58、

61或62的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 59或63的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 68、71或74的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 69或72的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 70或73的輕鏈CDR3。

【0287】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 79、82、83或85的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 80、84或86的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 81或87的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 92、95或98的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 93或96的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 94或97的輕鏈CDR3。

【0288】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 103、106、107或109的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 104、108或110的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 105或111的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 49、52或116的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 117或118的輕鏈CDR3。

【0289】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 123、126、127或129的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 124、128或130的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 125或131的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 136、139或142的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 137或140的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 138或141的輕鏈CDR3。

【0290】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 123、126、127或129的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 124、128或130的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 147或148的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 153、156或158的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 50或154的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 155或157的輕鏈CDR3。

【0291】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 103、106、107或109的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 104、108或110的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 163或164的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 49、52或116的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 169或170的輕鏈CDR3。

【0292】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 175、178、179或181的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 176、180或182的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 177或183的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 49、52或116的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 188或189的輕鏈CDR3。

【0293】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 103、106、107或109的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 104、108或110的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 194或195的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 49、52或116的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 47或50的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 200或201的輕鏈CDR3。

【0294】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 206、209、210或212的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 207、211或213的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 208或214的重鏈CDR3；SEQ ID NO: 153、156或158的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 50或154的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 219或220的輕鏈CDR3。

【0295】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含SEQ ID NO: 206、209、210或212的重鏈CDR1，SEQ ID NO: 207、211或213的重鏈CDR2，SEQ ID NO: 225或226的重鏈CDR3；SEQ ID NO:

136、139或142的輕鏈CDR1，SEQ ID NO: 137或140的輕鏈CDR2，以及SEQ ID NO: 231或232的輕鏈CDR3。

【0296】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206、209、210或212的HCDR1，SEQ ID NO: 207、211、213的HCDR2，以及SEQ ID NO: 237或238的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 243、245或247的LCDR1，SEQ ID NO: 47或50的LCDR2，以及SEQ ID NO: 244或246的LCDR3。

【0297】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206、209、210或212的HCDR1，SEQ ID NO: 207、211、213的HCDR2，以及SEQ ID NO: 252或253的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 153、156或158的LCDR1，SEQ ID NO: 50或154的LCDR2，以及SEQ ID NO: 258或259的LCDR3。

【0298】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 1的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 2的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 3的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 14的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 15的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 16的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 4的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 2的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 3的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 14的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 15的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 16的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 5的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 6的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 3的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 17的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 18的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 19的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 7的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 8的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 9的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 20的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 18的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 16的輕鏈CDR3。

【0299】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 33的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 34的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 35的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 46的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 48的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 36的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 34的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 35的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 46的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 48的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 37的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 38的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 35的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 51的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 39的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 40的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 41的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 48的輕鏈CDR3。

【0300】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 57的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 58的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 59的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 68的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 69的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 70的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 60的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 58的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 59的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 68的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 69的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 70的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 5的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 61的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 59的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 71的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 72的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 73的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 7的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 62的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 63的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 74的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 72的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 70的輕鏈CDR3。

【0301】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 79的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 80的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 81的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 92的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 93的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 94的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 82的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 80的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 81的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 92的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 93的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 94的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 83的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 84的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 81的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 95的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 96的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 97的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 85的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 86的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 87的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 98的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 96的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 94的輕鏈CDR3。

【0302】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 103的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 105的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 117的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 106的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 105的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 117的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 107的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 108的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 105的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 118的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 109的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 110的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 111的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 117的輕鏈CDR3。

【0303】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 123的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 124的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 125的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 136的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 137的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 138的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 126的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 124的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 125的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 136的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 137的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 138的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 127的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 128的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 125的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 139的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 140的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 141的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 129的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 130的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 131的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 142的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 140的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 138的輕鏈CDR3。

【0304】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 123的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 124的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 147的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 153的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 154的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 155的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 126的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 124的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 147的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 153的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 154的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 155的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 127的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 128的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 147的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 156的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 157的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 129的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 130的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 148的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 158的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 155的輕鏈CDR3。

【0305】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 103的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 163的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 169的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 106的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 163的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 169的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 107的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 108的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 163的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 170的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 109的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 110的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 164的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 169的輕鏈CDR3。

【0306】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 175的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 176的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 177的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 188的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 178的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 176的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 177的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 188的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 179的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 180的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 177的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 189的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 181的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 182的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 183的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 188的輕鏈CDR3。

【0307】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 103的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 194的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 200的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 106的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 104的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 194的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 116的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 47的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 200的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 107的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 108的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 194的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 49的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 201的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 109的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 110的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 195的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 52的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 200的輕鏈CDR3。

【0308】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 206的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 207的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 208的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 153的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 154的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 219的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 209的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 207的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 208的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 153的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 154的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 219的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 210的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 211的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 208的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 156的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 220的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 212的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 213的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 214的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 158的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 50的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 219的輕鏈CDR3。

【0309】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) SEQ ID NO: 206的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 207的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 225的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 136的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 137的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 231的輕鏈CDR3；

b) SEQ ID NO: 209的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 207的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 225的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 136的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 137的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 231的輕鏈CDR3；

c) SEQ ID NO: 210的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 211的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 225的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 139的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 140的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 232的輕鏈CDR3；或

d) SEQ ID NO: 212的重鏈CDR1、SEQ ID NO: 213的重鏈CDR2、SEQ ID NO: 226的重鏈CDR3、SEQ ID NO: 142的輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 140的輕鏈CDR2、以及SEQ ID NO: 231的輕鏈CDR3。

【0310】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206的HCDR1、SEQ ID NO: 207的HCDR2、以及SEQ ID NO: 237的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 243的LCDR1、SEQ ID NO: 47的LCDR2、以及SEQ ID NO: 244的LCDR3；

b) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 209的HCDR1、SEQ ID NO: 207的HCDR2、以及SEQ ID NO: 237的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 243的LCDR1、SEQ ID NO: 47的LCDR2、以及SEQ ID NO: 244的LCDR3；

c) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 210的HCDR1、SEQ ID NO: 211的HCDR2、以及SEQ ID NO: 237的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 245的LCDR1、SEQ ID NO: 50的LCDR2、以及SEQ ID NO: 246的LCDR3；或

d) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 212的HCDR1、SEQ ID NO: 213的HCDR2、以及SEQ ID NO: 238的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 247的LCDR1、SEQ ID NO: 50的LCDR2、以及SEQ ID NO: 244的LCDR3。

【0311】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如抗原結合片段）包含選自以下的CDR序列：

a) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 206的HCDR1、SEQ ID NO: 207的HCDR2、以及SEQ ID NO: 252的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 153的LCDR1、SEQ ID NO: 154的LCDR2、以及SEQ ID NO: 258的LCDR3；

b) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 209的HCDR1、SEQ ID NO: 207的HCDR2、以及SEQ ID NO: 252的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 153的LCDR1、SEQ ID NO: 154的LCDR2、以及SEQ ID NO: 258的LCDR3；

c) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 210的HCDR1、SEQ ID NO: 211的HCDR2、以及SEQ ID NO: 252的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 156的LCDR1、SEQ ID NO: 50的LCDR2、以及SEQ ID NO: 259的LCDR3；或

d) 重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 212的HCDR1、SEQ ID NO: 213的HCDR2、以及SEQ ID NO: 253的HCDR3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 158的LCDR1、SEQ ID NO: 50的LCDR2、以及SEQ ID NO: 258的LCDR3。

【0312】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 21的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0313】 在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 25的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0314】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 29的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0315】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 42的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 53的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0316】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 75的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0317】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 88的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 99的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0318】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 112的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 119的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0319】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 132的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 143的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0320】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 149的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 159的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0321】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 165的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 171的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0322】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 184的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 190的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0323】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 196的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 202的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0324】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 215的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 221的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0325】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 227的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 233的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0326】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 239的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 248的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0327】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 254的胺基酸序列的重鏈可變區（VH）、以及含有SEQ ID NO: 260的胺基酸序列的輕鏈可變區（VL）。

【0328】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的輕鏈。

【0329】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的輕鏈。

【0330】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 31的胺基酸序列的輕鏈。

【0331】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 55的胺基酸序列的輕鏈。

【0332】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 77的胺基酸序列的輕鏈。

【0333】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 90的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 101的胺基酸序列的輕鏈。

【0334】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 114的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 121的胺基酸序列的輕鏈。

【0335】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 134的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 145的胺基酸序列的輕鏈。

【0336】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 151的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 161的胺基酸序列的輕鏈。

【0337】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 167的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 173的胺基酸序列的輕鏈。

【0338】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 186的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 192的胺基酸序列的輕鏈。

【0339】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 198的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 204的胺基酸序列的輕鏈。

【0340】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 217的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 223的胺基酸序列的輕鏈。

【0341】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 229的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 235的胺基酸序列的輕鏈。

【0342】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 241的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 250的胺基酸序列的輕鏈。

【0343】在具體實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包含含有SEQ ID NO: 256的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 262的胺基酸序列的輕鏈。

【0344】在某些實施方式中，特異性結合PMEL17之抗體係表2所述的抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）。

1. 對表位和結合相同表位的抗體的鑒定

【0345】本發明還提供了特異性結合與表2中所述的抗PMEL17抗體相同的表位、或與表2中所述的抗體交叉競爭的抗體和抗體片段（例如，抗原結合片段）。因此可以基於在PMEL17結合測定（例如，經由BIACORE或熟悉該項技

術者已知用於測量結合的測定）中與本發明的其他抗體交叉競爭（例如，以統計顯著方式競爭性抑制結合）的能力來鑒定另外的抗體和抗體片段（例如，抗原結合片段）。測試抗體抑制本發明的抗體和抗體片段（例如，抗原結合片段）與PMEL17（例如，人PMEL17）結合的能力表明，測試抗體可以與這種抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）競爭結合PMEL17；根據非限制性理論，這種抗體可以結合PMEL17蛋白上與所述抗體競爭的抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）相同或相關（例如，結構上相似或空間上接近或重疊）的表位。在某些實施方式中，結合PMEL17上與表2中所述抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）相同的表位結合的抗體係人單株抗體或人源化單株抗體。可如本文所述那樣製備和分離此類人單株抗體或人源化單株抗體。

2. 對Fc區框架的進一步改變

【0346】本發明的免疫軛合物可以包含經修飾的抗體或其抗原結合片段，該經修飾的抗體或其抗原結合片段進一步在VH和/或VL內部包含對框架殘基的修飾，例如以改善抗體的特性。在一些實施方式中，進行這種框架修飾以降低抗體的免疫原性。例如，一種方法係將一個或多個框架殘基「回復突變」為相應的種系序列。更具體地，已經歷體細胞突變的抗體可以含有與衍生出抗體的種系序列不同的框架殘基。可以藉由將抗體框架序列與衍生抗體的種系序列進行比較來鑒定此類殘基。為了使框架區序列恢復為其種系構型，可以藉由例如定點誘變將體細胞突變「回復突變」為種系序列。此類「回復突變的」抗體也旨在為本發明所涵蓋。

【0347】另一種類型的框架修飾包括使框架區內或甚至一個或多個CDR區內的一個或多個殘基突變以去除T細胞表位，從而降低抗體的潛在免疫原性。此方法也稱為「去免疫化」，並且在Carr等人的美國專利公開案號20030153043中有進一步詳細描述。

【0348】除了在框架或CDR區內進行的修飾之外或在於框架或CDR區內進行的修飾的替代方案中，可以將本發明的抗體工程化以包含Fc區內的修飾，典型地是為了改變抗體的一種或多種功能特性，如血清半衰期、補體結合、Fc受體結合和/或抗原依賴性細胞毒性（ADCC）。此外，本發明的抗體可以經化學修飾（例如，一個或多個化學部分可以附接至抗體）或經修飾以改變其糖基化，從而再次改變抗體的一種或多種功能特性。以下更詳細地描述了該等實施方式中的每一個。

【0349】在一個實施方式中，修飾CH1的鉸鏈區，使得鉸鏈區中半胱胺酸殘基的數目改變，例如增加或減少。該方法在Bodmer等人的美國專利案號5,677,425中進一步描述。改變CH1鉸鏈區中半胱胺酸殘基的數目，以便例如促進輕鏈和重鏈的組裝或增加或降低抗體的穩定性。

【0350】在一些實施方式中，本文揭露的抗體或抗體片段包含經修飾或工程化的胺基酸殘基，例如一個或多個半胱胺酸殘基，以作為用於與藥物部分軛合的位點（Junutula JR等人: Nat Biotechnol [自然生物技術] 2008, 26:925-932）。在一個實施方式中，本發明提供了一種經修飾的抗體或抗體片段，該經修飾的抗體或抗體片段包含在本文所述的位置處用半胱胺酸對一個或多個胺基酸的取代。用於半胱胺酸取代的位點係在抗體或抗體片段的恒定區中並且因此適用於多種抗體或抗體片段，並且選擇位點以提供穩定且均質的軛合物。經修飾的抗體或片段可以具有一個、兩個或更多個半胱胺酸取代，並且該等取代可以與如本文所述的其他修飾和軛合方法組合使用。用於將半胱胺酸插入在抗體的特定位置處的方法係本領域已知的，參見例如Lyons等人, (1990) Protein Eng. [蛋白質工程], 3:703-708、WO 2011/005481、WO2014/124316、WO 2015/138615。在某些實施方式中，經修飾的抗體包含在其選自以下位置的恒定區上用半胱胺酸對一個或多個胺基酸的取代：抗體的重鏈的位置117、119、121、124、139、152、

153、155、157、164、169、171、174、189、191、195、197、205、207、246、258、269、274、286、288、290、292、293、320、322、326、333、334、335、337、344、355、360、375、382、390、392、398、400和422，並且其中位置係根據EU系統編號的。在一些實施方式中，經修飾的抗體或抗體片段包含在其選自以下位置的恒定區上用半胱胺酸對一個或多個胺基酸的取代：抗體或抗體片段的輕鏈的位置107、108、109、114、129、142、143、145、152、154、156、159、161、165、168、169、170、182、183、197、199和203，其中位置係根據EU系統編號的，並且其中輕鏈係人κ輕鏈。在某些實施方式中，經修飾的抗體或其抗體片段包含在其恒定區上用半胱胺酸對兩個或更多個胺基酸的取代組合，其中組合包括在抗體重鏈的位置375、抗體重鏈的位置152、抗體重鏈的位置360、或抗體輕鏈的位置107處的取代，並且其中位置係根據EU系統編號的。在某些實施方式中，經修飾的抗體或其抗體片段包含在其恒定區上用半胱胺酸對一個胺基酸的取代，其中取代係抗體重鏈的位置375、抗體重鏈的位置152、抗體重鏈的位置360、抗體輕鏈的位置107、抗體輕鏈的位置165或抗體輕鏈的位置159並且其中位置係根據EU系統編號的，並且其中輕鏈係κ鏈。在具體實施方式中，經修飾的抗體或其抗體片段包含在其恒定區上用半胱胺酸對兩個胺基酸的取代組合，其中組合包括在抗體重鏈的位置375和抗體重鏈的位置152處的取代，其中位置係根據EU系統編號的。在具體實施方式中，經修飾的抗體或其抗體片段包含在抗體重鏈的位置360處用半胱胺酸對一個胺基酸的取代，其中位置係根據EU系統編號的。在其他具體實施方式中，經修飾的抗體或其抗體片段包含在抗體輕鏈的位置107處用半胱胺酸對一個胺基酸的取代並且其中位置係根據EU系統編號的，並且其中輕鏈係κ鏈。

【0351】 在另外的實施方式中，可用於本發明的免疫軛合物的抗體或抗體片段（例如，抗原結合片段）包括經修飾或工程化的抗體，如以下抗體，該抗

體經修飾以引入一個或多個其他反應性胺基酸（除半胱胺酸外）（包括Pcl、吡咯離胺酸、肽標籤（如S6、A1和ybbR標籤）和非天然胺基酸）以替代天然序列的至少一個胺基酸，從而在抗體或抗原結合片段上提供用於與具有互補反應性的藥物部分或連接子-藥物部分軛合的反應位點。例如，可以修飾抗體或抗體片段以摻入Pcl或吡咯離胺酸（W. Ou等人, (2011) PNAS [美國國家科學院院刊] 108 (26), 10437-10442；WO 2014124258）或非天然胺基酸（J.Y. Axup等人, Proc Natl Acad Sci U S A [美國國家科學院院刊], 109 (2012), 第16101-16106頁；審查參見C.C. Liu和P.G. Schultz (2010) Annu Rev Biochem[生物化學年鑒] 79, 413-444；C.H. Kim, 等人, (2013) Curr Opin Chem Biol.[化學生物學研究現狀] 17, 412-419）作為與藥物軛合的位點。類似地，可以將用於酶學軛合方法的肽標籤引入到抗體中（Strop P.等人, Chem Biol. [化學生物學] 2013, 20(2):161-7；Rabuka D., Curr Opin Chem Biol. [化學生物學新見] 2010年12月;14(6):790-6；Rabuka D,等人, Nat Protoc.[自然實驗手冊]2012, 7(6):1052-67）。一個其他實例係使用4'-磷酸泛醯巰基乙胺基轉移酶（PPTase）用於輔酶A類似物的軛合（WO 2013184514）和（Grünewald等人, *(2015)* Bioconjugate Chem. [生物軛合化學] 26 (12), 2554-62）。用於將此類經修飾或工程化的抗體與有效負載或連接子-有效負載組合軛合的方法係本領域已知的。

【0352】 在另一個實施方式中，使抗體的Fc鉸鏈區突變以縮短抗體的生物半衰期。更具體地，將一個或多個胺基酸突變引入Fc-鉸鏈片段的CH2-CH3結構域介面區域中，使得抗體具有相對於天然Fc-鉸鏈結構域SpA結合而言受損的葡萄球菌蛋白質A（SpA）結合。所述方法在Ward等人的美國專利案號6,165,745中進一步詳細描述。

【0353】 在又其他實施方式中，藉由用不同的胺基酸殘基替代至少一個胺基酸殘基來改變Fc區，以改變抗體的效應子功能。例如，可以用不同的胺基酸

殘基置換一個或多個胺基酸，使得抗體對效應配位基具有改變的親和力，但保留親本抗體的抗原結合能力。改變親和力的效應配位基可以是例如Fc受體或補體的C1組分。所述方法在例如Winter等人的美國專利案號5,624,821和5,648,260中得到描述。

【0354】 在另一個實施方式中，選自胺基酸殘基的一個或多個胺基酸可以用不同的胺基酸殘基置換，使得抗體具有改變的C1q結合和/或降低或消除的補體依賴性細胞毒性（CDC）。所述方法在例如Idusogie等人的美國專利案號6,194,551中得到描述。

【0355】 在另一個實施方式中，改變一個或多個胺基酸殘基，從而改變抗體固定補體的能力。例如，Bodmer等人在PCT公開WO 94/29351中描述了這一方法。同種異型胺基酸殘基包括但不限於：IgG1、IgG2、和IgG3亞類的重鏈的恒定區以及κ同種型的輕鏈的恒定區，如Jefferis等人, MAbs. 1:332-338 (2009)所述。

【0356】 含有此類突變的抗體融合蛋白複合物介導降低的或沒有的抗體依賴性細胞毒性（ADCC）或補體依賴性細胞毒性（CDC）。在一些實施方式中，IgG1恒定區的胺基酸殘基L234和L235被取代為A234和A235。在一些實施方式中，IgG1恒定區的胺基酸殘基N267被取代為A267。在一些實施方式中，IgG1恒定區的胺基酸殘基D265和P329被取代為A265和A329。也可以使用其他抗體Fc緘默突變。

【0357】 在另一個實施方式中，改變一個或多個胺基酸殘基，從而改變抗體固定補體的能力。該方法在例如Bodmer等人的PCT公開WO 94/29351中得到描述。在具體實施方式中，本發明的抗體或其抗原結合片段的一個或多個胺基酸被一個或多個異型胺基酸殘基替代。異型胺基酸殘基也包括但不限於IgG1、IgG2和IgG3亞類的重鏈的恒定區以及κ同種型的輕鏈的恒定區，如由Jefferis等人, MAbs. [單株抗體] 1:332-338 (2009)所述的。

【0358】在還另一個實施方式中，修飾抗體的糖基化。例如，可以製備無糖基化的抗體（即，抗體缺乏糖基化）。可以改變糖基化以例如增加抗體對「抗原」的親和力。此類碳水化合物修飾可以藉由例如改變抗體序列內的一個或多個糖基化位點來實現。例如，可以進行一個或多個胺基酸取代，這導致消除一個或多個可變區框架糖基化位點，從而消除該位點的糖基化。這種無糖基化可以增加抗體對於抗原的親和力。這種方法在例如Co等人的美國專利案號5,714,350和6,350,861中得到描述。

【0359】在另一個實施方式中，修飾抗體以增加其生物半衰期。可以採用各種方法。例如，可以引入以下突變中的一種或多種：如在美國專利案號6,277,375中由Ward所述的T252L、T254S、T256F。可替代地，為了增加生物半衰期，可以在CH1或CL區內改變抗體，以含有取自IgG的Fc區的CH2結構域的兩個環的補救受體結合表位，如Presta等人的美國專利案號5,869,046和6,121,022中所述。

3. 抗PMEL17抗體的產生

【0360】可以藉由本領域已知的任何手段產生抗PMEL17抗體及其抗體片段（例如，抗原結合片段），該等手段包括但不限於重組表現、化學合成和酶促消化抗體四聚體，而全長單株抗體可以藉由例如雜交瘤或重組產生獲得。重組表現可以來自本領域已知的任何適當的宿主細胞，例如哺乳動物宿主細胞、細菌宿主細胞、酵母宿主細胞、昆蟲宿主細胞等。

【0361】本揭露進一步提供了編碼本文所述的抗體的多核苷酸，例如，編碼包含如本文所述的互補性決定區的重鏈或輕鏈可變區或區段的多核苷酸。在一些實施方式中，編碼重鏈可變區的多核苷酸與選自由SEQ ID NO: 11、43、65、89、113、133、150、166、185、197、216、228、240、和255組成的組的多核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或100%核酸序列同一性。在一些實施方式中，編碼輕鏈可變區的多核苷酸與選自由SEQ ID NO: 22、26、30、54、76、100、120、144、160、172、191、203、222、234、249、和261組成的組的多核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列同一性。

【0362】 在一些實施方式中，編碼重鏈的多核苷酸與SEQ ID NO: 13、45、67、91、115、135、152、168、187、199、218、230、242、和257的多核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列同一性。在一些實施方式中，編碼輕鏈的多核苷酸與SEQ ID NO: 24、28、32、56、78、102、122、146、162、174、193、205、224、236、251、和263的多核苷酸具有至少85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%核酸序列同一性。

【0363】 本發明的多核苷酸可以僅編碼抗PMEL17抗體的可變區序列。它們還可以編碼抗體的可變區和恒定區。一些多核苷酸序列編碼包含一種所例舉小鼠抗PMEL17抗體的重鏈和輕鏈的可變區的多肽。一些其他多核苷酸編碼分別與一種小鼠抗體的重鏈可變區和輕鏈可變區基本上相同的兩個多肽區段。

【0364】 多核苷酸序列可以藉由從頭固相DNA合成或藉由PCR誘變編碼抗PMEL17抗體或其結合片段的現有序列（例如，如下文實例中所述的序列）來產生。核酸的直接化學合成可以藉由本領域已知的方法完成，如Narang等人, Meth. Enzymol. [酶學方法]68:90, 1979；Brown等人, Meth. Enzymol. [酶學方法]68:109, 1979；Beaucage等人, Tetra.Lett. [四面體快報], 22:1859, 1981；和美國專利案號4,458,066的固體支持方法。藉由PCR向多核苷酸序列引入突變可以如以下文獻中所述進行，例如PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification [PCR技術：DNA擴增的原理和應用], H.A. Erlich (編輯), Freeman Press [弗裡曼出版社], 紐約市, 紐約州, 1992；PCR Protocols: A Guide to Methods

and Applications [PCR方案：方法和應用指南], Innis等人, (編輯), Academic Press [學術出版社], 聖地牙哥, 加利福尼亞州, 1990；Mattila等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究] 19:967, 1991；以及Eckert等人, PCR Methods and Applications [PCR方法和應用] 1:17, 1991。

【0365】 本發明中還提供了用於產生上文描述的抗PMEL17抗體的表現載體和宿主細胞。多種表現載體可以用來表現編碼抗PMEL17抗體鏈或結合片段的多核苷酸。基於病毒的運載體和非病毒表現運載體均可用於在哺乳動物宿主細胞中產生抗體。非病毒運載體和系統包括質體、附加型運載體（典型地具有用於表現蛋白質或RNA的表現盒）以及人類人工染色體（參見例如，Harrington等人, Nat Genet. [自然遺傳學] 15:345, 1997）。例如，可用於哺乳動物（例如人）細胞中表現抗PMEL17多核苷酸和多肽的非病毒載體包括pThioHis A、B和C、pcDNA™3.1/His、pEBVHis A、B和C（英傑公司（Invitrogen），聖地牙哥，加利福尼亞州）、MPSV載體和本領域已知用於表現其他蛋白質的許多其他載體。有用的病毒載體包括基於逆轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、皰疹病毒的載體，基於SV40、乳頭瘤病毒、HBP EB病毒、牛痘病毒載體和塞姆利基森林病毒（Semliki Forest virus）（SFV）的載體。參見Brent等人, 同上；Smith, Annu.Rev. Microbiol. [微生物學年度評論] 49:807, 1995；和Rosenfeld等人, Cell [細胞] 68:143, 1992。

【0366】 表現載體的選擇取決於要表現所述載體的預期宿主細胞。典型地，表現載體含有與編碼抗PMEL17抗體鏈或片段的多核苷酸可操作地連接的啟動子和其他調節序列（例如，增強子）。在一些實施方式中，採用誘導型啟動子以防止插入的序列在誘導條件之外的條件下表現。誘導型啟動子包括例如阿拉伯糖、lacZ、金屬硫蛋白啟動子或熱激啟動子。可以在非誘導條件下、而不在偏向宿主細胞更好耐受其表現產物的編碼序列的群體的情況下擴大經轉化的生

物體的培養。除了啟動子之外，還可能需要或期望其他調節元件以高效表現抗PMEL17抗體鏈或片段。該等元件典型地包括ATG起始密碼子和相鄰的核糖體結合位點或其他序列。此外，藉由包含適合於使用中的細胞系統的增強子，可以提高表現效率（參見例如，Scharf等人, Results Probl. Cell Differ. [細胞分化中的結果和問題] 20:125, 1994；和Bittner等人, Meth. Enzymol. [酶學方法], 153:516, 1987）。例如，SV40增強子或CMV增強子可以用來增加哺乳動物宿主細胞中的表現。

【0367】 表現載體還可以提供分泌訊號序列位置，以與藉由插入的抗PMEL17抗體序列編碼的多肽形成融合蛋白。更常見的是，所插入的抗PMEL17抗體序列在包含在載體中之前與訊號序列連接。用於接收編碼抗PMEL17抗體輕鏈和重鏈可變結構域的序列的載體有時也編碼恒定區或其部分。此類運載體允許將可變區表現為具有恒定區的融合蛋白，從而導致產生完整抗體或其片段。典型地，此類恒定區係人的。

【0368】 用於攜帶並表現抗PMEL17抗體鏈的宿主細胞可以是原核或真核的。大腸桿菌係一種可用於選殖並表現本發明多核苷酸的原核宿主。適合使用的其他微生物宿主包括桿菌（如枯草桿菌）和其他腸桿菌科（如沙門氏菌屬、沙雷氏菌屬）以及各種假單胞菌屬的種。在該等原核宿主中，還可以製備表現載體，其通常含有與宿主細胞相容的表現控制序列（例如，複製的起點）。此外，將存在任何數量的多種熟知的啟動子，如乳糖啟動子系統、色胺酸（trp）啟動子系統、β-內醯胺酶啟動子系統或來自噬菌體λ的啟動子系統。激活子典型地視需要使用操縱基因序列控制表現，並且具有核糖體結合位點序列等，以用於激活和完成轉錄和翻譯。其他微生物如酵母也可用於表現本發明的抗PMEL17多肽。也可以使用與桿狀病毒載體組合的昆蟲細胞。

【0369】在一些較佳的實施方式中，哺乳動物宿主細胞用於表現和產生本發明的抗PMEL17多肽。例如，它們可以是表現內源性免疫球蛋白基因的雜交瘤細胞系（例如，如實例中所述的骨髓瘤雜交瘤殖株）或攜帶外源表現載體的哺乳動物細胞系（例如，下文例舉的SP2/0骨髓瘤細胞）。該等包括任何正常的必死或正常或異常的永生的動物或人細胞。例如，已經開發了許多能夠分泌完整免疫球蛋白的合適宿主細胞系，包括CHO細胞系、各種Cos細胞系、HeLa細胞、骨髓瘤細胞系、轉化的B細胞和雜交瘤。利用哺乳動物組織細胞培養表現多肽一般在例如Winnacker, FROM GENES TO CLONES [從基因到殖株], VCH出版商, 紐約市, 紐約州, 1987中討論。用於哺乳動物宿主細胞的表現載體可包含表現控制序列，如複製起點、啟動子和增強子（參見例如，Queen等人, Immunol. Rev. [免疫學評論] 89:49-68, 1986），和必要的處理資訊位點，如核糖體結合位點、RNA剪接位點、多腺苷酸化位點和轉錄終止子序列。該等表現載體通常含有衍生自哺乳動物基因或衍生自哺乳動物病毒的啟動子。合適的啟動子可以是組成型的、細胞類型特異性的、階段特異性的和/或可調控的或可調節的。可用啟動子包括但不限於金屬硫蛋白啟動子、組成型腺病毒主要晚期啟動子、地塞米松誘導型MMTV啟動子、SV40啟動子、MRP polIII啟動子、組成型MPSV啟動子、四環素誘導型CMV啟動子（如人CMV立即早期啟動子）、組成型CMV啟動子和本領域已知的啟動子-增強子組合。

【0370】用於引入含有目的多核苷酸序列的表現載體的方法根據細胞宿主的類型而變化。例如，氯化鈣轉染通常用於原核細胞，而磷酸鈣處理或電穿孔可以用於其他細胞宿主（通常參見Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual [分子選殖：實驗室手冊], 第4版）。其他方法包括例如電穿孔、磷酸鈣處理、脂質體介導的轉化、注射和顯微注射、衝擊法、病毒體、免疫脂質體、聚陽離子:核酸軛合物、裸DNA、人工病毒粒子、與皰疹病毒結構蛋白VP22

的融合物（Elliot和O'Hare, Cell [細胞] 88:223, 1997）、藥劑增強的DNA攝取和離體轉導。對於重組蛋白的長期高產量產生，通常期望穩定的表現。例如，可以使用含有病毒複製起點或內源性表現元件和選擇性標誌物基因的本發明表現載體來製備穩定表現抗PMEL17抗體鏈或結合片段的細胞系。在引入載體之後，可以使細胞在富集的培養基中生長1-2天，之後將它們轉換至選擇性培養基。選擇性標誌物的目的是賦予選擇抗性，並且它的存在允許在選擇性培養基中成功地表現引入的序列的細胞的生長。可以使用適合於細胞類型的組織培養技術來增殖抗性、穩定轉染的細胞。

治療用途

【0371】 本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）和抗體藥物軛合物可用於多種應用，包括但不限於治療或預防癌症，如實體癌症或血基質惡性腫瘤。在某些實施方式中，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）和抗體藥物軛合物可用於抑制腫瘤生長、誘導分化、減小腫瘤體積、和/或降低腫瘤的致瘤性。使用方法可以是體外、離體或體內方法。

【0372】 在一個方面，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）和抗體藥物軛合物可用於檢測PMEL17在生物樣本中的存在。如本文所用，術語「檢測」涵蓋定量或定性檢測。在某些實施方式中，生物樣本包括細胞或組織。在某些實施方式中，此類組織包含相對於其他組織以較高水平表現PMEL17的正常組織和/或癌性組織。

【0373】 在一個方面，本發明提供了一種檢測PMEL17在生物樣本中的存在的方法。在某些實施方式中，該方法包括使生物樣本與抗PMEL17抗體在允許抗體與抗原結合的條件下接觸，並且檢測是否在抗體與抗原之間形成複合物。

【0374】 在一個方面，本發明提供了一種診斷與PMEL17表現增加相關的障礙的方法。在某些實施方式中，該方法包括使測試細胞與抗PMEL17抗體接

觸；藉由檢測抗PMEL17抗體與PMEL17抗原的結合，（定量或定性地）測定測試細胞上的PMEL17表現水平；並且比較測試細胞中的PMEL17表現水平與對照細胞（例如，與測試細胞相同的組織來源的正常細胞或以與這種正常細胞相當的水平表現PMEL17的細胞）上的PMEL17表現水平，其中與對照細胞相比，測試細胞上PMEL17的更高表現水平指示存在與PMEL17表現增加相關的障礙。在某些實施方式中，測試細胞從疑似患有與PMEL17表現增加相關的障礙的個體獲得。在某些實施方式中，該障礙係細胞增殖性疾病，如癌症或腫瘤。在某些實施方式中，該方法包括測量PMEL17基因在測試細胞中的拷貝數。

【0375】 在某些實施方式中，該診斷或檢測方法（如上文所述的那些）包括檢測抗PMEL17抗體與細胞表面上表現的或膜製備物中的PMEL17的結合，該膜製備物從在其表面上表現PMEL17的細胞獲得。用於檢測抗PMEL17抗體與細胞表面上表現的PMEL17結合的示例性測定係「FACS」測定。

【0376】 某些其他方法可以用來檢測抗PMEL17抗體與PMEL17的結合。此類方法包括但不限於本領域熟知的抗原結合測定，如蛋白質印跡、放射免疫測定、ELISA（酶聯免疫吸附測定）、「夾心」免疫測定、免疫沈澱測定、螢光免疫測定、蛋白A免疫測定和免疫組織化學（IHC）。

【0377】 在某些實施方式中，抗PMEL17抗體係標記的。標記包括但不限於直接檢測到的標記或部分（如螢光、發色、電子緻密、化學發光和放射性標記），以及間接檢測到（例如藉由酶促反應或分子相互作用）的部分，如酶或配位基。

【0378】 在某些實施方式中，抗PMEL17抗體固定在不溶性基質上。固定化能夠將抗PMEL17抗體與在溶液中保持游離的任何PMEL17蛋白分離。藉由使抗PMEL17抗體在測定程序之前不溶，如藉由吸附至水不溶性基質或表面（Bennich等人, 美國專利案號3,720,760）、或藉由共價偶合（例如，使用戊二醛

交聯），或藉由在抗PMEL17抗體與PMEL17蛋白之間形成複合物之後使抗PMEL17抗體不溶（例如，藉由免疫沈澱），常規地完成這一點。

【0379】 可以使用本發明的免疫軛合物替代抗PMEL17抗體或除抗PMEL17抗體外還使用本發明的免疫軛合物，進行診斷或檢測的任一個以上實施方式。

【0380】 在一個實施方式中，本發明提供了一種治療或預防疾病之方法，該方法包括將本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物施用至患者。本發明還提供了本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物治療或預防患者的疾病之用途。在一些實施方式中，本發明提供了本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物，用於治療或預防患者的疾病。在另外的實施方式中，本發明提供了本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物在製造用於治療或預防患者的疾病的藥物中之用途。

【0381】 在某些實施方式中，用本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）和抗體藥物軛合物治療的疾病係癌症。在某些實施方式中，該癌症的特徵在於表現PMEL17的細胞，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）和抗體藥物軛合物結合所述細胞。在某些實施方式中，該癌症的特徵在於相對於健康患者PMEL17表現增加。在一些實施方式中，可以藉由PMEL17 RNA的增加測量PMEL17的表現。在其他實施方式中，該癌症的特徵在於PMEL17的DNA拷貝數增加。測量或測定PMEL17表現水平的其他方法係熟悉該項技術者已知的。在某些實施方式中，該癌症的特徵在於突變，例如，影響GNAQ和/或GNA11基因中的Q209或R183的活化突變。可以治療和/或預防的疾病的實例包括但不限於黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、肝細胞癌、及其轉移性癌。

【0382】本發明提供了用於治療或預防癌症之方法，該方法包括施用治療有效量的本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物。在某些實施方式中，該癌症係實體癌，例如黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、肝細胞癌、或其轉移性癌。在某些實施方式中，該受試者係人。在某些實施方式中，該癌症係抗性癌症和/或復發性癌症。

【0383】在某些實施方式中，本發明提供了抑制腫瘤生長之方法，該方法包括向受試者施用治療有效量的本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物。在某些實施方式中，該腫瘤係實體癌，例如黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、肝細胞癌、或其轉移性癌。在某些實施方式中，該受試者係人。在某些實施方式中，該受試者患有腫瘤或已去除腫瘤。

【0384】在某些實施方式中，該腫瘤表現抗PMEL17抗體結合的PMEL17。在某些實施方式中，該腫瘤過表現人PMEL17。在某些實施方式中，該腫瘤具有增加的PMEL17基因拷貝數。在某些實施方式中，該腫瘤的特徵在於突變，例如，影響GNAQ和/或GNA11基因中的Q209或R183的活化突變。

【0385】本發明還提供了用於選擇患者以用本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物治療之方法，該方法包括施用治療有效量的所述抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物。在本發明的某些方面，該方法包括藉由測量PMEL17的表現選擇患者。在本發明的某些方面，該方法包括藉由鑒定突變，例如影響GNAQ或GNA11基因中的Q209或R183的活化突變來選擇患者。在某些實施方式中，該方法包括測量患者中PMEL17表現水平以及檢測GNAQ和/或GNA11基因。

【0386】為了治療或預防疾病，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物的適當劑量取決於多種因素，如待治療疾病的類型、疾病的嚴重程度和過程、疾病的應答性、既往療法、患者臨床史等。抗體或藥

劑可以一次性或經一系列治療施用，持續幾日至幾個月或直至實現治癒或實現疾病狀態的減輕（例如，腫瘤尺寸減小）。最佳給藥方案可以從測量患者體內的藥物累積量計算出並且將根據單獨抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物的相對效力變化。治療醫師可以基於藥物在體液或組織中的所測停留時間和濃度，估計重複給藥率。

組合療法

【0387】在某些情況下，將本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物與其他治療性處理組合，例如手術和放射療法、治療劑，該治療劑如其他抗癌劑、抗過敏劑、抗噁心劑（或抗嘔劑）、鎮痛藥、細胞保護劑及其組合。

【0388】在一個實施方式中，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物在藥物組合配製物或作為組合療法的給藥方案中與具有抗癌特性的第二化合物組合。藥物組合配製物或給藥方案的第二化合物可以對該組合的抗體或免疫軛合物具有互補活性，使得它們不彼此不利地影響。例如，本發明的抗體、抗體片段（例如，抗原結合片段）或抗體藥物軛合物可以與但不限於化學治療劑、免疫調節劑、酪胺酸激酶抑制劑、GNAQ/GNA11下游訊息傳導途徑抑制劑、IAP抑制劑、Bcl2抑制劑、Mcl1抑制劑和其他GNAQ/GNA11抑制劑組合施用。

【0389】如本文所用，術語「藥物組合」係指在一個劑量單位形式中的固定組合、或用於組合施用的非固定組合或成套藥盒，其中兩種或更多種治療劑可以在同一時間獨立地施用或在時間間隔內分別施用，特別地其中該等時間間隔允許組合配偶體顯示合作性例如協同效應。

【0390】術語「組合療法」係指施用兩種或更多種治療劑以治療或預防本揭露中描述的治療性病症或障礙。這種施用涵蓋以基本上同時的方式共同施用

該等治療劑，如以具有固定比例的活性成分的單個膠囊施用。可替代地，這種施用涵蓋在多個容器中或在每種活性成分的獨立容器（例如，膠囊、粉末和液體）中共同施用。可以將粉末和/或液體在施用之前重構或稀釋到所期望的劑量。此外，這種施用也涵蓋在大致相同的時間或在不同的時間以依序方式使用每種類型的治療劑。在任何一種情況下，治療方案將在治療或預防本文所述的病症或障礙方面提供藥物組合的有益作用。

【0391】組合療法可以提供「協同」並且證明係「協同的」，即，當活性成分一起使用時所實現的效應大於由分別使用該等化合物所產生的效應的總和。當將活性成分為下述情形時可以獲得協同效應：(1) 共同配製並以組合的單位劑量配製物的形式同時施用或遞送；(2) 以單獨配製物的形式交替或平行遞送；或 (3) 藉由一些其他方案進行。當以交替療法遞送時，可以在依序（例如藉由在單獨注射器中不同的注射）施用或遞送化合物時獲得協同效應。通常，在交替療法期間，將有效劑量的每種活性成分依序地即順次地施用，而在組合療法中，將有效劑量的兩種或更多種活性成分一起施用。

【0392】考慮用於組合療法中的一般化學治療劑包括阿那曲唑（Arimidex®）、比卡魯胺（Casodex®）、硫酸博萊黴素（Blenoxane®）、白消安（Myleran®）、白消安注射液（Busulfex®）、卡培他濱（Xeloda®）、N4-戊氧羰基-5-去氧-5-氟胞苷、卡鉑（Paraplatin®）、卡莫司汀（BiCNU®）、苯丁酸氮芥（Leukeran®）、順鉑（Platinol®）、克拉屈濱（Leustatin®）、環磷醯胺（Cytoxan®或Neosar®）、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷（Cytosar-U®）、阿糖胞苷脂質體注射液（DepoCyt®）、達卡巴啉（DTIC-Dome®）、更生黴素（放線菌素D、Cosmegan）、鹽酸柔紅黴素（Cerubidine®）、檸檬酸柔紅黴素脂質體注射液（DaunoXome®）、地塞米松、多西他賽（Taxotere®）、鹽酸阿黴素（Adriamycin®、Rubex®）、依託泊苷（Vepesid®）、磷酸氟達拉濱（Fludara®）、5-氟尿嘧啶（Adrucil®、

Efudex®）、氟他胺（Eulexin®）、替紮他濱（tezacitibine）、吉西他濱（雙氟去氧胞苷）、羥基脲（Hydrea®）、伊達比星（Idamycin®）、異環磷醯胺（IFEX®）、伊立替康（Camptosar®）、L-天冬醯胺酶（ELSPAR®）、亞葉酸鈣、美法侖（Alkeran®）、6-巰嘌呤（Purinethol®）、胺甲喋呤（Folex®）、米托蒽醌（Novantrone®）、mylotarg、紫杉醇（Taxol®）、費尼克斯（phoenix）（釔90/MX-DTPA）、噴司他丁（pentostatin）、聚苯丙生（polifeprosan）20與卡莫司汀的植入物（Gliadel®）、枸櫞酸他莫西芬（Nolvadex®）、替尼泊苷（Vumon®）、6-硫代鳥嘌呤、噻替派、替拉紮明（Tirazone®）、注射用鹽酸托泊替康（Hycamptin®）、長春花鹼（Velban®）、長春新鹼（Oncovin®）和長春瑞濱（Navelbine®）、以及培美曲塞（pemetrexed）。

【0393】在一個方面，本發明提供了一種藉由向有需要的受試者施用與一種或多種MDM2抑制劑、PKC抑制劑、PRC2抑制劑、MAPK抑制劑、GPCR抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑（包括但不限於BTK抑制劑、EGFR抑制劑、Her2抑制劑、Her3抑制劑、IGFR抑制劑和Met抑制劑）組合的本發明抗體藥物軛合物來治療或預防癌症的方法。

【0394】例如，MDM2抑制劑包括但不限於RG7112（RO5045337）；RG7388（RO5503781，伊達努林（Idasanutlin））；MI-77301（SAR405838）；MK-8242（SCH-900242）；AMG232；CGM097；DS3032b；HDM201；和ALRN-6924。

【0395】例如，PKC激酶抑制劑包括但不限於Balanol；利魯唑（Riluzole）；星形孢菌素；恩紮滔林（Enzastaurin）；δV1-1（KAI-9803或迪卡舍替）；εV1-2（KAI-1678）；阿普卡森（Aprinocarsen）；米哚妥林（PKC412）；UCN-01（7-羥基-星形孢菌素）；粗糠柴苦素（Rottlerin）（5, 7, 二羥基-2,2-二甲基-6-(2,4,6-三羥基-3-甲基-5-乙醯苄基)-8-肉桂醯-1,2-色烯）；和蘚苔抑制素1。

【0396】 例如，PRC2抑制劑包括但不限於EI1；EPZ011989；EPZ005687；四甲基哌啶基苯甲醯胺；UNC1999；和GSK126。

【0397】 例如，MAPK抑制劑包括但不限於維拉非尼（Zelboraf）；達拉非尼（Tafinlar）；恩拉非尼（Braftovi）；曲美替尼（Mekinist）；卡比替尼（Cotellic）；貝美替尼（Mektovi）；和烏利替尼。

【0398】 例如，酪胺酸激酶抑制劑包括但不限於依魯替尼（Ibrutinib）（PCI-32765）；鹽酸厄洛替尼（Erlotinib）（Tarceva®）；利尼法尼（Linifanib）（N-[4-(3-胺基-1H-吲唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲，也稱為ABT 869，可購自基因泰克公司（Genentech））；蘋果酸舒尼替尼（Sutent®）；柏舒替尼（Bosutinib）（4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌啉-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈，也稱為SKI-606，並且描述於美國專利案號6,780,996中）；達沙替尼（Sprycel®）；帕唑帕尼（Votrient®）；索拉非尼（Nexavar®）；凡德他尼（ZD6474）；和伊馬替尼或甲磺酸伊馬替尼（Gilvec®和Gleevec®）。

【0399】 表皮生長因子受體（EGFR）抑制劑包括但不限於鹽酸埃羅替尼（erlotinib）（Tarceva®）、吉非替尼（Iressa®）；N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[[(3"S")-四氫-3-呋喃基]氧基]-6-喹唑啉基]-4(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺，Tovok®)；凡德他尼（Vandetanib）（Caprelsa®）；拉帕替尼（Tykerb®）；(3R,4R)-4-胺基-1-((4-((3-甲氧基苯基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-5-基)甲基)哌啶-3-醇（BMS690514）；二鹽酸卡奈替尼（CI-1033）；6-[4-[(4-乙基-1-哌啡基)甲基]苯基]-N-[(1R)-1-苯基乙基]- 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺（AEE788，CAS 497839-62-0）；木利替尼（Mubritinib）（TAK165）；培立替尼（EKB569）；阿法替尼（BIBW2992）；來那替尼（Neratinib）（HKI-272）；N-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吲唑-5-基]胺基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-6-基]-胺基甲酸，(3S)-3-味啉基甲酯（BMS599626）；N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基

-7-[[(3aα,5β,6aα)-八氫-2-甲基環戊二烯并[c]吡咯-5-基]甲氧基]-4-喹唑啉胺（XL647，CAS 781613-23-8）；和4-[4-[[(1R)-1-苯乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚（PKI166，CAS 187724-61-4）。

【0400】 EGFR抗體包括但不限於西妥昔單抗（Erbitux®）；帕尼單抗（Vectibix®）；馬妥珠單抗（EMD-72000）；尼妥珠單抗（hR3）；紮妥木單抗（Zalutumumab）；TheraCIM h-R3；MDX0447（CAS 339151-96-1）；和ch806（mAb-806，CAS 946414-09-1）。

【0401】 人表皮生長因子受體2（Her2受體）（也稱為Neu、ErbB-2、CD340或p185）抑制劑包括但不限於曲妥珠單抗（Herceptin®）；帕妥珠單抗（Omnitarg®）；恩美曲妥珠單抗（trastuzumab emtansine）（Kadcyla®）；來那替尼（HKI-272，(2E)-N-[4-[[3-氯-4-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基]胺基]-3-氰基-7-乙氧喹啉-6-基]-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺，並且描述於PCT公開案號WO 05/028443）；拉帕替尼或二甲苯磺酸拉帕替尼（Tykerb®）；(3R,4R)-4-胺基-1-((4-((3-甲氧基苯基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-5-基)甲基)哌啶-3-醇（BMS690514）；(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[[(3S)-四氫-3-呋喃基]氧基]-6-喹唑啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺（BIBW-2992，CAS 850140-72-6）；N-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吲唑-5-基]胺基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-6-基]-胺基甲酸、(3S)-3-味啉基甲酯（BMS 599626，CAS 714971-09-2）；二鹽酸卡奈替尼（PD183805或CI-1033）；和N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[[(3aα,5β,6aα)-八氫-2-甲基環戊[c]吡咯-5-基]甲氧基]- 4-喹唑啉胺（XL647，CAS 781613-23-8）。

【0402】 Her3抑制劑包括但不限於LJM716、MM-121、AMG-888、RG7116、REGN-1400、AV-203、MP-RM-1、MM-111和MEHD-7945A。

【0403】 MET抑制劑包括但不限於卡博替尼（Cabozantinib）（XL184，CAS 849217-68-1）；氟列替布（Foretinib）（GSK1363089，以前稱為XL880，CAS 849217-64-7）；替萬替尼（Tivantinib）（ARQ197，CAS 1000873-98-2）；1-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-(5-(7-甲氧基喹啉-4-基氧基)吡啶-2-基)-5-甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-甲醯胺（AMG 458）；克唑替尼（Xalkori®，PF-02341066）；(3Z)-5-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基磺醯基)-3-({3,5-二甲基-4-[(4-甲基哌啉-1-基)羰基]-1H-吡咯-2-基}亞甲基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮（SU11271）；(3Z)-N-(3-氯苯基)-3-({3,5-二甲基-4-[(4-甲基哌啉-1-基)羰基]-1H-吡咯-2-基}亞甲基)-N-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-磺醯胺（SU11274）；(3Z)-N-(3-氯苯基)-3-{[3,5-二甲基-4-(3-味啉-4-基丙基)-1H-吡咯-2-基]亞甲基}-N-甲基-2-側氧基吲哚啉-5-磺醯胺（SU11606）；6-[二氟[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-三唑并[4,3-b]嗒啉-3-基]甲基]-喹啉（JNJ38877605，CAS 943540-75-8）；2-[4-[1-(喹啉-6-基甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啉-6-基]-1H-吡唑-1-基]乙醇（PF04217903，CAS 956905-27-4）；N-((2R)-1,4-二噁烷-2-基甲基)-N-甲基-N'-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-側氧基-5H-苯并[4,5]環庚并[1,2-b]吡啶-7-基]磺醯胺（MK2461，CAS 917879-39-1）；6-[[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-三唑并[4,3-b]嗒啉-3-基]硫代]-喹啉（SGX523，CAS 1022150-57-7）；和 (3Z)-5-[[(2,6-二氯苯基)甲基]磺醯基]-3-[[3,5-二甲基-4-[[(2R)-2-(1-吡咯啶基甲基)-1-吡咯啶基]羰基]-1H-吡咯-2-基]亞甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮（PHA665752，CAS 477575-56-7）。

【0404】 IGF1R抑制劑包括但不限於BMS-754807、XL-228、OSI-906、GSK0904529A、A-928605、AXL1717、KW-2450、MK0646、AMG479、IMCA12、MEDI-573和BI836845。關於綜述，參見例如，Yee, JNCI [國家癌症研究所雜誌], 104；975 (2012)。

【0405】 在另一方面，本發明提供了一種藉由向有需要的受試者施用與一種或多種GNAQ/GNA11下游訊息傳導途徑抑制劑組合的本發明抗體藥物軛合物來治療或預防癌症的方法，該一種或多種GNAQ/GNA11下游訊息傳導途徑抑制劑包括但不限於β-抑制蛋白抑制劑、GRK抑制劑、MAPK抑制劑、PI3K抑制劑、JAK抑制劑等。

【0406】 例如，磷酸肌醇3-激酶（PI3K）抑制劑包括但不限於艾拉利司（Idelalisib）（Zydelig，GS-1101，Cal-101）、4-[2-(1H-吲哚-4-基)-6-[[4-(甲磺醯基)哌啡-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]味啉（也稱為GDC 0941並且描述於PCT公開案號WO 09/036082和WO 09/055730）；2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈（也稱為BEZ 235或NVP-BEZ 235，並且描述於PCT公開案號WO 06/122806）；4-(三氟甲基)-5-(2,6-二味啉代嘧啶-4-基)吡啶-2-胺（也稱為BKM120或NVP-BKM120，並且描述於PCT公開案號WO 2007/084786）；托紮舍替（Tozasertib）（VX680或MK-0457，CAS 639089-54-6）；(5Z)-5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亞甲基]-2,4-四氫噻唑二酮（GSK1059615，CAS 958852-01-2）；(1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(乙醯氧基)-1-[(二-2-丙烯基胺基)亞甲基]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-八氫-11-羥基-4-(甲氧基甲基)-4a,6a-二甲基-環戊二烯并[5,6]萘并[1,2-c]哌喃-2,7,10(1H)-三酮（PX866，CAS 502632-66-8）；和8-苯基-2-(味啉-4-基)-色烯-4-酮（LY294002，CAS 154447-36-6）。

【0407】 在又另一個方面，本發明提供了一種藉由向有需要的受試者施用與一種或多種促凋亡劑組合的本發明抗體藥物軛合物來治療或預防癌症的方法，該一種或多種促凋亡劑包括但不限於IAP抑制劑、Bcl2抑制劑、MCl1抑制劑、Trail劑、Chk抑制劑。

【0408】 例如，IAP抑制劑包括但不限於LCL161、GDC-0917、AEG-35156、AT406、和TL32711。IAP抑制劑的其他實例包括但不限於WO 04/005284、WO

04/007529、WO 05/097791、WO 05/069894、WO 05/069888、WO 05/094818、US 2006/0014700、US 2006/0025347、WO 06/069063、WO 06/010118、WO 06/017295、和WO 08/134679（所有該等文獻都藉由引用併入本文）中揭露的那些。

【0409】 BCL-2抑制劑包括但不限於維奈妥拉（Venetoclax）（也稱為GDC-0199、ABT-199、RG7601）；4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己烯-1-基]甲基]-1-哌啡基]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-味啉基)-1-[(苯基硫)甲基]丙基]胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基]磺醯基]苯甲醯胺（也稱為ABT-263並且描述於PCT公開案號WO 09/155386）；四制癌素（Tetrocarcin）A；抗黴素；棉酚（(-)BL-193）；奧巴妥拉（Obatoclax）；乙基-2-胺基-6-環戊基-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧乙基)-4H色酮-3-甲酸酯（HA14-1）；奧利默森（Oblimersen）（G3139，Genasense®）；Bak BH3肽；(-)-棉酚乙酸（AT-101）；4-[4-[(4'-氯[1,1'-二苯基]-2-基)甲基]-1-哌啡基]-**N**-[[4-[[(1**R**)-3-(二甲基胺基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基]胺基]-3-硝基苯基]磺醯基]-苯甲醯胺（ABT-737，CAS 852808-04-9）；和那維托克萊克斯（Navitoclax）（ABT-263，CAS 923564-51-6）。

【0410】 促凋亡受體激動劑（PARA）包括DR4（TRAILR1）和DR5（TRAILR2），包括但不限於度拉納明（Dulanermin）（AMG-951，RhApo2L/TRAIL）；瑪帕妥木單抗（Mapatumumab）（HRS-ETR1，CAS 658052-09-6）；來沙木單抗（Lexatumumab）（HGS-ETR2，CAS 845816-02-6）；Apomab（Apomab®）；西他土珠（Conatumumab）（AMG655，CAS 896731-82-1）；和替加珠單抗（Tigatuzumab）（CS1008，CAS 946415-34-5，可購自第一三共株式會社（Daiichi Sankyo））。

【0411】 檢查點激酶（CHK）抑制劑包括但不限於7-羥基星形孢菌素（taurosporine）（UCN-01）；6-溴-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(3*R*)-3-哌啶基-吡

唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-胺（SCH900776，CAS 891494-63-6）；5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-羧酸 N-[(S)-哌啶-3-基]醯胺（AZD7762，CAS 860352-01-8）；4-[((3S)-1-氮雜二環[2.2.2]辛-3-基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮（CHIR 124，CAS 405168-58-3）；7-胺基更生黴素（7-AAD）、Isogranulatimide、debromohymenialdisine；N-[5-溴-4-甲基-2-[(2S)-2-味啉基甲氧基]-苯基]-N'-(5-甲基-2-吡啉基)脲（LY2603618，CAS 911222-45-2）；蘿蔔硫素（CAS 4478-93-7、4-甲基亞磺醯基丁基異硫氰酸鹽）；9,10,11,12-四氫- 9,12-環氧-1H-二吲哚[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮芳辛-1,3(2H)-二酮（SB-218078，CAS 135897-06-2）；和TAT-S216A（YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL（SEQ ID NO: 629））、和CBP501（(d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqrr）。

【0412】在另一個實施方式中，本發明提供了一種藉由向有需要的受試者施用與一種或多種免疫調節劑（例如共刺激分子的激活劑或免疫檢查點分子的抑制劑中一者或多者）組合的本發明抗體藥物軛合物來治療或預防癌症的方法。

【0413】在某些實施方式中，該免疫調節劑係共刺激分子的激活劑。在一個實施方式中，該共刺激分子的激動劑選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1（CD11a/CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、STING或CD83配位基的激動劑（例如，激動性抗體或其抗原結合片段、或可溶性融合物）。

【0414】在某些實施方式中，該免疫調節劑係免疫檢查點分子的抑制劑。在一個實施方式中，該免疫調節劑係PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFRβ的抑制劑。在一個實施方式中，該免疫檢查點分子的抑制劑抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3或CTLA4、或其任何組合。術語「抑制」或「抑制劑」包括給定分子（例如免

疫檢查點抑制劑）的某些參數（例如活性）的降低。例如，該術語包括至少5%、10%、20%、30%、40%、50%或更多的活性（例如PD-1或PD-L1活性）的抑制。因此，抑制不必是100%。

【0415】 抑制性分子的抑制可以在DNA、RNA或蛋白水平進行。在一些實施方式中，抑制性核酸（例如，dsRNA、siRNA或shRNA）可以用於對抑制性分子的表現進行抑制。在其他實施方式中，該抑制訊號的抑制劑係多肽，例如，可溶性配位基（例如，PD-1-Ig或CTLA-4 Ig）或與抑制性分子結合的抗體或其抗原結合片段；例如，與PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFR β、或其組合結合的抗體或其片段（在本文中也稱為「抗體分子」）。

【0416】 在一個實施方式中，該抗體分子係完全抗體或其片段（例如Fab、$F(ab')_2$、Fv、或單鏈Fv片段（scFv））。在又其他實施方式中，該抗體分子具有重鏈恒定區（Fc），該重鏈恒定區（Fc）選自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD、和IgE的重鏈恒定區；具體地，選自例如IgG1、IgG2、IgG3、和IgG4的重鏈恒定區，更具體地，選自IgG1或IgG4（例如人IgG1或IgG4）的重鏈恒定區。在一個實施方式中，該重鏈恒定區係人IgG1或人IgG4。在一個實施方式中，改變（例如突變）恒定區以修飾抗體分子的特性（例如，以增加或減少以下中的一種或多種： Fc受體結合、抗體糖基化、半胱胺酸殘基數、效應細胞功能或補體功能）。

【0417】 在某些實施方式中，該抗體分子處於雙特異性或多特異性抗體分子的形式。在一個實施方式中，該雙特異性抗體分子具有針對PD-1或PD-L1的第一結合特異性，和第二結合特異性，例如針對TIM-3、LAG-3、或PD-L2的第二結合特異性。在一個實施方式中，該雙特異性抗體分子與PD-1或PD-L1和TIM-3結合。在另一個實施方式中，該雙特異性抗體分子與PD-1或PD-L1和LAG-3結

合。在另一個實施方式中，該雙特異性抗體分子與PD-1和PD-L1結合。在又另一個實施方式中，該雙特異性抗體分子與PD-1和PD-L2結合。在另一個實施方式中，該雙特異性抗體分子與TIM-3和LAG-3結合。可以在多特異性抗體分子（例如，三特異性抗體）中產生前述分子的任何組合，該三特異性抗體包含針對PD-1或PD-1的第一結合特異性和針對以下兩者或更多者的第二結合特異性和第三結合特異性：TIM-3、LAG-3或PD-L2。

【0418】在某些實施方式中，該免疫調節劑係PD-1（例如，人PD-1）的抑制劑。在另一個實施方式中，該免疫調節劑係PD-L1（例如，人PD-L1）的抑制劑。在一個實施方式中，PD-1或PD-L1的抑制劑係PD-1或PD-L1的抗體分子。PD-1或PD-L1抑制劑可以單獨施用、或與其他免疫調節劑組合施用，例如與LAG-3、TIM-3或CTLA4的抑制劑組合施用。在示例性實施方式中，將PD-1或PD-L1的抑制劑（例如，抗PD-1或PD-L1抗體分子）與LAG-3抑制劑（例如，抗LAG-3抗體分子）組合施用。在另一個實施方式中，將PD-1或PD-L1的抑制劑（例如，抗PD-1或PD-L1抗體分子）與TIM-3抑制劑（例如，抗TIM-3抗體分子）組合施用。在又其他實施方式中，將PD-1或PD-L1的抑制劑（例如，抗PD-1抗體分子）與LAG-3抑制劑（例如，抗LAG-3抗體分子）和TIM-3抑制劑（例如，抗TIM-3抗體分子）組合施用。免疫調節劑與PD-1抑制劑（例如，PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFR中一者或多者）的其他組合還處於本發明範圍內。本領域已知的或本文揭露的任何抗體分子均可用於上述檢查點分子抑制劑的組合中。

【0419】在一個實施方式中，該PD-1抑制劑係選自納武單抗（Nivolumab）、派姆單抗（Pembrolizumab）或匹地利珠單抗（Pidilizumab）的抗PD-1抗體。在一些實施方式中，該抗PD-1抗體係納武單抗。納武單抗的替代性名稱包括MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558。在一些實施

方式中，該抗PD-1抗體係納武單抗（CAS登記號：946414-94-4）。納武單抗係特異性阻斷PD1的完全人IgG4單株抗體。納武單抗（殖株5C4）和特異性結合PD1的其他人單株抗體揭露於美國專利案號8,008,449和PCT公開案號WO2006/121168中。

【0420】 在其他實施方式中，該抗PD-1抗體係帕姆單抗。帕姆單抗（pembrolizumab）（商品名KEYTRUDA，以前稱為Lambrolizumab，也稱為Merck 3745、MK-3475或SCH-900475）係與PD1結合的人源化IgG4單株抗體。派姆單抗例如揭露於Hamid, O.等人(2013) *New England Journal of Medicine* [新英格蘭醫學雜誌] 369 (2): 134–44 、PCT公開案號WO 2009/114335和美國專利案號8,354,509中。

【0421】 在一些實施方式中，該抗PD-1抗體係匹地利珠單抗。匹地利珠單抗（CT-011；治療科技公司（Cure Tech））係與PD1結合的人源化IgG1k單株抗體。匹地利珠單抗和其他人源化抗PD-1單株抗體揭露於PCT公開案號WO 2009/101611中。其他抗PD1抗體揭露於美國專利案號8,609,089、美國公開案號2010028330、和/或美國公開案號20120114649中。其他抗PD1抗體包括AMP 514（安普利公司（Amplimmune））。

【0422】 在一些實施方式中，該PD-1抑制劑係PDR001，也稱為斯巴達利珠單抗（spartalizumab），或WO 2015/112900中揭露的任何其他抗PD-1抗體。

【0423】 在一些實施方式中，該PD-1抑制劑係免疫粘附素（例如包含融合到恒定區（例如免疫球蛋白序列的Fc區）的PD-Ll或PD-L2的細胞外或PD-1結合部分的免疫粘附素）。在一些實施方式中，該PD-1抑制劑係AMP-224。

【0424】 在一些實施方式中，該PD-Ll抑制劑係抗PD-Ll抗體。在一些實施方式中，該抗PD-Ll抑制劑選自例如WO 2013/0179174中揭露的，並且具有本文揭露的序列（或與其基本上相同或相似的序列，例如與指定序列至少85%、90%、

95%相同或更高程度相同的序列）的YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736或MDX-1105MSB-0010718C（也稱為A09-246-2）。

【0425】在一個實施方式中，該PD-L1抑制劑係MDX-1105。MDX-1105，也稱為BMS-936559，係PCT公開案號WO 2007/005874中描述的抗PD-Ll抗體。

【0426】在一個實施方式中，該PD-L1抑制劑係YW243.55.S70。YW243.55.S70抗體係PCT公開案號WO 2010/077634中描述的抗PD-Ll（重鏈可變區序列和輕鏈可變區序列分別示於SEQ ID No. 20和21中）。

【0427】在一個實施方式中，該PD-L1抑制劑係MDPL3280A（基因泰克公司/羅氏公司（Genentech/Roche））。MDPL3280A係與PD-L1結合的人Fc優化的IgG1單株抗體。MDPL3280A和針對PD-L1的其他人單株抗體揭露於美國專利案號：7,943,743和美國公開案號：20120039906.

【0428】在其他實施方式中，該PD-L2抑制劑係AMP-224。AMP-224係PD-L2 Fc融合可溶性受體，其阻斷PD1和B7-H1之間的相互作用（B7-DCIg；安普利公司；例如，揭露於PCT公開案號WO 2010/027827和WO 2011/066342中）。

【0429】在一個實施方式中，該LAG-3抑制劑係抗LAG-3抗體分子。在一個實施方式中，該LAG-3抑制劑係BMS-986016。在一個實施方式中，該LAG-3抑制劑係揭露於WO2015/138920中的LAG525或任何抗LAG3抗體。

【0430】在一個實施方式中，該TIM-3抑制劑係抗TIM3抗體分子。在一個實施方式中，該TIM-3抑制劑係揭露於WO2015/117002中的MBG453或任何抗TIM3抗體。

藥物組成物

【0431】為了製備包含免疫軛合物的藥物組成物或無菌組成物，將本發明的免疫軛合物與藥學上可接受的載劑或賦形劑混合。該組成物可以另外含有一

種或多種適合於治療或預防表現PMEL17的癌症（包括但不限於皮下黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、肝細胞癌及其轉移性癌）的其他治療劑。

【0432】 治療劑和診斷劑的配製物可以藉由與生理學上可接受的載劑、賦形劑、或穩定劑以例如凍乾粉末、漿液、水性溶液、洗劑或懸浮液的形式混合來製備（參見例如，Hardman等人, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics [Goodman和Gilman的治療的藥理學基礎], McGraw-Hill [麥格勞-希爾集團], 紐約市, 紐約州, 2001；Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥物科學與實踐], Lippincott, Williams, and Wilkins [利平科特•威廉斯和威爾金斯出版公司], 紐約市, 紐約州, 2000；Avis等人 (編輯), Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications [藥物劑型：腸胃外藥物], Marcel Dekker [馬塞爾 德克爾公司], 紐約, 1993；Lieberman等人 (編輯), Pharmaceutical Dosage Forms: tablets [藥物劑型：片劑], Marcel Dekker [馬塞爾 德克爾公司], 紐約, 1990；Lieberman等人 (編輯) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems [藥物劑型：分散系統], Marcel Dekker [馬塞爾 德克爾公司], 紐約, 1990 ;Weiner和Kotkoskie, Excipient Toxicity and Safety [賦形劑毒性和安全性], Marcel Dekker, Inc.[馬塞爾 德克爾公司], 紐約市, 紐約州, 2000）。

【0433】 為治療劑選擇施用方案取決於若干種因素，包括實體的血清或組織周轉速率、症狀水平、實體的免疫原性和生物基質中的靶細胞可及性。在某些實施方式中，施用方案使遞送至患者的治療劑的量最大化，與可接受水平的副作用一致。因此，遞送的生物製品的量部分地取決於具體實體和正在治療的病症的嚴重程度。選擇適當劑量的抗體、細胞介素和小分子的指南係可獲得的（參見例如，Wawrzynczak, Antibody Therapy [抗體療法], Bios Scientific Pub. Ltd [Bios科學出版社有限公司], Oxfordshire [牛津郡], 英國, 1996；Kresina (編輯), Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis [單株抗體、細胞介素和關節炎],

Marcel Dekker [馬塞爾 德克爾公司], 紐約市, 紐約州, 1991；Bach (編輯), Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases [自免疫疾病中的單株抗體和肽療法], Marcel Dekker [馬塞爾 德克爾公司], 紐約市, 紐約州, 1993；Baert等人, New Engl. J. Med. [新英格蘭醫學雜誌] 348:601-608, 2003；Milgrom等人, New Engl. J. Med. [新英格蘭醫學雜誌] 341:1966-1973, 1999；Slamon等人, New Engl. J. Med. [新英格蘭醫學雜誌] 344:783-792, 2001；Beniaminovitz等人, New Engl. J. Med. [新英格蘭醫學雜誌] 342:613-619, 2000；Ghosh等人, New Engl. J. Med. [新英格蘭醫學雜誌] 348:24-32, 2003；Lipsky等人, New Engl. J. Med. [新英格蘭醫學雜誌] 343:1594-1602, 2000）。

【0434】 由臨床醫生，例如，使用本領域已知或疑似影響治療或預防或預計影響治療或預防的參數或因素確定適當的劑量。通常，劑量始於或多或少小於最佳劑量的量並此後將它以小增量增加，直至相對於任何不利副作用，實現所期望的或最佳的效果。重要的診斷量值包括症狀（例如炎症）的那些量值或產生的炎性細胞介素的水平。

【0435】 可以改變本發明藥物組成物中活性成分的實際劑量水平，以便獲得一定量的活性成分，該活性成分的量有效地實現對於特定的患者、組成物和施用方式的所期望的治療應答，而對患者沒有毒性。所選的劑量水平取決於多種藥物動力學 因素，包括所用的本發明特定組成物或其酯、鹽或醯胺的活性、施用途徑、施用時間、正在使用的特定化合物的排泄速率、治療的持續時間、與所用特定組成物組合使用的其他藥物、化合物和/或材料、正在治療的患者的年齡、性別、體重、狀況、總體健康和既往病史、以及醫學領域中已知的類似因素。

【0436】 包含本發明的抗體或其片段的組成物可藉由連續輸注提供，或藉由例如一天、一周、或每週1-7次、每一週一次、每三週一次、每四周一次、每

五週一次、每六週一次、每七週一次、或每八週一次的間隔劑量提供。可藉由靜脈內、皮下、局部、口服、鼻、直腸、肌內、腦內或藉由吸入來提供劑量。特定劑量方案係一個關於避免明顯不希望的副作用的最大劑量或給藥頻率的方案。

【0437】 對於本發明的免疫軛合物，施用至患者的劑量可以是0.0001 mg/kg至100 mg/kg患者體重。該劑量可以在0.0001 mg/kg患者體重與30 mg/kg患者體重之間、在0.0001 mg/kg患者體重與20 mg/kg患者體重之間、在0.0001 mg/kg患者體重與10 mg/kg患者體重之間、在0.0001 mg/kg患者體重與5 mg/kg患者體重之間、在0.0001患者體重與2 mg/kg患者體重之間、在0.0001患者體重與1 mg/kg患者體重之間、在0.0001 mg/kg患者體重與0.75 mg/kg患者體重之間、在0.0001 mg/kg患者體重與0.5 mg/kg患者體重之間、在0.0001 mg/kg患者體重至0.25 mg/kg患者體重之間、在0.0001 mg/kg患者體重至0.15 mg/kg患者體重之間、在0.0001 mg/kg患者體重至0.10 mg/kg患者體重之間、在0.001 mg/kg患者體重至0.5 mg/kg患者體重之間、在0.01 mg/kg患者體重至0.25 mg/kg或0.01 mg/kg患者體重至0.10 mg/kg患者體重之間。可以使用以千克（kg）計的患者體重乘以按mg/kg計的待施用的劑量，計算本發明的抗體或其片段的劑量。

【0438】 可以重複本發明的免疫軛合物的劑量並且各次施用可以相隔少於1天、至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2個月、75天、3個月、4個月、5個月、或至少6個月。在一些實施方式中，本發明的免疫軛合物可以每週給予兩次、每週給予一次、每兩周給予一次、每三周給予一次、每四周給予一次或較小頻率地給予。在具體實施方式中，本發明的免疫軛合物的劑量每2周重複一次。

【0439】 特定患者的有效量可以根據如以下的因素改變：所治療的病症、患者的總體健康狀況、施用的方法、途徑和劑量和副作用的嚴重程度（參見例

如，Maynard等人, A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice [用於良好臨床實踐的SOP指南], Interpharm Press [國際藥物出版社], Boca Raton, Fla. [佛羅里達州波卡拉頓], 1996；Dent, Good Laboratory and Good Clinical Practice [良好實驗和良好臨床實踐], Urch Publ. [厄奇出版社], 倫敦, 英國, 2001）。

【0440】施用途徑可以是藉由例如局部或皮膚應用、藉由皮下、靜脈內、腹膜內、腦內、肌內、眼內、動脈內、腦脊內、病灶內施用進行的注射或輸注、或藉由持續釋放系統或植入物（參見例如，Sidman等人, Biopolymers [生物聚合物] 22:547-556, 1983；Langer等人, J. Biomed. Mater. Res. [生物醫學材料研究雜誌] 15:167-277, 1981；Langer, Chem. Tech. [化學技術] 12:98-105, 1982；Epstein等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 82:3688-3692, 1985；Hwang等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 77:4030-4034, 1980；美國專利案號6,350,466和6,316,024）。必要時，組成物也可以包含增溶劑或用於減輕注射部位疼痛的局部麻醉藥如利多卡因，或二者。此外，也可以採用肺部施用，例如藉由使用吸入器或霧化器以及含有霧化劑的配製物。參見例如，美國專利案號6,019,968、5,985,320、5,985,309、5,934,272、5,874,064、5,855,913、5,290,540和4,880,078；以及PCT公開案號WO 92/19244、WO 97/32572、WO 97/44013、WO 98/31346和WO 99/66903，將該等專利中的每一個藉由引用以其全文併入本文。

【0441】本發明的組成物還可以經由一種或多種施用途徑、使用在本領域中已知的各種方法中的一種或多種來施用。如熟悉該項技術者將理解的，施用途經和/或模式將根據所希望的結果而變化。所選擇的用於本發明的免疫軛合物的施用途徑包括靜脈內、肌內、皮內、腹膜內、皮下、脊柱或其他腸胃外施用途徑，例如藉由注射或輸注。腸胃外施用可以代表除了腸道和局部施用以外的施用方式，通常藉由注射，並且包括但不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、

囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、硬腦膜外以及胸骨內注射和輸注。可替代地，本發明的組成物可以經由非腸胃外途徑，如局部、表皮或黏膜施用途徑施用，例如鼻內、口服、陰道、直腸、舌下或局部施用。在一個實施方式中，藉由輸注施用本發明的免疫軛合物。在另一個實施方式中，皮下施用本發明的免疫軛合物。

【0442】 如果本發明的免疫軛合物在控制釋放或持續釋放系統中施用，則可以使用泵來實現控制釋放或持續釋放（參見Langer, 同上；Sefton, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. [CRC關鍵引用生物醫學工程] 14:20, 1987；Buchwald等人, Surgery [外科學] 88:507, 1980；Saudek等人, N. Engl. J. Med. [新英格蘭醫學雜誌] 321:574, 1989）。可以使用聚合物材料來實現本發明的療法的控制釋放或持續釋放（參見例如，Medical Applications of Controlled Release [控制釋放的醫學應用], Langer和Wise (編輯), CRC Pres. [CRC出版社], Boca Raton [波卡拉頓], Fla. [佛羅里達州], 1974；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance [控制藥物生物利用率、藥物產品設計和性能], Smolen和Ball (編輯), Wiley [威利公], 紐約, 1984; Ranger和Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. [高分子科學雜誌，高分子化學評論] 23:61, 1983；還參見Levy等人, Science [科學] 228:190, 1985；During等人, Ann. Neurol. [神經學記錄] 25:351, 1989；Howard等人, J. Neurosurg. [神經外科雜誌] 7 1:105, 1989；美國專利案號5,679,377；美國專利案號5,916,597；美國專利案號5,912,015；美國專利案號5,989,463；美國專利案號5,128,326；PCT公開案號WO 99/15154；以及PCT公開案號WO 99/20253。用於緩釋配製物中的聚合物的實例包括但不限於聚(2-羥乙基甲基丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯（PLG）、聚酐、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯醯胺、聚(乙二醇)、聚丙交酯（PLA）、聚(丙交酯-共-乙交酯)（PLGA）、以及聚原酸酯。在一個實

施方式中，用於緩釋配製物的聚合物係惰性的，不含可浸出的雜質、在儲存時穩定的、無菌的和可生物降解的。可以將控制釋放系統或持續釋放系統放置在預防性或治療性靶附近，因此僅要求全身性劑量的一部分（參見例如，Goodson, 於：Medical Applications of Controlled Release [控制釋放的醫學應用], 同上, 第2卷, 第115-138頁, 1984）。

【0443】 在Langer, Science [科學] 249:1527-1533, 1990的綜述中討論了其他控制釋放系統。可以使用熟悉該項技術者已知的任何技術來產生包含本發明的一種或多種免疫軛合物的持續釋放配製物。參見例如，美國專利案號4,526,938；PCT公開WO 91/05548；PCT公開WO 96/20698；Ning等人, Radiotherapy & Oncology [放射療法與腫瘤學] 39:179-189, 1996；Song等人, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology [PDA藥物科學與技術雜誌] 50:372-397, 1995；Cleek等人, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. [國際研討會論文集控釋生物活性物質] 24:853-854, 1997；和Lam等人, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. [國際研討會論文集 控釋生物活性物質] 24:759-760, 1997，該等文獻中的每一篇均藉由引用以其全文併入。

【0444】 如果局部施用本發明的免疫軛合物，則可以將它們以油膏劑、乳膏劑、透皮貼劑、洗劑、凝膠劑、噴霧劑、氣溶膠、溶液劑、乳劑的形式或熟悉該項技術者熟知的其他形式配製。參見，例如， Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms[雷明頓製藥科學和藥物劑型簡介], 第19版, Mack Pub.Co.（馬克出版公司）, 伊斯頓, 賓夕法尼亞州(1995)。對於不可噴霧的局部劑型，通常使用粘性至半固體或固體形式，其包含載劑或一種或多種與局部施用相容並且具有動態粘度的賦形劑，在一些情況下，其具有大於水的動態粘度。合適的配製物包括但不限於溶液、懸浮液、乳油劑、乳膏劑、軟膏劑、粉劑、搽劑、油膏劑等，如果需要，可以是滅菌的或

與輔助劑（例如，防腐劑、穩定劑、潤濕劑、緩衝液、或鹽）混合，用於影響多種特性，例如滲透壓。其他合適的局部劑型包括可噴霧氣溶膠製劑，其中與固體或液體惰性載劑組合的活性成分在一些情況下包裝在具有加壓的揮發性物質（例如，氣態推進劑，如氟利昂）的混合物中或擠瓶中。如果需要，還可以將保濕劑或濕潤劑添加至藥物組成物和劑型中。此類另外的成分的實例係本領域熟知的。

【0445】 如果鼻內施用包含免疫軛合物的組成物，則可以將它以氣溶膠形式、噴霧劑、霧化劑或以滴劑形式配製。特別地，根據本發明使用的預防劑或治療劑可以在使用合適推進劑（例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適氣體）的情況下，以從加壓的包裝或霧化器中提供的氣溶膠噴霧劑形式便利地遞送。在加壓的氣溶膠的情況下，可藉由提供閥門來確定劑量單位，以遞送經計量的量。在吸入器或吹入器中使用的膠囊劑和藥筒（由例如明膠組成）可以配製成含有化合物和合適散劑基料（如乳糖或澱粉）的粉末混合物。

【0446】 與第二治療劑（例如，細胞介素、類固醇、化學治療劑、抗生素或放射）共同施用或治療的方法在本領域中係已知的（參見例如，Hardman等人, (編輯)(2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics [Goodman和Gilman的治療的藥理學基礎], 第10版, McGraw-Hill [麥格勞-希爾集團], 紐約市, 紐約州；Poole和Peterson (編輯)(2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice:A Practical Approach [藥物治療學高級實踐：實用方法], 利平科特、威廉姆斯和威爾金斯出版公司（Lippincott, Williams & Wilkins）, 費城, 賓夕法尼亞州；Chabner和Longo (編輯)(2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy [癌症化學療法和生物療法], 利平科特、威廉姆斯和威爾金斯出版公司（Lippincott,

Williams & Wilkins）, 費城, 賓夕法尼亞州）。治療劑的有效量可以將症狀減少至少10%；至少20%；至少約30%；至少40%、或至少50%。

【0447】 可以與本發明的免疫軛合物組合施用的另外療法（例如，預防劑或治療劑）可以與本發明的免疫軛合物相隔少於5分鐘、相隔少於30分鐘、相隔1小時、相隔約1小時、相隔約1小時至約2小時、相隔約2小時至約3小時、相隔約3小時至約4小時、相隔約4小時至約5小時、相隔約5小時至約6小時、相隔約6小時至約7小時、相隔約7小時至約8小時、相隔約8小時至約9小時、相隔約9小時至約10小時、相隔約10小時至約11小時、相隔約11小時至約12小時、相隔約12小時至18小時、相隔18小時至24小時、相隔24小時至36小時、相隔36小時至48小時、相隔48小時至52小時、相隔52小時至60小時、相隔60小時至72小時、相隔72小時至84小時、相隔84小時至96小時、或相隔96小時至120小時進行施用。兩種或更多種療法可以在同一患者訪視中施用。

【0448】 在某些實施方式中，可以配製本發明的免疫軛合物以確保適當的體內分佈。例如，血腦屏障（BBB）排除許多高度親水性化合物。為了確保本發明的治療性化合物穿過BBB（如果需要），可以將它們配製在例如脂質體中。對於製造脂質體的方法，參見例如，美國專利案號4,522,811、5,374,548；和5,399,331。脂質體可以包含一個或多個被選擇性轉運至特定細胞或器官中的部分，因而增強靶向的藥物遞送（參見例如，Ranade, (1989) J. Clin. Pharmacol. [臨床藥理學雜誌] 29:685）。示例性的靶向部分包括葉酸或生物素（參見，例如，Low等人的美國專利案號5,416,016）；甘露糖苷（Umezawa等人, 1988, Biochem. Biophys. Res. Commun.[生物化學與生物物理研究通訊]153:1038）；抗體（Bloeman等人, 1995, FEBS Lett.[歐洲生化學會聯合會快報]357:140；Owais等人., (1995) Antimicrob.Agents Chemother.[抗微生物劑化學療法]39:180）；表面活性劑蛋白質A受體（Briscoe等人, 1995, Am. J. Physiol.[美國生理學雜誌]1233:134）；p 120

（Schreier等人, (1994) J. Biol. Chem.[生物化學雜誌] 269:9090）；還參見K. Keinanen；M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett.[歐洲生化學會聯合會快報]346:123；J. J. Killion；I. J. Fidler (1994) Immunomethods [免疫方法] 4:273。

【0449】 本發明提供了用於向有需要的受試者單獨或與其他療法組合施用包含本發明的免疫軛合物的藥物組成物的方案。本發明的組合療法的療法（例如，預防劑或治療劑）可以同時或順序地施用於受試者。本發明的組合療法的療法（例如，預防劑或治療劑）也可以循環施用。循環療法涉及施用第一療法（例如，第一預防劑或治療劑）一段時間，隨後施用第二療法（例如，第二預防劑或治療劑）一段時間並重複這種依序施用，即，該循環，以減少對一種療法（例如，藥劑）的耐藥性形成，以避免或減少一種療法（例如，藥劑）的副作用和/或以改善療法的功效。

【0450】 本發明的組合療法的療法（例如，預防劑或治療劑）可以並行施用於受試者。

【0451】 術語「並行」不限於在完全相同的時間施用療法（例如，預防劑或治療劑），而是意指將包含抗體或其片段的藥物組成物以這樣的順序並在這樣的時間間隔內施用至受試者，該順序和該時間間隔使得本發明的抗體藥物軛合物可以與一種或多種其他療法一起發揮作用，以提供與如果另外施用它們相比增加的益處。例如，可以將每種療法在相同的時間或以任何次序依序在不同的時間點施用於受試者；然而，如果不在相同的時間施用，則它們應當在時間上充分接近地施用，從而以提供所需的治療或預防效果。可以將每種療法以任何適當的形式和藉由任何合適的途徑分別施用於受試者。在各種實施方式中，將療法（例如，預防劑或治療劑）相隔少於5分鐘、相隔少於15分鐘、相隔少於30分鐘、相隔少於1小時、相隔約1小時、相隔約1小時至約2小時、相隔約2小時至約3小時、相隔約3小時至約4小時、相隔約4小時至約5小時、相隔約5小時至

約6小時、相隔約6小時至約7小時、相隔約7小時至約8小時、相隔約8小時至約9小時、相隔約9小時至約10小時、相隔約10小時至約11小時、相隔約11小時至約12小時、相隔24小時、相隔48小時、相隔72小時、或相隔1周施用於受試者。在其他實施方式中，將兩種或更多種療法（例如，預防劑或治療劑）在同一患者訪視中施用。

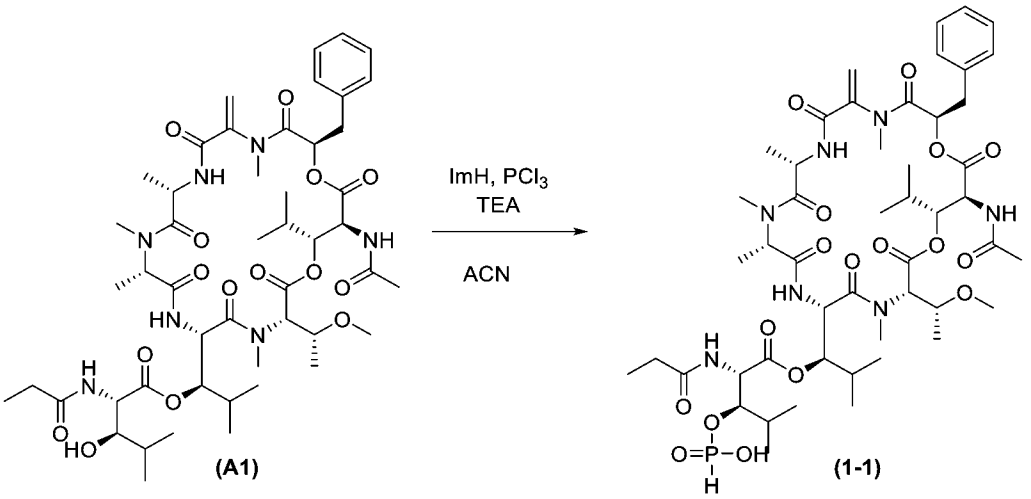
【0452】組合療法的預防劑或治療劑可以在相同的藥物組成物中施用至受試者。可替代地，組合療法的預防劑或治療劑可以在單獨的藥物組成物中並行施用於受試者。預防劑或治療劑可以藉由相同或不同施用途徑施用於受試者。組合療法的預防劑或治療劑可以在相同的藥物組成物中施用至受試者。可替代地，組合療法的預防劑或治療劑可以在單獨的藥物組成物中並行施用於受試者。預防劑或治療劑可以藉由相同或不同施用途徑施用於受試者。

實例

實例1：示例性連接子-藥物化合物的合成

實例1-1：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**B1**）的合成

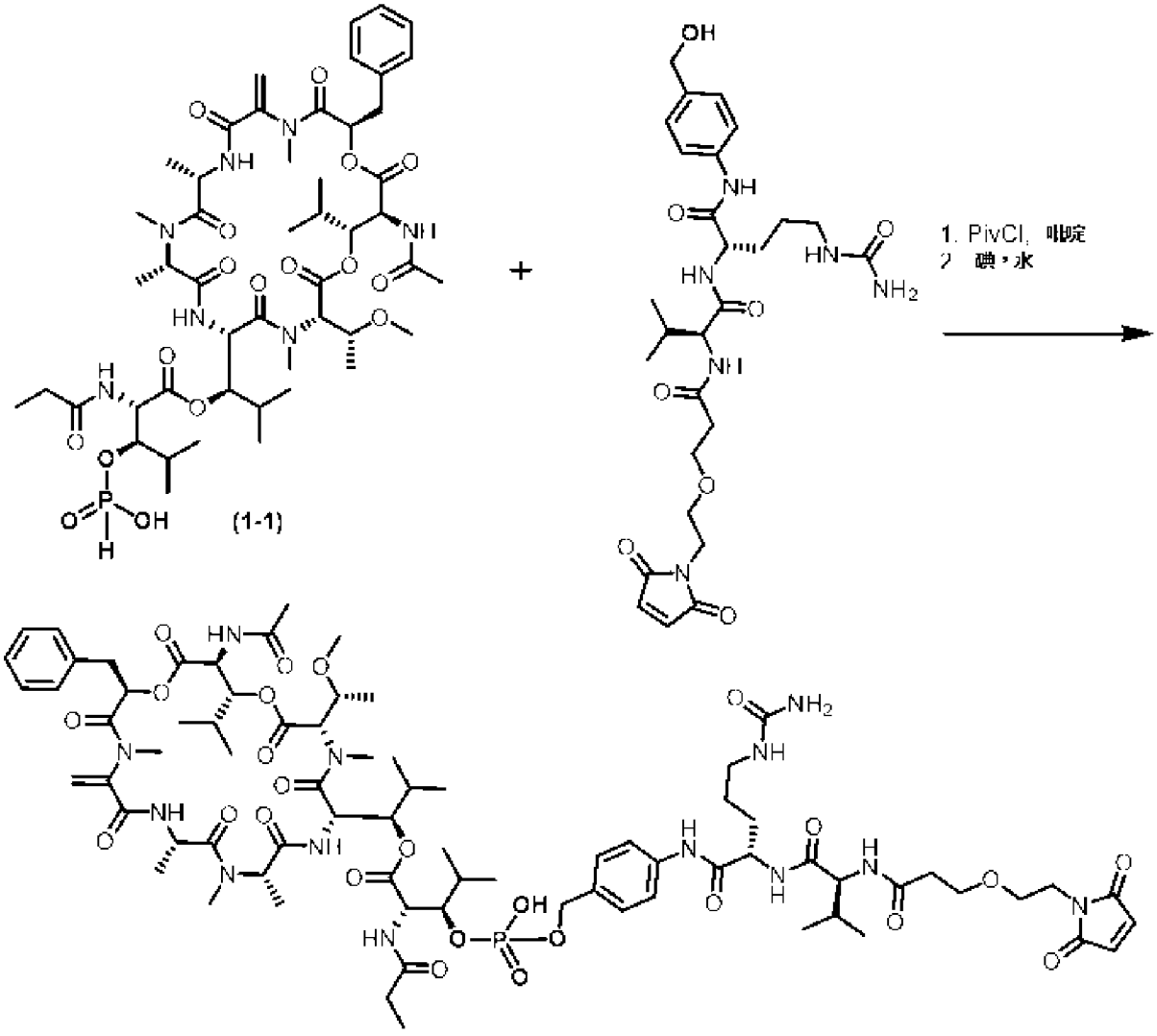
步驟1：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-((羥基氫磷醯基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（1-1）的合成：



【0453】將咪唑（102 mg，1.49 mmol，15當量）溶解在乙腈（ACN）（1.4 mL）中，並當仍很冷時將其在冰浴中冷卻（觀察到ImH粉碎，並將混合物從冰浴中升起以溶解ImH）。然後，逐滴添加三氯化磷（1.0 M，在ACN中）（499 µl，0.499 mmol，5當量）（得到白色懸浮液），並將混合物攪動10分鐘。然後添加三乙胺（250 µl，1.796 mmol，18當量）並將混合物攪拌40 min，然後添加(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-羥基-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**A1**）（100 mg，0.100 mmol，1.0當量，使用實例3-1中所述的方法獲得化合物（A1））在ACN（1.7 mL）中的溶液。將橙黃色的異質混合物升溫至室溫，並攪動總共60分鐘。用水（0.2 mL）處理混合物，並藉由反相快速層析法（0%-100% ACN/水，40克C18柱，中性流動相）純化材料，並收集產物級分並凍乾，以得到H-膦酸酯（**1-1**），為黃白色無定形粉末。LCMS：MH+ = 1066.3, 0.78 min（Acquity UPLC BEH C18 1.7um 柱，2%-98% 2 min，用水/MeCN +0.1% NH_4OH運行，基本方法）。

步驟2：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基

-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（B1）的合成：

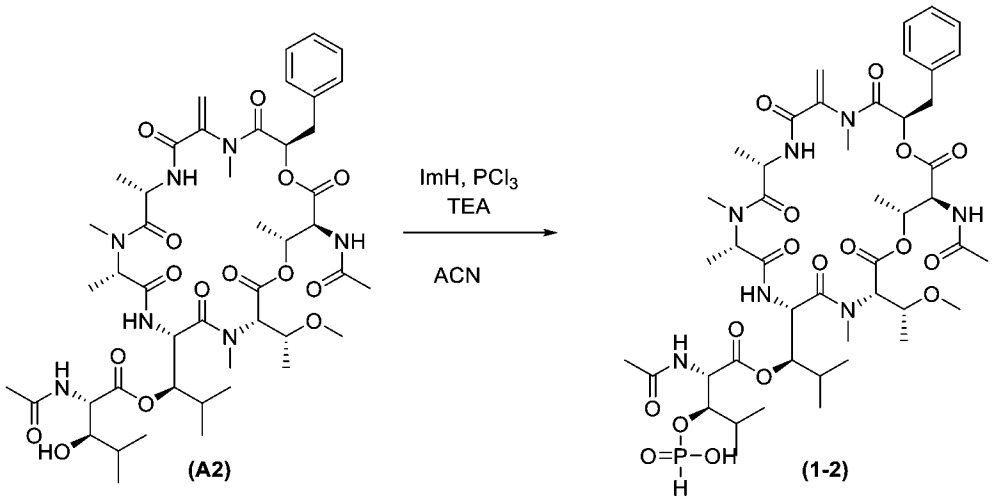


【0454】(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-((羥基氫磷醯基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**1-1**）（100 mg，0.094 mmol，1.0當量）和(S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺

基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（108 mg，0.188 mmol，2.0當量，CAS號係2055041-37-5）（將兩種凍乾的粉末轉移到10 mL小瓶中）並溶解在吡啶（4 mL）中。然後，逐滴添加特戊醯氯（0.058 mL，0.469 mmol，5當量），以給出淡黃色溶液。將混合物在室溫攪動10分鐘，然後添加1.0當量另外的特戊醯氯。添加新鮮製備的碘（47.6 mg，0.188 mmol，2.0當量）在吡啶-水（14 : 1，750 uL）中的溶液，以給出深棕色澄清溶液。將混合物攪動25分鐘，並藉由反相快速層析法（40 g C-18柱，0% Ac/MeCN 3分鐘，然後0-60% ACN/水經15分鐘，中性法）直接純化以提供(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸（**B-1**）。HRMS; MH+ = 1638.7700, 2.84 min。

實例1-2：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-2-乙醯胺基-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基戊酸酯（**B2**）的合成

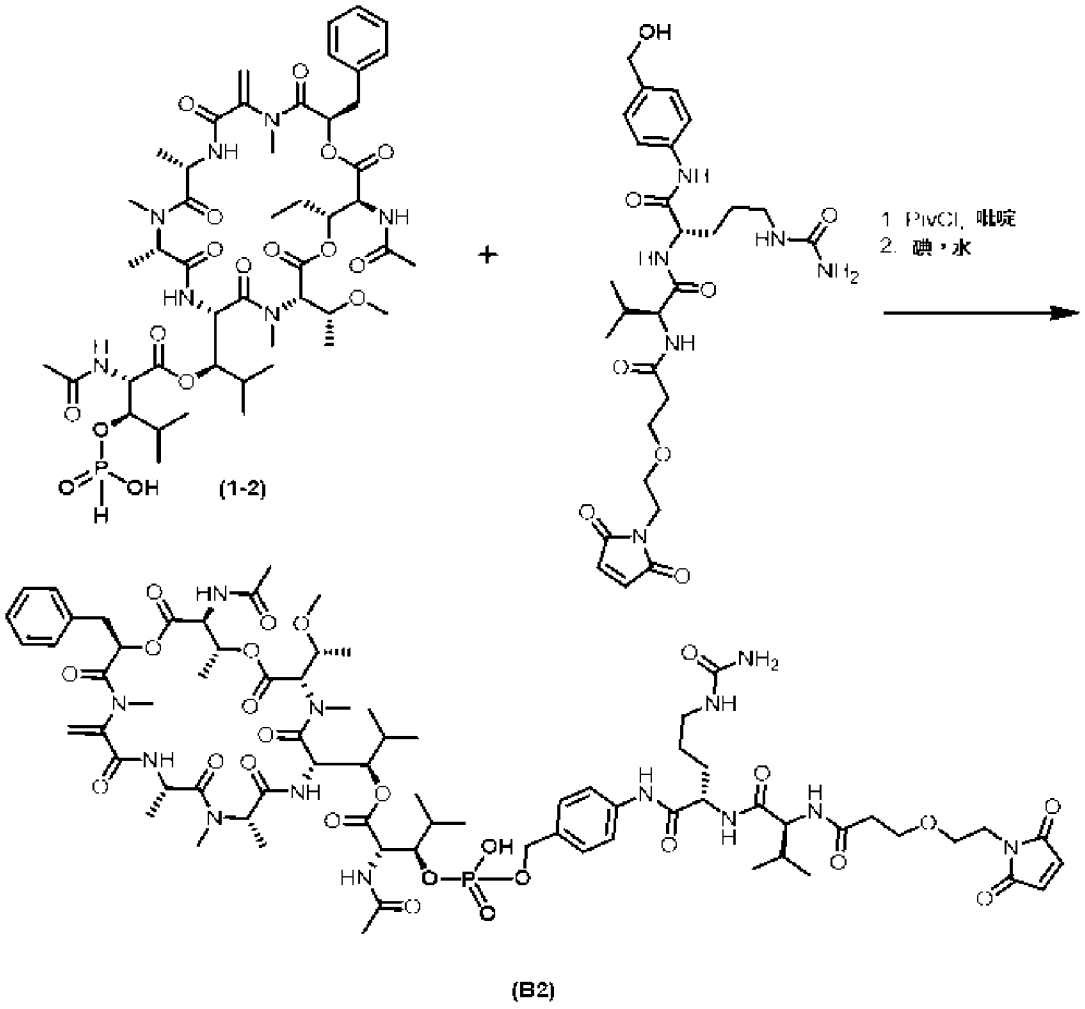
步驟1：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-2-乙醯胺基-3-((羥基氫磷醯基)氧基)-4-甲基戊酸酯（1-2）的合成：



【0455】將咪唑（85 mg，1.25 mmol，15當量）溶解在乙腈（ACN）（2.5 mL）中，並當仍很冷時將其在冰浴中冷卻（觀察到ImH粉碎，並將混合物從冰浴中升起以溶解ImH）。然後，逐滴添加三氯化磷（36.4 µl，溶解在0.5 mL MeCN中，0.417 mmol，5當量）（得到白色懸浮液），並將混合物攪動10分鐘。然後添加三乙胺（174 µl，1.25 mmol，15當量）並將混合物攪動40 min，然後添加(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-2-乙醯胺基-3-羥基-4-甲基戊酸酯（**A2**）（80 mg，0.084 mmol，1.0當量，使用實例3-2中所述的方法獲得化合物（A2））在ACN（1.7 mL）中的溶液。將橙黃色的異質混合物升溫至室溫，並攪動總共30分鐘。用水（1 mL）處理混合物，並藉由反相快速層析法（0%-100% ACN/水，40克C18柱，中性流動相）純化材料，並收集產物級分並凍乾，以得到H-膦酸酯（**1-2**），為黃白色無定形粉末。LCMS：MH+ = 1024.3, 0.78 min（Acquity UPLC BEH C18 1.7um 柱，2%-98% 2 min，用水/MeCN +0.1% NH_4OH運行，基本方法）。

步驟2：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-

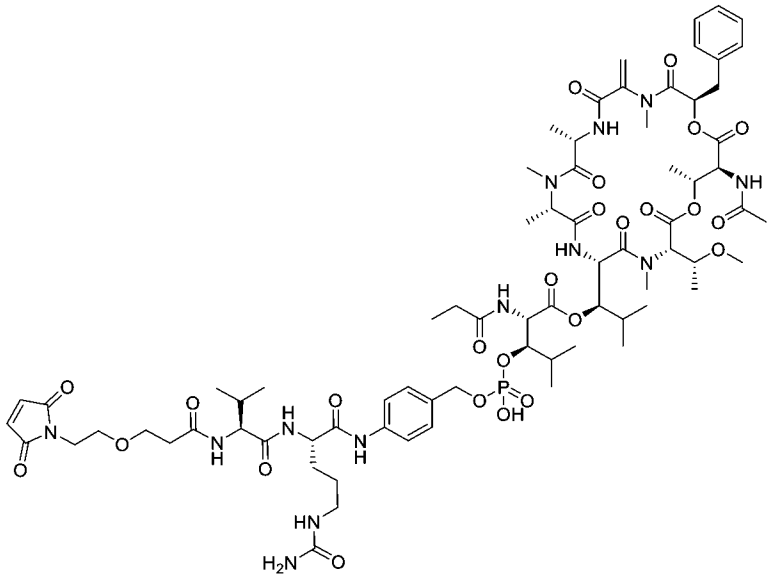
二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-2-乙醯胺基-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基戊酸酯的合成：



【0456】(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-2-乙醯胺基-3-((羥基氫磷醯基)氧基)-4-甲基戊酸酯（**1-2**）（50 mg，0.049 mmol，1.0當量）和(S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號 2055041-37-5）（33.7 mg，0.059 mmol，1.2當量）（將兩種凍乾的粉末轉移到10 mL小瓶中）

並溶解在吡啶（1 mL）中。然後，逐滴添加特戊醯氯（0.042 mL，0.342 mmol，7當量），以給出淡黃色溶液。將混合物在室溫下攪動30分鐘。添加新鮮製備的碘（49.6 mg，0.195 mmol，4當量）在吡啶-水（20 : 1，500 uL）中的溶液，以給出深棕色澄清溶液。將混合物攪動30分鐘，並藉由反相快速層析法（40 g C-18柱，0% Ac/MeCN 3分鐘，然後0-70% ACN/水經15分鐘，中性法）直接純化以提供(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基(2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸（**B2**）。HRMS; MH+ = 1595.7200, 2.25 min。

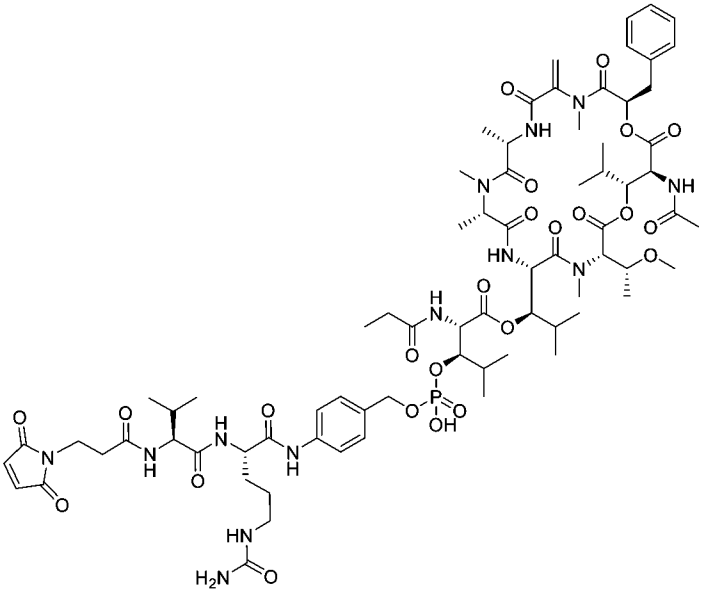
實例1-3：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基(2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**B3**）的合成：



（B3）

【0457】可以使用與實例1-1中所述的方法類似的程序獲得化合物（B3），除了在步驟1中，使用化合物（A3）（來自實例3-3）代替化合物（A1）。

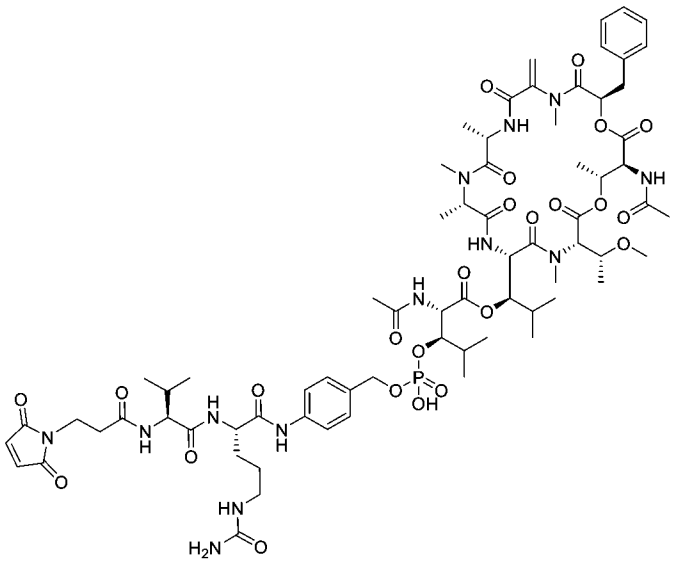
實例1-4：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基(2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**B4**）的合成



（B4）

【0458】使用與實例1-1中所述的方法類似的程序獲得化合物（B4），除了在步驟2中，使用(S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號 1949793-46-7）代替(S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號係2055041-37-5）。HRMS; MH+ = 1594.5400, 2.88 min。

實例1-5：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-2-乙醯胺基-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基戊酸酯（**B5**）的合成

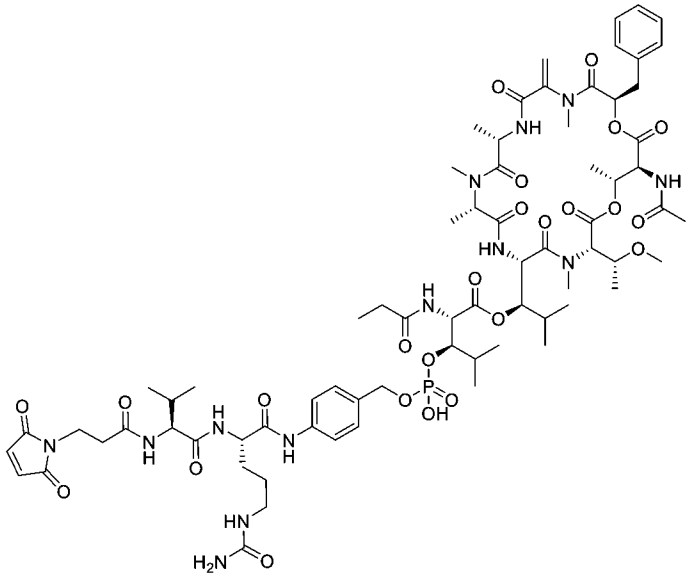


（B5）

【0459】可以使用與實例1-1中所述的方法類似的程序獲得化合物（B5），除了在步驟1中，使用化合物（A2）（來自實例3-2）代替化合物（A1），以及在步驟2中，使用(S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號 1949793-46-7）

代替(S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號係2055041-37-5）。

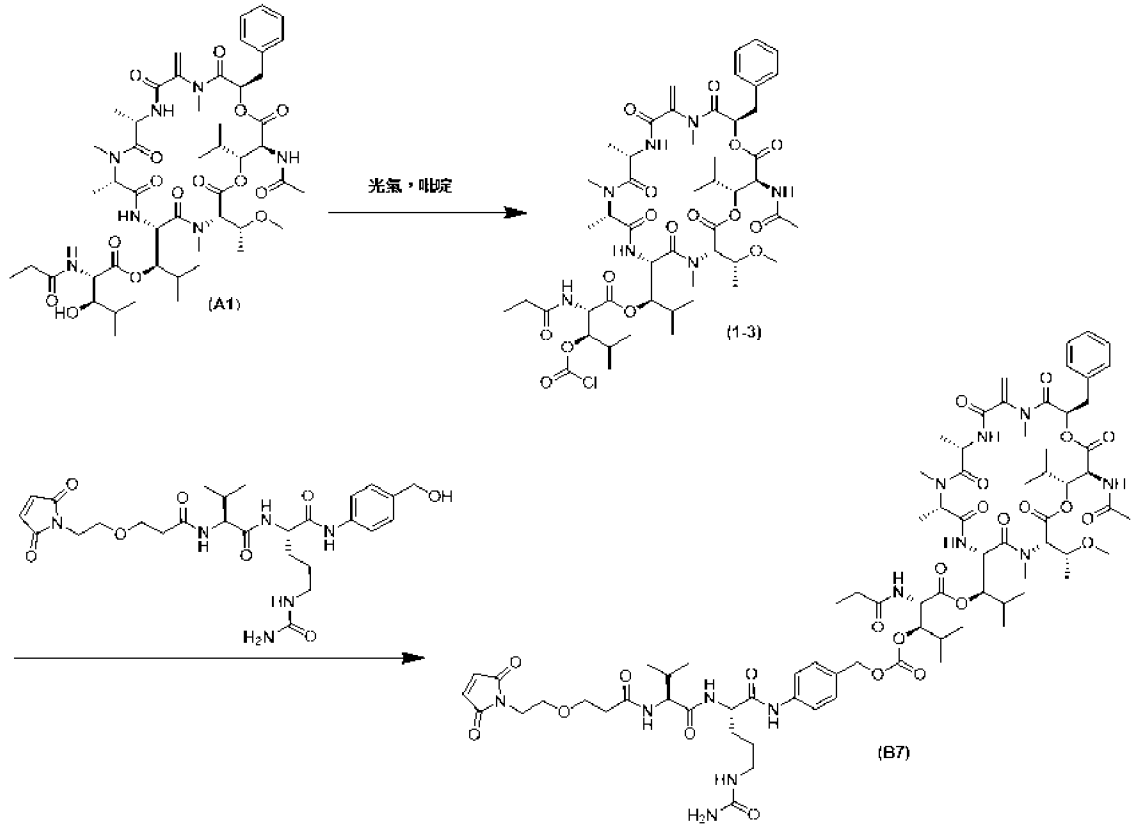
實例1-6：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基(2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**B6**）的合成



（B6）

【0460】可以使用與實例1-1中所述的方法類似的程序獲得化合物（B6），除了在步驟1中，使用化合物（A3）（來自實例3-3）代替化合物（A1），以及在步驟2中，使用(S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號 1949793-46-7）代替(S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號係2055041-37-5）。

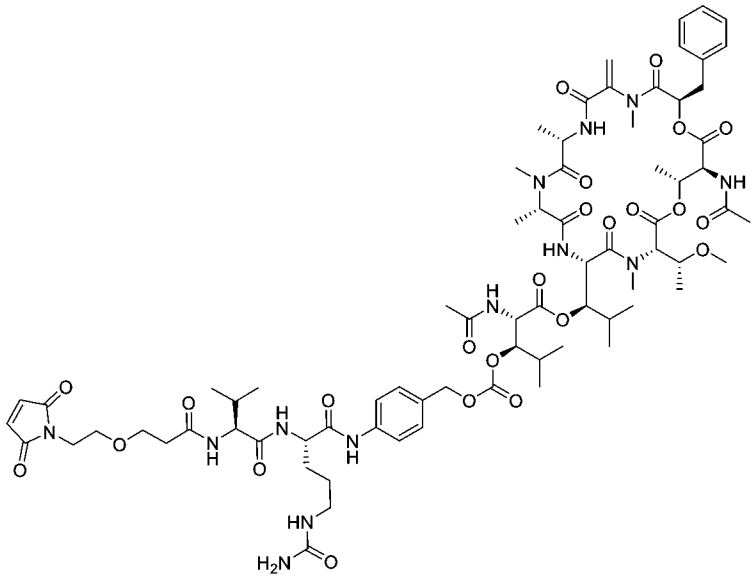
實例1-7：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)羰基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**B7**）的合成



【0461】可藉由使氯甲酸酯（1-3）與(S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號係2055041-37-5）反應而獲得化合物（B7）。可藉由使化合物（A1）與光氣反應而獲得氯甲酸酯（1-3）。

實例1-8：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-2-乙醯胺基

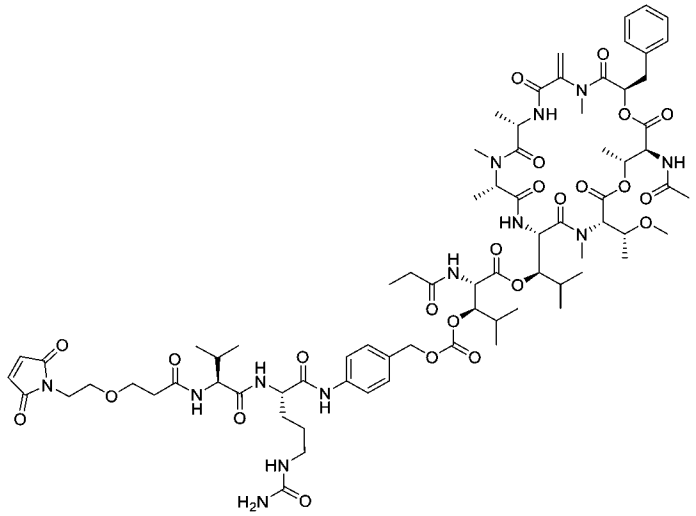
-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)羰基)氧基)-4-甲基戊酸酯（**B8**）的合成



（B8）

【0462】可以使用實例1-7中所述的方法獲得化合物（B8），除了使用化合物（A2）代替化合物（A1）。

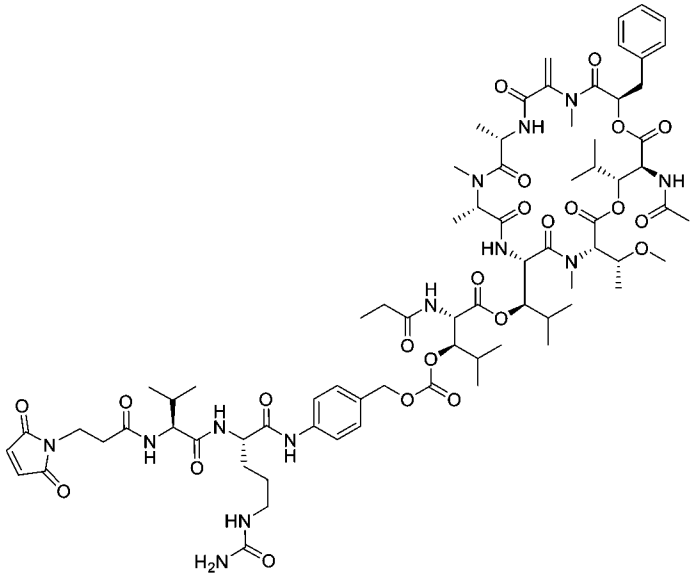
實例1-9：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基(2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)羰基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**B9**）的合成



（B9）

【0463】可以使用實例1-7中所述的方法獲得化合物（B9），除了使用化合物（A3）代替化合物（A1）。

實例1-10：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基(2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)羰基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**B10**）的合成

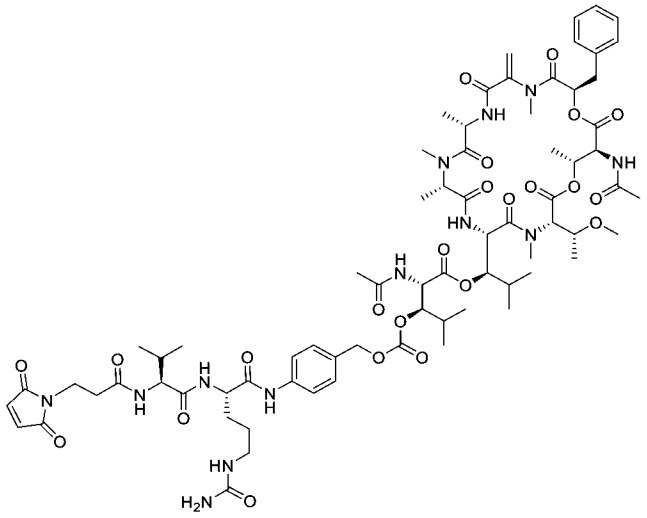


（B10）

【0464】可以使用實例1-7中所述的方法獲得化合物（B10），除了使用(S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺

基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號 1949793-46-7）代替(S)-2-((S)-2-(3-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙氧基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-N-(4-(羥甲基)苯基)-5-脲基戊醯胺（CAS號係2055041-37-5）。

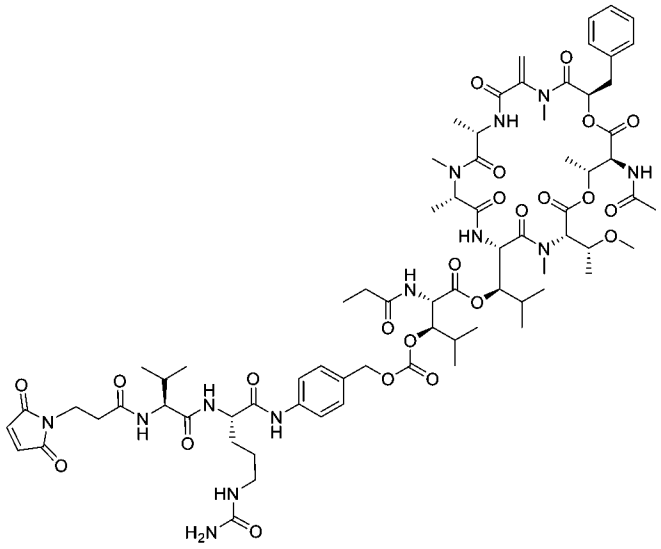
實例1-11：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-2-乙醯胺基-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)羰基)氧基)-4-甲基戊酸酯（**B11**）的合成



（B11）

【0465】可以使用實例1-10中所述的方法獲得化合物（B11），除了使用化合物（A2）代替化合物（A1）。

實例1-12：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙醯胺基)-3-甲基丁醯胺基)-5-脲基戊醯胺基)苄基)氧基)羰基)氧基)-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**B12**）的合成



（B12）

【0466】 可以使用實例1-10中所述的方法獲得化合物（B12），除了使用化合物（A3）代替化合物（A1）。

實例2：抗PMEL17抗體的產生

實例2-1：表現PMEL17的細胞系的製備

【0467】 基於來自GenBank或Uniprot數據庫的胺基酸序列，合成全長人、食蟹猴和大鼠PMEL17基因。將所有合成的DNA片段選殖到合適的表現載體中。

【0468】 產生了工程化的穩定的表現PMEL17的細胞系，並在適當的選擇條件下進行培養，以產生穩定的表現PMEL17的細胞系。

實例2-2：針對PMEL17的全細胞淘選

【0469】 噬菌粒文庫基於HuCAL PLATINUM®（Knappik等人，2000）和Ylanthia概念（Tiller等人，2013），並採用CysDisplayTM技術在噬菌體表面上展示Fab（Lohning，2001）。

【0470】 對於每次淘選，在PBS/5% FCS中封閉約$4x10^{13}$個HuCAL PLATINUM®或約$1x10^{14}$個Ylanthia®噬菌體-抗體噬菌體-抗體。平行地，將每個噬菌體池中表現抗原PMEL17的0.5 - 1.0 x 10^7個靶細胞和不表現抗原PMEL17的0.5 - 1.0 x 10^7個吸附細胞重懸於1 ml PBS/5% FCS中，以在冰上封閉。將封閉的靶細胞旋轉沈降，重懸於預封閉的噬菌體顆粒中，並在旋轉器上於4ºC孵育2小

時。將噬菌體-細胞複合物在PBS/5% FCS中洗滌3次。藉由用0.1 M甘胺酸-HCl/0.5 M NaCl，pH 2.2進行10分鐘酸性洗脫，從靶細胞中洗脫特異性結合的噬菌體。離心後，藉由添加2 M未緩衝的Tris中和上清液（洗脫液）。為了除去除靶抗原以外的與細胞表面分子結合的噬菌體，進行3次後吸附（post-adsorption），每次用0.5 - 1.0 x 10^7個吸附細胞。將最終的上清液用於感染生長到OD600為0.6-0.8的14 ml大腸桿菌TG1培養物。將培養物在37°C的水浴中孵育45分鐘以進行噬菌體感染。將細菌沈澱重懸於2xYT培養基中，鋪在LB/Cam瓊脂板上，並在30°C下孵育過夜。從所述板上刮下菌落，並用於噬菌體拯救和噬菌體擴增。將擴增的噬菌體用於下一輪淘選。根據第一輪的方案進行第二和第三輪全細胞淘選。

實例2-3：Fab片段的亞選殖、表現和篩選

【0471】 為了促進可溶性Fab的快速表現，將選擇的HuCAL PLATINUM®噬菌體的編碼Fab的插入物從pMORPH®30展示載體亞選殖到pMORPH®x11_FH表現載體中。藉由EcoRI、XbaI和BmtI進行三重消化進行亞選殖。大腸桿菌TG1-F-單一殖株表現轉化後，並且如前所述進行含有HuCAL®-Fab片段的周質提取物的製備（Rauchenberger等人, 2003）。

【0472】 將所選Ylanthia®噬菌體的編碼Fab的插入物從pYPdis10展示載體亞選殖到pYBex10_Fab_FH表現載體中。經由XbaI、EcoRI-HF和PstI-HF的三重消化進行亞選殖。大腸桿菌TG1-F-單一殖株表現轉化後，並且如前所述進行含有Ylanthia®-Fab片段的周質提取物的製備（Rauchenberger等人, 2003）。

【0473】 在搖瓶培養物（使用500 ml的2xYT培養基，其中補充0.1%葡萄糖和34 µg/ml氯黴素）中進行pMORPH®x11_Fab_FH和pYBex10_Fab_FH編碼的Fab片段在大腸桿菌TG1 F-細胞中的表現。將培養物在30°C振盪，直到OD_{600}達到值為0.5。藉由添加終濃度為0.75 mM的IPTG（異丙基-ß-D-硫代半乳糖哌喃糖苷）誘導Fab表現，並在30°C下進一步培養20小時。收穫細胞並使用溶菌酶破壞。藉

由IMAC（伯樂公司（Bio-Rad），德國）並使用咪唑洗脫來分離His_6標籤化的Fab片段。使用PD10柱（通用電氣醫療集團（GE Healthcare），德國）進行緩衝液交換到1x 杜氏PBS（Dulbecco´s PBS）（pH 7.2）。將樣本無菌過濾（0.2 µm）。藉由UV-分光光度法測定蛋白質濃度。在變性的還原性15% SDS-PAGE中分析該樣本的純度。Fab製劑的均質性係藉由具有校準標準的尺寸排阻層析法（HP-SEC）在天然狀態下確定的。

【0474】 在FACS篩選中，將純化的Fab在多種表現PMEL17和非表現PMEL17的細胞系上滴定（用於對照）。使用Accutase收穫細胞，調整至約$4x10^6$個細胞/ml，進入FACS緩衝液（PBS，3% FCS和0,02%疊氮化鈉）中，並置於冰上以避免內化。將15 µl細胞懸液/孔轉移至384孔V底板（葛萊娜公司（Greiner），目錄號781280）中，並與15 µl不同濃度的Fab（最常見的濃度為從200至$3,5x10^{-3}$nm）在4ºC下孵育1小時，輕輕振盪。孵育後，將細胞用FACS緩衝液洗滌3次。每個洗滌步驟後，將細胞離心（250xg，4 min，4ºC）並小心重懸。添加15 µl與PE軛合的檢測抗體（PE軛合的山羊抗人IgG，F(ab`)2片段特異性，在FACS緩衝液中為1：150；傑克森免疫研究公司（Jackson Immuno Research），#109-116-097）或與Alexa Fluor軛合的檢測抗體（Alexa Fluor軛合的山羊抗人IgG，F(ab`)2片段特異性，在FACS緩衝液中為1：150；傑克森免疫研究公司，#109-606-097），並將樣本在冰上在黑暗中孵育45分鐘至1小時，輕輕振盪。3個洗滌步驟後，將細胞重懸於30 µl FACS緩衝液中，並使用IntelliCyt HTFC設備測量樣本。

【0475】 為了另外驗證鑒定出的抗體的特異性，從細胞裂解物中免疫捕獲了抗原，並將其用作基於ELISA的篩選的包被材料。將表現PMEL17的細胞和不表現PMEL17的細胞（用作陰性對照）進行離心（250 g，5 min），然後以$1x10^7$至$1x10^8$個細胞/mL重懸於含有蛋白酶抑制劑（完全不含EDTA的蛋白酶抑制劑混

合物，羅氏公司（Roche），11 873 580 001）的裂解緩衝液（MSD Tris裂解緩衝液，美莎帝公司（Meso Scale Discovery），R60TX-2）中，並在4ºC下孵育30分鐘。將裂解液以13000 rpm旋轉沈降5分鐘以棄去細胞碎片，並將上清液等分並保存在-80ºC下。初步測試表明，裂解物可以冷凍和融化3次，而ELISA中訊號沒有重大損失。

【0476】 為了進行篩選ELISA，將抗His IgG在maxisorb 384孔板（R&D系統公司（R&D systems），MAB050，10 µg/ml，每孔20 µl）上包被過夜。將板用3% BSA封閉，並將20 µl純化的Fab以不同濃度（最常見的濃度為從400至0,2 nM）轉移至每個孔中持續1小時。將板洗滌3次，並以2x105個裂解細胞/孔的濃度添加20 µl含PMEL17的細胞裂解液持續1小時。再洗滌3次後，使用工具生物素化的抗體PMEL17（5 µg/ml，20 µl/孔）和鏈黴親和素-ECL（Dianova公司，13MSA37，1 : 1500，20 µl/孔）顯示PMEL17的存在。將20 µl MSD讀取緩衝液1X/孔（美莎帝公司，R92TC-2）添加至板中，並經由MSD Sector Imager 6000檢測訊號。

實例2-4：轉化為IgG

【0477】 藉由基於PCR的方法以96孔形式將選擇的Fab轉化為IgG。將Fab細菌表現載體pMORPH®x11_FH和pYBex10_Fab_FH轉化為IgG哺乳動物表現載體pMORPH®4和pYMex10（分別用於HuCAL和Ylanthia殖株）。

【0478】 首先使用特異於phoA前導區的生物素化引物和特異於細菌CL結構域的非生物素化引物藉由PCR擴增pMORPHx11_FH質體DNA。將擴增的產物捕獲在鏈黴親和素珠上，用BsiWI或HpaI（分別用於VLκ或VLλ殖株）消化，洗滌，然後再次用MfeI消化。該程序導致純化的載體主鏈釋放到上清液中，現在缺少細菌恒定輕鏈區（CL）和phoA重鏈前導序列。然後將κ或λ特異性哺乳動物pIN表現盒選殖到攜帶哺乳動物CL、多腺苷酸化（polyA）位點、CMV啟動子和

哺乳動物重鏈前導序列的載體主鏈中。在第二PCR步驟中，使用對CH1區具有特異性的生物素化引物和結合在細菌ompA前導區內的非生物素化引物，再次擴增新生成的Fab插入物。將PCR產物捕獲在鏈黴親和素珠上，用EcoRV消化，洗滌並用BlpI消化，從而將純化的插入物釋放到上清液中。最後將插入物選殖到Fab_Cys受體載體中以在哺乳動物細胞中表現。

【0479】 首先使用特異於phoA前導區的生物素化引物和特異於細菌CL結構域的非生物素化引物藉由PCR擴增pYBex10_Fab_FH質體DNA。將擴增的產物捕獲在鏈黴親和素珠上，用NheI消化，洗滌，然後再次用KpnI消化。該程序導致純化的載體主鏈釋放到上清液中，現在缺少細菌恒定輕鏈區（CL）和phoA重鏈前導序列。然後將κ或λ特異性哺乳動物pIN表現盒選殖到攜帶哺乳動物CL、多腺苷酸化（polyA）位點、CMV啟動子和哺乳動物重鏈前導序列的載體主鏈中。在第二PCR步驟中，使用對CH1區具有特異性的生物素化引物和結合在細菌ompA前導區內的非生物素化引物，再次擴增新生成的Fab插入物。將PCR產物捕獲在鏈黴親和素珠上，用XhoI消化，洗滌並用NdeI消化，從而將純化的插入物釋放到上清液中。最後將插入物選殖到Fab_Cys受體載體中以在哺乳動物細胞中表現。

【0480】 轉化大腸桿菌XL-1藍色細胞後，經由菌落PCR以及整個插入區的測序來控制單個殖株。

實例2-5：人IgG的驗證性篩選

【0481】 藉由使用合適的DNA製備套組（kit）與BioRobot®8000裝置組合，製備單個菌落的DNA製劑。藉由UV-分光光度法測定單獨的DNA濃度。真核HEK293 c18細胞（ATCC #CRL-10852）被用於96孔表現系統中，用於產生含有全長IgG的條件化的細胞培養上清液。前一天，將真核HEK293 c18細胞接種到96孔平底板中，至密度為約$4x10^4$個細胞/50μl/孔，並用等量的Ig表現載體DNA轉

染。在37ºC和6% CO2下孵育40-50小時後，將培養上清液轉移至96孔U型底板並藉由離心使其澄清。參照已知標準，藉由抗Fd捕獲ELISA測試所得的Ig上清液，以計算Ig濃度，並儲存在-20ºC下，以用於以後的特異性和/或功能篩選測定。

【0482】 使用針對VH結構域的(CTC TAG CGC CAC CAT GAA ACA(SEQ ID NO: 264））的引物CMV_HC_和針對Fc結構域的（AGC CCA GCA ACA CCA AGG（SEQ ID NO: 265））的IgG_const_對目的殖株的DNA進行測序，然後用T7啟動子引物（TAA TAC GAC TCA CTA TAG GG（SEQ ID NO: 266））進行輕鏈測序，以獲得完整的IgG序列資訊。

【0483】 使用IntelliCyt的HTFC篩選平台，以384孔板形式進行FACS篩選。使用Accutase收穫細胞，調整至約4x10^{6}個細胞/ml，進入FACS緩衝液（PBS，3% FCS和0,02%疊氮化鈉）中，並置於冰上以避免內化。將15 µl細胞懸液/孔轉移至384孔V底板（葛萊娜公司，目錄號781280）中，並與15 µl含IgG的上清液（或稀釋的純化對照抗體）在4ºC孵育1小時，輕輕振盪。孵育後，將細胞用FACS緩衝液洗滌3次。每個洗滌步驟後，將細胞離心（250xg，4 min，4ºC）並小心重懸。添加15 µl與PE軛合的檢測抗體（PE軛合的山羊抗人IgG，F(ab`)2片段特異性，在FACS緩衝液中為1 : 150；傑克森免疫研究公司（Jackson Immuno Research），#109-116-097），並將樣本在冰上在黑暗中孵育45分鐘至1小時，輕輕振盪。3個洗滌步驟後，將細胞重懸於30 µl FACS緩衝液中，並使用IntelliCyt HTFC設備測量樣本。

實例2-6：人IgG和人Fab_Cys的產生

【0484】 將真核HKB11細胞用編碼IgG的重鏈和輕鏈的pMORPH®4或pYMex10表現載體DNA轉染。轉染後第3或7天收穫細胞培養物上清液。將細胞培養物上清液進行分別針對人IgG和人Fab_Cys的標準蛋白A親和層析法（MabSelect SURE，通用電氣醫療集團）和捕獲選擇IgG-CH1（BAC）。如果未

另外說明，將緩衝液交換進行到1x Dulbcecco的PBS（pH 7.2，英傑公司（Invitrogen））中，並將樣本無菌過濾（0.2 μm孔徑）。使用Labchip系統（GXII，珀金埃爾默公司（Perkin Elmer），美國）或在SDS-PAGE上，在變性、還原和非還原條件下分析IgG的純度。藉由UV-分光光度法測定蛋白質濃度，並進行HP-SEC分析天然狀態的IgG製劑。

實例2-7：抗PMEL17 G1和G4抗體的產生

【0485】 對於第一輪淘選，用PBS/5% FBS封閉約$4x10^{13}$個HuCAL PLATINUM®噬菌體。平行地，將每個噬菌體池中表現抗原PMEL17的$1.0 x 10^7$個靶細胞和不表現抗原PMEL17的$1.5-3.0 x 10^7$個吸附細胞重懸於1 ml PBS/5% FCS中，以在冰上封閉。為了預清除非特異性結合，將噬菌體與$0.5 x 10^7$個吸附細胞（不表現抗原PMEL17）/噬菌體池在冰上孵育30分鐘。孵育後，藉由離心沈澱細胞，並將上清液添加至具有$0.5 x 10^7$個吸附細胞（不表現抗原PMEL17）的新鮮樣本中。應用相同的孵育條件，並且將預吸附再次應用於$0.5 x 10^7$個吸附細胞（不表現抗原PMEL17）的新鮮樣本，總共進行了三個預吸附回合。在最終的預吸附後，將上清液添加到表現抗原PMEL17的$1.0 x 10^7$個靶細胞中，並在冰上孵育2小時，偶爾混合。將噬菌體-細胞複合物在PBS/5% FCS中洗滌3次。藉由用0.1 M甘胺酸-HCl/0.5 M NaCl，pH 2.5進行10分鐘酸性洗脫，從靶細胞中洗脫特異性結合的噬菌體。離心後，藉由添加2 M未緩衝的Tris中和上清液（洗脫液），並將該洗脫液用於感染生長到OD_{600}為0.6-0.8的14 ml大腸桿菌TG1 F'培養物。將培養物在37ºC下孵育20分鐘，然後在37ºC下伴隨以200 rpm振盪孵育另外的25分鐘以進行噬菌體感染。將細菌沈澱重懸於2xYT培養基中，鋪在LB/氯黴素瓊脂板上，並在30ºC下孵育過夜。從該板上刮下菌落，並用於噬菌體拯救和噬菌體擴增。將擴增的噬菌體用於下一輪淘選。除了僅使用約$1x10^{12}$個HuCAL噬菌體來減少背景並提高預清除效果外，類似地進行第二輪和第三輪的淘選。在最後一輪

淘選之後，從每個噬菌體輸出物製備質體DNA，並將含有Fab的插入物選殖到細菌表現載體中。連接和轉化後，將單獨的菌落挑入2XT/氯黴素中並培養。藉由在25ºC在96孔微量滴定板中生長過夜的培養物中添加0.25 mM IPTG來誘導Fab表現。將細胞沈澱用PBS中的0.1%溶菌酶裂解，然後藉由添加BSA至終濃度1%進行封閉。在表現PMEL17的細胞和對照細胞上進行FACS染色。

實例2-8：抗PMEL17抗體的表觀親和力

【0486】將純化的IgG在多種表現PMEL17和非表現PMEL17的細胞系上滴定（用於對照），以確定EC50值。使用Accutase收穫細胞，調整至約4x106個細胞/ml，進入FACS緩衝液（PBS，3% FCS和0,02%疊氮化鈉）中，並置於冰上以避免內化。將15 µl細胞懸液/孔轉移至384孔V底板（葛萊娜公司，目錄號781280）中，並與15 µl不同濃度的IgG（最常見的濃度為從200至3,5x10-3 nM）在4ºC下孵育1小時，輕輕振盪。孵育後，將細胞用FACS緩衝液洗滌3次。每個洗滌步驟後，將細胞離心（250xg，5 min，4ºC）並小心重懸。添加15 µl與PE軛合的檢測抗體（PE軛合的山羊抗人IgG，F(ab`)2片段特異性，在FACS緩衝液中為1：150；傑克森免疫研究公司（Jackson Immuno Research），#109-116-097）或與Alexa Fluor軛合的檢測抗體（Alexa Fluor軛合的山羊抗人IgG，F(ab`)2片段特異性，在FACS緩衝液中為1：150；傑克森免疫研究公司，#109-606-097），並將樣本在冰上在黑暗中孵育45分鐘至1小時，輕輕振盪。3個洗滌步驟後，將細胞重懸於30 µl FACS緩衝液中，並使用IntelliCyt HTFC設備測量樣本。使用Graphpad Prism軟體計算EC50值。與HKB11-人PMEL17過表現性細胞系相比，G-361黑色素瘤細胞系以較低的水平表現人PMEL17，因此可以根據殖株的表觀親和力對其進行更精確的排序。如表3所示，達到各種EC50，範圍從約200 pM到約70 nM。

[表3].抗PMEL17抗體的表觀親和力（FACS EC50（nM））和交叉反應性。

	G-361（PE）	G-361（Alexa Fluor）	HKB11-食蟹猴（Alexa Fluor）	HKB11-大鼠（Alexa Fluor）	B16-F10（小鼠）（Alexa Fluor）	UACC-62（PE）	跨spe譜（基於C14檢測ab）
Y101341	0.4		2.6	1.8	1.2	陰性	h/c/r/m
Y010906	-	2.0	2.0	21.7	139.8	陰性	h/c/r/m
Y010900	-	1.3	1.2	9.3	>100	陰性	h/c/r/m
Y010355	0.5		3.9	0.8	0.8	陰性	h/c/r/m
Y010356	1.6		4.5	1.4	1.4	陰性	h/c/r/m
Y010429	2.5		10.7	1.5	60.2	陰性	h/c/r
MOR024354	-	1.7	2.1	2.4	>100	陰性	h/c/r
Y010415	0.3		5.4	0.4	>100	陰性	h/c/r
Y010903	-	3.2	2.0	5.6	927.5	陰性	h/c/(m)
Y010910	-	10.0	3.5	13.7	41.1	陰性	h/c/(m)
MOR024353	-	62.8	1.6	7.5	>100	陰性	h/c
Y010417	2.8		6.3	>100	>100	陰性	h/c

實例2-9：抗PMEL17抗體的交叉反應性

【0487】 在有關G-361（人黑色素瘤）、HKB11-食蟹猴-PMEL17、HKB11-大鼠PMEL17和B16-F10（小鼠PMEL17表現性黑色素瘤）的劑量應答FACS中評估了IgG的交叉特異性（表3）。使用標記至PE的檢測抗體對G-361進行測試。相比之下，必須使用Alexa-Fluor標記的檢測抗體來測試其他細胞系上的候選物，以達到可檢測的訊號。

【0488】 根據IgG的交叉特異性譜，將其分為幾個表位組。然而，IgG的各種交叉反應譜表明它們靶向至少4個表位（人/食蟹猴/大鼠/小鼠、人/食蟹猴/大鼠、人/食蟹猴/小鼠和人/食蟹猴）。

實例2-10：ADC測定

【0489】 在背駄式ADC測定中和直接偶合後，對IgG的內化能力和誘導對各種PMEL17表現性細胞殺傷的能力進行了劑量應答測試。

【0490】 對於背駄式ADC測定，使用了Fab-ZAP（山羊抗hu-mAb-皂草素偶合的；ATS生物技術公司（ATS Biotechnology），目錄號IT-51）化合物，該化合物與人Fc特異結合，並與細胞毒素元件皂草素偶合。使用Accutase收穫細

胞，並調節至5x10^{4}個細胞/ml。將50μl細胞懸浮液/孔轉移到96孔平透明底白色板（康寧公司（Corning），3610）中，並在37ºC，5% CO2下孵育過夜。在第二天，將抗體候選物以不同濃度（最常見的是從44至7 x 10^{-3} nM）與8 nM的Fab-ZAP化合物在37ºC下孵育30分鐘。然後將50 μl的IgG – Fab-ZAP複合物/孔添加到靶細胞中。對於對照，製備僅含有細胞的孔，僅含有與候選IgG一起孵育的細胞的孔（= 100%活力對照）和僅含有與Fab-ZAP一起孵育的細胞的孔（以檢查第二試劑的非特異性殺傷）。IgG的終濃度為22至3,5 x 10^{-3} nM，Fab-ZAP的終濃度為4 nM。將板在37ºC和5% CO2下孵育72小時。使用CellTiter-Glo（普洛麥格公司（Promega）#G7571）評估活細胞的數量，並用Tecan Infinite 500檢測發光。然後將活力標準化至僅細胞 + IgG對照。

【0491】 幾乎所有IgG都可以有效殺死G-361黑色素瘤（> 80%的最大殺死率），並且對不表現PMEL17的293T細胞顯示有限的殺傷作用（< 30%最大殺傷率）。用可能與親和力或表位有關的某個範圍的EC50也可以實現G-361殺死。對於與人/食蟹猴/大鼠/小鼠、人/食蟹猴/大鼠和人/食蟹猴/小鼠具有反應性的大多數IgG，也可以確認交叉特異性，即對小鼠PMEL17具有特異性的IgG也可以殺死B16-F10（小鼠黑素瘤）。

實例2-11：抗PMEL17抗體的工程化

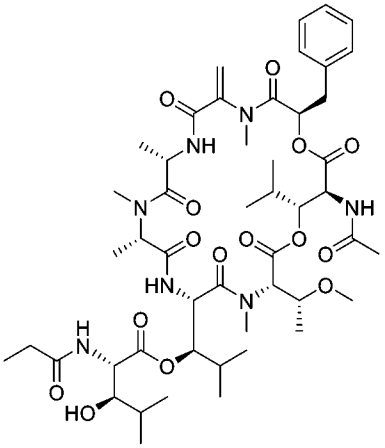
【0492】 通常，所有工程化方法均使用基於PCR的策略進行。工程化方法涉及以下方面：種系化、去除PTM位點、pI工程化和密碼子優化。藉由重疊延伸PCR合成和組裝後，將經過再設計的VH和VL片段亞選殖到合適的載體主鏈中，用於隨後的IgG表現。

實例3：化合物A1-A3的合成

實例3-1：從朱砂根（Ardisia crenata）乾葉分離

(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-22-異丙基-3-((R)-1-甲

氧基乙基)-4,9,10,12,16-五甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-羥基-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（A1）的方法



（A1）

【0493】 基於日本專利公開案號JP62283999中描述的方法分離化合物A1。步驟1：萃取：將25 kg的朱砂根乾葉研磨成細粉，並用500 L甲醇萃取。過濾後，將提取物蒸發至乾燥。將殘餘物溶解在100 L乙酸乙酯中，並用100 L去離子水萃取五次（添加氯化鈉以改善相分離。將有機層蒸發至乾燥。將殘餘物溶解在50 L乙腈/水（9/1）中，並用50 L庚烷萃取。蒸發乙腈/水層，直到僅剩下水。然後將其用50 L乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層蒸發至乾燥，得到109 g粗提取物。

【0494】 步驟2：脫脂：將粗提取物溶解在25 L乙腈/水（9/1）中，並用25 L庚烷萃取3次。蒸發乙腈/水層，直到僅剩下水。然後將其用25 L乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層蒸發至乾燥，得到40 g粗提取物。

【0495】 步驟3：快速層析法：將粗提取物溶解在丙酮/甲醇（1/1）中，吸附到100 g Isolute（矽藻土）上並蒸發至乾燥。使用三元溶劑系統在矽膠上進行快速層析法，該系統使用環己烷（洗脫劑A）、乙酸乙酯（洗脫劑B）和甲醇（洗脫劑C）（實驗細節：柱：RediSep Rf 120 g；流速：85 mL/min；梯度：0 min：75% A，25% B，0% C；3 min：75% A，25% B，0% C；10 min：0% A，100% B，0% C；17.5 min：0% A，90% B 10% C；25 min：0% A，50% B，50% C；30 min：

0% A，50% B，50% C；梯度的不同區段藉由隨時間的線性變化連接起來）。進行四次運行（10 g提取物/次）。應用基於時間的分級，並藉由UPLC-UV-MS分析收集的級分中是否存在化合物（A1）。合併含有化合物（A1）的級分，蒸發至乾燥，得到25 g的級分。

【0496】步驟4：尺寸排阻層析法（SEC）：將25 g級分溶解在400 mL甲醇中，並藉由在裝有Sephadex LH20和甲醇作為洗脫劑的柱（長25 cm，直徑12.5 cm）上藉由SEC進一步分級。收集各級分200 mL，並藉由UPLC-UV-MS分析收集的級分中是否存在化合物（A1）。合併含有化合物（A1）的級分，蒸發至乾燥，得到富集的6.2 g的級分。

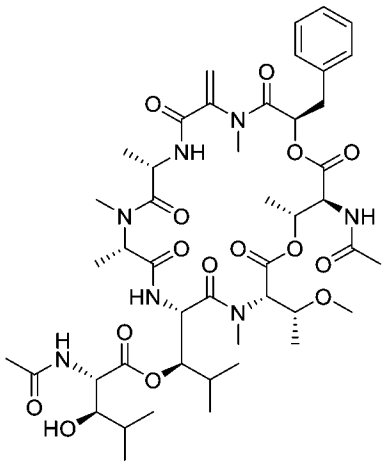
【0497】步驟5：第一製備型HPLC：將富集的6.2 g的級分溶解在12 mL甲醇/二甲亞碸（1/1）中，並藉由製備型HPLC進一步分級（實驗細節：柱：Sunfire C18，30 x 150 mm，5μm粒徑；洗脫液A：含有0.1%甲酸的去離子水，洗脫液B：含有0.1%甲酸的甲醇；流動速率60 mL/min；梯度：0 min：35% A，65% B；0.5 min：35% A，65% B；17 min：15% A，85% B；15.0 min：0% A，100% B；19 min：0% A，100% B；19.1 min：35% A，65% B；20 min：35% A，65% B；梯度的不同區段藉由隨時間的線性變化連接起來）。藉由質譜法觸發分級。進行15次運行（410 mg富集的級分/次）。合併含有化合物（A1）的級分，蒸發至乾燥，得到488 mg的半純級分，估計含量為70%化合物（A1）。

【0498】步驟6：第二製備型HPLC：將半純的488 mg的級分溶解在4 mL甲醇中，並藉由製備型HPLC進一步分級（實驗細節：柱：X-Select PFP，19 x 250 mm，5 μm粒徑；洗脫液A：含0.1%甲酸的去離子水，洗脫液B：含0.1%甲酸的乙腈；流動速率30 mL/min；梯度：0 min：45% A，55% B；0.5 min：45% A，55% B；24 min：25% A，75% B；24.0 min：0% A，100% B；27.5 min：0% A，100% B；27.6 min：45% A，55% B；30.5 min：45% A，55% B；梯度的不同區

段藉由隨時間的線性變化連接起來）。藉由質譜法觸發分級。進行五次運行（98 mg半純級分/次）。合併含有化合物（A1）的級分，蒸發至乾燥，得到287 mg純度 > 95%的化合物（A1）。

【0499】 化合物（A1）：保留時間：4.73 min，分子式[M+H]+：C49H76N7O15+，計算的單一同位素質量[M+H]+：1002.5394 Da，觀察到的質量：1002.5391 Da。實驗細節：柱：ACQUITY UPLC BEH C18，2.1 x 100 mm，1.7μm粒徑；洗脫液A：含有0.1%甲酸的去離子水，洗脫液B：含有0.1%甲酸的乙腈；流動速率0.9 mL/min；線性梯度：0 min：95% A，5 % B至6.4 min：0 % A，100 % B. ^{1}H NMR (600 Mhz, 乙腈-d_3) δ 8.36 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 6H), 6.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 5.31 – 5.25 (m, 2H), 5.21 – 5.15 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 4.90 – 4.84 (m, 1H), 4.70 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.60 (ddd, J = 9.8, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.55 – 2.43 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

實例3-2：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-2-乙醯胺基-3-羥基-4-甲基戊酸酯（**A2**）的產生方法

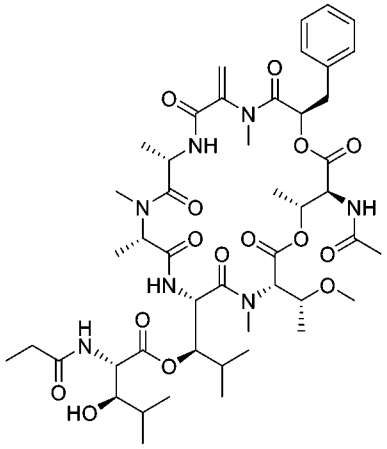


（A2）

化合物（A2）係使用[M. Taniguchi等人, *Tetrahedron*[四面體快報] 59 (2003) 4533-4538]中描述的方法獲得的。使用實例3-1中針對化合物（A1）所述的方法進行分離。然後藉由UPLC-UV-HRMS、1D-NMR-和2D-NMR-實驗對材料進行表徵。化合物（A2）：保留時間：4.20 min，分子式[M+H]+：C46H70N7O15+，計算的單一同位素質量[M+H]+：960.4924 Da，觀察到的質量：960.4914 Da。^{1}H NMR (600 MHz, $_{1,4}$-二噁烷-d_8) δ 8.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 5.40 – 5.37 (m, 1H), 5.36 – 5.33 (m, 1H), 5.30 – 5.28 (m, 2H), 5.20 (dd, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 4.89 – 4.82 (m, 1H), 4.73 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 9.8, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 14.7, 3.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 14.7, 8.9 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.18 – 1.14 (m, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H)。

實例3-3：(R)-1-((3S,6S,9S,12S,18R,21S,22R)-21-乙醯胺基-18-苄基-3-((R)-1-甲氧基乙基)-4,9,10,12,16,22-六甲基-15-亞甲基-2,5,8,11,14,17,20-七側氧基-1,19-

二氧雜-4,7,10,13,16-五氮雜環二十二烷-6-基)-2-甲基丙基 (2S,3R)-3-羥基-4-甲基-2-丙醯胺基戊酸酯（**A3**）的產生方法



（A3）

化合物（A3）係使用[M. Taniguchi等人, Tetrahedron[四面體快報] 59 (2003) 4533-4538]中描述的方法獲得的。使用實例3-1中針對化合物（A1）所述的方法進行分離。然後藉由UPLC-UV-HRMS、1D-NMR-和2D-NMR-實驗對材料進行表徵。化合物（A3）：保留時間：4.42 min，分子式[M+H]+：C47H72N7O15+，計算的單一同位素質量[M+H]+：974.5081 Da，觀察到的質量：974.5098 Da。^{1}H NMR (600 MHz, $_{1,4}$-二噁烷-d_8) δ 8.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 4H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 5.41 – 5.33 (m, 2H), 5.32 – 5.26 (m, 2H), 5.20 (dd, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 4.89 – 4.81 (m, 1H), 4.72 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 14.6, 3.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 14.7, 8.9 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.18 – 1.14 (m, 6H), 1.13 – 1.08 (m, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

實例4：抗PMEL17抗體藥物軛合物的產生方法

【0500】將抗體與RMP蛋白A樹脂（GE）以10 mg Ab比1 ml樹脂的比例在PBS中一起孵育15分鐘，同時在適當大小的一次性柱中混合。添加半胱胺酸HCl至終濃度為20 mM，並在室溫伴隨攪動孵育30分鐘，以使反應性半胱胺酸解粘連。用50倍柱體積的PBS在真空歧管上快速洗滌樹脂。然後將樹脂重懸在含有250 nM $CuCl_2$的等體積PBS中。藉由採取時間點來監測抗體鏈間二硫鍵的重新形成。在每個時間點，除去25 μL樹脂漿液，添加1 μL 20 mM的化合物（B1）或化合物（B2），並將管輕彈幾次。旋轉沈降樹脂，除去上清液，然後用50 μL抗體洗脫緩衝液（賽默飛世爾公司（Thermo））洗脫。沈澱樹脂，並使用安捷倫PLRP-S 4000A 5 um，4.6x50mm柱（緩衝液A為水、0.1%TFA，緩衝液B乙腈、0.1%TFA，柱保持在80 C，流速1.5 ml/min）藉由反相層析法分析上清液。

【0501】一旦確定抗體已重新形成其鏈間二硫鍵，則用10倍柱體積的PBS洗滌樹脂，並將樹脂重懸於等體積的PBS中，並添加8當量的在DMSO中的連接子-有效負載（20 mM），然後在室溫下孵育2小時。然後用50倍柱體積的PBS洗滌樹脂。用抗體洗脫緩衝液從蛋白A樹脂洗脫ADC，並用1/10體積的1 M Tris pH 9.0中和。然後將ADC緩衝液更換為PBS或其他合適的緩衝液，並根據需要進行製備型尺寸排阻層析法以去除聚集物（S200 Increase；GE公司）。進行了以下分析：分析型SEC以確定單體百分比，質譜以確定DAR，LAL試驗以確定內毒素載荷，以及蛋白濃度由A280利用消光係數和抗體分子量確定。

實例5：GNAQ/11抑制劑化合物（A1）和化合物（A2）的體外抗葡萄膜黑色素瘤活性

【0502】將92.1葡萄膜黑色素瘤和MIAPACA胰腺導管腺癌細胞以低細胞密度接種在96孔板中，並按指示用濃度增加的化合物（A1）或化合物（A2）處理。藥物處理96或120小時後，使用基於刃天青（resazurin）的活力測定法測定細胞活力和增殖。簡而言之，將細胞與基於刃天青的溶液一起孵育，並藉由分

光光度計的吸光度檢測顏色變化，並將其用作細胞活力的讀數。數據表示為3次獨立重複的平均值，且相對於PBS處理的細胞（對照）。表4顯示了化合物（A2）和化合物（A1）的生長抑制50%（GI_{50}）。化合物（A2）和化合物（A1）顯示出有效的靶標依賴性抗UM活性（圖1）。

[表4].化合物（A1）和化合物（A2）在UM細胞中的生長抑制活性

細胞系	突變	化合物（A1）GI_{50} nM	化合物（A2）GI_{50} nM
92.1	$GNAQ^{Q209L}$	0.18	7.7
MIAPACA	WT	> 10 μM	> 10 μM

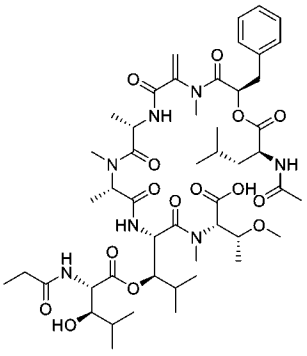
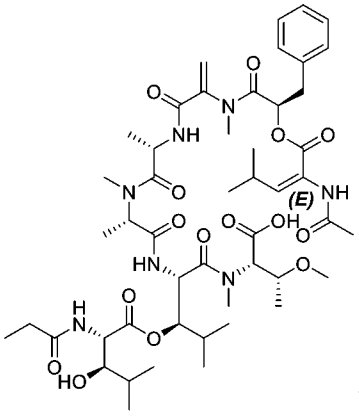
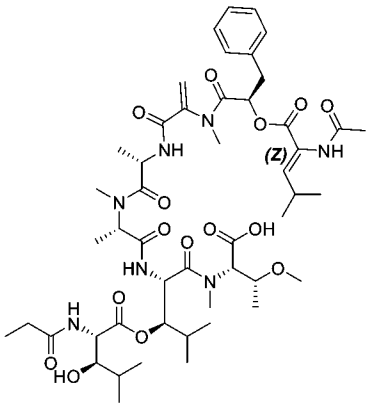
實例6：化合物（A1）和化合物（A2）誘導葡萄膜黑色素瘤細胞的細胞凋亡

【0503】將92.1和MIAPACA細胞接種到96孔板中（5000個細胞/孔），並按指示用濃度增加的化合物（A1）、化合物（A2）和固定劑量的星形孢菌素（100 nM，陽性對照）處理。藥物處理96後，使用偶合至螢光染料的Annexin V抗體對細胞進行螢光激活的流式細胞術。數據表示為3次獨立重複的平均值。化合物（A2）和化合物（A1）以GNAQ/11依賴性方式誘導UM細胞的細胞凋亡（圖2）。

實例7：葡萄膜黑色素瘤細胞中化合物（A1）和化合物（A2）對GNAQ/11抑制的分析

【0504】按指示用濃度增加的化合物（A1）或化合物（A2）處理92.1葡萄膜黑色素瘤。藥物過夜處理，使用TR-FRET（時間分辨的螢光共振能量轉移）處理細胞以確定IP1水平，或藉由蛋白質印跡法確定蛋白質水平。圖3A顯示了在用DMSO（對照）、化合物（A2）或化合物（A1）處理的92.1細胞中的IP1水平（nM）。圖3B顯示了在化合物（A1）處理的92.1細胞中IP1水平和相對增殖之間的相關性。圖3C顯示了用化合物（A1）和化合物（A2）處理的92.1細胞的免疫印跡，以確定對ERK訊息傳導的作用。

實例8： 化合物（A1）的代謝穩定性和PK特性

【0505】 在小鼠、大鼠、猴和人血漿中研究了化合物（A1）的血漿穩定性，並與緩衝液進行了比較。在24小時期間監控化合物（A1）的消失（圖4A）以及具有化合物（A4）、化合物（A6）或化合物（A8）的結構的化合物（A1）的開環形式的出現（圖4B）。與其他物種相比，人血漿中的轉化似乎略快。除大鼠外，添加%剩餘化合物（A1）和%形成的化合物（A8）顯示24小時期間的化學計量，表明其他轉化看起來不起重要作用（圖4C）。

【0506】 在小鼠中靜脈內給藥後，化合物（A1）的PK的特徵在於非常高的清除率和中至高的分佈體積。0.2-0.8 mg/kg的範圍內觀察到隨劑量變化的暴露呈輕微超比例增加（圖4D）。以下示出總結了所有PK值的表5。

[表5].化合物（A1）的PK特性

	劑量（mg/kg）		
	0.2	**0.4**	**0.8**
Cmax（nM）	31	83	240
Cmax/D（nM/（mg/kg））	156	208	300
AUCinf（nM*h）	16	47	137

AUCinf/D（nM*h/（mg/kg））	82	118	171
C0（nM）	43	108	380
C0/D（nM/（mg/kg））	217	270	475
CL [mL/min/kg]	204	141	97
Vss [L/kg]	8.6	4.9	4.6

實例9： 化合物（A2）的代謝穩定性和PK特性

【0507】 在來自不同物種的血漿和血液中測試化合物（A2）的體外穩定性（圖5A）。化合物（A2）在三種不同的系統中均顯示出良好的化學穩定性（圖5B）。在雌性balb/c小鼠中，化合物（A2）的PK表現出高清除率和短消除半衰期（圖5C）。表6總結了一些PK值。化合物（A2）在小鼠、大鼠和人的肝微粒體中顯示高的固有清除率，但在肝細胞中顯示低的清除率，這可能是由於有限的膜通透性所致（表7）。化合物（A2）在肝S9級分中和血漿中的孵育顯示出相似的半衰期。化合物（A2）和化合物（A1）在pH 5.6的緩衝液和在溶酶體中在4小時期間係穩定的（圖5D）。

[表6].雌性balb/c小鼠（1 mg/kg iv）中化合物（A2）的PK特性

CL（$mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$）	175 ± 29
$t_{1/2}$（h）	0.4 ± 0.01
AUC i.v. d.n.（nM·h）	101 ± 16

[表7].化合物（A2）的穩定性

	小鼠	大鼠	人
肝微粒體（ul/min/kg）	107	33	44
肝細胞（ul/min/10^6個細胞）	-	8	<4
肝S9 (+/- NADPH) t1/2 （h）	1.9 / >2	>2 / >2	1.9 / >2
血漿t1/2（h）	2.1	4.1	2.0

實例10：抗PMEL17-(B1) ADC的體外抗葡萄膜黑色素瘤活性

【0508】將親本和非靶向對照（NT）轉導的或PMEL17-shRNA轉導的92.1細胞以低細胞密度接種在96孔板中，並按指示用濃度增加的3207-(B1)（同種型對照）、G4-(B1)、和G1-(B1)，在存在或不存在強力黴素的情況下處理。藥物處理96或120小時後，使用基於刃天青的活力測定法測定細胞活力和增殖。簡而言之，將細胞與基於刃天青的溶液一起孵育，並藉由分光光度計的吸光度檢測顏色變化，並將其用作細胞活力的讀數。數據表示為3次獨立重複的平均值，且相對於PBS處理的細胞（對照）（圖6）。抗PMEL17-(B1) ADC以PMEL17和劑量依賴性方式抑制葡萄膜黑色素瘤細胞的增殖。

實例11：抗PMEL17-(B1) ADC誘導葡萄膜黑色素瘤細胞的細胞凋亡

【0509】將92.1細胞接種到96孔板中（5000個細胞/孔），並按指示用濃度增加的化合物（A1）、3207-(B1)（同型對照）、G4-(B1)和G1-(B1)處理。藥物處理96後，使用偶合至螢光染料的Annexin V抗體對細胞進行螢光激活的流式細胞術。數據表示為3次獨立重複的平均值。G4-(B1)和G1-(B1)均以劑量依賴性方式誘導92.1細胞的細胞凋亡（圖7）。

實例12：抗PMEL17-(B2) ADC和抗PMEL17 mAb的體外抗葡萄膜黑色素瘤活性

【0510】將92.1葡萄膜黑色素瘤細胞以低細胞密度接種到96孔板中，並按指示用濃度增加的3207-(B2)（同種型對照）、G4-(B2)和G1-(B2)以及抗PMEL17-B1和–G4 mAb處理。藥物處理96或120小時後，使用基於刃天青的活力測定法測定細胞活力和增殖。數據表示為3次獨立重複的平均值，且相對於PBS處理的細胞（對照）（圖8）。抗PMEL17-(B2) ADC和抗PMEL17 mAb在葡萄膜黑色素瘤細胞中表現出最小的抗增殖作用。

實例13：葡萄膜黑色素瘤細胞中抗PMEL17-(B1)和抗PMEL17-(B2) ADC對GNAQ/11抑制的分析

【0511】按指示將92.1葡萄膜黑色素瘤細胞用DMSO、化合物（A1）（8 nM）和濃度增加的同種型-(B1)、抗PMEL17-(B1)和抗PMEL17-(B2) ADC處理。藥物處理2天後，使用TR-FRET（時間分辨螢光共振能量轉移）處理細胞以確定IP1水平。IP1水平（nM）表示為3次獨立重複的平均值。如IP1水平降低所表明的，G1-(B1)和G1-(B2)均以劑量依賴性方式抑制突變型GNAQ和GNA11（圖9）。

實例14：抗PMEL17抗體與完整血小板和葡萄膜黑色素瘤細胞的結合分析

【0512】使用抗PMEL17抗體G1（黑線）和G4（灰線）以及軛合至螢光染料的抗人IgG第二抗體，或僅使用軛合的第二抗體，將葡萄膜黑素瘤細胞系92.1和從人類富含血小板血漿（來自3個人類供體的PRP）中分離的血小板進行螢光激活流式細胞術（圖10）。與92.1葡萄膜黑色素瘤細胞相反，人血小板未顯示PMEL17的細胞表面表現。

實例15：化合物（A1）和抗PMEL17-(B1) ADC對人血小板聚集的影響

【0513】將人類富血小板血漿（PRP）和ADC 17A9-(B1)、與B1或化合物（A1）（0.1、1和150 nM）軛合的抗PMEL Ab一起孵育4、16或24h。然後在用32 uM的凝血酶受體激活肽6（TRAP6）處理後測量血小板聚集。儘管化合物（A1）誘導了血小板聚集，但抗PMEL17-(B1)直到24小時都沒有誘導血小板聚集（圖11）。

實例16：抗PMEL17-(B1) ADC抑制小鼠模型中的腫瘤生長

【0514】將攜帶92.1-螢光素酶皮下異種移植物的雌性裸鼠用單次靜脈注射指定劑量的3207-(B1)、G1-(B1)或媒介物處理。腫瘤接種後17天進行處理（單劑量靜脈注射）。值為平均值 ± SEM；樣本量（n = 5-12隻小鼠/組）。第0天的初始腫瘤體積約為200-250 mm^3。G1-(B1)以劑量依賴性方式抑制腫瘤生長（圖12A）。

【0515】 在指定的劑量下監測G1-(B1)處理後的雌性初治裸鼠的體重變化。在第0天進行處理（單劑量靜脈注射）。值為平均值 ± SEM；樣本量（n = 4隻小鼠/組）。在第0天的初始體重約為24 g。藥物處理後每天測量體重持續14天。處理後長達14天未觀察到體重減輕（圖12B）。

【0516】 對來自用媒介物、3207-(B1)（7.5 mg/kg體重）或G1-(B1)（7.5 mg/kg體重）處理的92.1-螢光素酶皮下異種移植物的腫瘤組織進行了免疫組織化學分析。在室溫下，將腫瘤在10%（vol/vol）的中性福馬林緩衝液中固定24小時，然後在PBS中沖洗，進行脫水處理，清除並包埋在石蠟中。製備3 μm切片並進行蘇木精和伊紅（H&E）染色以及免疫組織化學處理。使用用於進行抗hIgG（賽默飛世爾（ThermoFischer））和抗gp100（PMEL17）（殖株EP4863；艾博抗公司（Abcam））染色的Bond-RX（萊卡集團（Leica））全自動系統，以及用於進行抗Ki67（殖株Sp6；NeoMarkers公司）、抗pERK1/2（殖株D13.14.4E；細胞訊息傳導公司（Cell Signaling））、抗MITF（西格瑪公司）和抗裂解的半胱天冬酶-3（細胞訊息傳導公司）染色的Discovery XT（文塔納醫療系統公司（Ventana Medical System））全自動系統，對福馬林固定、石蠟包埋的組織切片進行免疫組織化學染色。簡而言之，G1-(B1)處理分別導致GNAQ訊息傳導抑制和腫瘤細胞增殖抑制，如pERK和Ki67水平降低所指示（圖12C）。此外，與媒介物處理的和3207-(B1)處理的小鼠相比，G1-(B1)誘導細胞凋亡，這與藉由IgG染色檢測到的G1-(B1) ADC的腫瘤細胞累積有關（圖12C）。G1-(A1)處理後未觀察到MITF和PMEL17水平發生變化（圖12C）。

【0517】 測試了用媒介物、G1-(B1)（20 mg/kg體重）或化合物（A1）（0.01、0.03、0.1和0.3 mg/kg體重）處理的初治小鼠的全血血小板聚集。單次靜脈內給藥後5分鐘對動物實施安樂死並藉由腔靜脈收集血液。1h後，以6.5 uM的ADP激

活血小板後，測量全血聚集（圖12D）。與化合物（A1）相反，G1-(B1)在體內對ADP誘導的血小板聚集沒有任何顯著影響。

【0518】 在給藥後24 h或7天，測量了用媒介物和G1-(B1)（7.5和30 mg/kg體重）處理的初治小鼠的全血血小板聚集。單次靜脈內給藥後24 h或7天對小鼠實施安樂死並藉由腔靜脈收集血液。1h後，以6.5 uM的ADP激活血小板後，測量全血聚集。在長達7天的時間裡，在G1-(B1)處理的小鼠中未觀察到血小板聚集抑制（圖12E）。

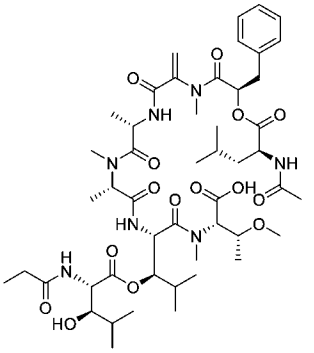
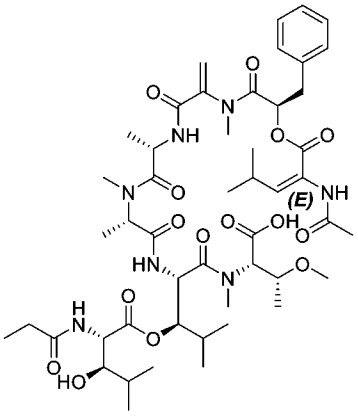
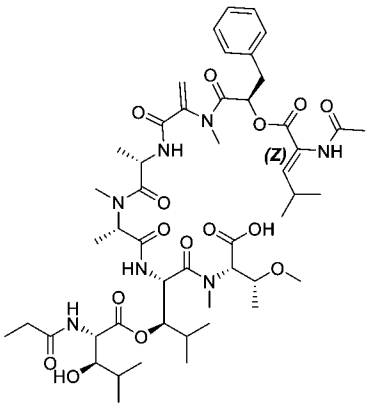
實例17：G1-(B1)對葡萄膜黑色素瘤的肝和肺轉移小鼠模型的影響

【0519】 給雌性NOD-Scid小鼠靜脈注射92.1-螢光素酶細胞（約200萬個細胞/隻動物），每週兩次測量生物發光以評估腫瘤形成。45天後，如藉由生物發光訊號（BLI）檢測到的，所有注射的小鼠均發生肝和肺轉移（圖13A和13B）。用單次靜脈注射G1-(B1)（20 mg/kg體重）處理攜帶腫瘤的小鼠，且隨時間監測生物發光作為腫瘤進展的讀數。靜脈注射92.1-螢光素酶細胞（就在開始處理之前）後第45天和治療後12天（圖13A和13B），呈現每隻小鼠的單獨圖片；樣本量（n = 6隻小鼠/組）。在第0天肝轉移的初始BLI約為2.8 *10^9 p/sec/cm^2。黑色箭頭表示圖13B中的肺部腫瘤（生物發光訊號）。如體內和離體生物發光減少所表明的，G1-(B1)在單次靜脈注射劑量20 mg/kg後誘導肝和肺轉移的消退。

【0520】 在用20 mg/kg G1-(B1)進行處理之前和之後，每週評估2-3次相應的體重調節（相對於第15天的%）（灰色圓圈）。值為平均值 ± SEM；樣本量（n = 5-6隻小鼠/組）。第15天的初始體重約為21 g。在葡萄膜黑色素瘤的肝和肺轉移模型中，G1-(B1)處理可導致體重恢復。

實例18：G1-(B1) ADC的PK特性。

【0521】 G1-(B1)的藥物動力學 曲線顯示裸鼠的劑量在7.5至30 mg/kg之間時，暴露呈輕微超比例增加（圖14A）。清除、分佈體積和半衰期在ADC的典型範圍內。表8總結了一些PK值。

【0522】 在攜帶腫瘤的小鼠中，給藥靶結合G1-(B1)或同種型對照3207-(B1)後測量游離有效負載濃度。使用靶向ADC可以觀察到化合物（A1）有效負載的腫瘤遞送明顯增加（> 4倍）（圖14B）。在小鼠體內顯示出在與抗體靶合的同時化合物（A1）（空心圓圈）向其具有化合物（A4）  、化合物（A6）  、或化合物（A8）  的結構的化合物（A1）的開環形式（實心圓圈）的轉化（圖14C）。將兩種不同的DAR2格式與G1-(B1)的DAR4格式以及與DAR4 Fc-緘默格式進行比較，體內功效研究中的暴露顯示DAR2 (E152C)和DAR4 Fc-緘默ADC的清除率最低，而DAR2 (S375C)暴露下降得更快（圖14D）。藉由比較非靶向3207-ADC的PK（圖14E），可以推斷出Fc緘默對降低DAR4形式的清除率具有顯著作用。

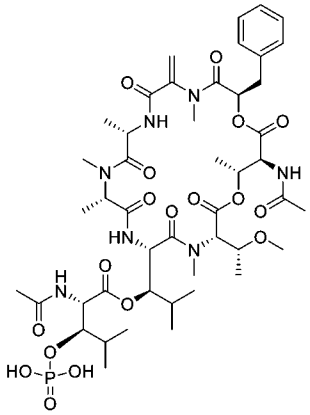
[表8]. G1-(B1) ADC的PK特性

裸鼠 - 劑量（mg/kg）	**7.5**	**30**
AUC_{last}（ug/mL*h）	6`779 ± 1`061	45`346 ± 3`785

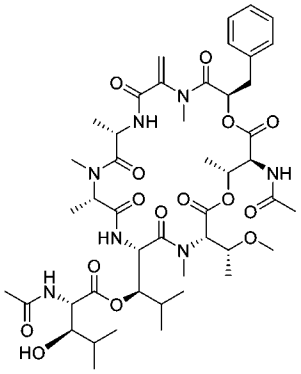
AUC_{last}（ug/mL*h）劑量標準化	904	1`511
AUC_{inf}（ug/mL*h）	9`211 ± 2`337	73`680 ± 9`867
AUC extrap（%）	25 ± 9	38 ± 3
CL（mL/h/kg）	0.9 ± 0.3	0.4 ± 0.05
Vz（L/kg）	0.21 ± 0.01	0.15 ± 0.01
app. t_{elim}（h）	176 ± 37	259 ± 25

實例19：抗PMEL17-GNAQ/11i ADC在緩衝液、小鼠、大鼠和人血漿中的體外穩定性以及抗PMEL17-GNAQ/11i ADC在小鼠中的體內穩定性

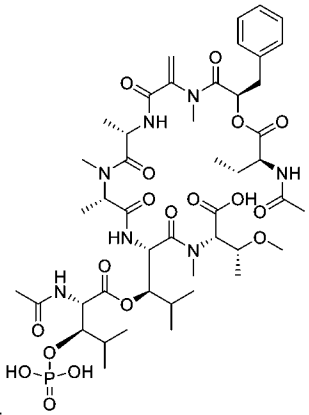
【0523】將抗PMEL17G1_E152C_S375C_(B2)（G1-(B2)）以100 μg/mL摻入各自的基質中，並在37ºC下孵育。藉由在-70ºC下快速冷凍，分別在0、1、2和4小時收集樣本。使用Capture Select FcXL磁珠對每個樣本的等分試樣進行免疫沈澱，並與含有木瓜蛋白酶的緩衝液一起孵育，以從磁珠捕獲的ADC中釋放出負載。然後藉由HPLC MS分析釋放的有效負載，以確定化合物（A2）-PO_4（即



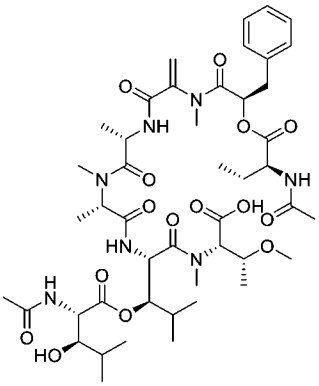
來自



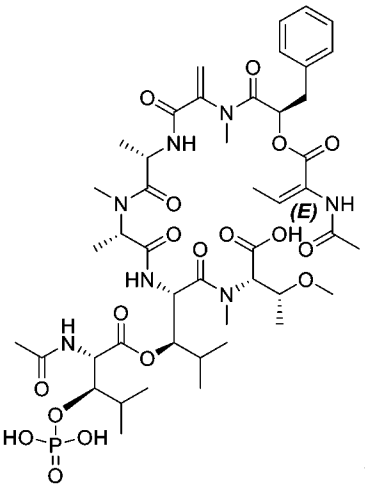
參見實例1.2），以及具有化合物（A5）-PO_4（即化合物（A5）-PO_4



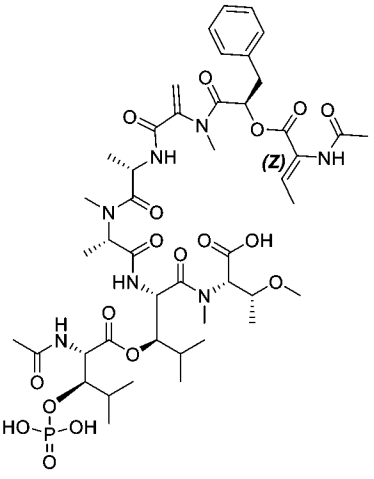
來自



）、化合



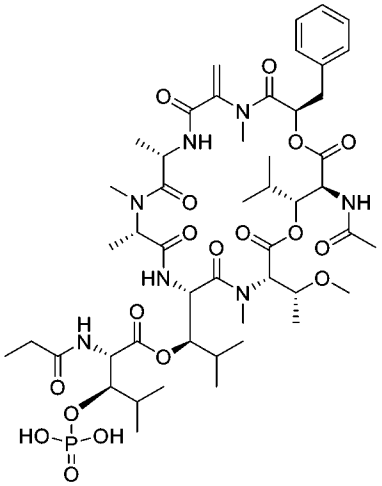
物（A7）-PO_4



或化合物（A9）-PO_4

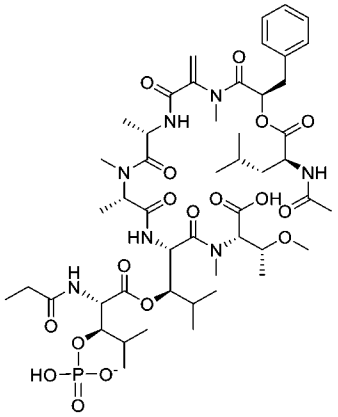
（其中開環的化合物（A2）-PO_4 – 失活有效負載）的結構的開環化合物（A2）-PO_4的相對水平。該圖描述了在實驗的時間進程中作為化合物（A2）-PO_4存在的釋放的有效負載的百分比（圖15A）。

【0524】抗PMEL17G1_E152C_S375C_(B1)（G1-(B1)）、抗PMEL17G1_E152C_(B1)（G1-E152C-DAR2-(B1)）、抗PMEL17G1_S375C_(B1)（G1-S375C-DAR2-(B1)）、和Fc-緘默抗PMEL17G1_E152C_S375C_(B1)（Fc-緘默 G1-(B1)）以100 μg/mL摻入各自的基質中，並在37ºC下孵育。藉由在-70ºC下快速冷凍，分別在0、2、4和6小時收集樣本。使用Capture Select FcXL磁珠對每個樣本的等分試樣進行免疫沈澱，並與含有木瓜蛋白酶的緩衝液一起孵育，以從磁珠捕獲的ADC中釋放出負載。然後藉由HPLC MS分析釋放的有效負載，

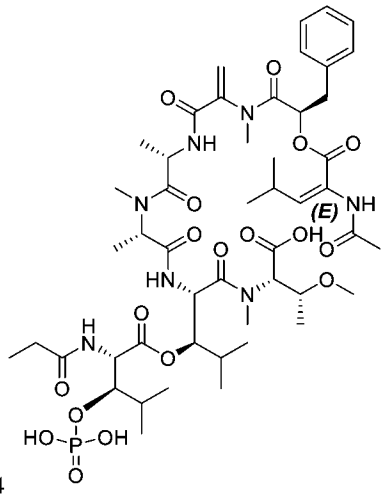


以確定化合物（A1）-PO_4、

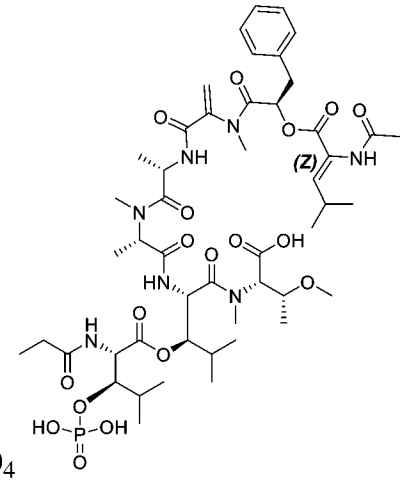
，以及具有化合物（A4）-PO_4



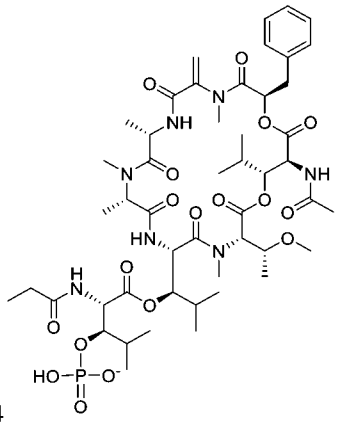
、化合物（A6）-PO_4



、或化合物（A8）

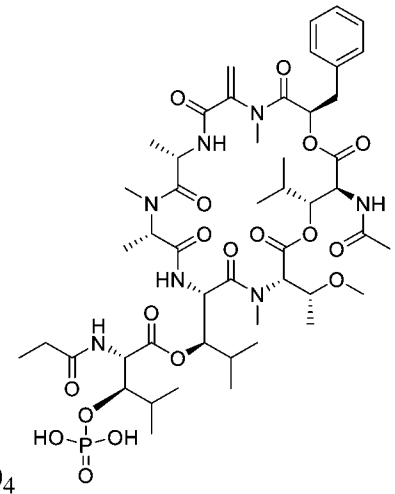


-PO_4（其中化合物（A1）-PO_4

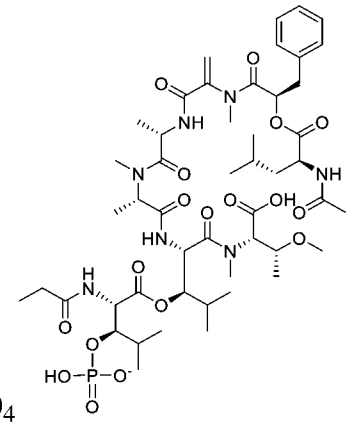


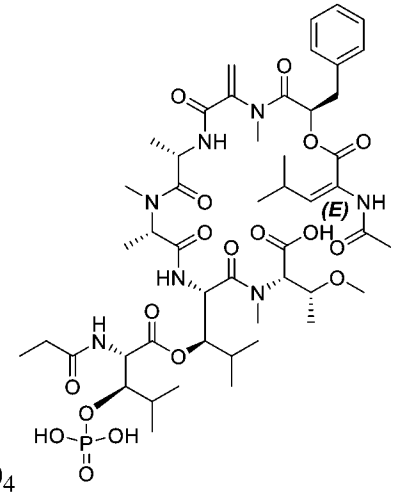
的開環的化合物係－失活有效負載）的結構的開環化合物（A1）-PO_4的相對水平。該圖描述了對於每種不同ADC構建體，在實驗的時間進程中作為化合物（A1）-PO_4存在的釋放的有效負載的百分比（圖15B）。

【0525】在裸鼠中分別以20 mg/kg（體重）靜脈注射抗PMEL17G1_E152C_S375C_(B1)（G1-(B1)）、抗PMEL17G1_E152C_(B1)（G1-E152C-DAR2-(B1)）、抗PMEL17G1_S375C_(B1)（G1-S375C-DAR2-(B1)）、和Fc-緘默抗PMEL17G1_E152C_S375C_(B1)（Fc-緘默 G1-(B1)）。給九隻小鼠給藥上述的每個ADC構建體。在給藥後24小時、第7天和第14天，將每組三隻動物（ADC構建體）末端放血以收集血清樣本用於分析。使用Capture Select FcXL磁珠對每個樣本的等分試樣進行免疫沈澱，並與含有木瓜蛋白酶的緩衝液一起孵育，以從磁珠捕獲的ADC中釋放出負載。然後藉由HPLC MS分析釋放的有效

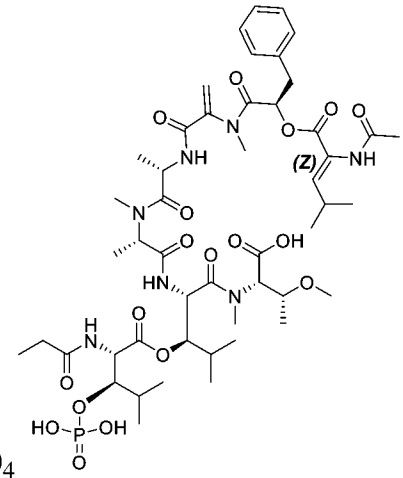


負載，以確定化合物（A1）-PO_4 ，以及具有化合物（A4）



-PO_4 、化合物（A6）-PO_4 

、或化合



物（A8）-PO_4 （其中化合物（A1）-PO_4的開環的化合物係－失活有效負載）的結構的開環化合物（A1）-PO_4的相對水平。該圖顯示了以化合物（A1）-PO_4的活性形式存在於ADC上的有效負載的百分比（假設化合物（A1）-PO_4 + 化合物（A8）-PO_4 = 100%）（圖15C）。基於體外實驗結果估算初始值。

實例20：G1-E152C-DAR2-(B1)、G1-S375C-DAR2-(B1)、Fc-緘默 G1-(B1)在葡萄膜黑色素瘤的異種移植模型中的體內功效

【0526】用濃度為7.5 mg/kg的3207-E152C_S375C-DAR4-(B1)、G1-E152C_S375C-DAR4-(B1)、G1-E152C-DAR2-(B1)、G1-S375C-DAR2-(B1)、Fc-緘默3207-(B1)、和Fc-緘默G1-DAR4處理攜帶92.1-螢光素酶皮下異種移植物的雌性裸鼠。腫瘤接種後17天進行處理（單劑量靜脈注射）。值代表平均值±SEM；樣本量（n = 5-6隻小鼠/組）。第0天的初始腫瘤體積約為300-325 mm^3。（圖16）。G1-E152C-DAR2-(B1)、Fc-緘默G1-DAR4、和G1-E152C_S375C-DAR4-(B1)在葡萄膜黑色素瘤的92.1異種移植物模型中表現出相當的抗腫瘤活性，而G1-S375C-DAR2-(B1)和非靶向3207-ADC對腫瘤的生長沒有影響。

實例21：G1-3J-DAR4-(B1)、G1-3R-DAR4-(B1)、G1-DAR4-(B1)、G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1)、Fc緘默G1-3J -DAR2 (E152C)-(B1)、3207-DAR2 (E152C)-(B1)、和G1-DAR2 (E152C)-(B1)的體外活性

【0527】在圖17A中，將92.1（左圖）和MP41（右圖）細胞以低細胞密度接種在96孔板中，並按指示用濃度增加的G1-3J-DAR4-(B1)、G1-3R-DAR4-(B1)、G1-DAR4-(B1)處理。藥物處理96或120小時後，使用基於刃天青的活力測定法測定細胞活力和增殖。簡而言之，將細胞與基於刃天青的溶液一起孵育，並藉由分光光度計的吸光度檢測顏色變化，並將其用作細胞活力的讀數。數據表示為3次獨立重複的平均值，且相對於PBS處理的細胞（對照）。表9描繪了每個ADC和細胞系的GI50（最大抑制細胞增殖50%的濃度）值。抗PMEL17-(B1) ADC以PMEL17和劑量依賴性方式抑制葡萄膜黑色素瘤細胞的增殖。

[表9]. G1-3J-DAR4-(B1)、G1-3R-DAR4-(B1)、G1-DAR4-(B1)在UM細胞中的生長抑制活性

細胞系	G1-3J-DAR4-(B1) GI_{50} nM	G1-3R-DAR4-(B1) GI_{50} nM	G1-DAR4-(B1) GI_{50} nM
92.1	0.850	0.811	0.722
MP41	0.582	0.654	0.563

【0528】 圖17B描繪了在如圖17A中所述的具有G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1)、Fc緘默G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1)、3207-DAR2 (E152C)-(B1)、和G1-DAR2 (E152C)-(B1)的92.1細胞系中細胞增殖測定的結果。GI50描繪於表10中。

[表10]. G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1)、Fc緘默G1-3J -DAR2 (E152C)-(B1)、3207-DAR2 (E152C)-(B1)、和G1-DAR2 (E152C)-(B1)在UM細胞中的生長抑制活性

細胞系	G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1) GI_{50} nM	Fc緘默G1-3J -DAR2 (E152C)-(B1) GI_{50} nM	3207-DAR2 (E152C)-(B1) GI_{50} nM	G1-DAR2 (E152C)-(B1) GI_{50} nM
92.1	0.309	0.278	>150	0.365

實例22：抗PMEL17-(B1) ADC抑制小鼠模型中的腫瘤生長

【0529】 將攜帶92.1-螢光素酶皮下異種移植物的雌性裸鼠用單次靜脈注射指定劑量的3207-(B1)、G1-3J(E152C)、G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1)、Fc 緘默G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1)、G1-DAR2 (E152C)-(B1)或媒介物處理。腫瘤接種後14-17天進行處理（單劑量靜脈注射）。值為平均值 ± SEM；樣本量（n = 5-12隻小鼠/組）。第0天的初始腫瘤體積約為200-250 mm3。G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1)和Fc緘默G1-3J-DAR2 (E152C)-(B1)以劑量依賴性方式抑制腫瘤的生長（圖18）。

實例23：來自轉移性葡萄膜黑色素瘤患者的腫瘤活檢的免疫組織化學分析

【0530】 在室溫下，將腫瘤在10%（vol/vol）的中性福馬林緩衝液中固定24小時，然後在PBS中沖洗，進行脫水處理，清除並包埋在石蠟中。製備3 μm

切片並進行免疫組織化學處理。使用用於進行抗gp100（PMEL17）（小鼠單株HMB45）染色的Bond-RX（萊卡集團）全自動系統，對福馬林固定、石蠟包埋的組織切片進行免疫組織化學染色。轉移性葡萄膜黑色素瘤樣本表現出高且相對同質的PMEL17表現（圖19A）。轉移性葡萄膜黑色素瘤患者樣本中PMEL17表現水平和PMEL17陽性細胞比例的定量（圖19B，圖19C）。

實例24：競爭性結合測定

【0531】將SPR用於在T200 Biacore儀器（目錄號28975001，通用電氣醫療生命科學公司集團（GE Healthcare Life Sciences））上評估抗PMEL抗體的表位分級。

【0532】表面電漿共振（SPR）係一種在無標記環境中即時測量雙分子相互作用的技術。分子被固定在樣本溶液流過的感測器表面上。固定分子與流動樣本之間的相互作用導致折射率變化。折射率變化係減小強度的偏振光從支撐玻璃平面反射的角度的改變。該角度變化係由於分子與感測器表面的結合或解離引起的，並且與結合的材料的質量成比例，並且由儀器記錄在傳感圖中。當分子相互作用時，傳感圖顯示出增加的應答，如果相互作用達到平衡，則應答保持恒定，並且當樣本被緩衝液替換且相互作用的各方解離時，應答降低。根據締合和解離事件應答，確定締合率（ka）、解離率（kd）和總體親和力（KD）。對於表位分級，未確定KD。

【0533】在第一步中，將G1 LC 3J和17A9抗體經由胺偶合直接固定在CM5晶片表面上，以分別在Fc2和Fc3上達到大約2000RU。流動小室1上沒有固定抗體，可以用作參考Fc。在Fc2和Fc3上的固定抗體係實驗中的基礎抗體。

【0534】固定後，第二步中的人PMEL以20nM流經所有流動小室，以30 ul/min持續60秒。

【0535】 第三也是最後一步具有單獨的G1 LC 3J抗體或G1 LC 3J抗體加流經Fc2的17A9抗體，或者單獨的17A9抗體或17A9抗體加流經Fc3的G1 LC 3J抗體（圖20A）。抗體以30 ul/min以500nM總濃度流過兩個流動小室120秒，以進行締合，隨後以30 ul/min用運行緩衝液進行120秒的解離相。

【0536】 如所期望的，當G1 LC 3J係基礎抗體時，當G13J流過時未觀察到任何結合訊號。當17A9流過時觀察到100RU結合，暗示其結合與G1 LC 3J不同的表位（圖20B）。當17A9係基礎抗體時，觀察到相似的趨勢。在步驟3中，本身沒有觀察到結合，但是當G1 LC 3J流過時觀察到結合（圖20C）。這表明G1 LC 3J和17A9與不同的表位結合。

【0537】 在每個循環結束時對所有流動小室進行再生。再生緩衝液係甘胺酸2.0，其以30 μl/min流動30秒。

【0538】 使用Biacore T200評估軟體3.0版分析數據。

【0539】 應理解，本文描述的實例和實施方式僅用於舉例說明目的，其各種修飾或改變對於熟悉該項技術者將是明瞭的，並包括在本申請的精神和範圍內和所附申請專利範圍的範圍內。

【符號說明】

【0540】 無

【生物材料寄存】

【0541】 無

【序列表】

<110>瑞士商諾華公司（NOVARTIS AG）

<120>針對PMEL17之抗體及其軛合物

<130> TW 108146772

<140>
<141>

<150> US 62/803,110
<151> 2019-02-08

<150> US 62/783,565
<151> 2018-12-21

<160> 282

<170>PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 1
Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Ile Thr
1 5 10

<210> 2
<211> 17
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 2
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 17
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 3
Glu Gly Gly Leu Leu Thr Asp Ile Ser Tyr Ser Arg Tyr Trp Phe Ala
1 5 10 15

Tyr

<210> 4
<211> 5
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 4
Asp Tyr Ala Ile Thr
1 5

<210> 5
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

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

<210> 6
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 6
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5

<210> 7
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 7
Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 8
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 8
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 9
<211> 19
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 9
Ala Arg Glu Gly Gly Leu Leu Thr Asp Ile Ser Tyr Ser Arg Tyr Trp
1 5 10 15

Phe Ala Tyr

<210> 10
<211> 126
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Gly Leu Leu Thr Asp Ile Ser Tyr Ser Arg Tyr Trp
100 105 110

Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 11
<211> 378
<212> DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 11
caggtgcaat tggtgcagag cggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttct gactacgcta tcacttgggt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccga tcttcggcac tgcgaactac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaaggt 300

ggtctgctga ctgacatctc ttactctcgt tactggttcg cttactgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctca 378

<210> 12
<211> 456
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 12
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Gly Leu Leu Thr Asp Ile Ser Tyr Ser Arg Tyr Trp
100 105 110

Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

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

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 13
<211> 1368
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 13
caggtgcaat tggtgcagag cggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttct gactacgcta tcacttgggt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccga tcttcggcac tgcgaactac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaaggt 300

ggtctgctga ctgacatctc ttactctcgt tactggttcg cttactgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctcagc tagcaccaag ggcccaagtg tgtttccccct ggcccccagc 420

agcaagtcta cttccggcgg aactgctgcc ctgggttgcc tggtgaagga ctacttcccc 480

tgtcccgtga cagtgtcctg gaactctggg gctctgactt ccggcgtgca caccttcccc 540

gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc ctgagcagcg tggtgacagt gccctccagc 600

tctctgggaa cccagaccta tatctgcaac gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac aagacccaca cctgcccccc ctgcccagct 720

ccagaactgc tgggagggcc ttccgtgttc ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg 780

atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc gtggtggtgg acgtgtccca cgaggaccca 840

gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc 900

agagaggagc agtacaacag cacctacagg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 960

gactggctga acggcaaaga atacaagtgc aaagtctcca acaaggccct gccagcccca 1020

atcgaaaaga caatcagcaa ggccaagggc cagccacggg agccccaggt gtacaccctg 1080

ccccccagcc gggaggagat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc 1140

ttctacccct gtgatatcgc cgtggagtgg gagagcaacg gccagcccga gaacaactac 1200

aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc 1260

gtggacaagt ccaggtggca gcagggcaac gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc 1320

ctgcacaacc actacaccca gaagtccctg agcctgagcc ccggcaag 1368

<210> 14
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 14
Ser Gly Asp Ala Leu Arg Asp Lys Phe Val Tyr
1 5 10

<210> 15
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 15
Asp Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 16
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 16
Gln Ser Trp Asp His Ser Tyr Ser Leu Val Val
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 17
Asp Ala Leu Arg Asp Lys Phe
1 5

<210> 18
<211> 3
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 18
Asp Asp Asn
1

<210> 19
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 19
Trp Asp His Ser Tyr Ser Leu Val
1 5

<210> 20
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>

<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 20
Ala Leu Arg Asp Lys Phe
1 5

<210> 21
<211> 108
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 21
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Arg Asp Lys Phe Val
20 25 30

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

Asp Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp His Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 22
<211> 324
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 22
gatatcgaac tgacccagcc gccgagcgtg agcgtgagcc cgggccagac cgcgagcatt 60

acctgtagcg gcgatgctct gcgtgacaaa ttcgtttact ggtaccagca gaaaccgggc 120

caggcgccgg tgctggtgat ctacgacgac aacaaccgtc cgagcggcat cccggaacgt 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac ccaggcggaa 240

gacgaagcgg attattactg ccagtcttgg gaccattctt actctctggt tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaactgt cctg 324

<210> 23
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Arg Asp Lys Phe Val
20 25 30

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

Asp Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp His Ser Tyr Ser Leu

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 24
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 24
gatatcgaac tgacccagcc gccgagcgtg agcgtgagcc cgggccagac cgcgagcatt 60

acctgtagcg gcgatgctct gcgtgacaaa ttcgtttact ggtaccagca gaaaccgggc 120

caggcgccgg tgctggtgat ctacgacgac aacaaccgtc cgagcggcat cccggaacgt 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac ccaggcggaa 240

gacgaagcgg attattactg ccagtcttgg gaccattctt actctctggt tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaactgt cctgggacaa cctaaggccg ctccctccgt gaccctgttc 360

ccccccagct ccgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctaccctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacaa ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac agaagctaca gctgccaggt cacccacgag 600

ggcagcaccg tggagaaaac cgtggccccc accgagtgca gc 642

<210> 25
<211> 108
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 25
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Arg Asp Lys Phe Val
20 25 30

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

Asp Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp His Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 26
<211> 324
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 26
agctacgagc tgacccagcc gctgtcggtg tcagtcgccc tgggacaaac tgccaggatc 60

acttgttccg gggacgcatt gcgggacaag ttcgtgtact ggtaccagca gaagccgggt 120

caagccccag tgctcgtgat ctacgacgac aacaaccggc cttccggtat ccccgaacgc 180

ttctccggat ccaatagcgg aaacaccgcc accctgacca tttcgagagc tcaggccggg 240

gatgaagcgg actactactg ccagtcatgg gatcactcgt actccctcgt cgtgtttgga 300

ggcggcacga agcttactgt gctg 324

<210> 27
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 27
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Arg Asp Lys Phe Val
20 25 30

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

```
Asp Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp His Ser Tyr Ser Leu
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 28
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 28
agctacgagc tgacccagcc gctgtcggtg tcagtcgccc tgggacaaac tgccaggatc 60

acttgttccg gggacgcatt gcgggacaag ttcgtgtact ggtaccagca gaagccgggt 120

caagccccag tgctcgtgat ctacgacgac aacaaccggc cttccggtat ccccgaacgc 180

ttctccggat ccaatagcgg aaacaccgcc accctgacca tttcgagagc tcaggccggg 240

gatgaagcgg actactactg ccagtcatgg gatcactcgt actccctcgt cgtgtttgga 300

ggcggcacga agcttactgt gctgggccag cctaaggccg ctccctccgt gaccctgttc 360

ccccccagct ccgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctaccctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacaa ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac agaagctaca gctgccaggt cacccacgag 600

ggcagcaccg tggagaaaac cgtggccccc accgagtgca gc 642

<210> 29
<211> 108
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 29
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Arg Asp Lys Phe Val
20 25 30

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

Asp Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp His Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 30
<211> 324
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 30
tcgtacgagc tcactcaacc gccttctgtg tccgtgtcac ccgggcagac tgcctccatt 60

acctgttcgg gagatgccct gcgcgacaag tttgtgtact ggtaccagca gaagcccgga 120

cagtcgccag tgctcgtcat ctatgacgac aacaacagac cttccggtat cccggaacgg 180

ttcagcggaa gcaattccgg caacaccgct accctgacca ttagcggcac tcaggccatg 240

gacgaagcgg attactactg ccaatcctgg gaccactcat actcccttgt ggtgttcggt 300

ggcggaacga agctgaccgt cctg 324

<210> 31
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 31
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Arg Asp Lys Phe Val
20 25 30

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

Asp Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp His Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 32
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 32
tcgtacgagc tcactcaacc gccttctgtg tccgtgtcac ccgggcagac tgcctccatt 60

acctgttcgg gagatgccct gcgcgacaag tttgtgtact ggtaccagca gaagcccgga 120

cagtcgccag tgctcgtcat ctatgacgac aacaacagac cttccggtat cccggaacgg 180

ttcagcggaa gcaattccgg caacaccgct accctgacca ttagcggcac tcaggccatg 240

gacgaagcgg attactactg ccaatcctgg gaccactcat actcccttgt ggtgttcggt 300

ggcggaacga agctgaccgt cctgggccag cctaaggccg ctccctccgt gaccctgttc 360

ccccccagct ccgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctaccctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacaa ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac agaagctaca gctgccaggt cacccacgag 600

ggcagcaccg tggagaaaac cgtggccccc accgagtgca gc 642

<210> 33
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 33
Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 34
<211> 17
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 34
Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 35
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 35
Glu Val Arg Met Ile Phe Asp Tyr
1 5

<210> 36
<211> 5
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 36
Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 37
<211> 7

<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 37
Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 38
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 38
Ile Pro Ile Leu Gly Ile
1 5

<210> 39
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 39
Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 40
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 40

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala
1 5

<210> 41
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 41
Ala Arg Glu Val Arg Met Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 42
<211> 117
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 351
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 43
caggtgcaat tggtgcagag cggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttct acttacgcta tctcttgggt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggccgt atcatcccga tcctgggcat cgcgaactac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaagtt 300

cgtatgatct tcgattactg gggccaaggc accctggtga ctgttagctc a 351

<210> 44
<211> 447
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

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

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

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

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 45
<211> 1341
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 45
caggtgcaat tggtgcagag cggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60

agctgcaaag catccggagg gacgttttct acttacgcta tctcttgggt gcgccaggcc 120

ccgggccagg gcctcgagtg gatgggccgt atcatcccga tcctgggcat cgcgaactac 180

gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaagtt 300

cgtatgatct tcgattactg gggccaaggc accctggtga ctgttagctc agcctctacg 360

aaaggcccaa gcgtatttcc cctggctcct tctagtaaat caacctcagg tggtacagca 420

gcccttggct gcctggtcaa agactatttc ccctgtccgg tgaccgtctc atggaactca 480

ggtgctttga catctggtgt gcatacattc ccagctgtgc tgcaaagtag tggactgtac 540

agcctttcca gcgtggtcac ggtgccaagt agctccttgg gtactcagac ttatatctgc 600

aatgtgaacc acaagccctc taacacgaag gtggacaagc gcgtggagcc caaatcttgc 660

gataagacgc atacttgtcc cccatgccct gctcctgagc tgttgggagg cccgtcagtg 720

ttcttgttcc ctccgaagcc taaggacact ttgatgataa gtaggacacc agaggtgact 780

tgcgtggtgg ttgatgtgtc ccatgaagat cccgaggtca aatttaattg gtacgtagat 840

ggtgtcgaag ttcacaatgc taagactaag ccaagggaag agcagtacaa cagtacatat 900

agggtagtct ccgtgctgac agtcctccac caggactggt tgaacggcaa ggaatacaaa 960

tgtaaggtgt caaacaaagc tctgcctgct cccattgaga aaacaatctc taaagccaaa 1020

ggccagccga gagagcccca agtctacact ttgccccccga gcagggagga aatgaccaag 1080

aatcaggtga gtctgacgtg cctcgtcaaa ggattttatc catgcgatat tgcagttgaa 1140

tgggagagca atggccagcc agagaacaac tataaaacca caccacccgt gctcgactct 1200

gatggcagct tcttcctcta tagcaagctg acagtcgata aatctcgctg gcagcaaggc 1260

aatgtgttct cctgctccgt catgcacgag gctttgcata accattatac tcaaaaatct 1320

ctgtccctgt cacctggtaa a 1341

<210> 46
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 46
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 47
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 47
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 48
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 48

Gln Gln Ser Tyr Asp Tyr Tyr Thr
1 5

<210> 49
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 49
Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 50
<211> 3
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 50
Ala Ala Ser
1

<210> 51
<211> 5
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 51
Ser Tyr Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 52
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 52
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 53
<211> 106
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 53
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 54
<211> 318

<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 54
gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct tcttacctgg cttggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgct gcttcttctc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tcttacgact actacacctt tggccagggc 300

acgaaagttg aaattaaa 318

<210> 55
<211> 213
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 55
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

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

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 56
<211> 639
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 56
gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct tcttacctgg cttggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgct gcttcttctc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tcttacgact actacacctt tggccagggc 300

acgaaagttg aaattaaacg tacggtggca gctccgtctg ttttcatctt tccacctagc 360

gacgagcaac tcaaaagtgg tacagcatcc gtggtttgtc tgctgaacaa tttttacccc 420

agggaggcta aggtccagtg gaaagtcgat aacgctcttc agtctggcaa cagtcaggag 480

agcgtcacag agcaggactc taaggatagc acttatagtc tgtcctccac gctgacactg 540

tctaaagcgg attatgagaa gcacaaggtt tacgcctgtg aggtaacgca ccaaggactc 600

tcctccccag ttaccaaatc tttcaacaga ggagaatgt 639

<210> 57
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 57
Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 58
<211> 17
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 58
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 59
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 59
Glu Gly Ser Ser Tyr Phe Tyr Met Ala Tyr
1 5 10

<210> 60
<211> 5
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 60
Asp Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 61
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 61
Ile Pro Ile Phe Gly Asp
1 5

<210> 62
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>

<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 62
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Asp Ala
1 5

<210> 63
<211> 12
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 63
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Tyr Phe Tyr Met Ala Tyr
1 5 10

<210> 64
<211> 119
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 64
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 357
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 65
caggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcagcag cgtgaaggtg 60

tcctgcaaag caagcggcgg caccttcagc gattacgcca tctcttgggt ccgacaggcc 120

cctggacaag gcttggaatg gatgggcggc atcatcccca tcttcggcga cgccaattac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgacg agtctacaag caccgcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggac accgccgtgt actactgtgc cagagagggc 300

agcagctact tctacatggc ctattggggc cagggcaccc tggtcacagt tagctct 357

<210> 66
<211> 449
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

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

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

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

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

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

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

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

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

Lys

<210> 67
<211> 1347
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 67
caggttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcagcag cgtgaaggtg 60

tcctgcaaag caagcggcgg caccttcagc gattacgcca tctcttgggt ccgacaggcc 120

cctggacaag gcttggaatg gatgggcggc atcatcccca tcttcggcga cgccaattac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgacg agtctacaag caccgcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggac accgccgtgt actactgtgc cagagagggc 300

agcagctact tctacatggc ctattggggc cagggcaccc tggtcacagt tagctctgct 360

agcaccaagg gcccaagtgt gtttcccctg gcccccagca gcaagtctac ttccggcgga 420

actgctgccc tgggttgcct ggtgaaggac tacttccccc gtcccgtgac agtgtcctgg 480

aactctgggg ctctgacttc cggcgtgcac accttccccg ccgtgctgca gagcagcggc 540

ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgacagtg ccctccagct ctctgggaac ccagacctat 600

atctgcaacg tgaaccacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt ggagcccaag 660

agctgcgaca agacccacac ctgccccccc tgcccagctc cagaactgct gggagggcct 720

tccgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagcag gacccccgag 780

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccag aggtgaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gagaggagca gtacaacagc 900

acctacaggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagaa 960

tacaagtgca aagtctccaa caaggccctg ccagccccaa tcgaaaagac aatcagcaag 1020

gccaagggcc agccacggga gccccaggtg tacaccctgc cccccagccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtgaagggct tctacccctg tgatatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc cccagtgctg 1200

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagtc caggtggcag 1260

cagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctga gcctgagccc cggcaag 1347

<210> 68
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 68
Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Leu Ala Ser
1 5 10

<210> 69
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 69
Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 70
<211> 11

<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 70
Ala Ala Thr Ala Gly Asp Arg Trp Ala Tyr Val
1 5 10

<210> 71
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 71
Asp Asn Ile Gly Ser Lys Leu
1 5

<210> 72
<211> 3
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 72
Asp Asp Ser
1

<210> 73
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 73

Thr Ala Gly Asp Arg Trp Ala Tyr
1 5

<210> 74
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 74
Asn Ile Gly Ser Lys Leu
1 5

<210> 75
<211> 108
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 75
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Leu Ala
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Thr Ala Gly Asp Arg Trp Ala
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 76
<211> 324
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 76
agctatgagc tgacacagcc tctgtccgtg tctgtggctc tgggacagac cgccagaatc 60

acctgtagcg gcgacaacat cggcagcaag ctggcctctt ggtatcagca gaagcctgga 120

caggcccctg tgctggtcat ctacgacgac agcaatagac ccagcggcat ccccgagaga 180

ttcagcggca gcaatagcgg caataccgcc acactgacca tcagcagagc acaggctggc 240

gacgaggccg attactattg tgctgccaca gccggcgaca gatgggccta tgtttttggc 300

ggcggaacaa agctgaccgt gctg 324

<210> 77
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 77
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Leu Ala
20 25 30

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

```
Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Thr Ala Gly Asp Arg Trp Ala
                85                  90                  95

Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 78
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 78
agctatgagc tgacacagcc tctgtccgtg tctgtggctc tgggacagac cgccagaatc 60

acctgtagcg gcgacaacat cggcagcaag ctggcctctt ggtatcagca gaagcctgga 120

caggcccctg tgctggtcat ctacgacgac agcaatagac ccagcggcat ccccgagaga 180

ttcagcggca gcaatagcgg caataccgcc acactgacca tcagcagagc acaggctggc 240

gacgaggccg attactattg tgctgccaca gccggcgaca gatgggccta tgtttttggc 300

ggcggaacaa agctgaccgt gctgggacag cctaaggccg ctccctccgt gaccctgttc 360

ccccccagct ccgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctaccctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacaa ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac agaagctaca gctgccaggt cacccacgag 600

ggcagcaccg tggagaaaac cgtggccccc accgagtgca gc 642

<210> 79
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 79
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 80
<211> 17
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 80
Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 81
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 81
Asp Val Gly Val Met Asp Tyr
1 5

<210> 82
<211> 5
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 82
Ser Phe Gly Met Ser
1 5

<210> 83
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 83
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
1 5

<210> 84
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 84
Ser Tyr Ser Gly Ser Asp
1 5

<210> 85
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 85
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
1 5

<210> 86
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 86
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Asp Thr
1 5

<210> 87
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>

<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 87
Ala Arg Asp Val Gly Val Met Asp Tyr
1 5

<210> 88
<211> 116
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 88
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Val Gly Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 348
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 89
caggttcagc tgctggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctttggca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcagctaca gcggcagcga tacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc tccagagaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagagatgtg 300

ggcgtgatgg actattgggg ccagggcaca ctggtcaccg ttagctct 348

<210> 90
<211> 446
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 90
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Val Gly Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 91
<211> 1338
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 91
caggttcagc tgctggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctttggca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcagctaca gcggcagcga tacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc tccagagaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagagatgtg 300

ggcgtgatgg actattgggg ccagggcaca ctggtcaccg ttagctctgc tagcaccaag 360

ggcccaagtg tgtttccccct ggcccccagc agcaagtcta cttccggcgg aactgctgcc 420

ctgggttgcc tggtgaagga ctacttcccc tgtcccgtga cagtgtcctg gaactctggg 480

gctctgactt ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgagcagcg tggtgacagt gccctccagc tctctgggaa cccagaccta tatctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagct ccagaactgc tgggagggcc ttccgtgttc 720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780

gtggtggtgg acgtgtccca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaagtctcca acaaggccct gccagcccca atcgaaaaga caatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg cccccccagcc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctaccccct gtgatatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac 1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaagt ccaggtggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtccctg 1320

agcctgagcc ccggcaag 1338

<210> 92
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 92
Ser Gly Asp Asn Leu Gly Thr Tyr Tyr Ala His
1 5 10

<210> 93
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 93
Ser Gln Ser His Arg Pro Ser
1 5

<210> 94
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 94
Gly Ala Trp Asp Ala Pro Ser Pro Glu Leu Val
1 5 10

<210> 95
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>

<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 95
Asp Asn Leu Gly Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 96
<211> 3
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 96
Ser Gln Ser
1

<210> 97
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 97
Trp Asp Ala Pro Ser Pro Glu Leu
1 5

<210> 98
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 98
Asn Leu Gly Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 99
<211> 108
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 99
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Ser Gln Ser His Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ala Pro Ser Pro Glu
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 100
<211> 324
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 100
agctatgagc tgacacagcc tctgtccgtg tctgtggctc tgggacagac cgccagaatc 60

acctgtagcg gcgataacct gggcacctac tacgcccact ggtatcagca gaagcctgga 120

caggctcccg tgctggtcat ctacagccag tctcacagac ccagcggcat ccccgagaga 180

ttcagcggca gcaatagcgg caataccgcc acactgacca tcagcagagc acaggctggc 240

gacgaggccg attactattg tggcgcttgg gacgccccat ctcctgagct tgtttttggc 300

ggaggcacca agctgacagt gctg 324

<210> 101
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 101

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

Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Asn	Leu	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Ala
			20					25					30		

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

Ser	Gln	Ser	His	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				

Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Gln	Ala	Gly
65				70					75					80	

Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ala	Trp	Asp	Ala	Pro	Ser	Pro	Glu
				85					90					95	

Leu	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys
				100					105					110	

Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln

115 120 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 102
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 102
agctatgagc tgacacagcc tctgtccgtg tctgtggctc tgggacagac cgccagaatc 60

acctgtagcg gcgataacct gggcacctac tacgcccact ggtatcagca gaagcctgga 120

caggctcccg tgctggtcat ctacagccag tctcacagac ccagcggcat ccccgagaga 180

ttcagcggca gcaatagcgg caataccgcc acactgacca tcagcagagc acaggctggc 240

gacgaggccg attactattg tggcgcttgg gacgccccat ctcctgagct tgtttttggc 300

ggaggcacca agctgacagt gctgggacag cctaaggccg ctccctccgt gaccctgttc 360

ccccccagct ccgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctaccctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacaa ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac agaagctaca gctgccaggt cacccacgag 600

ggcagcaccg tggagaaaac cgtggccccc accgagtgca gc 642

<210> 103
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 103
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 104
<211> 17
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 104
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 105
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 105
Ala Phe Arg Leu Tyr Trp Leu Asp Val
1 5

<210> 106
<211> 5
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 106
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 107
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 107
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 108
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 108
Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 109
<211> 8

<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 109
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 110
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 110
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 111
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 111
Ala Arg Ala Phe Arg Leu Tyr Trp Leu Asp Val
1 5 10

<210> 112
<211> 118
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 112

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 354
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 113
gaagttcagc tgctggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atctctggct ctggcggcag cacatattac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagccttc 300

cggctgtact ggctggatgt ttggggacag ggcaccctgg tcacagtgtc atct 354

<210> 114
<211> 448
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 114

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

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

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

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
```

340 345 350

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

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

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

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

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

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

<210> 115
<211> 1344
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 115
gaagttcagc tgctggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atctctggct ctggcggcag cacatattac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagccttc 300

cggctgtact ggctggatgt ttggggacag ggcaccctgg tcacagtgtc atctgctagc 360

accaagggcc caagtgtgtt tcccctggcc cccagcagca agtctacttc cggcggaact 420

gctgccctgg gttgcctggt gaaggactac ttcccctgtc ccgtgacagt gtcctggaac 480

tctggggctc tgacttccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540

tacagcctga gcagcgtggt gacagtgccc tccagctctc tgggaaccca gacctatatc 600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccaagagc 660

tgcgacaaga cccacacctg cccccccctgc ccagctccag aactgctggg agggccttcc 720

gtgttcctgt tcccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg 780

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gacccagagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc 900

tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagaatac 960

aagtgcaaag tctccaacaa ggccctgcca gccccaatcg aaaagacaat cagcaaggcc 1020

aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc ccagccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggcttct acccctgtga tatcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccccc agtgctggac 1200

agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgagcc tgagccccgg caag 1344

<210> 116
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 116
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 117
<211> 9

<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 117
Gln Gln Val Tyr Ser Ala Pro Val Thr
1 5

<210> 118
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 118
Val Tyr Ser Ala Pro Val
1 5

<210> 119
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 119
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 120
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 120
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaaactgct gatctatgcc gccagctctc tgcagtctgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtctacagcg cccctgtgac atttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 121
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 121
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 122
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 122
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaaactgct gatctatgcc gccagctctc tgcagtctgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtctacagcg cccctgtgac atttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 123
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 123
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Ser
1 5 10

<210> 124
<211> 19
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 124
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 125
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 125
Thr Ser Arg Arg Ser Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 126
<211> 5
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 126
Asn Tyr Trp Ile Ser
1 5

<210> 127
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 127
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5

<210> 128
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 128
Lys Ser Lys Thr Tyr Gly Gly Thr
1 5

<210> 129
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 129
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp
1 5

<210> 130
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 130
Ile Lys Ser Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 131
<211> 12
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 131
Ala Arg Thr Ser Arg Arg Ser Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 132
<211> 121
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 132
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Thr Ser Arg Arg Ser Tyr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133
<211> 363
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 133
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aactactgga tcagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agacctacgg cggcaccacc 180

gattatgccg agcctgtgaa gggcagattc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

accagcagaa gaagctacgc cttcgactac tggggccagg gcacactggt taccgttagc 360

tct 363

<210> 134
<211> 451
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 134
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu
    50                  55                  60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Ala Arg Thr Ser Arg Arg Ser Tyr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

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

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 135
<211> 1353
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 135
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aactactgga tcagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agacctacgg cggcaccacc 180

gattatgccg agcctgtgaa gggcagattc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

accagcagaa gaagctacgc cttcgactac tggggccagg gcacactggt taccgttagc 360

tctgctagca ccaagggccc aagtgtgttt cccctggccc ccagcagcaa gtctacttcc 420

ggcggaactg ctgccctggg ttgcctggtg aaggactact tccctgtcc cgtgacagtg 480

tcctggaact ctggggctct gacttccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg acagtgccct ccagctctct gggaacccag 600

acctatatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtggag 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccctgcc cagctccaga actgctggga 720

gggccttccg tgttcctgtt ccccccaag cccaaggaca ccctgatgat cagcaggacc 780

cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg acccagaggt gaagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggagcagtac 900

aacagcacct acagggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagaataca agtgcaaagt ctccaacaag gccctgccag ccccaatcga aaagacaatc 1020

agcaaggcca agggccagcc acgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggcttcta cccctgtgat 1140

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccccа 1200

gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccagg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgagcct gagccccggc aag 1353

<210> 136
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 136
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 137
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 137
Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 138
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>

<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 138
Gln Gln Ile Thr Arg Tyr Pro Val Thr
1 5

<210> 139
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 139
Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 140
<211> 3
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 140
Asp Ala Ser
1

<210> 141
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 141
Ile Thr Arg Tyr Pro Val
1 5

<210> 142
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 142
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 143
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 143
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Thr Arg Tyr Pro Val
85 90 95

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

<210> 144
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 144
gacatccaga tgacacagag ccccagcaca ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatctcc tcttggctgg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgat gccagcagcc tggaaagcgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgag ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag atcacaagat accccgtgac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 145
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 145
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Thr Arg Tyr Pro Val
                85                  90                  95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 146
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 146
gacatccaga tgacacagag ccccagcaca ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatctcc tcttggctgg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgat gccagcagcc tggaaagcgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgag ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag atcacaagat accccgtgac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 147
<211> 13
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 147
Val Ser Gly Tyr Tyr Ser His Ser Gly Gly Phe Asp Val
1 5 10

<210> 148
<211> 15
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 148
Ala Arg Val Ser Gly Tyr Tyr Ser His Ser Gly Gly Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 149
<211> 124
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 149
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Val Ser Gly Tyr Tyr Ser His Ser Gly Gly Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 150
<211> 372
<212>DNA
<213>人工序列

<220>

<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 150
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aactactgga tcagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agacctacgg cggcaccacc 180

gattatgccg agcctgtgaa gggcagattc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

gtgtctggct actactctca cagcggcggc tttgatgtgt ggggccaggg aacactggtc 360

accgttagtt ct 372

<210> 151
<211> 454
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 151
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Val Ser Gly Tyr Tyr Ser His Ser Gly Gly Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

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

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 152
<211> 1362
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 152
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aactactgga tcagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agacctacgg cggcaccacc 180

gattatgccg agcctgtgaa gggcagattc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

gtgtctggct actactctca cagcggcggc tttgatgtgt ggggccaggg aacactggtc 360

accgttagtt ctgctagcac caagggccca agtgtgtttc ccctggcccc cagcagcaag 420

tctacttccg gcggaactgc tgccctgggt tgcctggtga aggactactt cccctgtccc 480

gtgacagtgt cctggaactc tggggctctg acttccggcg tgcacacctt ccccgccgtg 540

ctgcagagca gcggcctgta cagcctgagc agcgtggtga cagtgccctc cagctctctg 600

ggaacccaga cctatatctg caacgtgaac cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagtggagc ccaagagctg cgacaagacc cacacctgcc ccccctgccc agctccagaa 720

ctgctgggag ggccttccgt gttcctgttc cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

agcaggaccc ccgaggtgac ctgcgtggtg gtggacgtgt cccacgagga cccagaggtg 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag 900

gagcagtaca acagcaccta cagggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg 960

ctgaacggca aagaatacaa gtgcaaagtc tccaacaagg ccctgccagc cccaatcgaa 1020

aagacaatca gcaaggccaa gggccagcca cgggagcccc aggtgtacac cctgcccccc 1080

agccgggagg agatgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac 1140

ccctgtgata tcgccgtgga gtgggagagc aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccccag tgctggacag cgacggcagc ttcttcctgt acagcaagct gaccgtggac 1260

aagtccaggt ggcagcaggg caacgtgttc agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgagcctg agccccggca ag 1362

<210> 153
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 153
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 154
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 154
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 155
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 155
Gln Lys Thr Trp Arg Thr Pro Gly Thr
1 5

<210> 156
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>

<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 156
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 157
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 157
Thr Trp Arg Thr Pro Gly
1 5

<210> 158
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 158
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 159
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 159
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Thr Trp Arg Thr Pro Gly
85 90 95

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

<210> 160
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 160
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gggcatcagc aactacctgg cctggtatca gcagaaaccc 120

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctacgct gccagcacac tgcagagcgg agtgcctagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcaccgat ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacgtgg ccacctacta ctgtcagaaa acctggcgga cccctggcac atttggccag 300

ggaacaaagg tggaaatcaa g 321

<210> 161
<211> 214
<212>PRT

<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 161

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

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

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Thr Trp Arg Thr Pro Gly
                85                  90                  95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
```

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 162
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 162
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gggcatcagc aactacctgg cctggtatca gcagaaaccc 120

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctacgct gccagcacac tgcagagcgg agtgcctagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcaccgat ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacgtgg ccacctacta ctgtcagaaa acctggcgga cccctggcac atttggccag 300

ggaacaaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 163
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 163
Ser Arg Leu Ile Ala Pro Trp Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 164
<211> 12
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 164
Ala Arg Ser Arg Leu Ile Ala Pro Trp Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 165
<211> 119
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 165
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Arg Leu Ile Ala Pro Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 166
<211> 357
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 166
gaagttcagc tgctggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atctctggct ctggcggcag cacatattac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcaga 300

ctgatcgccc cttggctgga ttattggggc cagggcacac tggtcaccgt gtcatct 357

<210> 167
<211> 449
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 167
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Arg Leu Ile Ala Pro Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

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

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

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

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

Lys

<210> 168
<211> 1347
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 168
gaagttcagc tgctggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atctctggct ctggcggcag cacatattac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcaga 300

ctgatcgccc cttggctgga ttattggggc cagggcacac tggtcaccgt gtcatctgct 360

agcaccaagg gcccaagtgt gtttcccctg gccccagca gcaagtctac ttccggcgga 420

actgctgccc tgggttgcct ggtgaaggac tacttccct gtcccgtgac agtgtcctgg 480

aactctgggg ctctgacttc cggcgtgcac accttccccg ccgtgctgca gagcagcggc 540

ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgacagtg ccctccagct ctctgggaac ccagacctat 600

atctgcaacg tgaaccacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt ggagcccaag 660

agctgcgaca agacccacac ctgccccccc tgcccagctc cagaactgct gggagggcct 720

tccgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagcag gacccccgag 780

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccag aggtgaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gagaggagca gtacaacagc 900

acctacaggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagaa 960

tacaagtgca aagtctccaa caaggccctg ccagccccaa tcgaaaagac aatcagcaag 1020

gccaagggcc agccacgggga gccccaggtg tacaccctgc cccccagccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtgaagggct tctacccctg tgatatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc cccagtgctg 1200

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagtc caggtggcag 1260

cagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctga gcctgagccc cggcaag 1347

<210> 169
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 169
Gln Gln Val Tyr Gly Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 170
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 170
Val Tyr Gly Ser Pro Pro
1 5

<210> 171
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 171
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 172
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 172
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaaactgct gatctatgcc gccagctctc tgcagtctgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtctacggca gccctcctac atttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 173
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 173
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 174
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 174
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaaactgct gatctatgcc gccagctctc tgcagtctgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtctacggca gccctcctac atttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 175
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 175
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 176
<211> 17
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 176
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 177
<211> 12
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 177
Gly Ser Ser Ala Ala Ser Gly Leu Ser Gly Asp Leu
1 5 10

<210> 178
<211> 5
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 178
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 179
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 179
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 180
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 180
Tyr Pro Gly Asp Ser Asp
1 5

<210> 181
<211> 8

<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 181
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 182
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 182
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 183
<211> 14
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 183
Ala Arg Gly Ser Ser Ala Ala Ser Gly Leu Ser Gly Asp Leu
1 5 10

<210> 184
<211> 121
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 184

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Ser Ala Ala Ser Gly Leu Ser Gly Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185
<211> 363
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 185
gaagttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagag cctgaagatc 60

tcctgcaaag gcagcggcta cagcttcacc agctactgga tcggctgggt ccgacagatg 120

cctggcaaag gccttgagtg gatgggcatc atctaccccg gcgacagcga caccagatac 180

agccctagct ttcagggcca agtgaccatc agcgccgaca agagcatcag cacagcctac 240

ctgcagtggt ccagcctgaa ggcctctgac accgccatgt actactgtgc cagaggaagc 300

tctgccgcct ctggactgtc tggcgatctt tggggacagg gcacactggt cacagtgtct 360

agt 363

<210> 186
<211> 451
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 186

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Ser Ser Ala Ala Ser Gly Leu Ser Gly Asp Leu Trp Gly
            100                 105                 110

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

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

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val
145 150 155 160

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 187
<211> 1353
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 187
gaagttcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagag cctgaagatc 60

tcctgcaaag gcagcggcta cagcttcacc agctactgga tcggctgggt ccgacagatg 120

cctggcaaag gccttgagtg gatgggcatc atctaccccg gcgacagcga caccagatac 180

agccctagct ttcagggcca agtgaccatc agcgccgaca agagcatcag cacagcctac 240

ctgcagtggt ccagcctgaa ggcctctgac accgccatgt actactgtgc cagaggaagc 300

tctgccgcct ctggactgtc tggcgatctt tggggacagg gcacactggt cacagtgtct 360

agtgctagca ccaagggccc aagtgtgttt cccctggccc ccagcagcaa gtctacttcc 420

ggcggaactg ctgccctggg ttgcctggtg aaggactact tcccctgtcc cgtgacagtg 480

tcctggaact ctggggctct gacttccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg acagtgccct ccagctctct gggaacccag 600

acctatatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtggag 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc cccccctgcc cagctccaga actgctggga 720

gggccttccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctgatgat cagcaggacc 780

cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg acccagaggt gaagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggagcagtac 900

aacagcacct acagggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagaataca agtgcaaagt ctccaacaag gccctgccag ccccaatcga aaagacaatc 1020

agcaaggcca agggccagcc acgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggcttcta cccctgtgat 1140

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccccа 1200

gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccagg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgagcct gagccccggc aag 1353

<210> 188
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 188

Gln Gln Asp Tyr Tyr Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 189
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 189
Asp Tyr Tyr Ser Pro Phe
1 5

<210> 190
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 191
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 191
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaaactgct gatctatgcc gccagctctc tgcagtctgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gactactaca gccccttcac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 192
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 192
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 193
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 193
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaaactgct gatctatgcc gccagctctc tgcagtctgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gactactaca gccccttcac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 194
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 194
Ala Tyr Lys Leu Ser Trp Leu Asp Leu
1 5

<210> 195
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 195
Ala Arg Ala Tyr Lys Leu Ser Trp Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 196
<211> 118
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 196
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Tyr Lys Leu Ser Trp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 354

<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 197
gaagttcagc tgctggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atctctggct ctggcggcag cacatattac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagcctac 300

aagctgagct ggctggatct ttggggccag ggcacactgg tcacagtgtc atct 354

<210> 198
<211> 448
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 198
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Tyr Lys Leu Ser Trp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

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

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 199
<211> 1344
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源

<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 199

gaagttcagc tgctggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atctctggct ctggcggcag cacatattac 180

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc cagagcctac 300

aagctgagct ggctggatct ttggggccag ggcacactgg tcacagtgtc atctgctagc 360

accaagggcc caagtgtgtt tcccctggcc cccagcagca agtctacttc cggcggaact 420

gctgccctgg gttgcctggt gaaggactac ttccccctgtc ccgtgacagt gtcctggaac 480

tctggggctc tgacttccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540

tacagcctga gcagcgtggt gacagtgccc tccagctctc tgggaaccca gacctatatc 600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccaagagc 660

tgcgacaaga cccacacctg ccccccctgc ccagctccag aactgctggg agggccttcc 720

gtgttcctgt tcccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg 780

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gacccagagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc 900

tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagaatac 960

aagtgcaaag tctccaacaa ggccctgcca gccccaatcg aaaagacaat cagcaaggcc 1020

aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc ccagccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggcttct acccctgtga tatcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc agtgctggac 1200

agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgagcc tgagccccgg caag 1344

<210> 200
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 200
Gln Gln Val Trp Tyr Ala Pro Val Thr
1 5

<210> 201
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 201
Val Trp Tyr Ala Pro Val
1 5

<210> 202
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Trp Tyr Ala Pro Val
85 90 95

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

<210> 203
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 203
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaaactgct gatctatgcc gccagctctc tgcagtctgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcaa gtttggtacg cccctgtgac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 204
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 204
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Trp Tyr Ala Pro Val
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 205
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 205
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatcagc agctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaaactgct gatctatgcc gccagctctc tgcagtctgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcaa gtttggtacg cccctgtgac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 206
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 206
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser
1 5 10

<210> 207
<211> 19
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 207
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 208
<211> 13
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 208
Thr Ile Tyr Pro Ser Ala Pro Ser Ser Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 209
<211> 5
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 209
Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 210
<211> 7

<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 210
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
1 5

<210> 211
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 211
Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr
1 5

<210> 212
<211> 8
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 212
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp
1 5

<210> 213
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 213

Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 214
<211> 15
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 214
Ala Arg Thr Ile Tyr Pro Ser Ala Pro Ser Ser Ser Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 215
<211> 124
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 215
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Thr Ile Tyr Pro Ser Ala Pro Ser Ser Ser Leu Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 216
<211> 372
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 216
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aatgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agaccgatgc cggcaccacc 180

gattatgctg cccctgtgaa gggcagattc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

acaatctacc ccagcgctcc tagcagcagc ctggattatt ggggccaggg cacactggtc 360

accgtgtcat ct 372

<210> 217
<211> 454
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 217
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Thr Ile Tyr Pro Ser Ala Pro Ser Ser Ser Leu Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

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

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 218
<211> 1362
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 218
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aatgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agaccgatgc cggcaccacc 180

gattatgctg cccctgtgaa gggcagattc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

acaatctacc ccagcgctcc tagcagcagc ctggattatt ggggccaggg cacactggtc 360

accgtgtcat ctgctagcac caagggccca agtgtgtttc ccctggcccc cagcagcaag 420

tctacttccg gcggaactgc tgccctgggt tgcctggtga aggactactt cccctgtccc 480

gtgacagtgt cctggaactc tggggctctg acttccggcg tgcacacctt ccccgccgtg 540

ctgcagagca gcggcctgta cagcctgagc agcgtggtga cagtgccctc cagctctctg 600

ggaacccaga cctatatctg caacgtgaac cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagtggagc ccaagagctg cgacaagacc cacacctgcc ccccctgccc agctccagaa 720

ctgctgggag ggccttccgt gttcctgttc cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

agcaggaccc ccgaggtgac ctgcgtggtg gtggacgtgt cccacgagga cccagaggtg 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag 900

gagcagtaca acagcaccta cagggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg 960

ctgaacggca aagaatacaa gtgcaaagtc tccaacaagg ccctgccagc cccaatcgaa 1020

aagacaatca gcaaggccaa gggccagcca cgggagcccc aggtgtacac cctgcccccc 1080

agccgggagg agatgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac 1140

ccctgtgata tcgccgtgga gtgggagagc aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccccag tgctggacag cgacggcagc ttcttcctgt acagcaagct gaccgtggac 1260

aagtccaggt ggcagcaggg caacgtgttc agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgagcctg agccccggca ag 1362

<210> 219
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 219
Gln Gln Leu Ile Phe Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 220
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 220
Leu Ile Phe Phe Pro Leu
1 5

<210> 221
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 221
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 222
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 222
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gggcatcagc aactacctgg cctggtatca gcagaaaccc 120

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctacgct gccagcacac tgcagagcgg agtgcctagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcaccgat ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacgtgg ccacctacta ttgccagcag ctgatcttct tccctctgac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 223
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 223

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 224
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 224
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gggcatcagc aactacctgg cctggtatca gcagaaaccc 120

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctacgct gccagcacac tgcagagcgg agtgcctagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcaccgat ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacgtgg ccacctacta ttgccagcag ctgatcttct tccctctgac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 225
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 225
Ala Ser His Arg Leu His Ser Leu Phe Asp Val
1 5 10

<210> 226
<211> 13
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 226
Ala Arg Ala Ser His Arg Leu His Ser Leu Phe Asp Val
1 5 10

<210> 227
<211> 122
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 227
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Ala Ser His Arg Leu His Ser Leu Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 228
<211> 366
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 228
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aatgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agaccgatgc cggcaccacc 180

gattatgctg cccctgtgaa gggcagattc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgtgccaga 300

gcctctcaca gactgcacag cctgtttgac gtgtggggcc agggaacact ggtcaccgtt 360

agttct 366

<210> 229
<211> 452
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 229

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20                  25                  30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
    50                  55                  60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Ala Arg Ala Ser His Arg Leu His Ser Leu Phe Asp Val Trp
            100                 105                 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr
145                 150                 155                 160
```

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

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

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

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

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

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 230
<211> 1356
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 230
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aatgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agaccgatgc cggcaccacc 180

gattatgctg cccctgtgaa gggcagattc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgtgccaga 300

gcctctcaca gactgcacag cctgtttgac gtgtggggcc agggaacact ggtcaccgtt 360

agttctgcta gcaccaaggg cccaagtgtg tttcccctgg cccccagcag caagtctact 420

tccggcggaa ctgctgccct gggttgcctg gtgaaggact acttcccctg tcccgtgaca 480

gtgtcctgga actctggggc tctgacttcc ggcgtgcaca ccttccccgc cgtgctgcag 540

agcagcggcc tgtacagcct gagcagcgtg gtgacagtgc cctccagctc tctgggaacc 600

cagacctata tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtg 660

gagcccaaga gctgcgacaa gacccacacc tgccccccct gccccagctcc agaactgctg 720

ggagggcctt ccgtgttcct gttcccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcagg 780

acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac gtgtcccacg aggacccaga ggtgaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tacaacagca cctacagggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagaat acaagtgcaa agtctccaac aaggccctgc cagccccaat cgaaaagaca 1020

atcagcaagg ccaagggcca gccacgggag ccccaggtgt acaccctgcc ccccagccgg 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccctgt 1140

gatatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1260

aggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgag cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 231
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 231
Gln Gln Gly Leu Phe Tyr Pro His Thr
1 5

<210> 232
<211> 6

<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 232
Gly Leu Phe Tyr Pro His
1 5

<210> 233
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 233
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 234
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 234
gacatccaga tgacacagag ccccagcaca ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatctcc tcttggctgg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgat gccagcagcc tggaaagcgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgag ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ttgtcagcag ggcctgttct accctcacac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 235
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 235
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

65 70 75 80

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 236
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 236
gacatccaga tgacacagag ccccagcaca ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gagcatctcc tcttggctgg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgat gccagcagcc tggaaagcgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgag ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ttgtcagcag ggcctgttct accctcacac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 237
<211> 10
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 237
Asp Glu Tyr Pro Trp Gly Trp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 238
<211> 12
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 238
Ala Arg Asp Glu Tyr Pro Trp Gly Trp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 239
<211> 121
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 239
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Pro Trp Gly Trp Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 240
<211> 363
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 240
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aatgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agaccgatgc cggcaccacc 180

gattatgctg cccctgtgaa gggcagattc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

gatgagtacc cctggggatg gttcgatgtg tggggacagg gaaccctggt caccgttagt 360

tct 363

<210> 241
<211> 451
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 241
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Tyr Pro Trp Gly Trp Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val Thr Val
145 150 155 160

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 242
<211> 1353
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源

<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 242

gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aatgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agaccgatgc cggcaccacc 180

gattatgctg cccctgtgaa gggcagattc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

gatgagtacc cctggggatg gttcgatgtg tggggacagg gaaccctggt caccgttagt 360

tctgctagca ccaagggccc aagtgtgttt cccctggccc ccagcagcaa gtctacttcc 420

ggcggaactg ctgccctggg ttgcctggtg aaggactact tcccctgtcc cgtgacagtg 480

tcctggaact ctggggctct gacttccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg acagtgccct ccagctctct gggaacccag 600

acctatatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtggag 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc cccccctgcc cagctccaga actgctggga 720

gggccttccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctgatgat cagcaggacc 780

cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg acccagaggt gaagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggagcagtac 900

aacagcacct acagggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagaataca agtgcaaagt ctccaacaag gccctgccag ccccaatcga aaagacaatc 1020

agcaaggcca agggccagcc acgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggcttcta cccctgtgat 1140

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccccа 1200

gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccagg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgagcct gagccccggc aag 1353

<210> 243
<211> 11
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 243
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 244
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 244
Gln Gln Tyr Ile Phe Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 245
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 245
Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 246
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 246
Tyr Ile Phe Tyr Pro Leu
1 5

<210> 247
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 247
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 248
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 248
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 249
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 249
gacatccaga tgacacagag ccctagctcc gtgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gggcatctct tcttggctgg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctatgcc gcttccagtc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacatcttct accctctgac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 250
<211> 214
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 250
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 251
<211> 642
<212>DNA

<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 251
gacatccaga tgacacagag ccctagctcc gtgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gggcatctct tcttggctgg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctatgcc gcttccagtc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacatcttct accctctgac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 252
<211> 12
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 252
Val Ala Ser Pro Ser Ala Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 14
<212>PRT
<213>人工序列

<220>

<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 253
Ala Arg Val Ala Ser Pro Ser Ala Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 254
<211> 123
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 254
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Val Ala Ser Pro Ser Ala Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 255
<211> 369
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 255
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aatgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agaccgatgc cggcaccacc 180

gattatgctg cccctgtgaa gggcagattc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

gtggcttctc cttctgctcc cggcggattc gattattggg gccagggaac actggtcacc 360

gtgtctagt 369

<210> 256
<211> 453
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 256
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Val Ala Ser Pro Ser Ala Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Cys Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

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

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Cys Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 257
<211> 1359
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 257
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgtgaaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttccggctt caccttcagc aatgcctgga tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgagtg ggtcggacgg atcaagagca agaccgatgc cggcaccacc 180

gattatgctg cccctgtgaa gggcagattc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 300

gtggcttctc cttctgctcc cggcggattc gattattggg gccagggaac actggtcacc 360

gtgtctagtg ctagcaccaa gggcccaagt gtgtttcccc tggcccccag cagcaagtct 420

acttccggcg gaactgctgc cctgggttgc ctggtgaagg actacttccc ctgtcccgtg 480

acagtgtcct ggaactctgg ggctctgact tccggcgtgc acaccttccc cgccgtgctg 540

cagagcagcg gcctgtacag cctgagcagc gtggtgacag tgccctccag ctctctggga 600

acccagacct atatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gtggagccca agagctgcga caagacccac acctgccccc cctgcccagc tccagaactg 720

ctgggagggc cttccgtgtt cctgttcccc cccaagccca aggacaccct gatgatcagc 780

aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc acgaggaccc agaggtgaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggag 900

cagtacaaca gcacctacag ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag aatacaagtg caaagtctcc aacaaggccc tgccagcccc aatcgaaaag 1020

acaatcagca aggccaaggg ccagccacgg gagccccagg tgtacaccct gccccccagc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tggtgaaggg cttctacccc 1140

tgtgatatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

ccccccagtgc tggacagcga cggcagcttc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260

tccaggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gagcctgagc cccggcaag 1359

<210> 258
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 258
Gln Gln Ser Leu Phe Ala Pro Phe Thr
1 5

<210> 259
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 259
Ser Leu Phe Ala Pro Phe
1 5

<210> 260
<211> 107
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 260
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 261
<211> 321
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 261
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gggcatcagc aactacctgg cctggtatca gcagaaaccc 120

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctacgct gccagcacac tgcagagcgg agtgcctagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcaccgat ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacgtgg ccacctacta ctgtcagcag agcctgttcg ccccctttcac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 262
<211> 214
<212>PRT

<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 262

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
```

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 263
<211> 642
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 263
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca gggcatcagc aactacctgg cctggtatca gcagaaaccc 120

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctacgct gccagcacac tgcagagcgg agtgcctagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcaccgat ttcaccctga ccatatctag cctgcagcca 240

gaggacgtgg ccacctacta ctgtcagcag agcctgttcg ccccctttcac ctttggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 264
<211> 21
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 264
ctctagcgcc accatgaaac a 21

<210> 265
<211> 18
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 265
agcccagcaa caccaagg 18

<210> 266
<211> 20
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成寡核苷酸”

<400> 266
taatacgact cactataggg 20

<210> 267
<211> 6
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成6xHis標籤”

<400> 267
His His His His His His
1 5

<210> 268

<211> 359
<212>PRT
<213>智人

<400> 268

```
Met Thr Leu Glu Ser Ile Met Ala Cys Cys Leu Ser Glu Glu Ala Lys
1               5                  10                  15

Glu Ala Arg Arg Ile Asn Asp Glu Ile Glu Arg Gln Leu Arg Arg Asp
            20                  25                  30

Lys Arg Asp Ala Arg Arg Glu Leu Lys Leu Leu Leu Leu Gly Thr Gly
        35                  40                  45

Glu Ser Gly Lys Ser Thr Phe Ile Lys Gln Met Arg Ile Ile His Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Tyr Ser Asp Glu Asp Lys Arg Gly Phe Thr Lys Leu Val Tyr
65                  70                  75                  80

Gln Asn Ile Phe Thr Ala Met Gln Ala Met Ile Arg Ala Met Asp Thr
                85                  90                  95

Leu Lys Ile Pro Tyr Lys Tyr Glu His Asn Lys Ala His Ala Gln Leu
            100                 105                 110

Val Arg Glu Val Asp Val Glu Lys Val Ser Ala Phe Glu Asn Pro Tyr
        115                 120                 125

Val Asp Ala Ile Lys Ser Leu Trp Asn Asp Pro Gly Ile Gln Glu Cys
    130                 135                 140

Tyr Asp Arg Arg Arg Glu Tyr Gln Leu Ser Asp Ser Thr Lys Tyr Tyr
145                 150                 155                 160

Leu Asn Asp Leu Asp Arg Val Ala Asp Pro Ala Tyr Leu Pro Thr Gln
                165                 170                 175

Gln Asp Val Leu Arg Val Arg Val Pro Thr Thr Gly Ile Ile Glu Tyr
```

180 185 190

Pro Phe Asp Leu Gln Ser Val Ile Phe Arg Met Val Asp Val Gly Gly
195 200 205

Gln Arg Ser Glu Arg Arg Lys Trp Ile His Cys Phe Glu Asn Val Thr
210 215 220

Ser Ile Met Phe Leu Val Ala Leu Ser Glu Tyr Asp Gln Val Leu Val
225 230 235 240

Glu Ser Asp Asn Glu Asn Arg Met Glu Glu Ser Lys Ala Leu Phe Arg
245 250 255

Thr Ile Ile Thr Tyr Pro Trp Phe Gln Asn Ser Ser Val Ile Leu Phe
260 265 270

Leu Asn Lys Lys Asp Leu Leu Glu Glu Lys Ile Met Tyr Ser His Leu
275 280 285

Val Asp Tyr Phe Pro Glu Tyr Asp Gly Pro Gln Arg Asp Ala Gln Ala
290 295 300

Ala Arg Glu Phe Ile Leu Lys Met Phe Val Asp Leu Asn Pro Asp Ser
305 310 315 320

Asp Lys Ile Ile Tyr Ser His Phe Thr Cys Ala Thr Asp Thr Glu Asn
325 330 335

Ile Arg Phe Val Phe Ala Ala Val Lys Asp Thr Ile Leu Gln Leu Asn
340 345 350

Leu Lys Glu Tyr Asn Leu Val
355

<210> 269
<211> 6343
<212>DNA

<213>智人

<400> 269

agactatccg ctcccaccgc gccccggccc cacctggtgg ccccggccct ggccgccgcc 60

cccgcggcgg ttcccggagc tcgtcccgga cgcgcgcccg ggcggcgggg gctcggcggc 120

caccgctgcc tcgggggagc gagggcggga gggtgtgtgt gcgcgctgtg agcagggggt 180

gccggcgggg ctgcagcgga ggcactttgg aagaatgact ctggagtcca tcatggcgtg 240

ctgcctgagc gaggaggcca aggaagcccg gcggatcaac gacgagatcg agcggcagct 300

ccgcagggac aagcgggacg cccgccggga gctcaagctg ctgctgctcg ggacaggaga 360

gagtggcaag agtacgttta tcaagcagat gagaatcatc catgggtcag gatactctga 420

tgaagataaa aggggcttca ccaagctggt gtatcagaac atcttcacgg ccatgcaggc 480

catgatcaga gccatggaca cactcaagat cccatacaag tatgagcaca ataaggctca 540

tgcacaatta gttcgagaag ttgatgtgga gaaggtgtct gcttttgaga atccatatgt 600

agatgcaata aagagtttat ggaatgatcc tggaatccag gaatgctatg atagacgacg 660

agaatatcaa ttatctgact ctaccaaata ctatcttaat gacttggacc gcgtagctga 720

ccctgcctac ctgcctacgc aacaagatgt gcttagagtt cgagtcccca ccacagggat 780

catcgaatac ccctttgact tacaaagtgt cattttcaga atggtcgatg taggggggcca 840

aaggtcagag agaagaaaat ggatacactg ctttgaaaat gtcacctcta tcatgtttct 900

agtagcgctt agtgaatatg atcaagttct cgtggagtca gacaatgaga accgaatgga 960

ggaaagcaag gctctcttta gaacaattat cacatacccc tggttccaga actcctcggt 1020

tattctgttc ttaaacaaga aagatcttct agaggagaaa atcatgtatt cccatctagt 1080

cgactacttc ccagaatatg atggacccca gagagatgcc caggcagccc gagaattcat 1140

tctgaagatg ttcgtggacc tgaacccaga cagtgacaaa attatctact cccacttcac 1200

gtgcgccaca gacaccgaga atatccgctt tgtctttgct gccgtcaagg acaccatcct 1260

ccagttgaac ctgaaggagt acaatctggt ctaattgtgc ctcctagaca cccgccctgc 1320

ccttccctgg tgggctattg aagatacaca agagggactg tatttctgtg gaaaacaatt 1380

tgcataatac taatttattg ccgtcctgga ctctgtgtga gcgtgtccac agagtttgta 1440

gtaaatatta tgattttatt taaactattc agaggaaaaa cagaggatgc tgaagtacag 1500

tcccagcaca tttcctctct atctttttt taggcaaaac cttgtgactc agtgtatttt 1560

aaattctcag tcatgcactc acaaagataa gacttgtttc tttctgtctc tctctctttt 1620

tcttttctat ggagcaaaac aaagctgatt tccctttttt cttcccccgc taattcatac 1680

ctccctcctg atgtttttcc caggttacaa tggcctttat cctagttcca ttcttggtca 1740

agtttttctc tcaaatgata cagtcaggac acatcgttcg atttaagcca tcatcagctt 1800

aatttaagtt tgtagttttt gctgaaggat tatatgtatt aatacttacg gttttaaatg 1860

tgttgctttg gatacacaca tagtttcttt tttaatagaa tatactgtct tgtctcactt 1920

tggactggga cagtggatgc ccatctaaaa gttaagtgtc atttctttta gatgtttacc 1980

ttcagccata gcttgattgc tcagagaaat atgcagaagg caggatcaaa gacacacagg 2040

agtcctttct tttgaaatgc cacgtgccat tgtctttcct cccttctttg cttctttttc 2100

ttaccctctc tttcaattgc agatgccaaa aaagatgcca acagacacta cattacccta 2160

atggctgcta cccagaacct ttttataggt tgttcttaat ttttttgttg ttgttgttca 2220

agcttttcct ttctttttt tcttggtgtt tgggccacga ttttaaaatg acttttatta 2280

tgggtatgtg ttgccaaagc tggctttttg tcaaataaaa tgaatacgaa cttaaaaaat 2340

aaaagctggt atcttaaaat gtaagagagt aagactgtga agcctaaaat gactggctga 2400

gaatgaacca gaaatgccat ttgccaaaca gttgtaacta gaaatttgat tctcacggtc 2460

cattcttttc tttgtcctta agatgacatt gttagtgttc acgtcccatg ttcagtgtcc 2520

aaaccggcaa tgtaaaaagt atcctgtgtg gtttaacagg aaatctgttt atgtctcttt 2580

atttgaaacc agttttactc tcagtggttc tttaagttca atgaagtctg ccaggaacat 2640

tggttggtag tattattccg acacctttaa tttccaaaat ctgaagttcc tgctagttta 2700

ccaccttcat gatcttcttg aactggtaac tgattaggtt gaacttatgg aagatttgtg 2760

gacttaactc aaaagtaacc tctcagtgtt ctatagaaca tgtatttgtg taactgaacc 2820

taccaggaga aatgtttgga attctatatg tgcaattttt caacaaatgc aaaaaaaata 2880

cagcacatgt attgacaagc ttctgtcaag cagcttgagt tgaaatttga tttaagaaaa 2940

taaatcatga ttgttcaaag ctgctgggac gttagaatta ggccatgata ctggtctcat 3000

tttaactaca gtggtatttg gcactagtgt aaacttccat ataaatcact cttttggaac 3060

aacaaagggg gagggagaaa aatcacggcc tgttaaatga gtaccaaagc cgcccaacag 3120

taatgagatg ttctcatcct tgattctccc agcctcaaac aacacagctt actttttttt 3180

tcccttgctc agaaagtacc tgtaatttaa caaacagact gcctgtaggt atagtgcaat 3240

tacaaatgct ctaatcattg tacatacatc tctcttgata ttgcagcatc catactggct 3300

ttgtaatcat taatttttg gcagattgaa tgtgctgtat tgatatgtat ctatgtaatt 3360

gtattgtatg tctatagcta attcacgttt tgaataatgt tattttattt actttttaa 3420

gagaggagaa tgtaaatttg tcagtttatt tctgactagg gatattttct ttccatttag 3480

aaaagaagaa aaaaaaaaaa ccttactgtc atacagagcg gtactagcgt cgtgctgtat 3540

aaaatcattt gcacattcct gagtagaggt atactgatta taagacccaa aggtaatttc 3600

atagcaaaat acataaaatc agtcggagct tttatacaaa catggaaacc aactttgtag 3660

aacttttgcc atttgatcta ggattggaat atgagctttt atacaattca tattcttatt 3720

tggcaaatgc acagtttagt attacctctc tgatggcctt tactagaaag gcagttttag 3780

aagctattgt gatccactaa ggaaatgttt taacagctag agaccactgc ttgcctgaaa 3840

gggcgttctt aaatttggtg cagcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa ttaaacaaca 3900

acatttgaag gcctacagtg tgtatagaga aaacctcatc acaagatcat aagtgttaca 3960

gttttaggga atcaagatat tctatttaat agagctatag taaatgtagt caattaaacc 4020

tgatctcaaa gcttgaagaa gctgagcaaa acagggaaag attgttatat ttgtctttat 4080

gaaattggga tggaatttgc tatgcagaat tgaggtttgt ggcttcgctg ttcctgtagg 4140

gtgcatgaca agatcccttc tcttgagaaa ggaaaaaatt gatcacccta gcagcagtga 4200

tgcatagaaa cctaatttta gccacaccag tcaatcgaag ctaaaggatt ttctttttg 4260

tttcttcggg gttttattga aggggctagg ggcgggacgg gattcttttc agttttgtat 4320

aaaaacaaag tttactcatg ctttatatta tattgtgatt gcaagcgtta taagcgtgtg 4380

ccactggcct cctattgttg atgcttaggt aatggaggcc tgtggtgagt tttatggtga 4440

cttgggcatg tcttattcaa aaacaaaaac ataaaacaca gaaacctttc ttcagcatac 4500

caaggcaagc agccatttca tgactcactt aacacattgc agtgtaccag tttacagatg 4560

atttttccct ttttgcgtga catggcagtt ctaaccccca gagaattcct tatttgtaaa 4620

ttggaagttt ctactatgcc ttacagagct taaattcaga agtttgtgcc tcatatctga 4680

aacaaaggga aataacacac ccattcaaaa gtaaataaat ctcctagaag tttttgtttt 4740

taacatttcc atataaagag ctctgttgaa tgtcatgaat agactggaaa aaaaaatttt 4800

aagaacctgc atatgttgtt tactagcaga tgacaactac aaaaggaatc tgaagaacac 4860

gtaaaacttg tatttttttt tttttggtag attaactagc aggcctattt taaaaaggta 4920

attcagctaa agggcaattt actttttgt acttcagact atcttgattg tcaaagtgta 4980

cgaactgtaa ttttaaaatt tatactgcca catgattgta aattttagtt gtcttaagtt 5040

aggaattggt gaaaagctat ttatgctgga tttgggtcaa aatgacttat ttgcaaaaaa 5100

ataaataatg ggaagaaagg gctgtataat gaaatactgc aagactcaca tattggttgg 5160

aaatttccct caaatcacct accgattacc cttgatttcc ctttgttttc agtttctcaa 5220

aacgaatgaa atgaaatata gcagaatgtt aacccatata aaaataaagt gtacccaaat 5280

attgtaatgt atattgctgc tcttcttcaa attaaataag ggtttaaaac cacttaattg 5340

gtaatcaaca tctcaattga tacaaataag gtgtgcttgg tatacattaa tattttcttc 5400

caaagatata tctttggtta gaaacacaaa aaaataaaac tagtaatatt gtatgtttat 5460

ctatctctac atatttccag catatgtagc gttaatagat ctgtcctggt aactgtgtct 5520

ttgggatttc attttggttc catcaaatta ggaaaagaaa tggcttagtt gtatatgatt 5580

agctagagat ttttggagcc agacacctgc tgtttagtag ataacttagt acagacccta 5640

aacttgtcat ttgtttttct cacagaatag ccatttcctg ctgtcttccc aatgatcact 5700

gccctttcaa taacactctt gcctctagaa tcatatgttc aaagtatgaa tacacaccta 5760

gcacatagta ggtgctcaaa tattaatttc ctccttgcct tccttatcta ccctgtgtcc 5820

tccatttccc cgtatgattc caacccaata tagcaaatga catttacatg ttatgaaaac 5880

atctattggg taaaatcaga tcttggataa agaaattctg acttttatat aagcttttgg 5940

tagacagaaa aaacagaaag gtattcgttg gtagaacatt tttaagttca ggaaagaaag 6000

ctggaataat actacgtaac tttgtccagg ttactttgac tgaaacacgt ttttggtgga 6060

tttcttttcc tcaaagaact ctctaaatgc aactccttgc tggattcctc acccatcatc 6120

ctgttggaaa cccttactag acctatgtat ttagggagtt ttgtcagaaa acatttttaa 6180

cttgcagtat ttaaaagaat atttactgtt cctaaaatgt cattcaaatg catgtactgt 6240

ctattgtttg gggatgggaa ctagttttgc aaaaaacacc taatgttgta taataatgcc 6300

ccaatgatct tgctggttaa aaatacagta tttttggcca taa 6343

<210> 270
<211> 359
<212>PRT
<213>智人

<400> 270
Met Thr Leu Glu Ser Met Met Ala Cys Cys Leu Ser Asp Glu Val Lys
1 5 10 15

Glu Ser Lys Arg Ile Asn Ala Glu Ile Glu Lys Gln Leu Arg Arg Asp
20 25 30

Lys Arg Asp Ala Arg Arg Glu Leu Lys Leu Leu Leu Leu Gly Thr Gly
35 40 45

Glu Ser Gly Lys Ser Thr Phe Ile Lys Gln Met Arg Ile Ile His Gly
50 55 60

Ala Gly Tyr Ser Glu Glu Asp Lys Arg Gly Phe Thr Lys Leu Val Tyr
65 70 75 80

Gln Asn Ile Phe Thr Ala Met Gln Ala Met Ile Arg Ala Met Glu Thr
85 90 95

Leu Lys Ile Leu Tyr Lys Tyr Glu Gln Asn Lys Ala Asn Ala Leu Leu
100 105 110

Ile Arg Glu Val Asp Val Glu Lys Val Thr Thr Phe Glu His Gln Tyr
115 120 125

Val Ser Ala Ile Lys Thr Leu Trp Glu Asp Pro Gly Ile Gln Glu Cys
130 135 140

Tyr Asp Arg Arg Arg Glu Tyr Gln Leu Ser Asp Ser Ala Lys Tyr Tyr
145 150 155 160

Leu Thr Asp Val Asp Arg Ile Ala Thr Leu Gly Tyr Leu Pro Thr Gln
165 170 175

Gln Asp Val Leu Arg Val Arg Val Pro Thr Thr Gly Ile Ile Glu Tyr
180 185 190

Pro Phe Asp Leu Glu Asn Ile Ile Phe Arg Met Val Asp Val Gly Gly
195 200 205

Gln Arg Ser Glu Arg Arg Lys Trp Ile His Cys Phe Glu Asn Val Thr
210 215 220

Ser Ile Met Phe Leu Val Ala Leu Ser Glu Tyr Asp Gln Val Leu Val
225 230 235 240

Glu Ser Asp Asn Glu Asn Arg Met Glu Glu Ser Lys Ala Leu Phe Arg
245 250 255

Thr Ile Ile Thr Tyr Pro Trp Phe Gln Asn Ser Ser Val Ile Leu Phe
260 265 270

Leu Asn Lys Lys Asp Leu Leu Glu Asp Lys Ile Leu Tyr Ser His Leu
275 280 285

Val Asp Tyr Phe Pro Glu Phe Asp Gly Pro Gln Arg Asp Ala Gln Ala
290 295 300

Ala Arg Glu Phe Ile Leu Lys Met Phe Val Asp Leu Asn Pro Asp Ser
305 310 315 320

Asp Lys Ile Ile Tyr Ser His Phe Thr Cys Ala Thr Asp Thr Glu Asn
325 330 335

Ile Arg Phe Val Phe Ala Ala Val Lys Asp Thr Ile Leu Gln Leu Asn
340 345 350

Leu Lys Glu Tyr Asn Leu Val
355

<210> 271
<211> 4190
<212>DNA
<213>智人

<400> 271
aggttgtccg gcgctgtcgc tcggttgcgg cggctgcggt tggcggtggc tgcggcggcg 60

gcgcgggctg agtgcggccg cgcgggagtc cgcggctggc gcggcccgag cggggacccg 120

gcggctcgcc aggcggcggc cgaggcgggg cgggccggcc cggggccgag ggccggtggc 180

cgaggccgga gggccgcggc gggcggcggc cgaggcggct ccggccaggg ccgggccggg 240

ggccgggggg cggcggcggg caggcggccg cgtcggccgg ggccgggacg atgactctgg 300

agtccatgat ggcgtgttgc ctgagcgatg aggtgaagga gtccaagcgg atcaacgccg 360

agatcgagaa gcagctgcgg cgggacaagc gcgacgcccg gcgcgagctc aagctgctgc 420

tgctcggcac gggcgagagc gggaagagca cgttcatcaa gcagatgcgc atcatccacg 480

gcgccggcta ctcggaggag gacaagcgcg gcttcaccaa gctcgtctac cagaacatct 540

tcaccgccat gcaggccatg atccgggcca tggagacgct caagatcctc tacaagtacg 600

agcagaacaa ggccaatgcg ctcctgatcc gggaggtgga cgtggagaag gtgaccacct 660

tcgagcatca gtacgtcagt gccatcaaga ccctgtggga ggacccgggc atccaggaat 720

gctacgaccg caggcgcgag taccagctct ccgactctgc caagtactac ctgaccgacg 780

ttgaccgcat cgccaccttg ggctacctgc ccacccagca ggacgtgctg cgggtccgcg 840

tgcccaccac cggcatcatc gagtaccctt tcgacctgga gaacatcatc ttccggatgg 900

tggatgtggg gggccagcgg tcggagcgga ggaagtggat ccactgcttt gagaacgtga 960

catccatcat gtttctcgtc gccctcagcg aatacgacca agtcctggtg gagtcggaca 1020

acgagaaccg gatggaggag agcaaagccc tgttccggac catcatcacc tacccctggt 1080

tccagaactc ctccgtcatc ctcttcctca acaagaagga cctgctggag gacaagatcc 1140

tgtactcgca cctggtggac tacttccccg agttcgatgg tccccagcgg gacgcccagg 1200

cggcgcggga gttcatcctg aagatgttcg tggacctgaa ccccgacagc gacaagatca 1260

tctactcaca cttcacgtgt gccaccgaca cggagaacat ccgcttcgtg ttcgcggccg 1320

tgaaggacac catcctgcag ctcaacctca aggagtacaa cctggtctga gcgcccaggc 1380

ccagggagac gggatggaga cacggggcag gaccttcctt ccacggagcc tgcggctgcc 1440

gggcgggtgg cgctgccgag tccgggccgg ggcctctgcc cgcgggagga gatttttttt 1500

tttcatattt ttaacaaatg gtttttattt cacagttatc aggggatgta catctctccc 1560

tccgtacact tcgcgcacct tctcaccttt tgtcaacggc aaaggcagcc tttttctggc 1620

cttgacttat ggctcgcttt tttctaaaaa aaaaaaaaaa agaaagaaag aaaaaaagca 1680

acgaaacata aaacacacaa gcgccccgtg cccccagtga ctctgggcct cacagagccc 1740

ccgccagcca gcatggggcc ccgccctgca gccagtcacg cgccccccaca ccgcagcccc 1800

ccgtggctgt ccttccaacc ccacgtgctt tttctttctc ctgcccgctt cttttcttca 1860

tcacaaaagg cgtggagact cggagacgga cgtttttccc ctttttttaag ttattgacgc 1920

ccagcgcgcc tcgcctcttc acccatcaac gctgtgcttt gcccactgga ctcctgaaga 1980

gggggtgggg ggctccctcg gtcgcccacc ctgggaagtg cctaaccttt tattttattt 2040

tatttttttg aggaaaaaga acgcctgact cacaggttga agaaacaccc tgggccctct 2100

ctcatggccg ggttccccgt ccctctgcag aggctgggaa gggtccccgg gctggagcca 2160

cgggggcttc tctgggctgt gcctccgggg ccaacactgg ctgcttgggg ctgcccgggg 2220

actccagagg gctgcacggc caccctgccc tggctagagc gcaccccacc ggagcccacg 2280

tgggctgggc ggctggaggg atggtccccc ggtgacactg ggagaaaggc cacttggatg 2340

ggggcgtttc tgttttgttc cgctttgtga tgtcaccaat ttggaaacag cgagggtggg 2400

tggggacttt tacagaatat tctcaggtgt gtacccgaga ggcagagaga gggacgtggc 2460

cggcagctct gtgcgtggcc ttgtcccaag cacttgcgcc cgccccccgag cgccgccccc 2520

ggggagcggg aagccagcac tcgcactttg gccaggggcg cgtggaaggt ggtggcaggc 2580

accggcctgg gcagcttcca ggcctggctg gccacgacca cggcccgagg gggagcccgc 2640

caggccacgc cgcactgagc cacagccccg ggggccgcct cccggggccc cttgaggcac 2700

tgaggcaccg agactggttc tccccgagag actcggaagg tggggaacga ggggactgtg 2760

tttggggagg tggctttttc gtctgctgtt gactgaacac tacagcgccc tgtggttccg 2820

ggcttcgcac agctgtccca gggatggatc gcctgtgctg ccttcgcccg ccgccacacc 2880

gggaccctgc acggctgctt ctggcctcga cagatgacaa aagaaacagc cccaaaatac 2940

gaccactcca accagcagtt cccgcctgcc tgcccgccac tgtcaggcct gccctggcct 3000

cctcgtccgc agggctgtct gctggcttct gggggcagaa gagcggggag ccccgtggaa 3060

gggtcagggg agaccaggtc agggcagcta catttctggt gatcagcccc atggggagac 3120

ggggctggcg ggatacccccc ccccccggctt ccccacacca cttctgtctc acccggaagc 3180

gtccttttttt tgtgccaggt gtctacctaa gagggttggt gccagaagcc ccccatggcg 3240

agtgctgggg cccggcggtg ccctgggggga gcagatgggg ccacccctgg cagggccgct 3300

acaacctttt ccagcagcgg agccctctgg ggggcctgtg cttgtggcat ctctgagggc 3360

ctagattgca caaggtgacc tggccgtggc ctgagggtgg agtcgcccag cacgcaggcc 3420

ggggcgctgc ggggctaagt attaggcctt cccagggagg gggcgtgcca agcatcccag 3480

agccgggctg ggaccgccaa aacgtcgtgg cctggatcct ctgggtctga gtgcctgatc 3540

ccctgccccc caaaaaagca gaggtaggtg ttgcaggccc agggcagggg tgcctgcccc 3600

aggagagtcc caggcagtgg ttctcgtgcc agtggcaccc aggggcaagg acagccaacc 3660

cccacccttg ccacgtgtgg ggccacgtgg gcatgtgggg tgtgtgtttt taccttggtg 3720

aatctcacct gccaacgatt tctcgtgagt gccgaccacc ttctccgacc atgttacgcc 3780

cgggcggcag cagccccccgg ccactgcaaa cccatgccct gggtcccccg gctcccccag 3840

ggaggcatcc ccgtgccaat gtcccccagt ggtggcagca gatcctgtgg ccggcctggc 3900

ggacgggacc cagtgatact tgtatattac acagtcctga tttcagacaa tttcaacctt 3960

aatctattta aaaaagaata ttctatacaa gctgttttta agccttttac catttgaaat 4020

gcatgtgttg tgcgcgttgg ggatgggagg aggggctgag gagcggctca gtgtcacctc 4080

ccacagccac cggccctgac ccttaatcca gacaccgatg gaagtcgact tttcatatct 4140

ttctcctgaa atgaactctg ttttaaattg gaataaattt tgttcctaaa 4190

<210> 272
<211> 661
<212>PRT
<213>智人

<400> 272

Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp
20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
35 40 45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp Cys Trp Arg Gly Gly
50 55 60

Gln Val Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
65 70 75 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys Val
85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Val Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp
115 120 125

Ala Cys Ile Phe Pro Asp Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser

130 135 140

Gln Lys Arg Ser Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp
145 150 155 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg
165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
180 185 190

Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
195 200 205

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala
210 215 220

Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe
225 230 235 240

Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu
245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg
260 265 270

Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro
305 310 315 320

Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr
325 330 335

```
Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln
            340                 345                 350

Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr
        355                 360                 365

Ala Glu Ser Thr Gly Met Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val
    370                 375                 380

Met Gly Thr Thr Leu Ala Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met
385                 390                 395                 400

Thr Pro Ala Glu Val Ser Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala
                405                 410                 415

Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro
            420                 425                 430

Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu
        435                 440                 445

Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu
    450                 455                 460

Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr
465                 470                 475                 480

Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala
                485                 490                 495

Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu
            500                 505                 510

Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile
        515                 520                 525

Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val
```

530 535 540

Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly
545 550 555 560

Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser
565 570 575

Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met Pro Gly Gln Glu Ala Gly
580 585 590

Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Met Ala
595 600 605

Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp
610 615 620

Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu
625 630 635 640

Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu
645 650 655

Ser Gly Gln Gln Val
660

<210> 273
<211> 626
<212>PRT
<213>智人

<400> 273
Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp
20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu

35 40 45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp Cys Trp Arg Gly Gly
50 55 60

Gln Val Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
65 70 75 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys Val
85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Val Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp
115 120 125

Ala Cys Ile Phe Pro Asp Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser
130 135 140

Gln Lys Arg Ser Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp
145 150 155 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg
165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
180 185 190

Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
195 200 205

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala
210 215 220

Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe
225 230 235 240

Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu
245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg
260 265 270

Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro
305 310 315 320

Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr
325 330 335

Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln
340 345 350

Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr
355 360 365

Ala Glu Ser Thr Ala Ala Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr
370 375 380

Thr Ala Arg Glu Leu Pro Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser
385 390 395 400

Ser Ile Met Ser Thr Glu Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu
405 410 415

Asp Gly Thr Ala Thr Leu Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp
420 425 430

Cys Val Leu Tyr Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val

435 440 445

Gln Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu
450 455 460

Gly Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys
465 470 475 480

Glu Ala Cys Met Glu Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln
485 490 495

Arg Leu Cys Gln Pro Val Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu
500 505 510

His Gln Ile Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser
515 520 525

Leu Ala Asp Thr Asn Ser Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met
530 535 540

Pro Val Pro Gly Ile Leu Leu Thr Gly Gln Glu Ala Gly Leu Gly Gln
545 550 555 560

Val Pro Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Met Ala Val Val Leu
565 570 575

Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp Phe Ser Val
580 585 590

Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu Pro Arg Ile
595 600 605

Phe Cys Ser Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu Ser Gly Gln
610 615 620

Gln Val
625

<210> 274
<211> 619
<212>PRT
<213>智人

<400> 274

```
Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly
1               5                  10                  15

Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp
            20                  25                  30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
        35                  40                  45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp Cys Trp Arg Gly Gly
    50                  55                  60

Gln Val Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
65                  70                  75                  80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys Val
                85                  90                  95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Val Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
            100                 105                 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp
        115                 120                 125

Ala Cys Ile Phe Pro Asp Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser
    130                 135                 140

Gln Lys Arg Ser Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp
145                 150                 155                 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg
                165                 170                 175
```

Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
180 185 190

Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
195 200 205

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala
210 215 220

Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe
225 230 235 240

Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu
245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg
260 265 270

Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro
305 310 315 320

Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr
325 330 335

Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln
340 345 350

Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr
355 360 365

Ala Glu Ser Thr Ala Ala Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr

370 375 380

Thr Ala Arg Glu Leu Pro Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser
385 390 395 400

Ser Ile Met Ser Thr Glu Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu
405 410 415

Asp Gly Thr Ala Thr Leu Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp
420 425 430

Cys Val Leu Tyr Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val
435 440 445

Gln Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu
450 455 460

Gly Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys
465 470 475 480

Glu Ala Cys Met Glu Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln
485 490 495

Arg Leu Cys Gln Pro Val Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu
500 505 510

His Gln Ile Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser
515 520 525

Leu Ala Asp Thr Asn Ser Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met
530 535 540

Pro Gly Gln Glu Ala Gly Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly Ile
545 550 555 560

Leu Leu Val Leu Met Ala Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg
565 570 575

Arg Leu Met Lys Gln Asp Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser
580 585 590

Ser His Trp Leu Arg Leu Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile Gly
595 600 605

Glu Asn Ser Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
610 615

<210> 275
<211> 575
<212>PRT
<213>智人

<400> 275
Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Gly Ser Gln Val Trp Gly Gly
20 25 30

Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp Ala Cys Ile Phe Pro Asp
35 40 45

Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser Gln Lys Arg Ser Phe Val
50 55 60

Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro
65 70 75 80

Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg Ala Met Leu Gly Thr His
85 90 95

Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly Ser Arg Ser Tyr Val
100 105 110

Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile Thr Asp Gln Val Pro
115 120 125

Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala Leu Asp Gly Gly Asn Lys
130 135 140

His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln Leu His Asp
145 150 155 160

Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu Ser Tyr Thr Trp Asp Phe
165 170 175

Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Val Val Thr His
180 185 190

Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val Leu Gln Ala
195 200 205

Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val Pro Gly Thr Thr
210 215 220

Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro Asn Thr Thr Ala Gly Gln
225 230 235 240

Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr Pro Gly Gln Ala Pro Thr
245 250 255

Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln Val Pro Thr Thr Glu Val
260 265 270

Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr Ala Glu Ser Thr Gly Met
275 280 285

Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val Met Gly Thr Thr Leu Ala
290 295 300

Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met Thr Pro Ala Glu Val Ser
305 310 315 320

Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala Gln Val Thr Thr Thr Glu

325 330 335

Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro Ile Pro Glu Pro Glu Gly
340 345 350

Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu Ser Ile Thr Gly Ser Leu
355 360 365

Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu Arg Leu Val Lys Arg Gln
370 375 380

Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Val Thr
385 390 395 400

Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val
405 410 415

Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly
420 425 430

Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln
435 440 445

Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val Leu Pro Ser Pro Ala Cys
450 455 460

Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys
465 470 475 480

Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser Leu Ala Val Val Ser Thr
485 490 495

Gln Leu Ile Met Pro Gly Gln Glu Ala Gly Leu Gly Gln Val Pro Leu
500 505 510

Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Met Ala Val Val Leu Ala Ser Leu
515 520 525

Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp Phe Ser Val Pro Gln Leu
530 535 540

Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu Pro Arg Ile Phe Cys Ser
545 550 555 560

Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
565 570 575

<210> 276
<211> 668
<212>PRT
<213>智人

<400> 276
Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp
20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
35 40 45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp Cys Trp Arg Gly Gly
50 55 60

Gln Val Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
65 70 75 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys Val
85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Val Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp
115 120 125

Ala Cys Ile Phe Pro Asp Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser
130 135 140

Gln Lys Arg Ser Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp
145 150 155 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg
165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
180 185 190

Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
195 200 205

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala
210 215 220

Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe
225 230 235 240

Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu
245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg
260 265 270

Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro
305 310 315 320

Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr

325 330 335

Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln
340 345 350

Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr
355 360 365

Ala Glu Ser Thr Gly Met Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val
370 375 380

Met Gly Thr Thr Leu Ala Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met
385 390 395 400

Thr Pro Ala Glu Val Ser Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala
405 410 415

Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro
420 425 430

Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu
435 440 445

Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu
450 455 460

Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr
465 470 475 480

Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala
485 490 495

Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu
500 505 510

Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile
515 520 525

Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val
530 535 540

Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly
545 550 555 560

Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser
565 570 575

Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met Pro Val Pro Gly Ile Leu
580 585 590

Leu Thr Gly Gln Glu Ala Gly Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly
595 600 605

Ile Leu Leu Val Leu Met Ala Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg
610 615 620

Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser
625 630 635 640

Ser Ser His Trp Leu Arg Leu Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile
645 650 655

Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
660 665

<210> 277
<211> 2195
<212>DNA
<213>智人

<400> 277
cccagcgctc ctccccgcaa atgatcccgc cccaggggcc tatcccagtc cccccagtgc 60

ctttggttgc tggagggaag aacacaatgg atctggtgct aaaaagatgc cttcttcatt 120

tggctgtgat aggtgctttg ctggctgtgg gggctacaaa agtacccaga aaccaggact 180

ggcttggtgt ctcaaggcaa ctcagaacca aagcctggaa caggcagctg tatccagagt 240

ggacagaagc ccagagactt gactgctgga gaggtggtca agtgtccctc aaggtcagta 300

atgatgggcc tacactgatt ggtgcaaatg cctccttctc tattgccttg aacttccctg 360

gaagccaaaa ggtattgcca gatgggcagg ttatctgggt caacaatacc atcatcaatg 420

ggagccaggt gtggggagga cagccagtgt atccccagga aactgacgat gcctgcatct 480

tccctgatgg tggaccttgc ccatctggct cttggtctca gaagagaagc tttgtttatg 540

tctggaagac ctggggccaa tactggcaag ttctaggggg cccagtgtct gggctgagca 600

ttgggacagg cagggcaatg ctgggcacac acaccatgga agtgactgtc taccatcgcc 660

ggggatcccg gagctatgtg cctcttgctc attccagctc agccttcacc attactgacc 720

aggtgccttt ctccgtgagc gtgtcccagt tgcgggcctt ggatggaggg aacaagcact 780

tcctgagaaa tcagcctctg acctttgccc tccagctcca tgaccccagt ggctatctgg 840

ctgaagctga cctctcctac acctgggact ttggagacag tagtggaacc ctgatctctc 900

gggcacttgt ggtcactcat acttacctgg agcctggccc agtcactgcc caggtggtcc 960

tgcaggctgc cattcctctc acctcctgtg gctcctcccc agttccaggc accacagatg 1020

ggcacaggcc aactgcagag gcccctaaca ccacagctgg ccaagtgcct actacagaag 1080

ttgtgggtac tacacctggt caggcgccaa ctgcagagcc ctctggaacc acatctgtgc 1140

aggtgccaac cactgaagtc ataagcactg cacctgtgca gatgccaact gcagagagca 1200

caggtatgac acctgagaag gtgccagttt cagaggtcat gggtaccaca ctggcagaga 1260

tgtcaactcc agaggctaca ggtatgacac ctgcagaggt atcaattgtg gtgctttctg 1320

gaaccacagc tgcacaggta acaactacag agtgggtgga gaccacagct agagagctac 1380

ctatccctga gcctgaaggt ccagatgcca gctcaatcat gtctacggaa agtattacag 1440

gttccctggg ccccctgctg gatggtacag ccaccttaag gctggtgaag agacaagtcc 1500

ccctggattg tgttctgtat cgatatggtt ccttttccgt caccctggac attgtccagg 1560

gtattgaaag tgccgagatc ctgcaggctg tgccgtccgg tgaggggggat gcatttgagc 1620

tgactgtgtc ctgccaaggc gggctgccca aggaagcctg catggagatc tcatcgccag 1680

ggtgccagcc ccctgcccag cggctgtgcc agcctgtgct acccagccca gcctgccagc 1740

tggttctgca ccagatactg aagggtggct cggggacata ctgcctcaat gtgtctctgg 1800

ctgataccaa cagcctggca gtggtcagca cccagcttat catgcctggt caagaagcag 1860

gccttgggca ggttccgctg atcgtgggca tcttgctggt gttgatggct gtggtccttg 1920

catctctgat atataggcgc agacttatga agcaagactt ctccgtaccc cagttgccac 1980

atagcagcag tcactggctg cgtctacccc gcatcttctg ctcttgtccc attggtgaga 2040

acagcccccc cctcagtggg cagcaggtct gagtactctc atatgatgct gtgattttcc 2100

tggagttgac agaaacacct atatttcccc cagtcttccc tgggagacta ctattaactg 2160

aaataaatac tcagagcctg aaaaaaaaaa aaaaa 2195

<210> 278
<211> 1902
<212>DNA
<213>智人

<400> 278
gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg 60

gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct 120

acaaaagggga gccaggtgtg gggaggacag ccagtgtatc cccaggaaac tgacgatgcc 180

tgcatcttcc ctgatggtgg accttgccca tctggctctt ggtctcagaa gagaagcttt 240

gtttatgtct ggaagacctg gggccaatac tggcaagttc tagggggccc agtgtctggg 300

ctgagcattg ggacaggcag ggcaatgctg ggcacacaca ccatggaagt gactgtctac 360

catcgccggg gatcccggag ctatgtgcct cttgctcatt ccagctcagc cttcaccatt 420

actgaccagg tgcctttctc cgtgagcgtg tcccagttgc gggccttgga tggagggaac 480

aagcacttcc tgagaaatca gcctctgacc tttgccctcc agctccatga ccccagtggc 540

tatctggctg aagctgacct ctcctacacc tgggactttg gagacagtag tggaaccctg 600

atctctcggg cacttgtggt cactcatact tacctggagc ctggcccagt cactgcccag 660

gtggtcctgc aggctgccat tcctctcacc tcctgtggct cctccccagt tccaggcacc 720

acagatgggc acaggccaac tgcagaggcc cctaacacca cagctggcca agtgcctact 780

acagaagttg tgggtactac acctggtcag gcgccaactg cagagccctc tggaaccaca 840

tctgtgcagg tgccaaccac tgaagtcata agcactgcac ctgtgcagat gccaactgca 900

gagagcacag gtatgacacc tgagaaggtg ccagtttcag aggtcatggg taccacactg 960

gcagagatgt caactccaga ggctacaggt atgacacctg cagaggtatc aattgtggtg 1020

ctttctggaa ccacagctgc acaggtaaca actacagagt gggtggagac cacagctaga 1080

gagctaccta tccctgagcc tgaaggtcca gatgccagct caatcatgtc tacggaaagt 1140

attacaggtt ccctgggccc cctgctggat ggtacagcca ccttaaggct ggtgaagaga 1200

caagtccccc tggattgtgt tctgtatcga tatggttcct tttccgtcac cctggacatt 1260

gtccagggta ttgaaagtgc cgagatcctg caggctgtgc cgtccggtga gggggatgca 1320

tttgagctga ctgtgtcctg ccaaggcggg ctgcccaagg aagcctgcat ggagatctca 1380

tcgccagggt gccagccccc tgcccagcgg ctgtgccagc ctgtgctacc cagcccagcc 1440

tgccagctgg ttctgcacca gatactgaag ggtggctcgg ggacatactg cctcaatgtg 1500

tctctggctg ataccaacag cctggcagtg gtcagcaccc agcttatcat gcctggtcaa 1560

gaagcaggcc ttgggcaggt tccgctgatc gtgggcatct tgctggtgtt gatggctgtg 1620

gtccttgcat ctctgatata taggcgcaga cttatgaagc aagacttctc cgtaccccag 1680

ttgccacata gcagcagtca ctggctgcgt ctaccccgca tcttctgctc ttgtcccatt 1740

ggtgagaaca gccccctcct cagtgggcag caggtctgag tactctcata tgatgctgtg 1800

attttcctgg agttgacaga aacacctata tttcccccag tcttccctgg gagactacta 1860

ttaactgaaa taaatactca gagcctgaaa aaaaaaaaaa aa 1902

<210> 279
<211> 2181
<212>DNA
<213>智人

<400> 279
gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg 60

gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct 120

acaaaagtac ccagaaacca ggactggctt ggtgtctcaa ggcaactcag aaccaaagcc 180

tggaacaggc agctgtatcc agagtggaca gaagcccaga gacttgactg ctggagaggt 240

ggtcaagtgt ccctcaaggt cagtaatgat gggcctacac tgattggtgc aaatgcctcc 300

ttctctattg ccttgaactt ccctggaagc caaaaggtat tgccagatgg gcaggttatc 360

tgggtcaaca ataccatcat caatgggagc caggtgtggg gaggacagcc agtgtatccc 420

caggaaactg acgatgcctg catcttccct gatggtggac cttgcccatc tggctcttgg 480

tctcagaaga gaagctttgt ttatgtctgg aagacctggg gccaatactg gcaagttcta 540

gggggcccag tgtctgggct gagcattggg acaggcaggg caatgctggg cacacacacc 600

atggaagtga ctgtctacca tcgccggggga tcccggagct atgtgcctct tgctcattcc 660

agctcagcct tcaccattac tgaccaggtg cctttctccg tgagcgtgtc ccagttgcgg 720

gccttggatg gagggaacaa gcacttcctg agaaatcagc ctctgacctt tgccctccag 780

ctccatgacc ccagtggcta tctggctgaa gctgacctct cctacacctg ggactttgga 840

gacagtagtg gaaccctgat ctctcgggca cttgtggtca ctcatactta cctggagcct 900

ggcccagtca ctgcccaggt ggtcctgcag gctgccattc ctctcacctc ctgtggctcc 960

tccccagttc caggcaccac agatgggcac aggccaactg cagaggcccc taacaccaca 1020

gctggccaag tgcctactac agaagttgtg ggtactacac ctggtcaggc gccaactgca 1080

gagccctctg gaaccacatc tgtgcaggtg ccaaccactg aagtcataag cactgcacct 1140

gtgcagatgc caactgcaga gagcacaggt atgacacctg agaaggtgcc agtttcagag 1200

gtcatgggta ccacactggc agagatgtca actccagagg ctacaggtat gacacctgca 1260

gaggtatcaa ttgtggtgct ttctggaacc acagctgcac aggtaacaac tacagagtgg 1320

gtggagacca cagctagaga gctacctatc cctgagcctg aaggtccaga tgccagctca 1380

atcatgtcta cggaaagtat tacaggttcc ctgggccccc tgctggatgg tacagccacc 1440

ttaaggctgg tgaagagaca agtccccctg gattgtgttc tgtatcgata tggttccttt 1500

tccgtcaccc tggacattgt ccagggtatt gaaagtgccg agatcctgca ggctgtgccg 1560

tccggtgagg gggatgcatt tgagctgact gtgtcctgcc aaggcgggct gcccaaggaa 1620

gcctgcatgg agatctcatc gccagggtgc cagccccctg cccagcggct gtgccagcct 1680

gtgctaccca gcccagcctg ccagctggtt ctgcaccaga tactgaaggg tggctcgggg 1740

acatactgcc tcaatgtgtc tctggctgat accaacagcc tggcagtggt cagcacccag 1800

cttatcatgc ctgtgcctgg gattcttctc acaggtcaag aagcaggcct tgggcaggtt 1860

ccgctgatcg tgggcatctt gctggtgttg atggctgtgg tccttgcatc tctgatatat 1920

aggcgcagac ttatgaagca agacttctcc gtaccccagt tgccacatag cagcagtcac 1980

tggctgcgtc taccccgcat cttctgctct tgtcccattg gtgagaacag ccccctcctc 2040

agtgggcagc aggtctgagt actctcatat gatgctgtga ttttcctgga gttgacagaa 2100

acacctatat ttcccccagt cttccctggg agactactat taactgaaat aaatactcag 2160

agcctgaaaa aaaaaaaaaa a 2181

<210> 280
<211> 2041
<212>DNA
<213>智人

<400> 280
gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg 60

gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct 120

acaaaagtac ccagaaacca ggactggctt ggtgtctcaa ggcaactcag aaccaaagcc 180

tggaacaggc agctgtatcc agagtggaca gaagcccaga gacttgactg ctggagaggt 240

ggtcaagtgt ccctcaaggt cagtaatgat gggcctacac tgattggtgc aaatgcctcc 300

ttctctattg ccttgaactt ccctggaagc caaaaggtat tgccagatgg gcaggttatc 360

tgggtcaaca ataccatcat caatgggagc caggtgtggg gaggacagcc agtgtatccc 420

caggaaactg acgatgcctg catcttccct gatggtggac cttgcccatc tggctcttgg 480

tctcagaaga gaagctttgt ttatgtctgg aagacctggg gccaatactg gcaagttcta 540

gggggcccag tgtctgggct gagcattggg acaggcaggg caatgctggg cacacacacc 600

atggaagtga ctgtctacca tcgccgggga tcccggagct atgtgcctct tgctcattcc 660

agctcagcct tcaccattac tgaccaggtg cctttctccg tgagcgtgtc ccagttgcgg 720

gccttggatg gagggaacaa gcacttcctg agaaatcagc ctctgacctt tgccctccag 780

ctccatgacc ccagtggcta tctggctgaa gctgacctct cctacacctg ggactttgga 840

gacagtagtg gaaccctgat ctctcgggca cttgtggtca ctcatactta cctggagcct 900

ggcccagtca ctgcccaggt ggtcctgcag gctgccattc ctctcacctc ctgtggctcc 960

tccccagttc caggcaccac agatgggcac aggccaactg cagaggcccc taacaccaca 1020

gctggccaag tgcctactac agaagttgtg ggtactacac ctggtcaggc gccaactgca 1080

gagccctctg gaaccacatc tgtgcaggtg ccaaccactg aagtcataag cactgcacct 1140

gtgcagatgc caactgcaga gagcacagct gcacaggtaa caactacaga gtgggtggag 1200

accacagcta gagagctacc tatccctgag cctgaaggtc cagatgccag ctcaatcatg 1260

tctacggaaa gtattacagg ttccctgggc cccctgctgg atggtacagc caccttaagg 1320

ctggtgaaga gacaagtccc cctggattgt gttctgtatc gatatggttc cttttccgtc 1380

accctggaca ttgtccaggg tattgaaagt gccgagatcc tgcaggctgt gccgtccggt 1440

gagggggatg catttgagct gactgtgtcc tgccaaggcg ggctgcccaa ggaagcctgc 1500

atggagatct catcgccagg gtgccagccc cctgcccagc ggctgtgcca gcctgtgcta 1560

cccagcccag cctgccagct ggttctgcac cagatactga agggtggctc ggggacatac 1620

tgcctcaatg tgtctctggc tgataccaac agcctggcag tggtcagcac ccagcttatc 1680

atgcctgtgc ctgggattct tctcacaggt caagaagcag gccttgggca ggttccgctg 1740

atcgtgggca tcttgctggt gttgatggct gtggtccttg catctctgat atataggcgc 1800

agacttatga agcaagactt ctccgtaccc cagttgccac atagcagcag tcactggctg 1860

cgtctacccc gcatcttctg ctcttgtccc attggtgaga acagcccccc cctcagtggg 1920

cagcaggtct gagtactctc atatgatgct gtgattttcc tggagttgac agaaacacct 1980

atatttcccc cagtcttccc tgggagacta ctattaactg aaataaatac tcagagcctg 2040

a 2041

<210> 281
<211> 2020
<212>DNA

<213>智人

<400> 281

gggcctatcc cagtcccccc agtgcctttg gttgctggag ggaagaacac aatggatctg 60

gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgctggc tgtgggggct 120

acaaaagtac ccagaaacca ggactggctt ggtgtctcaa ggcaactcag aaccaaagcc 180

tggaacaggc agctgtatcc agagtggaca gaagcccaga gacttgactg ctggagaggt 240

ggtcaagtgt ccctcaaggt cagtaatgat gggcctacac tgattggtgc aaatgcctcc 300

ttctctattg ccttgaactt ccctggaagc caaaaggtat tgccagatgg gcaggttatc 360

tgggtcaaca ataccatcat caatgggagc caggtgtggg gaggacagcc agtgtatccc 420

caggaaactg acgatgcctg catcttccct gatggtggac cttgcccatc tggctcttgg 480

tctcagaaga gaagctttgt ttatgtctgg aagacctggg gccaatactg gcaagttcta 540

gggggcccag tgtctgggct gagcattggg acaggcaggg caatgctggg cacacacacc 600

atggaagtga ctgtctacca tcgccgggga tcccggagct atgtgcctct tgctcattcc 660

agctcagcct tcaccattac tgaccaggtg cctttctccg tgagcgtgtc ccagttgcgg 720

gccttggatg gagggaacaa gcacttcctg agaaatcagc ctctgacctt tgccctccag 780

ctccatgacc ccagtggcta tctggctgaa gctgacctct cctacacctg ggactttgga 840

gacagtagtg gaaccctgat ctctcgggca cttgtggtca ctcatactta cctggagcct 900

ggcccagtca ctgcccaggt ggtcctgcag gctgccattc ctctcacctc ctgtggctcc 960

tccccagttc caggcaccac agatgggcac aggccaactg cagaggcccc taacaccaca 1020

gctggccaag tgcctactac agaagttgtg ggtactacac ctggtcaggc gccaactgca 1080

gagccctctg gaaccacatc tgtgcaggtg ccaaccactg aagtcataag cactgcacct 1140

gtgcagatgc caactgcaga gagcacagct gcacaggtaa caactacaga gtgggtggag 1200

accacagcta gagagctacc tatccctgag cctgaaggtc cagatgccag ctcaatcatg 1260

tctacggaaa gtattacagg ttccctgggc cccctgctgg atggtacagc caccttaagg 1320

ctggtgaaga gacaagtccc cctggattgt gttctgtatc gatatggttc cttttccgtc 1380

accctggaca ttgtccaggg tattgaaagt gccgagatcc tgcaggctgt gccgtccggt 1440

gaggggggatg catttgagct gactgtgtcc tgccaaggcg ggctgcccaa ggaagcctgc 1500

atggagatct catcgccagg gtgccagccc cctgcccagc ggctgtgcca gcctgtgcta 1560

cccagcccag cctgccagct ggttctgcac cagatactga agggtggctc ggggacatac 1620

tgcctcaatg tgtctctggc tgataccaac agcctggcag tggtcagcac ccagcttatc 1680

atgcctggtc aagaagcagg ccttgggcag gttccgctga tcgtgggcat cttgctggtg 1740

ttgatggctg tggtccttgc atctctgata tataggcgca gacttatgaa gcaagacttc 1800

tccgtacccc agttgccaca tagcagcagt cactggctgc gtctaccccg catcttctgc 1860

tcttgtccca ttggtgagaa cagccccctc ctcagtgggc agcaggtctg agtactctca 1920

tatgatgctg tgattttcct ggagttgaca gaaacaccta tatttccccc agtcttccct 1980

gggagactac tattaactga aataaatact cagagcctga 2020

<210> 282
<211> 22
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>來源
<223>/注=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 282
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Leu Tyr Arg Ser Pro
1 5 10 15

Ala Met Pro Glu Asn Leu
20

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種產生再氧化抗體或其抗原結合片段之方法，該方法包含以下步驟：

(a) 提供包含一個或多個經加合物修飾之半胱胺酸的抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與樹脂結合；

(b) 將步驟(a)中的該抗體或其抗原結合片段與包含還原之半胱胺酸的還原劑接觸，從而產生還原之抗體或其抗原結合片段；及

(c) 將該還原之抗體或其抗原結合片段在氧化條件下培養，

從而產生再氧化之抗體或其抗原結合片段。

【請求項2】 如請求項1之方法，其中該還原劑包含半胱胺酸HCl。

【請求項3】 如請求項2之方法，其中該還原劑包含20 mM之半胱胺酸HCl。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項之方法，其中步驟(a)中的該抗體或其抗原結合片段與該還原劑在室溫下接觸30-60分鐘，並且隨後用包含PBS之緩衝液洗滌該樹脂。

【請求項5】如請求項1至3中任一項之方法，其中該樹脂為蛋白A層析樹脂。

【請求項6】 如請求項1至3中任一項之方法，其中步驟(c)包含將該還原之抗體或其抗原結合片段與加速劑接觸。

【請求項7】 如請求項6之方法，其中該加速劑包含$CuCl_2$。

【請求項8】如請求項7之方法，其中步驟(c)包含將該還原之抗體或其抗原結合片段與50-2000 nM之$CuCl_2$接觸。

【請求項9】 如請求項1至3中任一項之方法，其中步驟(c)不包含將該還原之抗體或其抗原結合片段與$CuCl_2$接觸。

【請求項10】如請求項1至3中任一項之方法，其中該加合物包含麩胱甘肽或半胱胺酸。

【請求項11】如請求項1至3中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含在其選自由以下組成之群之位置的恒定區上用半胱胺酸對一個或多個胺基酸的取代：該抗體或其抗原結合片段之重鏈的位置117、119、121、124、139、152、153、155、157、164、169、171、174、189、191、195、197、205、207、246、258、269、274、286、288、290、292、293、320、322、326、333、334、335、337、344、355、360、375、382、390、392、398、400及422，且其中該等位置係根據EU系統編號的。

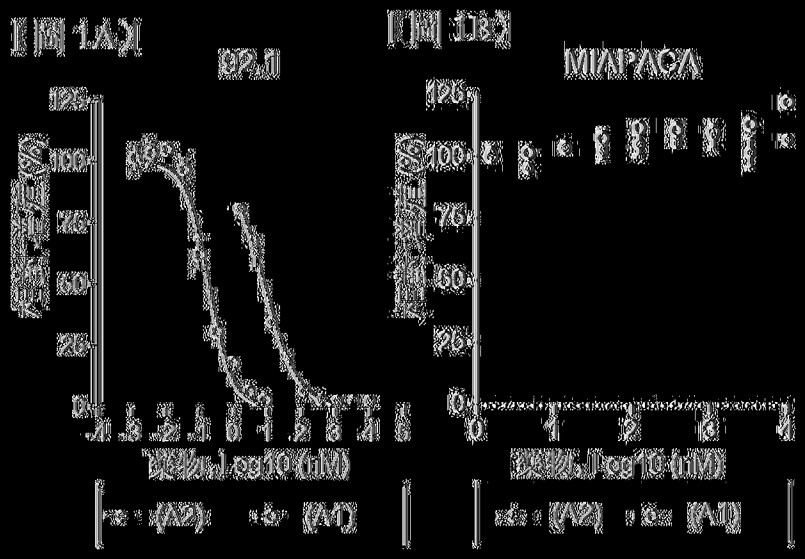
【請求項12】如請求項1至3中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含在其選自由以下組成之群之位置的恒定區上用半胱胺酸對一個或多個胺基酸的取代：該抗體或抗體片段之輕鏈的位置107、108、109、114、129、142、143、145、152、154、156、159、161、165、168、169、170、182、183、197、199及203，其中該等位置係根據EU系統編號的，並且其中該輕鏈係人κ輕鏈。

【請求項13】如請求項1至3中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含在該抗體或抗體片段之重鏈的位置152、位置375、或位置152及375的恒定區上用半胱胺酸對一個或多個胺基酸的取代，其中該等位置係根據EU系統編號的。

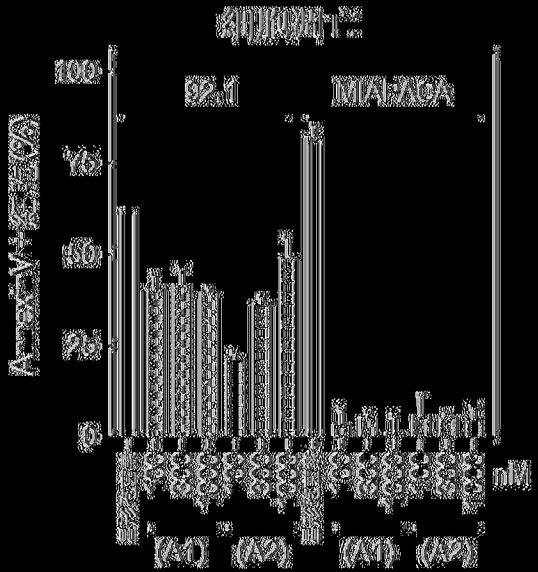
【請求項14】一種產生抗體藥物軛合物之方法，該方法包含將透過請求項1至13中任一項之方法產生之再氧化抗體或其抗原結合片段與連接子-藥物部分接觸，從而產生該抗體藥物軛合物。

【請求項15】如請求項14之方法，其中該抗體藥物軛合物之藥物與抗體比（DAR）在1與5之間。

[(發明圖式)]

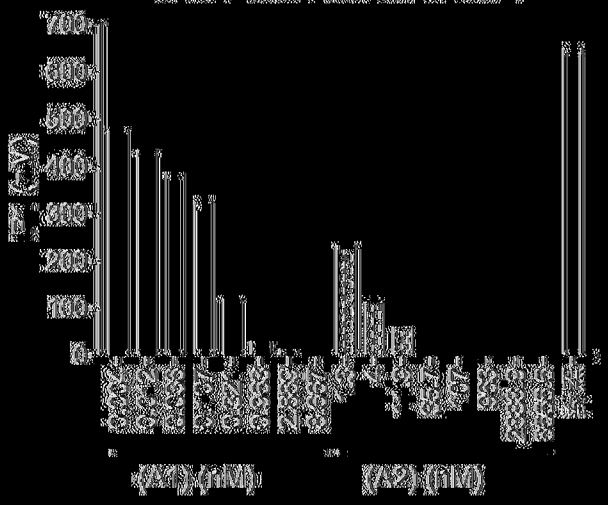

[圖 1A]
92.1
[圖 1B]
MIA/AOA
100
75
50
25
0
濃度 [log10 (nM)]
(A2)
(A1)

[(圖 1)]

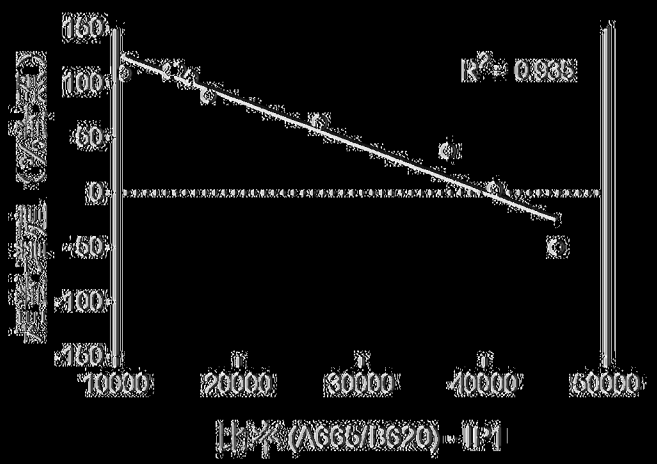

92.1
MIA/AOA
100
75
50
25
0
(A1)
(A2)

[(圖 2)]

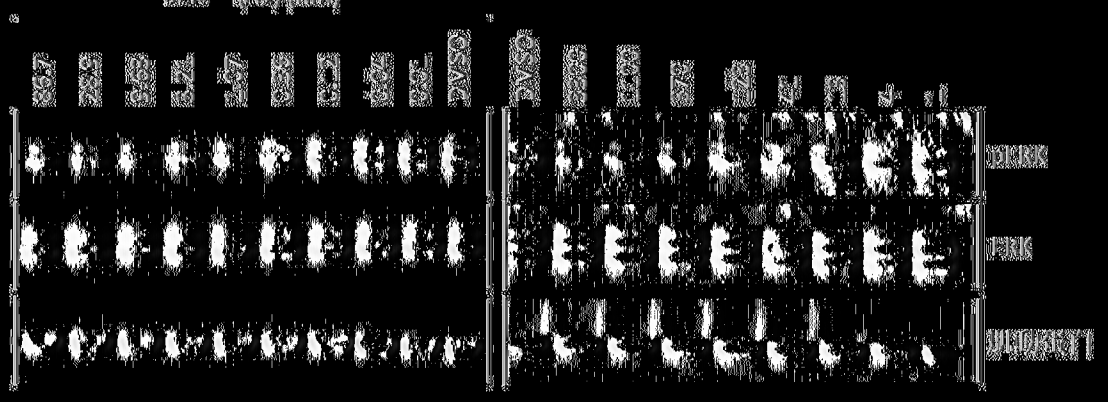
【圖 2A】



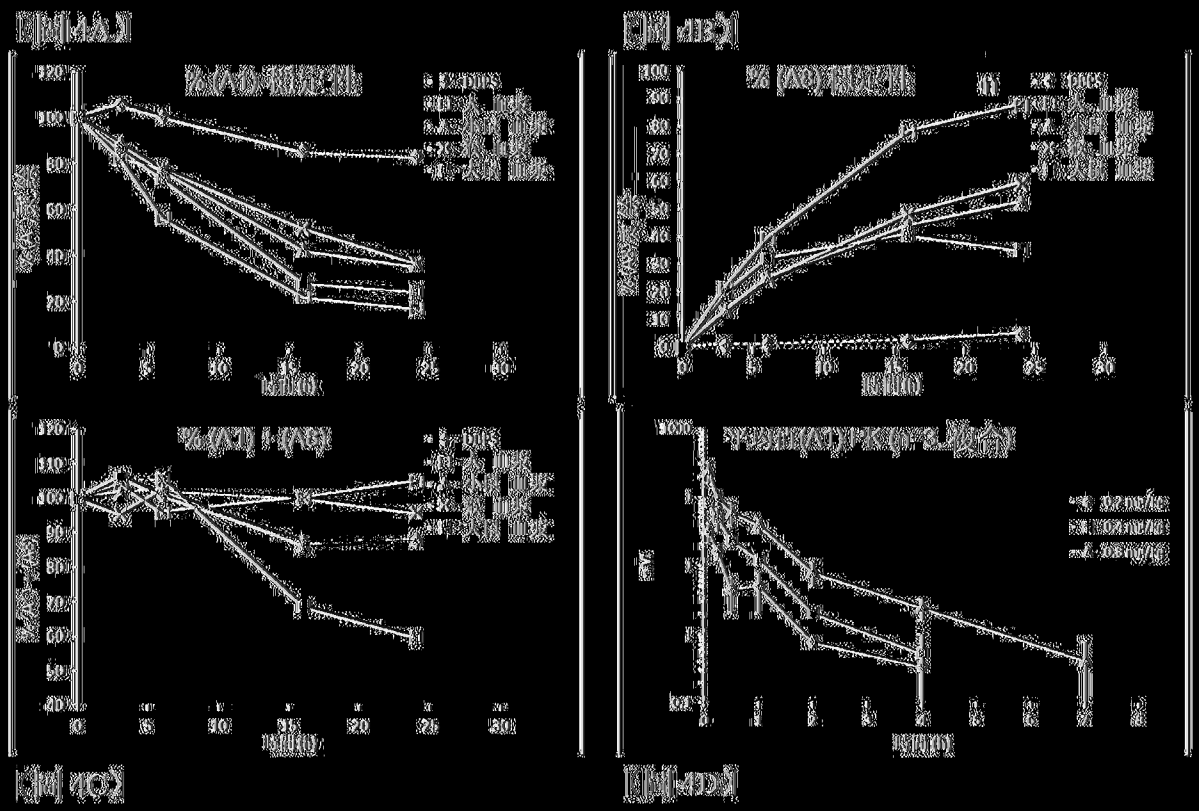
【圖 2B】



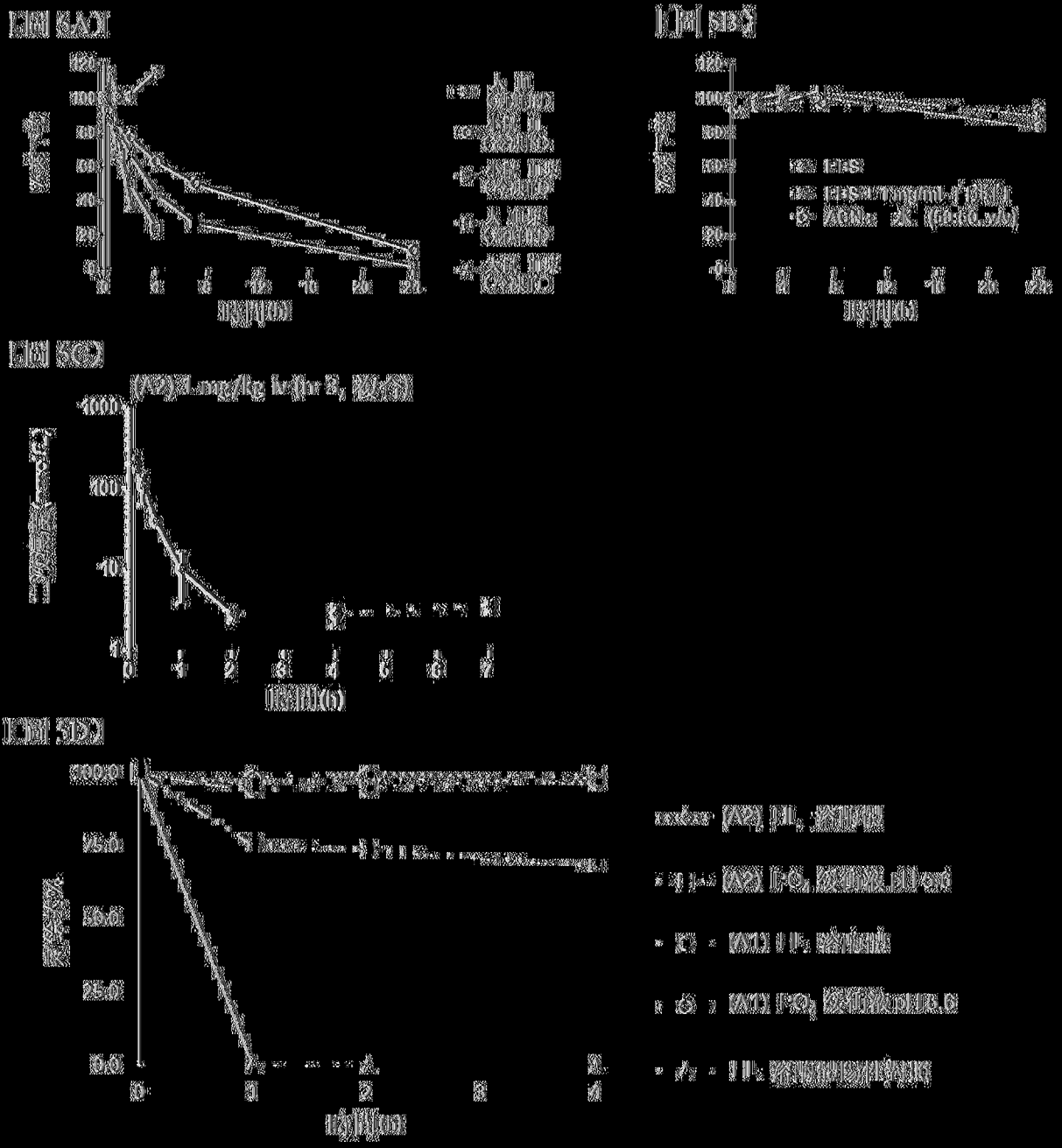
【圖 3C】



【圖 3】



[圖 4]



（圖 5）

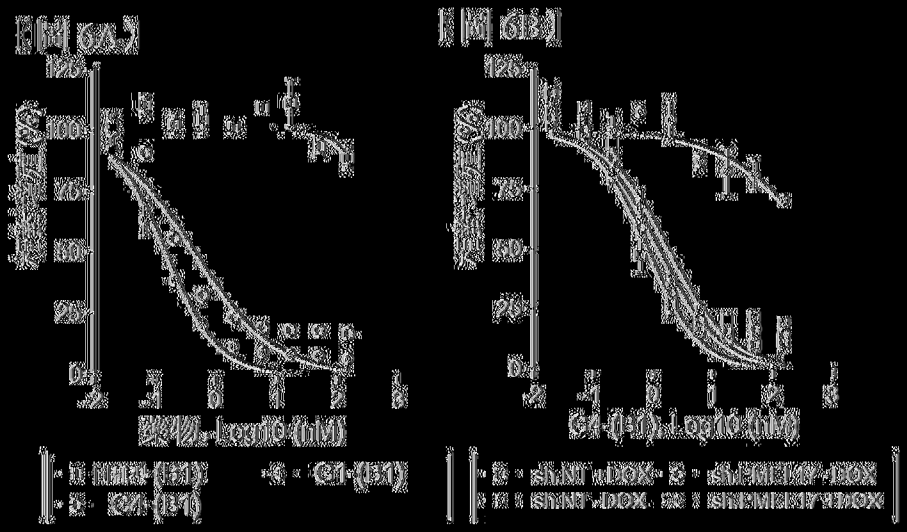


圖 6

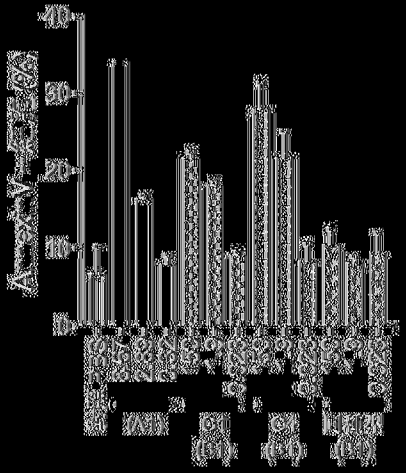


圖 7

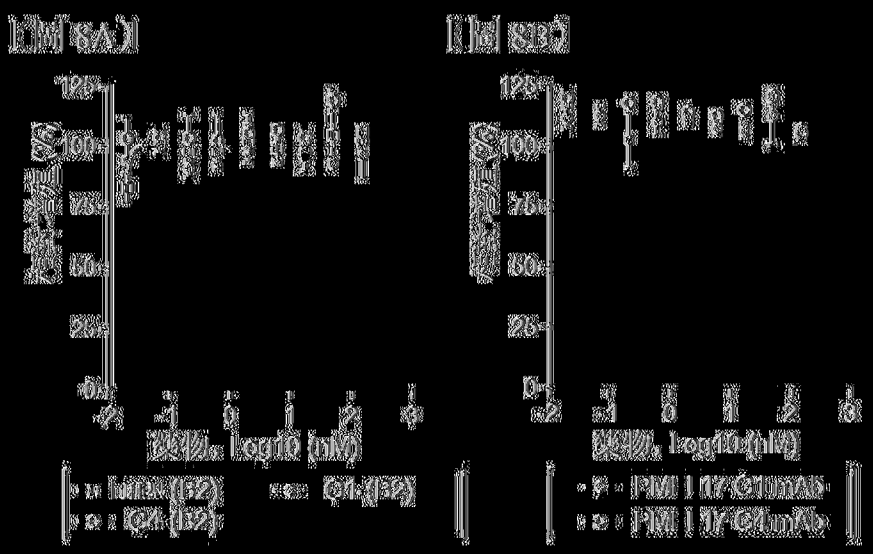


圖 8

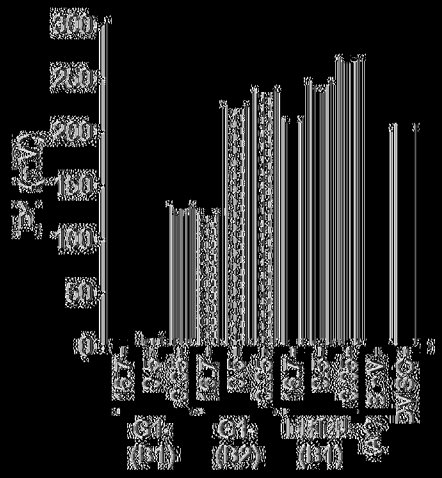
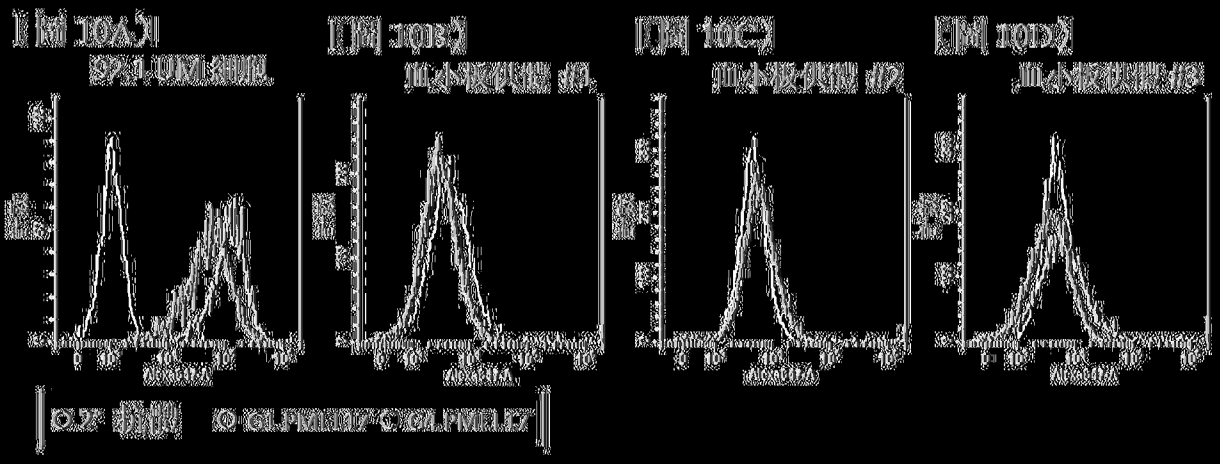
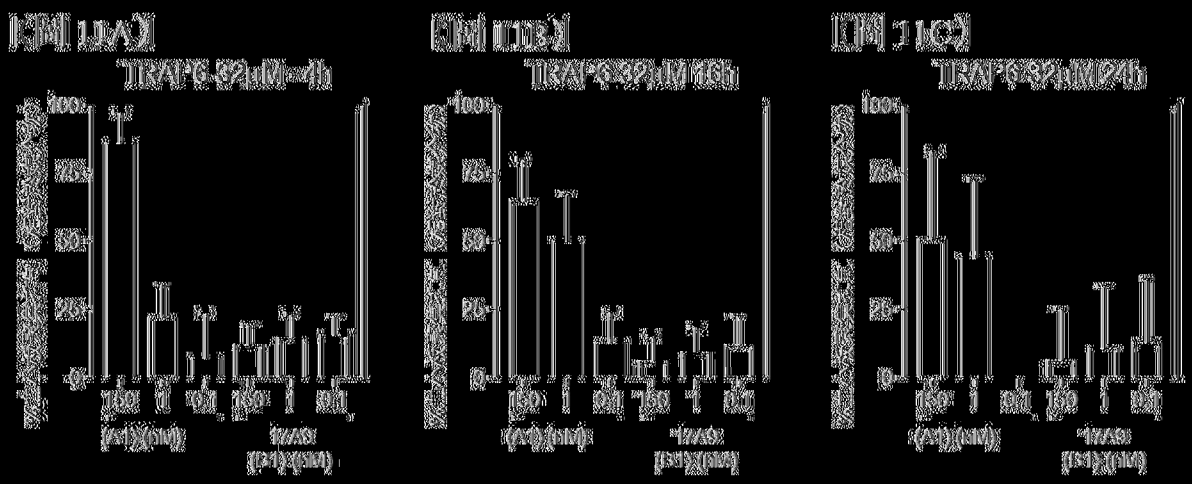


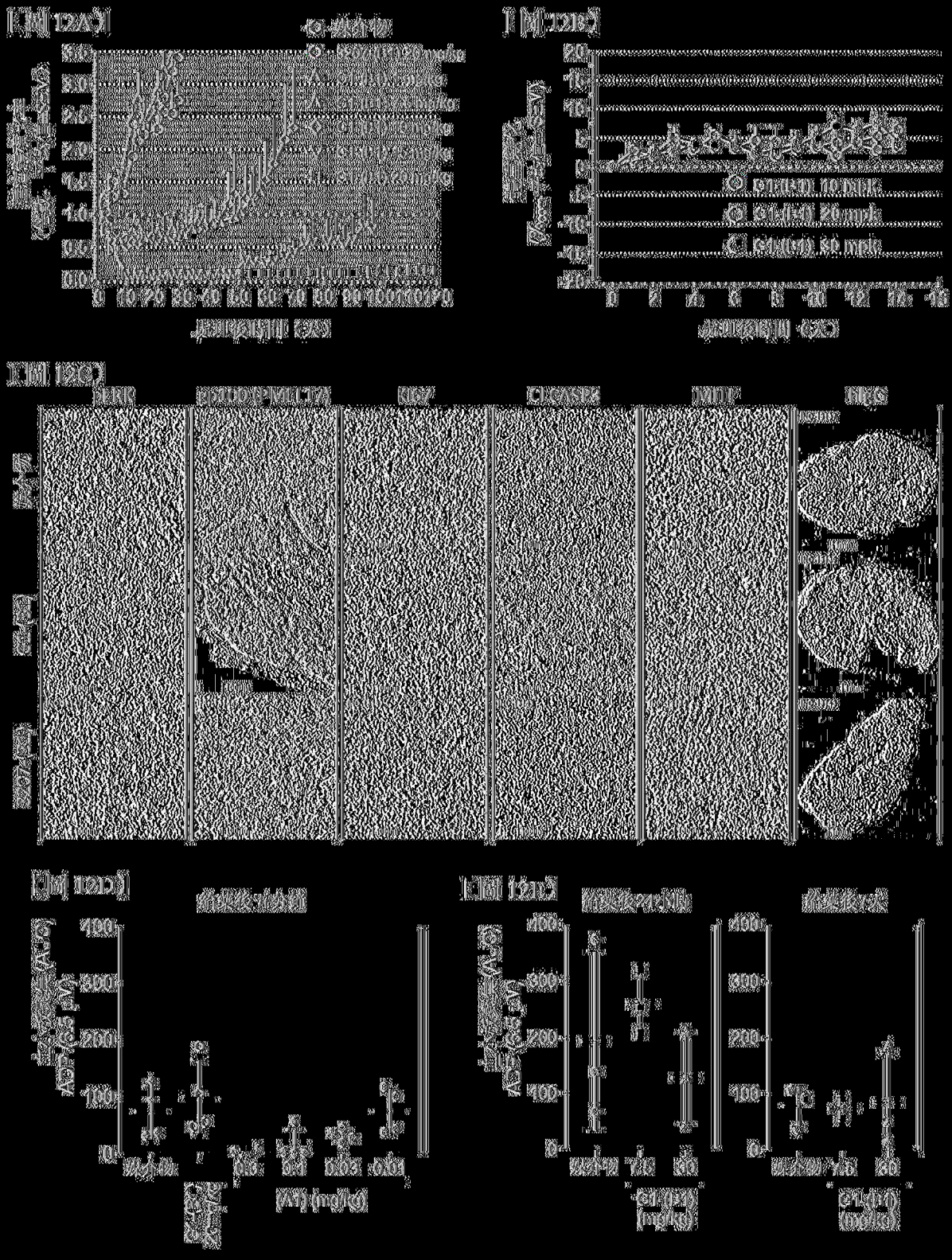
圖 9



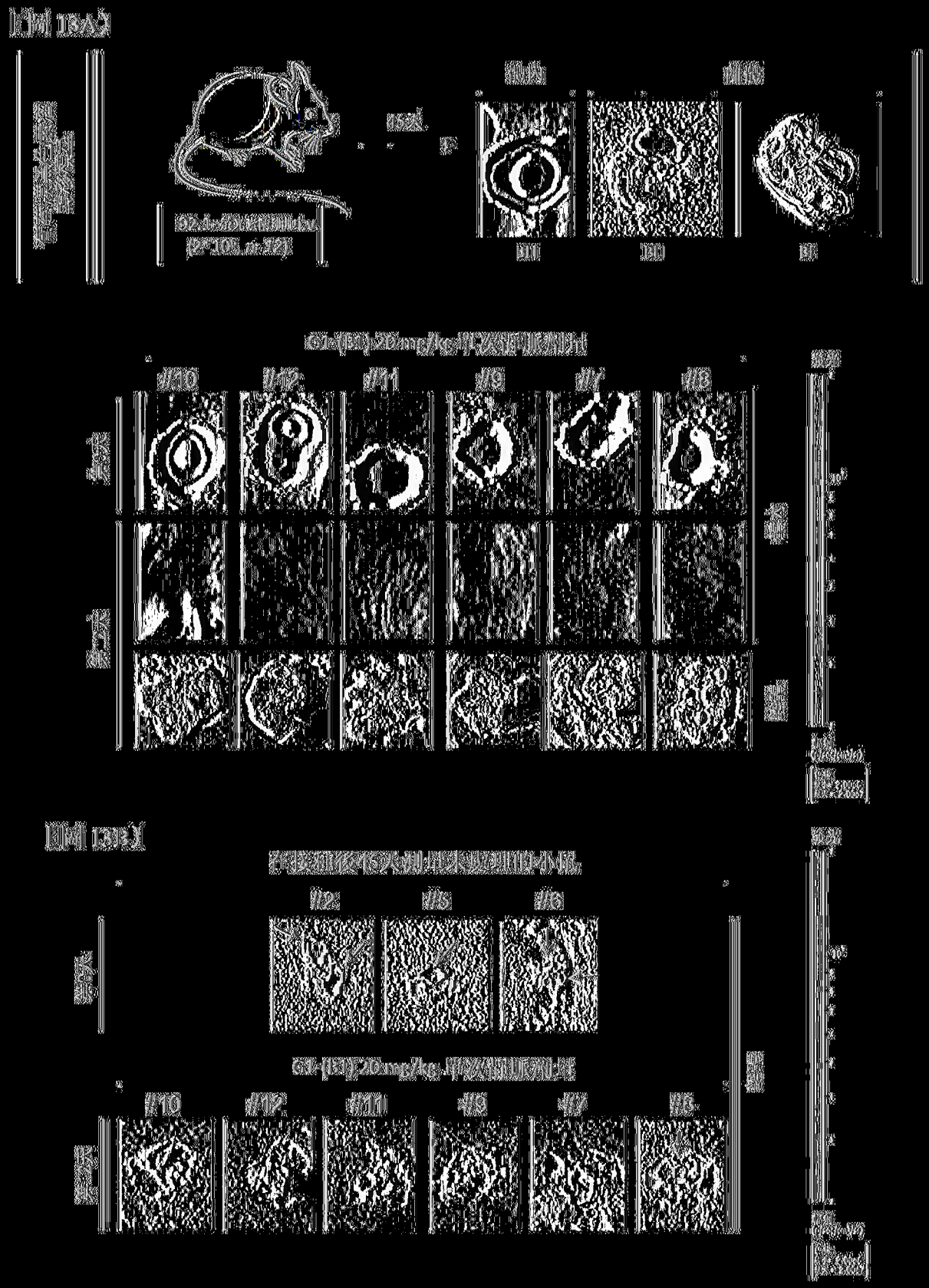
【圖 10】



【圖 11】

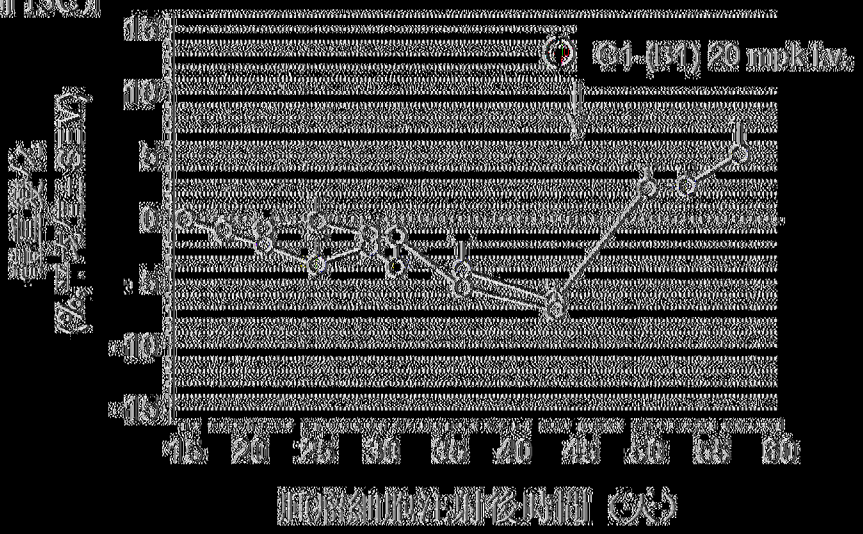


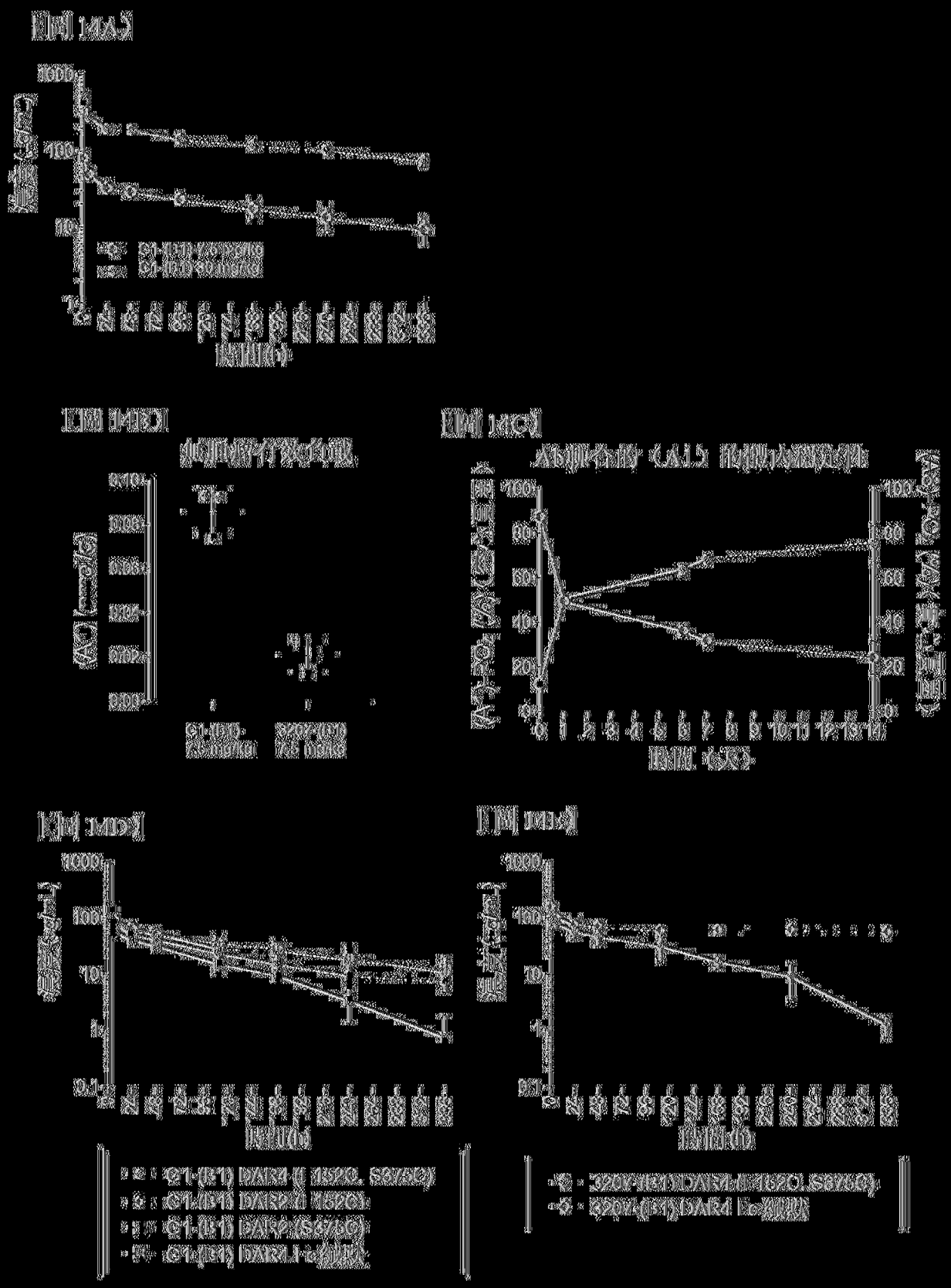
【圖 12】



[圖 13]

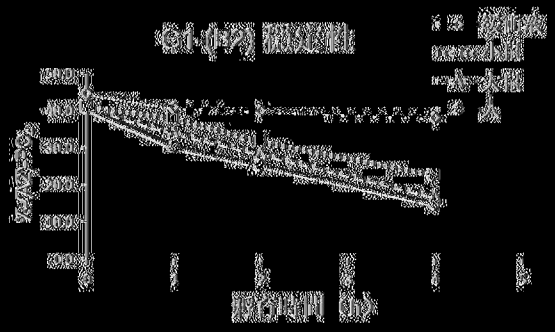
【圖 13C】


C1-[5-1] 20 mpk/kg
C1-[5-1] 20 mpk/kg
C1-[5-1] 20 mpk/kg

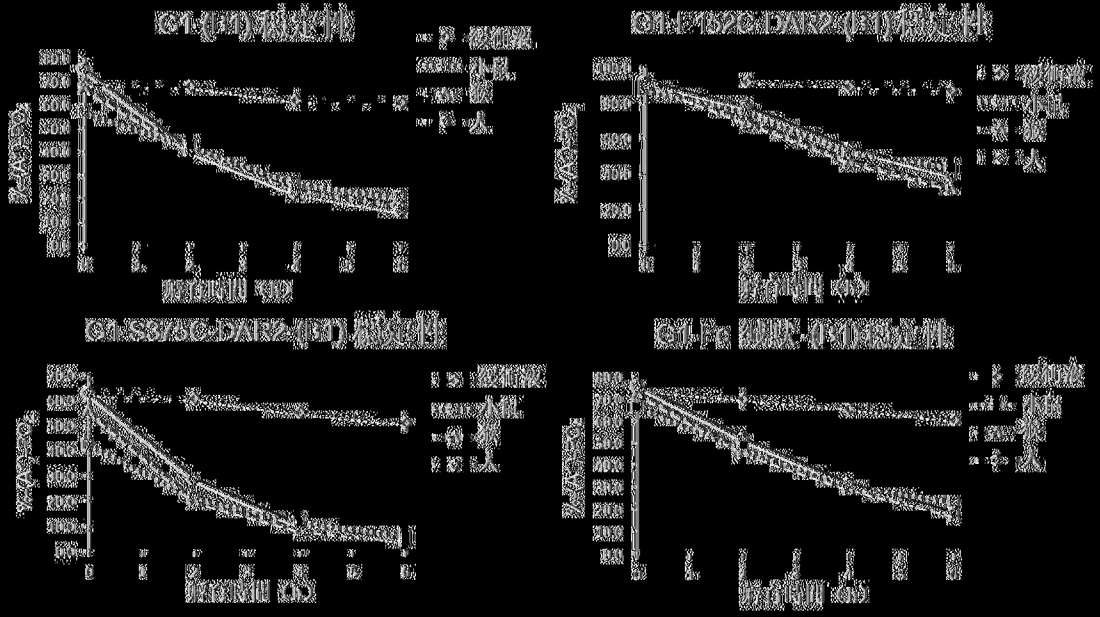


（圖 14）

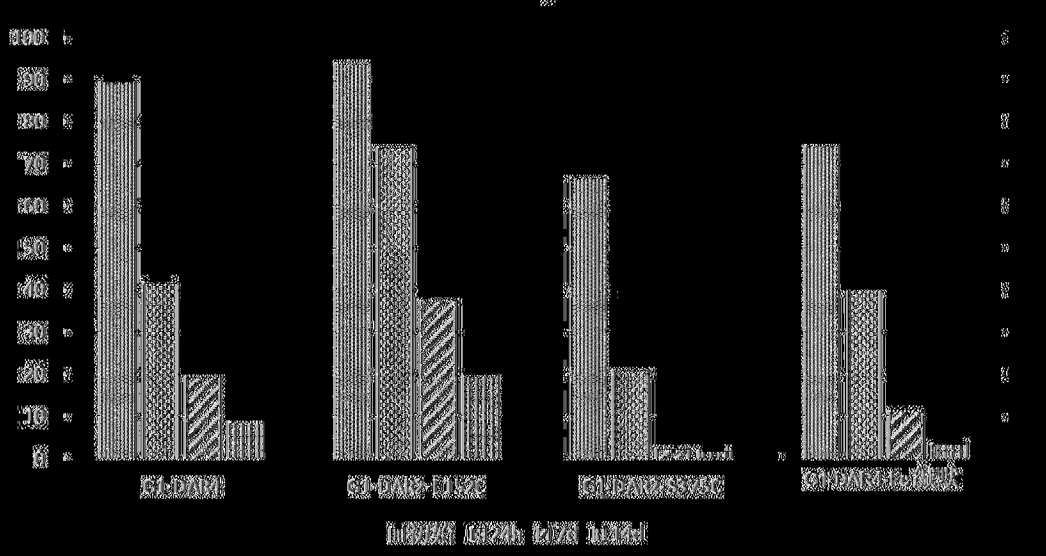
[圖 16A]



[圖 16B]



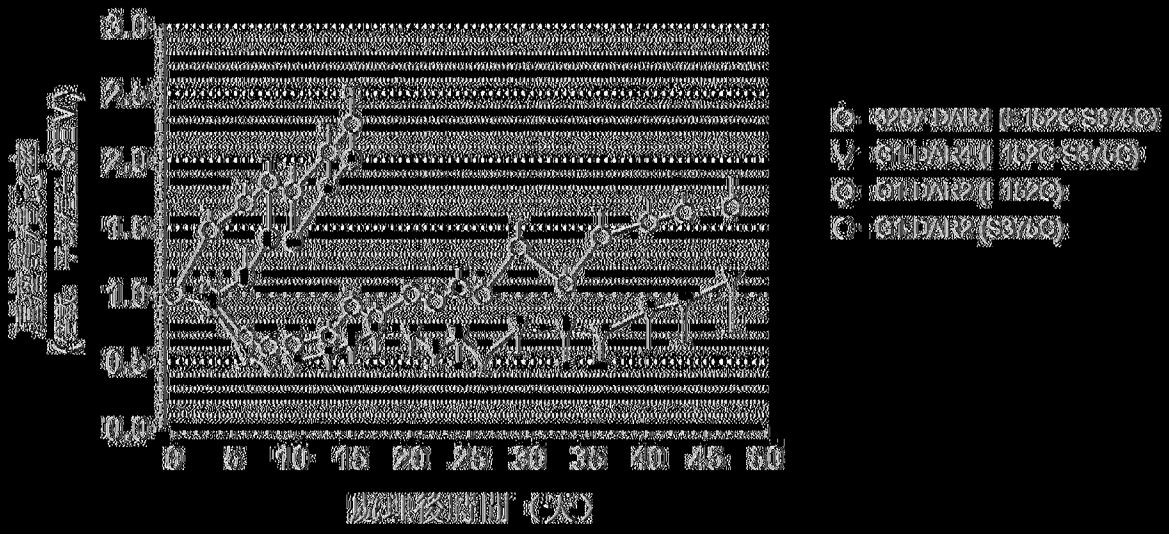
[圖 16C]



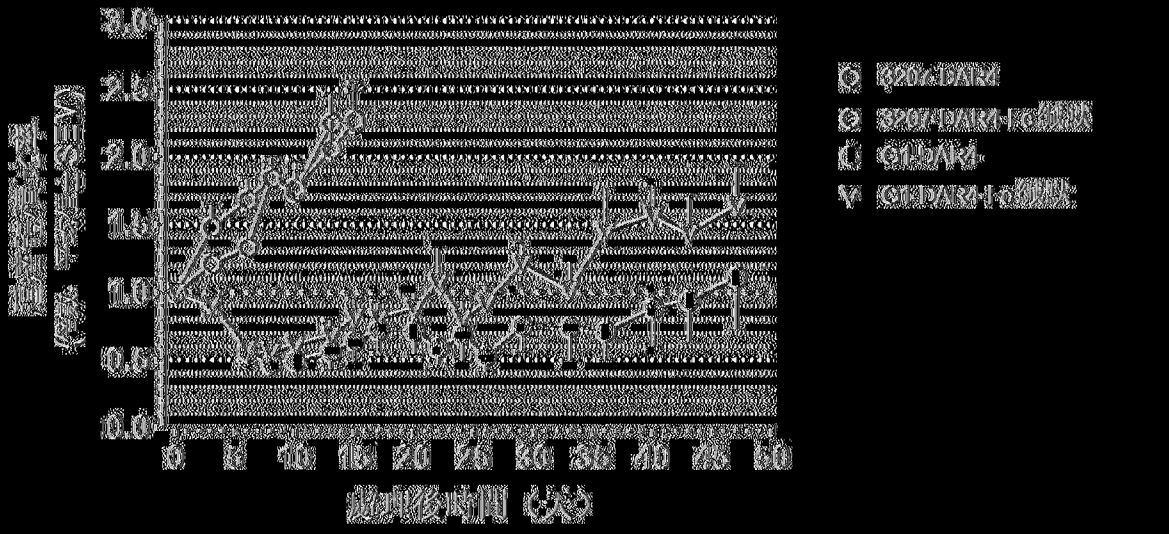
非於體外實驗結果所計算的初始值

[圖 15]

【圖 16A】

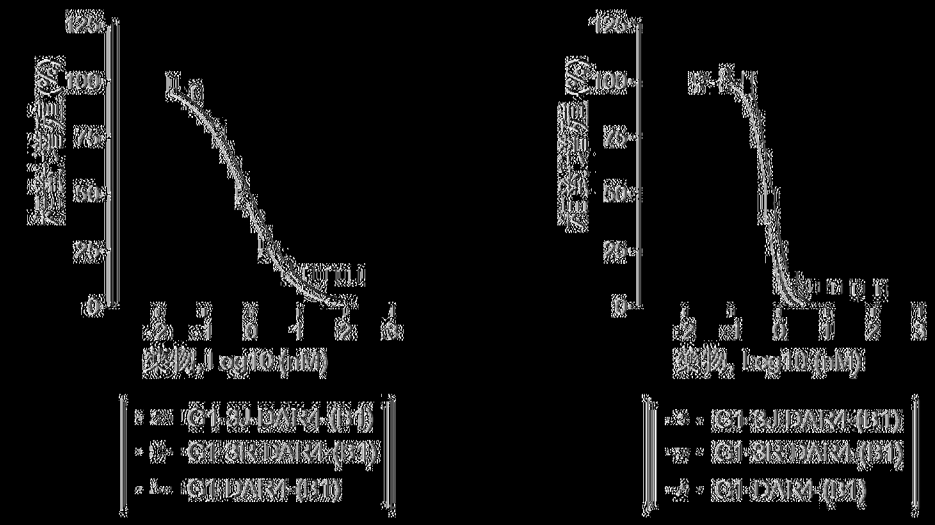


【圖 16B】

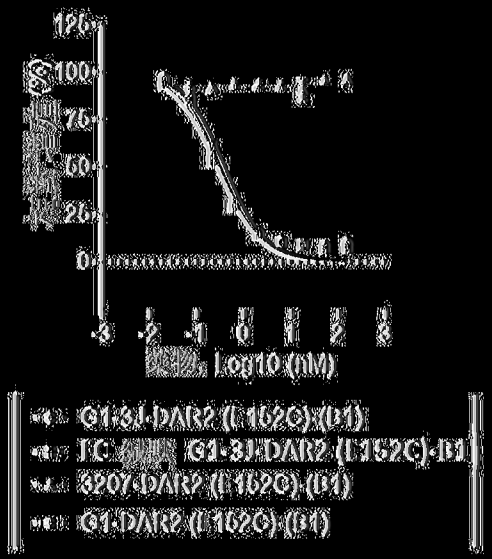


【圖 16】

【圖 12A】



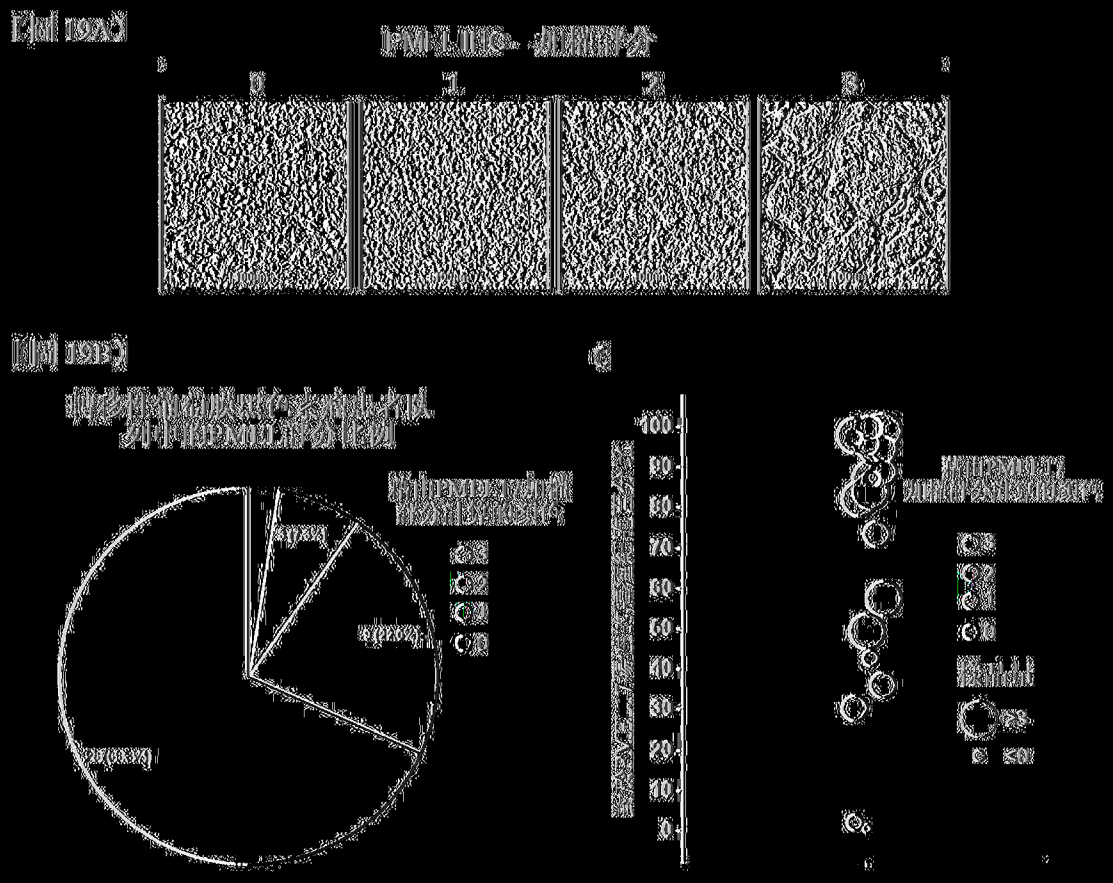
【圖 13A】



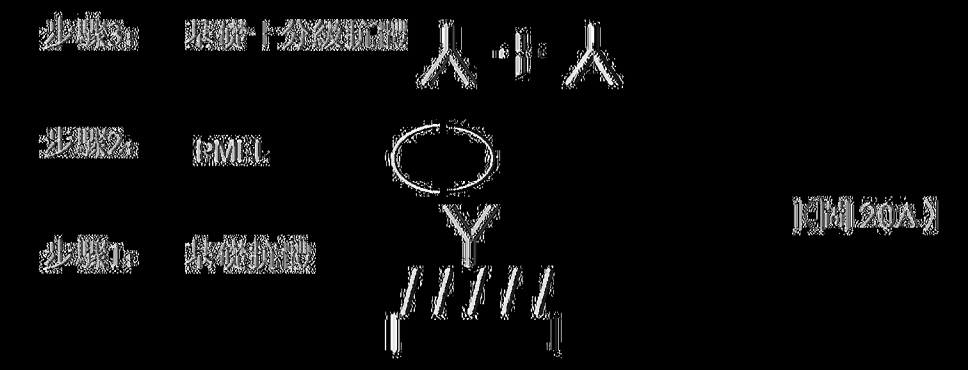
【圖 17】

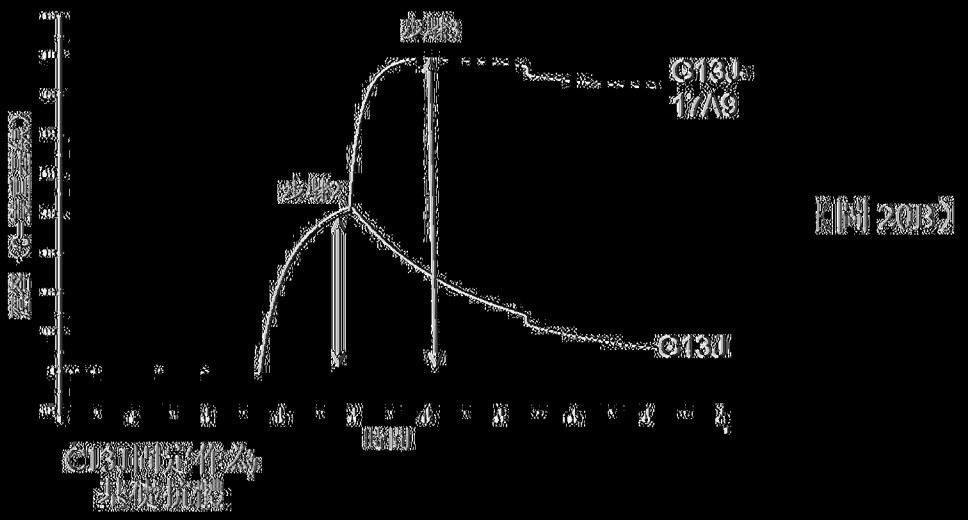

腫瘤體積 (cm³)
給藥後時間 (天)
0
4
8
12
16
20
24
0
1
2
3
4
5
媒介物
S207-DAR1 (G1) 20 mg/kg
G1-3J (L162C) 7 mg/kg
G1-3J (L162C) 20 mg/kg
G1-3J-DAR2 (L162C)-(G1) 7 mg/kg
G1-3J-DAR2 (L162C)-(G1) 20 mg/kg
G1-3J-DAR2 (L162C)-(G1) 7mg/kg
G1-3J-DAR2 (L162C)-(G1) 20mg/kg
G1-DAR2 (L162C)-(G1) 7 mg/kg
G1-DAR2 (L162C)-(G1) 20 mg/kg

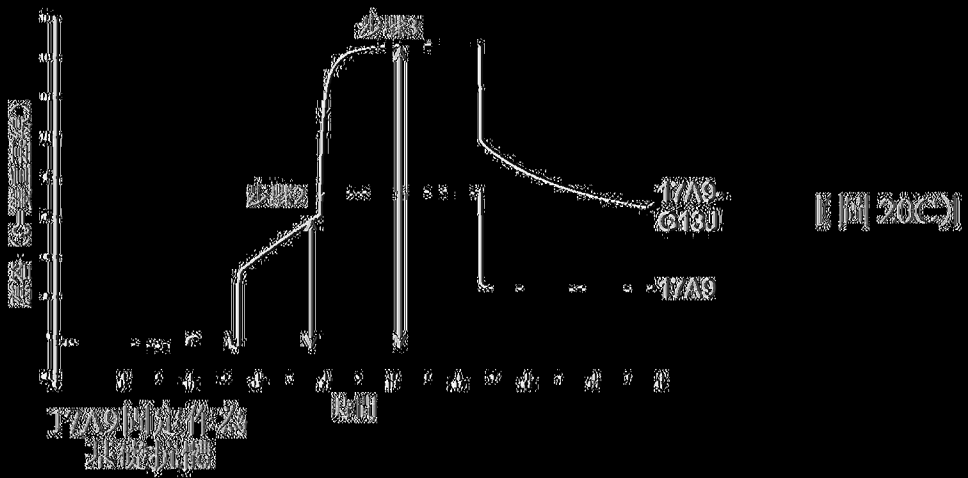
[圖 18]



[圖 19]


步驟3：
步驟2：
PMEL
步驟1：
Y
[圖 20A]


步驟3
步驟2
C13:1
17A9
C13:1
[圖 20B]


步驟3
步驟2
17A9-
C18:0
17A9
[圖 20C]

[圖 20]