(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111936519 A
(43)申请公布日 2020.11.13

(21)申请号 201980023752.0

(22)申请日 2019.01.31

(30)优先权数据
62/625019 2018.02.01 US
62/641873 2018.03.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/016139 2019.01.31

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/152705 EN 2019.08.08

(71)申请人 辉瑞公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 S·帕诺夫斯基 T·赛
B·J·萨苏
S·斯利瓦特萨斯里尼瓦桑
T·J·范布拉克

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 罗文锋 黄登高

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)

权利要求书4页 说明书62页
序列表142页

(54)发明名称

对CD70具有特异性的抗体及其用途

(57)摘要

本发明提供了特异性结合至CD70(分化簇70)的抗体。本发明还提供了结合至CD70和另一种抗原(例如,CD3)的双特异性抗体。本发明还涉及编码抗体的核酸,以及获得此类抗体(单特异性和双特异性)的方法。本发明还涉及使用这些抗体来治疗CD70介导的病状的治疗方法,所述病状包括癌症。

CN 111936519 A

1.一种特异性结合至分化簇70(CD70)的分离的抗体,其中所述抗体包含

a)重链可变(VH)区,所述重链可变(VH)区包含:(i)VH互补决定区1(CDR1),其包含SEQ ID NO:49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460所示的序列;(ii)VH CDR2,其包含SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462所示的序列;以及iii)VH CDR3,其包含SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、439、445、451、457或463所示的序列;和/或

b)轻链可变(VL)区,所述轻链可变(VL)区包含:(i)VL CDR1,其包含SEQ ID NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527所示的序列;(ii)VL CDR2,其包含SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528所示的序列;以及(iii)VL CDR3,其包含SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529所示的序列。

2.一种特异性结合至分化簇70(CD70)的分离的抗体,其中所述抗体包含:

a)VH区,其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329或331所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或

b)VL区,其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

3.一种分离的抗体,所述分离的抗体特异性结合至CD70并且与如权利要求1所述的抗体竞争。

4.一种双特异性抗体,其中所述双特异性抗体是全长抗体,其包含所述双特异性抗体的第一抗体可变结构域,所述第一抗体可变结构域特异性结合至靶抗原,并且包含所述双

特异性抗体的第二抗体可变结构域，所述第二抗体可变结构域能够通过特异性结合至定位于人类免疫效应细胞上的效应子抗原来募集所述人类免疫效应细胞的活性，其中所述第一抗体可变结构域包含重链可变(VH)区，其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329或331所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3；和/或轻链可变(VL)区，其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

5.一种双特异性抗体，其中所述双特异性抗体是全长抗体，其包含所述双特异性抗体的第一抗体可变结构域，所述第一抗体可变结构域特异性结合至靶抗原，并且包含所述双特异性抗体的第二抗体可变结构域，所述第二抗体可变结构域能够通过特异性结合至定位于人类免疫效应细胞上的效应子抗原来募集所述人类免疫效应细胞的活性，其中所述第一抗体可变结构域包含

a)重链可变(VH)区，所述重链可变(VH)区包含：(i)VH互补决定区1(CDR1)，其包含SEQ ID NO:49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460所示的序列；(ii)VH CDR2，其包含SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462所示的序列；以及iii)VH CDR3，其包含SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、439、445、451、457或463所示的序列；和/或

b)轻链可变(VL)区，所述轻链可变(VL)区包含：(i)VL CDR1，其包含SEQ ID NO:93、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527所示的序列；(ii)VL CDR2，其包含SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528所示的序列；以及(iii)VL CDR3，其包含SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、

258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529所示的序列。

6.如权利要求5所述的双特异性抗体，其中所述第二抗体可变结构域特异性结合至所述效应子抗原CD3。

7.如权利要求6所述的双特异性抗体，其中所述第二抗体可变结构域包含

a)重链可变(VH)区，所述重链可变(VH)区包含：(i)VH互补决定区1(CDR1)，其包含SEQ ID NO:267、268或269所示的序列；(ii)VH CDR2，其包含SEQ ID NO:270或271所示的序列；以及iii)VH CDR3，其包含SEQ ID NO:272所示的序列；和/或

b)轻链可变(VL)区，所述轻链可变(VL)区包含(i)VL CDR1，其包含SEQ ID NO:273所示的序列；(ii)VL CDR2，其包含SEQ ID NO:274所示的序列；以及(iii)VL CDR3，其包含SEQ ID NO:275所示的序列。

8.如权利要求4所述的双特异性抗体，其中所述异源二聚体蛋白的所述第一抗体可变结构域和所述第二抗体可变结构域两者均包含铰链区中的第223、225和228位处的氨基酸修饰和人类IgG2的CH3区(SEQ ID NO:279)中的第409或368位处的氨基酸修饰(EU编号方案)。

9.如权利要求8所述的双特异性抗体，还包含所述人类IgG2的第265、330和331位中的一者或多者处的氨基酸修饰。

10.一种核酸，所述核酸编码如权利要求1至9中任一项所述的抗体。

11.一种载体，所述载体包含如权利要求10所述的核酸。

12.一种宿主细胞，所述宿主细胞包含如权利要求10所述的核酸。

13.如权利要求1至9中任一项所述的抗体，所述抗体用作药物。

14.如权利要求13所述的抗体，其中所述药物用于治疗CD70相关癌症，其选自由以下各项组成的组：肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

15.一种治疗有需要的受试者的方法，所述方法包括：

a)提供如权利要求1-9中任一项所述的抗体；以及

b)将所述抗体施用于所述受试者。

16.一种药物组合物，所述药物组合物包含如权利要求1至9中任一项所述的抗体。

17.一种治疗受试者中的与表达CD70的恶性细胞相关的病症的方法，所述方法包括将有效量的如权利要求1至9中任一项所述的抗体或如权利要求16所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

18.如权利要求17所述的方法，其中所述病症是癌症。

19.如权利要求18所述的方法，其中所述癌症是CD70相关癌症，其选自由以下各项组成的组：肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

20.一种抑制具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤生长或进展的方法，所述方法包括将有效量的如权利要求16所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

21.一种抑制受试者中的表达CD70的恶性细胞的转移的方法,所述方法包括将有效量的如权利要求16所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

22.一种引起具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤消退的方法,所述方法包括将有效量的如权利要求16所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

23.一种产生抗体的方法,所述方法包括在引起所述抗体的产生的条件下培养如权利要求12所述的宿主细胞,以及从所述宿主细胞或培养物分离所述抗体。

对CD70具有特异性的抗体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年3月12日提交的美国临时专利申请号62/641,873和2018年2月1日提交的美国临时专利申请号62/625,019的优先权,这两个临时专利申请中的每一者以引用方式整体并入本文。

[0003] 序列表的引用

[0004] 本申请正在通过EFS-Web以电子方式提交,并且包括以.txt格式电子提交的序列表。.txt文件含有标题为"ALGN-015_02WO_SL.txt"的序列表,该序列表创建于2019年1月3日,大小为234,861字节。该.txt文件中所含的序列表是说明书的一部分,并且以引用方式整体并入本文。

技术领域

[0005] 本发明涉及特异性结合至分化簇70(CD70)的抗体,例如全长抗体或它们的抗原结合片段。本发明还涉及在一条臂上包含CD70抗体的异源多聚体抗体(例如,双特异性抗体)。还提供了包含CD70抗体的组合物,产生和纯化此类抗体的方法以及它们在诊断和治疗中的用途。

背景技术

[0006] 肾细胞癌(RCC)是起源于肾皮质的癌症,约占肾癌的90%。根据组织学,RCC可分以为若干亚型,其中肾透明细胞癌(ccRCC)最常见,导致的死亡最多。每年,全世界报告超过320,000例RCC,导致大约140,000人死亡。在过去10年中,RCC的发病率稳步上升,占所有成人恶性肿瘤的2-3%。早期局部肿瘤患者可以选择手术切除;然而,局部疾病可能经历早期血原性播散,从而导致转移。早期转移的部位包括肺、淋巴结、肝、骨和脑;肾上腺和对侧肾较少见。患有晚期疾病的患者面临高发病率,III期疾病的5年中位数存活率为53%,而转移性疾病仅为8%。目前针对晚期疾病的一线治疗选择包括靶向血管内皮生长因子(VEGF)受体的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(诸如舒尼替尼和帕唑帕尼)、靶向VEGF的单克隆抗体(诸如贝伐单抗)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋(mTOR)抑制剂替西罗莫司,以及高剂量的IL-2。虽然这些VEGF靶向疗法改善了总体存活率,但是长期耐药性会导致疾病复发,晚期疾病的治疗仍未得到满足(参见例如,Zarrabi,K.等人,Journal of Hematology and Oncology,10:38(2017))。

[0007] 分化簇70(CD70、CD27LG或TNFSF7)是肿瘤坏死因子(TNF)超家族的成员,也是TNF超家族受体CD27的配体。CD27和CD70之间的瞬时相互作用提供了与CD28所提供的互补的T细胞共刺激。CD70在血液癌症(诸如非霍奇金淋巴瘤和霍奇金病)以及实体瘤(诸如胶质母细胞瘤和肾细胞癌)上表达;它在ccRCC上的表达几乎是均一的(参见例如,Grewal I.等人,Expert Opinion on Therapeutic Targets,12(3):341-351(2008))。

[0008] 最近开发了T细胞接合双特异性方法形式的CD70双特异性抗体。然而,很多双特异性形式的局限性在于它们的分子量小,半衰期短,因此需要连续输注。因此,仍然需要具有

改善的功效和安全性特征，并且适用于人类患者的治疗表达CD70的癌症尤其是mRCC的抗体(例如，单特异性或双特异性抗体)。

发明内容

[0009] 本文公开的发明涉及特异性结合至分化簇70(CD70)的抗体(例如，单特异性或双特异性抗体)。在一些实施方案中，如本文所述的全长双特异性形式的CD70抗体在体内经由与免疫细胞的相互作用具有更长的半衰期、最小化的Fc相互作用和最小化的非特异性细胞因子释放。

[0010] 因此，在一个方面，本发明提供了一种特异性结合至CD70的分离的抗体，其中所述抗体包含：(a)重链可变(VH)区，其包含：(i)VH互补决定区1(CDR1)，其包含SEQ ID NO:49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460所示的序列；(ii)VH CDR2，其包含SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462所示的序列；以及iii)VH CDR3，其包含SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、439、445、451、457或463所示的序列；和/或轻链可变(VL)区，其包含：(i)VL CDR1，其包含SEQ ID NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527所示的序列；(ii)VL CDR2，其包含SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528所示的序列；以及(iii)VL CDR3，其包含SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529所示的序列。

[0011] 在另一个方面，提供了一种特异性结合至CD70的分离的抗体，其中所述抗体包含：VH区，其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329或331所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3；和/或VL区，其包

含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中，如本文所述的VH区包含一个或若干个保守氨基酸置换位于不在CDR内的残基中的变体，和/或如本文所述的VL区包含一个或若干个氨基酸置换位于不在CDR内的氨基酸中的变体。例如，在一些实施方案中，VH或VL区可以包含上文所述的氨基酸序列或它们的不超过10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个保守置换位于不在CDR内的残基中的变体。

[0012] 在一些实施方案中，提供了一种特异性结合至CD70的分离的抗体，其中所述抗体包含：VH区，其包含SEQ ID NO:18所示的序列；和/或VL区，其包含SEQ ID NO:17所示的序列。

[0013] 在一些实施方案中，提供了一种特异性结合至CD70并且与本文提供的特异性结合至CD70的分离的抗体竞争的分离的抗体。

[0014] 在另一个方面，提供了一种双特异性抗体，其中所述双特异性抗体是全长抗体，所述全长抗体包含双特异性抗体的第一抗体可变结构域，所述第一抗体可变结构域特异性结合至靶抗原(例如，CD70)，并且包含双特异性抗体的第二抗体可变结构域，所述第二抗体可变结构域能够通过特异性结合至定位于人类免疫效应细胞上的效应子抗原(例如，分化簇3(CD3))来募集人类免疫效应细胞的活性。在一些实施方案中，第一抗体可变结构域包含重链可变(VH)区，其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329或331所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3；和/或轻链可变(VL)区，其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中，第一抗体可变结构域包含(a)重链可变(VH)区，其包含：(i)VH互补决定区1(CDR1)，其包含SEQ ID NO:49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460所示的序列；(ii)VH CDR2，其包含SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462所示的序列；以及iii)VH CDR3，其包含SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、

439、445、451、457或463所示的序列;和/或(b)轻链可变(VL)区,其包含:(i)VL CDR1,其包含SEQ ID NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527所示的序列;(ii)VL CDR2,其包含SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528所示的序列;以及(iii)VL CDR3,其包含SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529所示的序列。

[0015] 在一些实施方案中,第二抗体可变结构域包含对CD3具有特异性的VH和/或VL区。例如,第二抗体可变结构域包含重链可变(VH)区,其包含SEQ ID NO:266所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区(VL),其包含SEQ ID NO:265所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,第二抗体可变结构域包含(a)VH区,其包含(i)VH CDR1,其包含SEQ ID NO:267、268或269所示的序列;(ii)VH CDR2,其包含SEQ ID NO:270或271所示的序列;以及iii)VH CDR3,其包含SEQ ID NO:272所示的序列;和/或VL区,其包含(i)VL CDR1,其包含SEQ ID NO:273所示的序列;(ii)VL CDR2,其包含SEQ ID NO:274所示的序列;以及(iii)VL CDR3,其包含SEQ ID NO:275所示的序列。

[0016] 在一些实施方案中,本文所述的抗体包含恒定区。在一些实施方案中,本文所述的抗体是人类IgG1、IgG2或IgG2Δa、IgG3或IgG4子类的抗体。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含糖基化的恒定区。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含对一种或多种人类Fcγ受体具有降低的结合亲和力的恒定区。

[0017] 在一些实施方案中,双特异性抗体的第一抗体可变结构域和第二抗体可变结构域两者均包含人类IgG2(SEQ ID NO:279)的铰链区中的第223、225和228位处的氨基酸修饰(例如,(C223E或C223R)、(E225R)和(P228E或P228R)),以及CH3区中的第409或368位处的氨基酸修饰(例如,K409R或L368E(EU编号方案))。

[0018] 在一些实施方案中,双特异性抗体的第一抗体可变结构域和第二抗体可变结构域两者均包含人类IgG2的第265位处的氨基酸修饰(例如,D265A)。

[0019] 在一些实施方案中,双特异性抗体的第一抗体可变结构域和第二抗体可变结构域两者均包含人类IgG2的第265(例如,D265A)、330(例如,A330S)和331(例如,P331S)位中的一个或多个处的氨基酸修饰。在一些实施方案中,双特异性抗体的第一抗体可变结构域和第二抗体可变结构域两者均包含人类IgG2的第265(例如,D265A)、330(例如,A330S)和331(例如,P331S)位中的每个处的氨基酸修饰。

[0020] 在其他实施方案中,本发明提供了包含本文所述的抗体中的任一者的药物组合物。

[0021] 本发明还提供了重组产生本文所述的抗体中的任一者的细胞系。

[0022] 本发明还提供了编码本文所述的抗体中的任一者的核酸。本发明还提供了编码本文所述的抗体中的任一者的重链可变区和/或轻链可变区的核酸。

[0023] 本发明还提供了一种包含本文提供的核酸或载体的宿主细胞。还提供了一种产生

本文提供的抗体(例如单特异性或双特异性抗体)的方法,所述方法包括在引起抗体的产生的条件下培养本文提供的宿主细胞,以及从宿主细胞或培养物分离抗体。

[0024] 本发明还提供了试剂盒,所述试剂盒包含有效量的本文所述的抗体或抗体缀合物中的任一者。

[0025] 还提供了一种用作药物的本文提供的抗体或双特异性抗体。

[0026] 本发明还提供了治疗有需要的受试者的方法,所述方法包括提供本文所述的分离的抗体或双特异性抗体,以及将所述抗体施用于所述受试者。

[0027] 还提供了治疗受试者中的与表达CD70的恶性细胞相关的病症的方法,所述方法包括将有效量的包含如本文所述的抗体的药物组合物施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,病症是癌症。在一些实施方案中,癌症是选自由以下各项组成的组的CD70相关癌症(例如,任何具有CD70表达的癌症):肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

[0028] 在另一个方面,本发明提供了一种抑制具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤生长或进展的方法,所述方法包括将有效量的包含如本文所述的分离的抗体或双特异性抗体的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0029] 在另一个方面,本发明提供了一种抑制受试者中的表达CD70的恶性细胞的转移的方法,所述方法包括将有效量的包含如本文所述的分离的抗体或双特异性抗体的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0030] 在另一个方面,本发明提供了一种引起具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤消退的方法,所述方法包括将有效量的包含如本文所述的分离的抗体或双特异性抗体的药物组合物施用于有需要的受试者。

具体实施方式

[0031] 本文公开的发明提供了特异性结合至CD70(例如,人类CD70)的抗体(例如,单特异性或双特异性抗体)。本发明还提供了编码这些抗体的多核苷酸、包含这些抗体的组合物以及制备和使用这些抗体的方法。本发明还提供了治疗与受试者中的CD70介导的病状相关的病症(诸如癌症)的方法。具体而言,本发明的发明人发现,如本文所述的全长双特异性形式的CD70抗体在体内经由与免疫细胞的相互作用具有更长的半衰期、最小化的Fc相互作用和最小化的非特异性细胞因子释放。

[0032] 一般技术

[0033] 除非另外指明,否则本发明的实践将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学、免疫学、病毒学、单克隆抗体产生和工程化改造的常规技术,这些技术均在本领域的技术范围内。以下文献全面解释了此类技术,诸如Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第二版(Sambrook等人,1989)Cold Spring Harbor Press;Oligonucleotide Synthesis(M.J.Gait编,1984);Methods in Molecular Biology,Humana Press;Cell Biology:A Laboratory Notebook(J.E.Cellis编,1998)Academic Press;Animal Cell Culture(R.I.Freshney编,1987);Introduction to Cell and Tissue Culture(J.P.Mather和P.E.Roberts,1998)Plenum Press;Cell and Tissue

Culture:Laboratory Procedures(A.Doyle,J.B.Griffiths和D.G.Newell编,1993-1998)J.Wiley and Sons;Methods in Enzymology(Academic Press,Inc.);Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir和C.C.Blackwell编);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller和M.P.Calos编,1987);Current Protocols in Molecular Biology(F.M.Ausubel等人编,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis等人编,1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan等人编,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley and Sons,1999);Immunobiology(C.A.Janeway和P.Travers,1997);Antibodies(P.Finch,1997);Antibodies:a practical approach(D.Catty.编,IRL Press,1988-1989);Monoclonal antibodies:a practical approach(P.Shepherd和C.Dean编,Oxford University Press,2000);Using antibodies:a laboratory manual(E.Harlow和D.Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999);The Antibodies(M.Zanetti和J.D.Capra编,Harwood Academic Publishers,1995)。

[0034] 定义

[0035] “抗体”是能够通过至少一个抗原识别位点来特异性结合至靶标(诸如,碳水化合物、多核苷酸、脂质、多肽等)的免疫球蛋白分子,所述抗原识别位点定位于免疫球蛋白分子的可变区中。如本文所用,该术语不仅涵盖完整的多克隆或单克隆抗体,而且还涵盖它们的抗原结合片段(诸如Fab、Fab’、F(ab’)$_2$、Fv)、单链(ScFv)和结构域抗体(包括例如鲨鱼和骆驼科动物抗体),和包含抗体的融合蛋白,以及包含抗原识别位点的免疫球蛋白分子的任何其他经修饰的构型。抗体包括任何类别的抗体,诸如IgG、IgA或IgM(或它们的子类),并且不要求抗体是任何特定类别。根据免疫球蛋白的重链恒定区的抗体氨基酸序列,可以将免疫球蛋白分为不同类别。免疫球蛋白有五种主要类别:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且若干这些类别可以进一步分为子类(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定区分别称为α、δ、ε、γ和μ。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是熟知的。

[0036] 如本文所用,术语抗体的“抗原结合片段”或“抗原结合部分”是指完整抗体的一个或多个片段,所述片段保留了特异性结合至给定抗原(例如,CD70)的能力。抗体的抗原结合功能可以通过完整抗体的片段来执行。术语抗体的“抗原结合片段”中所涵盖的结合片段的实例包括Fab;Fab’;Fab’;F(ab’)$_2$;由VH和CH1结构域组成的Fd片段;由抗体的单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;单结构域抗体(dAb)片段(Ward等人,Nature 341:544-546,1989)以及分离的互补决定区(CDR)。

[0037] “优先结合”或“特异性结合”(在本文中可互换使用)至靶标(例如,CD70蛋白)的抗体或多肽是本领域熟知的术语,并且确定这种特异性或优先结合的方法也是本领域熟知的。如果分子与特定细胞或物质的反应或缔合比与替代细胞或物质的反应或缔合更频繁、更迅速、持续时间更长和/或亲和力更大,则所述分子被认为表现出“特异性结合”或“优先结合”。如果抗体与靶标的结合比与其他物质的结合的亲和力、亲合力更大、更容易和/或持续时间更长,则所述抗体与靶标“特异性结合”或“优先结合”。例如,特异性或优先结合至CD70表位的抗体是与该表位的结合比与其他CD70表位或非CD70表位的结合的亲和力、亲合力更大、更容易和/或持续时间更长的抗体。还应当理解,通过阅读该定义,例如,特异性或优先结合至第一靶标的抗体(或部分或表位)可以或不可以特异性或优先结合至第二靶标。

因此,“特异性结合”或“优先结合”并不一定要求(虽然可以包括)排他性地结合。通常,但未必,对结合的提及意指优先结合。

[0038] 抗体的“可变区”是指单独或组合的抗体轻链的可变区或抗体重链的可变区。如本领域所知,重链和轻链的可变区各自由通过三个互补决定区(CDR)连接的四个框架区(FR)组成,所述互补决定区也称为高变区。每条链中的CDR通过FR紧密保持在一起,并且另一条链的CDR有助于形成抗体的抗原结合位点。确定CDR的技术至少有两种:(1)基于跨物种序列差异的方法(即,Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,(第5版,1991,National Institutes of Health,Bethesda MD));(2)基于抗原-抗体复合物的晶体学研究的方法(Al-lazikani等人,1997,J.Molec.Biol.273:927-948)。如本文所用,CDR可以指通过任何一种方法或通过两种方法的组合定义的CDR。

[0039] 可变结构域的“CDR”是根据Kabat、Chothia、Kabat和Chothia两者的积聚、AbM、接触的定义和/或构象定义或者本领域熟知的任何CDR测定方法来鉴定的可变区内的氨基酸残基。抗体CDR可以被鉴定为最初由Kabat等人定义的高变区。参见例如Kabat等人,1992,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,NIH,Washington D.C.。CDR的位置也可以被鉴定为最初由Chothia等人和其他人描述的结构环结构。参见例如Chothia等人,Nature 342:877-883,1989。其他CDR鉴定方法包括“AbM定义”(它是Kabat和Chothia之间的折衷方案,是使用Oxford Molecular的AbM抗体建模软件(现在称为Accelrys®)衍生的),或者基于所观察的抗原接触的CDR的“接触定义”,如MacCallum等人,J.Mol.Biol.,262:732-745,1996所述。在本文称为CDR的“构象定义”的另一种方法中,CDR的位置可以被鉴定为对抗原结合起焙作用的残基。参见例如,Makabe等人,Journal of Biological Chemistry,283:1156-1166,2008。另外其他CDR边界定义可能并不严格遵循上述方法之一,但是仍会与Kabat CDR的至少一部分重叠,虽然它们可以根据以下预测或实验发现来缩短或延长:特定残基或残基组或甚至整个CDR都不会显著影响抗原结合。如本文所用,CDR可以指通过本领域已知的任何方法(包括方法的组合)定义的CDR。本文使用的方法可以采用根据这些方法中的任一种定义的CDR。对于含有多于一个CDR的任何给定实施方案,CDR可以根据Kabat、Chothia、延伸、AbM、接触和/或构象定义中的任一者来定义。

[0040] 如本文所用,“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,即除可以以少量存在的可能的天然存在的突变之外,构成所述群体的单个抗体是相同的。单克隆抗体具有高特异性(针对单个抗原位点)。此外,与通常包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物相比,每种单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。修饰语“单克隆”表示从基本上同质的抗体群体获得的抗体的特征,并不被解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过由Kohler和Milstein,Nature 256:495,1975首先描述的杂交瘤方法来制备,或者可以通过诸如美国专利号4,816,567描述的重组DNA方法来制备。单克隆抗体也可以从使用例如McCafferty等人,Nature 348:552-554,1990所述的技术产生的噬菌体文库中分离。

[0041] 如本文所用,“人源化”抗体是指作为含有来源于非人类免疫球蛋白的最小序列的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或它们的片段(诸如Fv、Fab、Fab’、F(ab’)$_2$或抗体的其他抗原结合子序列)的非人类(例如,鼠科动物)抗体形式。优选地,人源化抗体是来自受体的互

补决定区(CDR)的残基被具有所期望的特异性、亲和力和能力的来自非人类物种(诸如小鼠、大鼠或兔)(供体抗体)的CDR的残基替换的人类免疫球蛋白(受体抗体)。在一些情况下,人类免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被相应的非人类残基替换。此外,人源化抗体可以包含在受体抗体或导入的CDR或框架序列中均不存在的残基,但是这些残基被包含在内可以进一步完善和优化抗体性能。一般而言,人源化抗体将包含至少一个、通常两个可变结构域的基本上全部,其中全部或基本上全部CDR区对应于非人类免疫球蛋白的CDR区,并且全部或基本上全部FR区是人类免疫球蛋白共有序列的FR区。人源化抗体最佳地还将包含免疫球蛋白(通常人类免疫球蛋白)恒定区或恒定结构域(Fc)的至少一部分。优选的是具有如WO 99/58572所述修饰的Fc区的抗体。人源化抗体的其他形式具有相对于原始抗体有所改变的一个或多个CDR(CDR L1、CDR L2、CDR L3、CDR H1、CDR H2或CDR H3),所述CDR也称为“来源于”原始抗体的一个或多个CDR的一个或多个CDR。

[0042] 如本文所用,“人类抗体”意指具有对应于人类产生的抗体的氨基酸序列和/或已使用本领域技术人员已知的或本文公开的制备人类抗体的任何技术来制备的抗体。人类抗体的此定义包括包含至少一条人类重链多肽或至少一条人类轻链多肽的抗体。一个这样的实例是包含鼠科动物轻链和人类重链多肽的抗体。人类抗体可以使用本领域已知的各种技术来产生。在一个实施方案中,人类抗体选自噬菌体文库,其中该噬菌体文库表达人类抗体(Vaughan等人,Nature Biotechnology,14:309-314,1996;Sheets等人,Proc.Natl.Acad.Sci.(USA)95:6157-6162,1998;Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381,1991;Marks等人,J.Mol.Biol.,222:581,1991)。人类抗体还可以通过动物的免疫来制备,人类免疫球蛋白基因座已通过转基因引入所述动物中代替内源性基因座,所述动物例如内源性免疫球蛋白基因已部分或完全失活的小鼠。该方法在美国专利号5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;和5,661,016中有所描述。或者,人类抗体可以通过使产生针对靶抗原的抗体的人类B淋巴细胞永生化来制备(此类B淋巴细胞可以从个体或从cDNA的单细胞克隆回收,或者可以已经在体外免疫)。参见例如Cole等人Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,p.77,1985;Boerner等人,J.Immunol.,147(1):86-95,1991;和美国专利号5,750,373。

[0043] 术语“嵌合抗体”旨在指可变区序列来源于一个物种而恒定区序列来源于另一物种的抗体,诸如可变区序列来源于小鼠抗体而恒定区序列来源于人类抗体的抗体。

[0044] 术语“多肽”、“寡肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用,是指任何长度的氨基酸链。例如,链可以相对较短(例如,10-100个氨基酸)或更长。链可以是直链或支链的,它可以包含经修饰的氨基酸,和/或可以被非氨基酸中断。该术语还涵盖经天然修饰或通过干预修饰的氨基酸链;例如,二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或者任何其他操纵或修饰,诸如与标记组分的缀合。该定义中还包括例如含有一种或多种氨基酸类似物(包括例如非天然氨基酸等)的多肽,以及本领域已知的其他修饰。应当理解,多肽可以以单链或缔合链形式存在。

[0045] 每分子“单价抗体”(例如,IgG或Fab)包含一个抗原结合位点。在一些情况下,单价抗体可以具有多于一个抗原结合位点,但是所述结合位点来自不同的抗原。

[0046] 每分子“单特异性抗体”(例如,IgG)包含两个相同的抗原结合位点,以使得两个结合位点结合抗原上的相同表位。因此,它们彼此竞争与一个抗原分子的结合。自然界中存在

的大多数抗体都是单特异性的。在一些情况下，单特异性抗体也可以是单价抗体(例如，Fab)。

[0047] 每分子“二价抗体”(例如，IgG)包含两个抗原结合位点。在一些情况下，两个结合位点具有相同的抗原特异性。然而，二价抗体可以是双特异性的。

[0048] “双特异性”或“双重特异性”是具有两个不同的抗原结合位点的杂合抗体。双特异性抗体的两个抗原结合位点结合至两个不同的表位，这两个表位可以位于相同的或不同的蛋白质靶标上。

[0049] “双功能”抗体是在两个臂中具有相同的抗原结合位点(即，相同的氨基酸序列)但是每个结合位点可以识别两个不同的抗原的抗体。

[0050] “异源多聚体”、“异源多聚体复合物”或“异源多聚体多肽”是包含至少第一多肽和第二多肽的分子，其中所述第二多肽的氨基酸序列与第一多肽的不同之处在于至少一个氨基酸残基。异源多聚体可以包含由第一多肽和第二多肽形成的“异源二聚体”，或者可以形成还存在除第一多肽和第二多肽之外的多肽的更高级三级结构。

[0051] “异源二聚体”、“异源二聚体蛋白”、“异源二聚体复合物”或“异源多聚体多肽”是包含第一多肽和第二多肽的分子，其中所述第二多肽的氨基酸序列与第一多肽的不同之处在于至少一个氨基酸残基。

[0052] 如本文所用，“铰链区”、“铰链序列”以及它们的变体包括本领域已知的含义，该含义在例如Janeway等人，ImmunoBiology:the immune system in health and disease,(Elsevier Science Ltd.,NY)(第4版，1999)；Bloom等人，Protein Science(1997)，6:407-415；Humphreys等人，J.Immunol.Methods(1997)，209:193-202中有所展示。

[0053] 如本文所用，“免疫球蛋白样铰链区”、“免疫球蛋白样铰链序列”以及它们的变体是指免疫球蛋白样或抗体样分子(例如，免疫粘附素)的铰链区和铰链序列。在一些实施方案中，免疫球蛋白样铰链区可以来自或来源于任何IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型，或者来自IgA、IgE、IgD或IgM，包括它们的嵌合形式，例如嵌合IgG1/2铰链区。

[0054] 如本文所用，术语“免疫效应细胞”或“效应细胞”是指人类免疫系统中的天然细胞库内的细胞，所述细胞可以被活化以影响靶细胞的活力。靶细胞的活力可以包括细胞存活、增殖和/或与其他细胞相互作用的能力。

[0055] 可以使用本领域熟知的技术来产生本发明的抗体，这些技术例如重组技术、噬菌体展示技术、合成技术或这些技术的组合或者本领域容易知晓的其他技术(参见例如，Jayasena,S.D.,Clin.Chem.,45:1628-50,1999和Fellouse,F.A.等人，J.MoI.Biol.,373(4):924-40,2007)。

[0056] 如本领域所知，本文可互换使用的“多核苷酸”或“核酸”是指具有任何长度的核苷酸链，并且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、经修饰的核苷酸或碱基和/或它们的类似物，或者可以通过DNA或RNA聚合酶整合进链的任何底物。多核苷酸可以包括经修饰的核苷酸，诸如甲基化的核苷酸以及它们的类似物。如果存在的话，核苷酸结构的修饰可以在链组装之前或之后实施。核苷酸的序列可以被非核苷酸组分中断。多核苷酸可以在聚合后进一步修饰，诸如通过与标记性组分缀合来修饰。其他类型的修饰包括例如“帽”、一个或多个天然存在的核苷酸被类似物的置换、核苷酸间修饰(例如具有不带电的键(例如，膦酸甲酯、磷酸三酯、氨基磷酸酯、氨基甲酸酯等)和具有带电的键(例如，硫代磷

酸酯、二硫代磷酸酯等)的那些修饰、含有侧基部分例如蛋白质(例如,核酸酶、毒素、抗体、信号肽、聚-L-赖氨酸等)的那些修饰、具有嵌入剂(例如,吖啶、补骨脂素等)的那些修饰、含有螯合剂(例如,金属、放射性金属、硼、氧化性金属等)的那些修饰、含有烷基化剂的那些修饰、具有经修饰的键(例如,α异头核酸等)的那些修饰)以及一种或多种多核苷酸的未经修饰的形式。此外,通常存在于糖中的羟基基团中的任一者都可以例如被标准保护基团保护的膦酸基团、磷酸基团替代,或者活化以制备与另外的核苷酸的另外的键合,或者可以缀合至固体支持物。5'和3'末端OH可以是磷酸化的,或者被胺或具有1至20个碳原子的有机加帽基团部分取代。其他羟基也可以被衍生化为标准保护基团。多核苷酸还可以含有本领域中通常已知的类似形式的核糖或脱氧核糖,包括例如2'-O-甲基核糖、2'-O-烯丙基核糖、2'-氟核糖或2'-叠氮基核糖、碳环糖类似物、α-异头糖或β-异头糖、差向异构糖(诸如阿拉伯糖、木糖或来苏糖)、吡喃糖、呋喃糖、景天庚酮糖、无环类似物以及无碱基核苷类似物(诸如甲基核糖核苷)。一个或多个磷酸二酯键可以被替代性连接基团取代。这些替代性连接基团包括但不限于磷酸被P(O)S("硫代磷酸")、P(S)S("二硫代磷酸")、(O)NR_2("酰胺")、P(O)R、P(O)OR'、CO或CH_2("甲缩醛")替代的实施方案,其中每个R或R'独立地为H或者任选地含有醚(-O-)键、芳基、烯基、环烷基、环烯基或芳烷基(araldyl)的取代的或未取代的烷基(1-20个碳)。并不要求多核苷酸中的所有键都相同。上文描述适用于本文提及的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0057] 如本领域所已知,抗体的"恒定区"是指单独或组合的抗体轻链的恒定区或抗体重链的恒定区。

[0058] 如本文所用,"基本上纯的"是指至少50%纯的(即,不含污染物)、更优选地至少90%纯的、更优选地至少95%纯的、另外更优选地至少98%纯的、以及最优选地至少99%纯的材料。

[0059] "宿主细胞"包括单个细胞或细胞培养物,它可以是或已经是用于掺入多核苷酸插入物的一种或多种载体的接受者。宿主细胞包括单个宿主细胞的子代,并且由于天然、偶然或有意突变,子代不一定与原始亲代细胞完全相同(在形态或基因组DNA补体方面)。宿主细胞包括用一种或多种本发明的多核苷酸体内转染的细胞。

[0060] 如本领域所已知,术语"Fc区"用于定义免疫球蛋白重链的C-末端区域。"Fc区"可以是天然序列Fc区或变体Fc区。虽然免疫球蛋白重链的Fc区的边界可以有所变化,但是人类IgG重链Fc区通常被定义为从第Cys226位或从第Pro230位的氨基酸残基至它们的羧基末端的序列段。Fc区中的残基编号是如Kabat中所述的EU索引的编号。Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,1991。免疫球蛋白的Fc区通常包含两个恒定区CH2和CH3。

[0061] 如本领域所用,"Fc受体"和"FcR"描述了结合至抗体的Fc区的受体。优选的FcR是天然序列人类FcR。此外,优选的FcR是结合IgG抗体(γ受体)的FcR,并且包括FcγRI、FcγRII和FcγRIII子类的受体,包括这些受体的等位基因变体和可变剪接形式。FcγRII受体包括FcγRIIA("活化性受体")和FcγRIIB("抑制性受体"),它们具有相似的氨基酸序列,所述氨基酸序列的主要区别在于它们的胞质结构域。FcR在Ravetch和Kinet,Ann.Rev.Immunol.,9:457-92,1991;Capel等人,Immunomethods,4:25-34,1994;和de Haas

等人,J.Lab.Clin.Med.,126:330-41,1995。“FcR”还包括新生儿受体FcRn,它负责母体IgG至胎儿的转移(Guyer等人,J.Immunol.,117:587,1976;和Kim等人,J.Immunol.,24:249,1994)。

[0062] 如本文所用,关于抗体的术语“竞争”意指第一抗体或它们的抗原结合片段(或部分)以与第二抗体或它们的抗原结合部分的结合足够相似的方式结合至表位,以使得与在不存在第二抗体的情况下第一抗体的结合相比,在存在第二抗体的情况下第一抗体与它的同源表位的结合结果可检测地减少。在存在第一抗体的情况下第二抗体与它的表位的结合也可检测地减少的替代方案可以如此,但不是必须的。也就是说,第一抗体可以抑制第二抗体与它的表位的结合,而第二抗体不会抑制第一抗体与它各自的表位的结合。然而,在每种抗体可检测地抑制另一种抗体与它的同源表位或配体的结合(无论结合程度相同、更大还是更小)的情况下,所述抗体被认为彼此“交叉竞争”它们各自的一个或多个表位的结合。本发明涵盖竞争性抗体和交叉竞争性抗体两者。无论这种竞争或交叉竞争发生的机制(例如,空间位阻、构象变化或者与共同表位或它们的一部分的结合)如何,根据本文提供的教导,技术人员将理解:这种竞争性和/或交叉竞争性抗体被涵盖在内并且可用于本文公开的方法。

[0063] “功能性Fc区”具有天然序列Fc区的至少一种效应子功能。示例性“效应子功能”包括C1q结合;补体依赖性细胞毒性;Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性;吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调等。此类效应子功能通常需要Fc区与结合结构域(例如抗体可变结构域)组合,并且可以使用本领域已知的各种测定法来评估,所述测定法用于评估此类抗体效应子功能。

[0064] “天然序列Fc区”包含与自然界中存在的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。“变异Fc区”包含由于至少一个氨基酸修饰而不同于天然序列Fc区的氨基酸序列,但是保留了天然序列Fc区的至少一种效应子功能。在一些实施方案中,与天然序列Fc区或亲本多肽的Fc区相比,变体Fc区在天然序列的Fc区中或在亲本多肽的Fc区中具有至少一个氨基酸置换,例如约一个至约十个氨基酸置换,并且优选地约一个至约五个氨基酸置换。本文的变体Fc区优选地具有与天然序列Fc区和/或亲本多肽的Fc区的至少约80%的序列同一性,最优选地与它们的至少约90%的序列同一性,更优选地与它们的至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%的序列同一性。

[0065] 术语“效应子功能”是指可归因于抗体的Fc区的生物学活性。抗体效应子功能的实例包括但不限于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、Fc受体结合、补体依赖性细胞毒性(CDC)、吞噬作用、C1q结合和细胞表面受体(例如,B细胞受体;BCR)的下调。参见例如美国专利号6,737,056。此类效应子功能通常需要Fc区与结合结构域(例如抗体可变结构域)组合,并且可以使用本领域已知的各种测定法来评估,所述测定法用于评估此类抗体效应子功能。效应子功能的示例性测量通过Fcγ3和/或C1q结合来进行。

[0066] 如本文所用,“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指细胞介导的反应,其中表达Fc受体(FcR)的非特异性细胞毒性细胞(例如天然杀伤(NK)细胞、中性粒细胞和巨噬细胞)识别在靶细胞上结合的抗体并且随后导致靶细胞的裂解。可以使用体外ADCC测定法(诸如美国专利号5,500,362或5,821,337所述的那些)来评估所关注的分子的ADCC活性。用于此类测定法的效应细胞包括外周血单个核细胞(PBMC)和NK细胞。或者或另外,可以在

体内，例如在动物模型，诸如Clynes等人，1998，PNAS(USA)，95:652-656公开的动物模型中评估所关注的分子的ADCC活性。

[0067] “补体依赖性细胞毒性”或“CDC”是指在存在补体的情况下靶标的裂解。补体活化通路通过补体系统的第一组分(C1q)与复合至同源抗原的分子(例如抗体)的结合来引发。为了评估补体活化，可以进行CDC测定法，例如如Gazzano-Santoro等人，J.Immunol.Methods，202:163(1996)所述。

[0068] 如本文所用，“治疗”是用于获得有益的或期望的临床结果的方法。出于本发明的目的，有益的或期望的临床结果包括但不限于以下各项中的一者或多者：减少赘生性或癌性细胞的增殖(或者破坏赘生性或癌性细胞)、抑制赘生性细胞的转移、缩小或减小表达CD70的肿瘤的大小、缓解CD70相关疾病(例如，癌症)、减轻CD70相关疾病导致的症状(例如，癌症)、提高患有CD70相关疾病(例如，癌症)的患者的生活质量、减少治疗CD70相关疾病(例如，癌症)所需的其他药物的剂量、延缓CD70相关疾病(例如，癌症)的进展、治愈CD70相关疾病(例如，癌症)和/或延长患有CD70相关疾病(例如，癌症)的患者的存活期。

[0069] “改善”意指与不施用CD70抗体(单特异性或双特异性)相比，一个或多个症状的减轻或改善。“改善”还包括缩短或减少症状的持续时间。

[0070] 如本文所用，药物、化合物或药物组合物的“有效剂量”或“有效量”是足以实现任何一种或多种有益的或期望的结果的量。对于预防用途，有益的或期望的结果包括消除或降低风险、减轻严重度或延缓疾病的发病，包括疾病的生物化学、组织学和/或行为症状、疾病的并发症以及在疾病的发展期间出现的中间病理表型。对于治疗用途，有益的或期望的结果包括以下临床结果：诸如降低各种CD70相关疾病或病症(例如诸如，例如多发性骨髓瘤)的发病率或改善它们的一个或多个症状、减少治疗所述疾病所需的其他药物的剂量和/或延缓患者的CD70相关疾病的进展。有效剂量可以一次或多次施用。出于本发明的目的，药物、化合物或药物组合物的有效剂量是足以直接或间接实现预防性或治疗性处理的量。如在临床语境中所理解，药物、化合物或药物组合物的有效剂量可以或不可以与另一种药物、化合物或药物组合物联合实现。因此，“有效剂量”可以在施用一种或多种治疗剂的语境中考虑，并且如果单一药剂与一种或多种其他药剂联合可以实现或已实现所期望的结果，则所述单一药剂可以被认为以有效量给予。

[0071] “个体”或“受试者”是哺乳动物，更优选地是人类。哺乳动物还包括但不限于灵长类动物、马、狗、猫、小鼠和大鼠。

[0072] 如本文所用，“载体”意指能够在宿主细胞中递送以及优选地表达一个或多个所关注的基因或序列的构建体。载体的实例包括但不限于病毒载体、裸DNA或RNA表达载体、质粒、粘粒或噬菌体载体、与阳离子缩合剂缔合的DNA或RNA表达载体、包封在脂质体中的DNA或RNA表达载体，以及某些真核细胞(诸如生产细胞)。

[0073] 如本文所用，“表达控制序列”意指指导核酸的转录的核酸序列。表达控制序列可以是启动子(诸如组成型或诱导型启动子)或增强子。表达控制序列可操作地连接至待转录的核酸序列。

[0074] 如本文所用，“药学上可接受的载剂”或“药学上可接受的赋形剂”包括当与活性组分组合时允许所述组分保持生物学活性并且与受试者的免疫系统不发生反应的任何材料。实例包括但不限于标准药物载剂(诸如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(诸如油/水乳液))和

各种类型的润湿剂中的任一者。用于气雾剂或肠胃外施用的优选的稀释剂是磷酸盐缓冲盐水(PBS)或生理(0.9%)盐水。包含此类载剂的组合物通过熟知的常规方法来配制(参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,A.Gennaro编,Mack Publishing Co.,Easton,PA,1990;和Remington,The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Mack Publishing,2005)。

[0075] 如本文所用,术语"含酰基供体谷氨酰胺的标签"或"谷氨酰胺标签"是指含有一个或多个充当谷氨酰胺转胺酶胺受体的Gln残基的多肽或蛋白质。参见例如,WO2012059882和WO2015015448。

[0076] 如本文所用,术语"k_{on}"或"k_a"是指抗体与抗原的缔合的速率常数。具体而言,速率常数(k_{on}/k_a和k_{off}/k_d)和平衡解离常数使用完全抗体(即二价)和单体CD70蛋白(例如,组氨酸标记的CD70融合蛋白)来测量。

[0077] 如本文所用,术语"k_{off}"或"k_d"是指抗体从抗体/抗原复合物解离的速率常数。

[0078] 如本文所用,术语"K_D"是指抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0079] 本文对"约"某一值或参数的提及包括(以及描述)涉及该值或参数本身的实施方案。例如,提及"约X"的描述包括"X"的描述。数字范围包括定义范围的数字。一般而言,术语"约"是指变量的指定值以及在指定值的实验误差内(例如,平均值的95%置信区间内)或在指定值的10%内(以较大者为准)的变量的所有值。在术语"约"在某个时间期(年、月、周、天等)的语境中使用的情况下,术语"约"意指该时间期加上或减去一个下一个下级时间期的量(例如,约1年意指11-13个月;约6个月意指6个月加上或减去1周;约1周意指6-8天;等),或在指定值的10%内,以较大者为准。

[0080] 应当理解,在本文中用语言"包含"描述实施方案的任何地方,均另外提供了以"由……组成"和/或"基本上由……组成"描述的其他类似的实施方案。

[0081] 在以马库什组或其他替代物组描述本发明的方面或实施方案的情况下,本发明不仅涵盖作为整体列出的整个组,而且还涵盖单独的该组的每个成员和总组的所有可能的子组,以及不存在一个或多个组成员的总组。本发明还设想了在要求保护的发明中明确排除任何组成员中的一者或多者。

[0082] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。如果发生冲突,将以本说明书(包括定义)为准。在整个本说明书和权利要求中,词语"包括"或者诸如"包含"或"含有"的变化形式将被理解为意味着包括所陈述的整体或整体的组,但是不排除任何其他整体或整体的组。除非上下文另外要求,否则单数术语应包括复数并且复数术语应包括单数。

[0083] 虽然可以另外在本发明的实施或测试中使用与本文所述的方法和材料相似或相同的方法和材料,但是本文描述了示例性方法和材料。这些材料、方法和实例仅仅是说明性的,并且不旨在进行限制。

[0084] CD70抗体及其制备方法

[0085] 本发明提供了一种结合至CD70[例如,人类CD70(例如,登录号:NP_004110或SEQ ID NO:235)]的抗体,所述抗体的特征在于以下特征中的任何一者或多者:(a)治疗、预防、改善受试者中的与表达CD70的恶性细胞相关的病症(例如,癌症诸如AML)的一个或多个症状;(b)抑制受试者(具有表达CD70的恶性肿瘤的受试者)中的肿瘤生长或进展;(c)抑制受

试者(具有一种或多种表达CD70的恶性肿瘤的受试者)中的表达CD70的癌(恶性)细胞的转移;(d)诱导表达CD70的肿瘤的消退(例如,长期消退);(e)发挥表达CD70的恶性细胞中的细胞毒性活性;(f)阻断CD70与其他尚未确定的因子的相互作用;和/或(g)诱导杀死附近非CD70表达恶性细胞或抑制这些细胞的生长的旁观者效应。

[0086] 在一个方面,提供了一种特异性结合至CD70的分离的抗体,其中所述抗体包含(a)重链可变(VH)区,其包含:(i)VH互补决定区1(CDR1),其包含49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460所示的序列;(ii)VH CDR2,其包含SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462所示的序列;以及iii)VH CDR3,其包含SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、439、445、451、457或463所示的序列;和/或轻链可变(VL)区,其包含:(i)VL CDR1,其包含SEQ ID NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527所示的序列;(ii)VL CDR2,其包含SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528所示的序列;以及(iii)VL CDR3,其包含SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529所示的序列。

[0087] 在另一个方面,提供了一种特异性结合至CD70的分离的抗体,其中所述抗体包含:VH区,其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329或331所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或VL区,其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0088] 在一些实施方案中,提供了具有表1中列出的部分轻链序列和/或表1中列出的部分重链序列中的任一者的抗体。在表1中,加下划线的序列是根据Kabat的CDR序列,并且粗

体序列是根据Chothia的序列。

[0089] 表1

mAb	轻链	重链
31H1	DIVMTQNPLSSPVTLGQPASISC**RSSQS** **LVHSDGNTYLS**WLQQRPGQSPRLLIY**KI** **SNRFS**GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVE AEDVGVYYC**MQATQFPLT**IGGGSKVEIK (SEQ ID NO: 1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGT** **FSSY**GFSWVRQAPGQGLEWMGG**IIPIFG** **S**ANYAQKFQGRVTITADKSTSTVYMELI SLRSEDTAVYYCAR**GGSSSPFAY**WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 2)
63B2	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC**RSSQS** **LVHSDGNTYLS**WLQQRPGQSPRLLIY**KI** **SNRFS**GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVE AEDVGVYYC**MQATQFPLT**IGGGSKVEIK (SEQ ID NO: 3)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGT** **FSSY**GFSWVRQAPGQGLEWMGG**IIPIFG** **T**ANYAQKFQGRVTITADKSTSTVFMELI SLRSEYTAVYYCAR**GGSSSPFAY**WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 4)
40E3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQG** **ISNYLA**WFQQKPGKAPKSLIY**AASSLQS** GVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC**QQYNSYPLT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 5)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS**GGS** **ISSY**YWNWIRQPPGKGLEWIGY**IYYSGS** TNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRS VTAADTAVYYCAR**DIRTW**GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 6)

[0090]

[0091]

42C3	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC**RSSQSLVYSDENTYLN**WFQQRPGQSLRRLIY**QVSNRDS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC**MQGTYWPPT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 7)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFRNS**WMSWVRQAPGKGLEWVANI**KRDGSE**KYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DQTGSFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8)
45F11	EIVMTQSPATLSMSLGERATLSC**RASQSVSSSLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASTRAT**GIPARFGGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQYINWPH**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 9)	QVQLRGSGPGLVKPSETLSLTCTVS**DDSISVY**YWSWIRQPAGKGLEWIGRV**YSSGN**INYNPSLESRVTMSVDTSKSRFSLNLSSVTAADTAVYYCAR**GLDAFDI**WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 10)
64F9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASQDISNYLN**WYQQKPGKAPKILIY**GASNLET**GVPSRFSGSGSGTDFTFAISSLQPEDVATYYC**QQYDNFPIT**FGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 11)	EVQLLESGGGLVQPGESLRLSCEVS**GFTFTSY**AMSWVRQVPGKGLEWVSII**SGVAFT**TYYADSVKGRFTISRDHSKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCVK**VDGEVY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)
72C2	EIVMTQSPDTLSVSPGERAILSC**RASQSVSSNLA**WYQQKPGQAPRLLIY**SASTRAS**GIPARFSGSGSGTEFTLSISSLQSEDFAVYYC**QQYDNWPPLT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 13)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCEAS**GGTFITY**AISWVRQAPGQGLEWMGGI**IPFFGT**ANYAQKFQGRVTITADKSTSTASMELRSLRSEDTAMYYCAQ**WELFFFDF**WGQGTPVTVSS (SEQ ID NO: 14)
2F10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQQPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYC**QQYGSSPLT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 15)	AVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFTYY**SMNWVRQAPGKGLEWVSHI**SIRSST**IYFADSAKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR**GSGWYGDYFDYWGQGTLVTVSS** (SEQ ID NO: 16)
4F11	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC**RASQDISNYLA**WFQQKPGKVPKRLIY**AASSLQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLLPEDFATYYC**LQLNSFPFT**FGGGTKVEIN (SEQ ID NO: 17)	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVS**GFSLSNARM**GVTWIRQPPGKALEWLAHI**FSNDE**KSYSTSLKSRLTISKDTSKTQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR**IRDYYDISSYYDY**WGQGTLVSVSS (SEQ ID NO: 18)

[0092]

10H10	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RASQG ISSWLA**WYQQKPGKAPKVLIY**AASSLQS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC**QQAFSFPFT**FGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVS**GFT FSNH**NIHWVRQAPGKGLEWISYI**SRSSS T**IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRDEDTAVYYCAR**DHAQWYGMDV**WGQG TTVTVSS (SEQ ID NO: 20)
17G6	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQS VLYSYNNKNYVA**WYQQKPGQPPNLLIF**W ASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYC**QQYYSTLT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 21)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVAS**GFT FSSY**WMSWVRQAPGKGLEWVASI**KQDGS E**KYYVDSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMN SLRAEDTGVYYCAR**EGVNWGWRLYWHFD L**WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 22)
65E11	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSC**RASQS VSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRA T**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYC**QQYGSSPLT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFT FSSY**SMNWVRQAPGKGLEWVSHS**SISRG N**IYFADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRDEDTAVYYCAR**GSGWYGDYFDY**WGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 24)
P02B10	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SGSS SNIGSNYVY**WYQQLPGTAPKLLIY**RNNQ RPS**GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYC**AAWDDSLSGVV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 25)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFA FSNY**AMSWVRQAPGKGLEWVSAI**RGGGG S**TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAR**DFISGTWYPDY**WGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 26)
P07D03	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SGSR SNIGSNYVY**WYQQLPGTAPKLLIY**RNNQ RPS**GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYC**ASWDGSLSAVV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 27)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYR FTSY**WIGWVRQMPGKGLEWMGSI**YPDDS D**TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCAS**STVDYPGYSYFDY**W GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 28)
P08A02	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SGSS SNIGSNYVY**WYQQLPGTAPKLLIY**RNNQ RPS**GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYC**ATWDDSLGSPV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 29)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYT FTNY**WIAWVRQMPGKGLEWMGII**YPDGS D**TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCAR**DITSWYYGEPAFDI** WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 30)

[0093]

P08E02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QSISRYLN**WYQQKPGKAPKLLIY**AASIL QT**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYC**QQSYSTTMWT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 31)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYS FTSS**WIGWVRQMPGKGLEWMG**II YPGDS D**TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCAK**GLSQAMTGFGFDY**W GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 32)
P08F08	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SGSS SNIGSNYVN**WYQQLPGTAPKLLIY**GDYQ RPS**GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYC**ATRDDSLSGSVV**FGTGTKLTV L (SEQ ID NO: 33)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYG FTSY**WIGWVRQMPGKGLEWMG**II HPDDS D**TKYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCAS**SYLRGLWGGYFDY**W GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 34)
P08G02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QSIYDYLH**WYQQKPGKAPKLLIY**DASNL QS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYC**QQSYTTPLFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 35)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYT FPSS**WIGWVRQMPGKGLEWMG**II YPDTS H**TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCAR**ASYFDRGTGYSSWW MDV**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 36)
P12B09	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QYIGRYLN**WYQQKRGKAPKLLIH**GATSL AS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYC**QQSYSTTSPT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 37)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFT FSQY**SMSWVRQAPGKGLEWVSA**I SGGGV S**TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAS**DISDSGGSHWYFDY** WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 38)
P12F02	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SGST SNIGRNYVY**WYQQLPGTAPKLLIY**RTNQ RPS**GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYC**AAWDDSLSGRV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 39)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFT FSSY**AMSWVRQAPGKGLEWVST**I SGTGG T**TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK**VRAGIDPTASDV**WG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 40)
P12G07	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SGSS SNIGSNYVY**WYQQLPGTAPKPLIY**MNNQ RPS**GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYC**AAWDDSLSAVV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 41)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFT FNNF**AMSWVRQAPGKGLEWVSG**I SGSGD N**TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK**DRDIGLGWYSYYLD V**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 42)

	P13F04	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SGSN SNIGTNYVS**WYQQLPGTAPKLLIY**RSSR RPS**GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYC**AAWDGSLSGHWV**FGTGTKLTV L (SEQ ID NO: 43)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGT FSSY**AISWVRQAPGQGLEWMGEI**IPIFG T**ASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAR**AGWDDSWFDY**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 44)
	P15D02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QSIDTYLN**WYQQKPGKAPKLLIY**SASSL HS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYC**QQSYSTTAWT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 45)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYS FASY**WIGWVRQMPGKGLEWMGVI**YPGTS E**TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCAK**GLSASASGYSFQY**W GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 46)
	P16C05	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QSIGQSLN**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSL QS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYC**QQSYSTPIT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 47)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYS FTDY**WIGWVRQMPGKGLEWMGMI**SPGGS T**TIYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCAR**EMYTGGYGGSWYFD Y**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 48)
[0094]	10A1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RASQS ISTWLA**WYQQKPGKAPKVLIY**KASSLES** GVPSRFSGSGSGTEFILTINSLQPDDFA SYYC**QQYKSYSHT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 288)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS**GGS ISYY**YWTWIRQPPGKGLEWIGHI**YYSGS** TNYNPSLKSRVTISIDTSKNLFSLKLSS VTAADTAVYYCAR**AEGS1DAFDF**WGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 289)
	10E2	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RASQS ISSWLA**WYQQKPGKAPKVLIY**KASSLES** GVPSRFSGSGSGTEFTLTINSLQPDDFA TYYC**QQYKSFSLT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 290)	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAAS**GFT VSSN**YMTWVRQAPGKGLEWVSVI**YSGGS** TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAR**NWGDYW**GQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 291)
	11A1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RASQS ISSWLA**WYQQKPGKAPKVLIY**KASTLES** GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYC**QQYNSYSYT**FGHGTKLEIK (SEQ ID NO: 292)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVS**GGS IDYY**FWNWFRQSPVKGLEWIGHV**YDIGN** TKYNPSLKSRVTISIDTSENQFSLKLNS VTAADTAVYYCAR**GEGA1DAFDI**WGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 293)

[0095]

11C1	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITC**RASQS** **VSSWLA**WYQQKPGKAPKVLIY**KASSLES** GVPSRFSGTGSGTEFTLTISSLQSDDFA TYYC**QQYNTYSHT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 294)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLNCTVS**GGS** **ISYY**YWTWIRQPPGKGLEWIGHV**IYSGT** TNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNS VTAADTAVYYCVR**AEGSlDAFDL**WGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 295)
11D1	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQG** **IRNDLG**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC**LQDYNYPFT**FGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 296)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVAS**GFT** **FSDY**GIHWVRQAPGMGQEWVAVI**WYDGS** **i**KKYSDSVKGRFIISRDNSENTVYLQMN SLRGEDTAIYYCAR**DEVGtfGAFDF**WGQ GTKVTVSS (SEQ ID NO: 297)
11E1	DIQMTQSPSSLSASVGDSITITC**RASQD** **IDNYLA**WYQQKTGKVPKVLIY**AASALQS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA TYYC**QNYNSGPRT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 298)	QVQLQESGPGLVKPLQTLSLTCTVS**GGS** **ISSdgY**YWSWIRQNPGKGLEWIGYM**YYS** **GS**TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL RSVTAADTAVYYCTR**DFGWYFDL**WGRGT LVTVSS (SEQ ID NO: 299)
12A2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQD** **ISNYLT**WYQQKPGRVPEVLIY**AASALQS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA TYYC**QNYNSAPRT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 300)	QVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVS**GGS** **VSSdgY**YWSWIRQHPGKGLEWIGYI**YYR** **RI**TDYNPSLKSRVNISLDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCAR**DFGWYFDL**WGRGT LVAVSS (SEQ ID NO: 301)
12C4	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC**RSSQS** **LLHSNGYNYLD**WYLQKPGQSPQVLIL**LG** **SNRAS**GVPDRVSASGSGTDFTLKISRMQ AEDVGIYYC**MQTLQTPFT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 302)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYT** **FTGY**YLHWVRQAPGQGLEWMGWI**NpNSG** **G**TNYAQKFQGRVTMTRDTSITTAYMELS RLRIDDTAVYYCAR**DRGVtmivDGMDD**W GQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 303)
12C5	DIQLTQSPSFLSASVGDRVIITC**RASQG** **INSHLA**WYQQKPGKAPKLLIY**YASTLPS** GVPSRFSGSGSGTEFTLTVTSLQPEDFA TYYC**QQLNHYPIT**FGQGTRLDIN (SEQ ID NO: 304)	EVELVESGGGMVQPGRSLRLSCAAS**GFT** **FSDY**GMHWVRQAPGMGLEWVTVI**WYDGS** **n**KYYADSVKGRFTISRDNSKNTVFLQMN SLRAEDTAVYYCAR**DEVGfvGAFDI**WGQ GTMVTVSS (SEQ ID NO: 305)

[0096]

12D3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQG** **ISNYLA**WYQQKPGKVPKLLIY**AASTLHS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVA TYYC**QKYNSAPRT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 306)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS**GGS** **ISSdgY**YWSWIRQHPGKGLEWIGYM**YYS** **GI**TYHNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRL SSVTAADTAVYYCAR**DFGWYFDL**WGRGT LVTVSS (SEQ ID NO: 307)
12D6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQD** **ISNYLA**WYQQKPGKVPKLLIY**AASTLHS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFA AYYC**QKYNSAPRT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 308)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS**GGS** **ISSdaY**YWSWIRQHPGKGLEWIGYM**YYS** **GI**TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCAR**DFGWYFDL**WGRGT LVTVSS (SEQ ID NO: 309)
12D7	DIQLTQSPSFLSASVGDRVSITC**RASQD** **ISSFLA**WYQQKPGKAPVLLIY**VASTLQS** GVPSRFSGSGSGTEFTLTVSSLQPEDFA TYYC**QQLHVYPIT**FGQGTRLEIR (SEQ ID NO: 310)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVAS**GFT** **FSDY**GIHWVRQAPGMGQEWVAVI**WYDGS** **i**KKYSDSVKGRFIISRDNSENTVYLQMN SLRGEDTAIYYCAR**DEVGtfGAFDF**WGQ GTKVTVSS (SEQ ID NO: 311)
12F5	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC**RSSQS** **LLDSDDGNtYLD**WYLQKPGQSPQLLIY**T** **LSYRAS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYC**MQRIEFPFT**FGPGTKVDI K (SEQ ID NO: 312)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS**GFT** **FSNA**WMSWVRQAPGKGLEWVGRI**KsktG** **GGT**TDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCTS**LIVGaiSLFDY**W GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 313)
12H4	DIQMTQSPSALSASVGDRVAITC**RASQT** **ISTWLA**WYQQKPGKAPKVLIY**KASNLES** GVPSRFSGSGSGTEFTLTINSLQPDDFA TYYC**QQYQTFSHT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 314)	QVQLRESGPGLVKPSETLSLTCTIS**GGS** **ISYY**FWTWIRQPPGRGLEWIGQI**YYSGN** TNSNPSLKSRVTISIDTSKNQFSLKLTS VTVADTAVYYCVR**AEGSlDAFDI**WGQGT MVAVSS (SEQ ID NO: 315)
8C8	DMQMTQSPSSLSASVGDRVTLTC**RASQG** **ISNYLA**WFQLKPGKVPKLLIY**AASTLQS** GVPSRFSGSGSGTDFALTISSLQPEDVA TYYC**QKYNSAPLT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 316)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCVAS**GFT** **FSSY**SMNWVRQFPGKGLEWVSSI**StSSN** **Y**IHYADSLQGRFTISRDNAKNSLYLQMS SLRVEDTAVYYCVR**DKGTtltnWYFDL**W GRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 317)

[0097]

8F7	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC**RSSQT LVHSNGYNYLN**WYLQKPGQSPQLLIY**LG SNRAS**GVPDRFSGSGSGSDFTLKISRME AEDVGVYYC**MQAIQTPYT**FGQGTNVEIK (SEQ ID NO: 318)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCGAS**GFT FSSY**GMHWVRQAPGKGLEWVAVI**WYDGS n**KYYADSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAR**DGYSgssDAFDI**WG QGTMVTVSS (SEQ ID NO: 319)
8F8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RASQS ISSWLA**WYQQKPGKAPKVLIY**KASNLES** GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYC**QQYNSYSCT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 320)	QVQLQESGPGLVQPSETLSLTCTVS**GGS ISYY**YWSWIRQPPGKGLEWIGNI**NYMGN** TIYNPSLKSRVTISVDTSKDQFSLKLTS VSAADTAVYYCVR**AEGS1DAFDF**WGQGT LVAVSL (SEQ ID NO: 321)
9D8	DIQMTQSPSSLSASVGDRIIFTC**QASQD INNYLH**WYQQKPGKAPKLLIY**DASDWET** GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYC**QQYDHLPIT**FGQGTRVEIK (SEQ ID NO: 322)	QVQLVQSGAEVTKPGASVKVSCKAS**GYI FTGY**YIYWVRQAPGQGLEWMGWI**NpSSG G**TNYAQKFQGRVTMARDTSISTAYMELS SLRSDDTAVYYCAR**DRKReyyynFGMDV** WGQGTTVTVST (SEQ ID NO: 323)
9E10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVILTC**QASQD ISNYLH**WYQQKPGKAPKLLIY**DASDLET** GVPSRFSGSGSGADFTFTISNLQPEDFA TYYC**QQYDHLPIT**FGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 324)	QVQLVQSGAEVTKPGASVKVSCKAS**GYT FTSH**YIYWVRQAPGQGLEWMGWI**NpNSG G**TNYAQKFQDRVTMARDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK**DRKReyyynFGMDV** WGQGTTVTVSA (SEQ ID NO: 325)
9E5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVILTC**QASQD ISNYLH**WYQQKPGKAPKLLIY**DASDLET** GVPSRFSGSGSGADFTFTISNLQPEDFA TYYC**QQYDHLPIT**FGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 326)	QVQLVQFGVEVRKPGASVKVSCKVS**GFT FTSH**YIYWVRQAPGQGLEWMGWI**NpNSG G**TKYAQKFQDRVTMARDTSISTAYMELS RLRSDDTSVYYCVK**DRKReyyynFGMDV** WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 327)
9F4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASQD ISNYLN**WYQQKPGKAPKLLIY**DASNLET** GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYC**QQYDNLPYT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 328)	EVQMLESGGGLIQPGGSLRLSCKTS**GFT LSIY**AIHWVRQAPGRGLEWVSSF**GgRGS S**TYFADSVKGRFTISRDASENSLYLHMN SLRAEDTAVYYCAK**EKDWgRGFDY**WGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 329)

[0098]

9F8	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC**RSSQS LLYSNGYNYLD**WYLQKPGQSPQLLIF**LN SNRAS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYFC**MQALQTPLT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 330)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS**GFT FSNY**SMNWVRQAPGKGLEWVSSI**SsSTI Y**IYYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAR**DIGWevftLGFDY**W GQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 331)

[0099] 本文还提供了针对CD70的抗体的抗原结合结构域的CDR部分(包括Chothia、Kabat

CDR和CDR接触区)。CDR区的确定完全在本领域技术的范围内。应当理解,在一些实施方案中,CDR可以是Kabat和Chothia CDR的组合(也称为"组合CR"或"延伸CDR")。在一些实施方案中,CDR是Kabat CDR。在其他实施方案中,CDR是Chothia CDR。换句话说,在具有多于一个CDR的实施方案中,CDR可以是Kabat、Chothia、组合CDR或它们的组合中的任一者。表2提供了本文提供的CDR序列的实例。

[0100] 表2

[0101]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
31H1	SYGFS(SEQ ID NO: 49) (Kabat); GGTFSSY(SEQ ID NO: 50) (Chothia); GGTFSSYGFS(SEQ ID NO: 51) (延伸)	GIIPIFGSANYAQK FQG(SEQ ID NO: 52) (Kabat); IPIFGS (SEQ ID NO: 53) (Chothia)	GGSSSPFAY(SEQ ID NO: 54)
63B2	SYGFS (SEQ ID NO: 55) (Kabat); GGTFSSY (SEQ ID NO: 56) (Chothia) GGTFSSYGFS (延伸) (SEQ ID NO: 57)	GIIPIFGTANYAQK FQG (SEQ ID NO: 58) (Kabat); IPIFGT(SEQ ID NO: 59) (Chothia)	GGSSSPFAY (SEQ ID NO: 60)
40E3	SYYWN (SEQ ID NO: 61) (Kabat); GGSISSY (SEQ ID NO: 62) (Chothia); GGSISSYYWN (SEQ ID NO: 63) (延伸)	YIYYSGSTNYNPSL KS (SEQ ID NO: 64) (Kabat); YYSGS (SEQ ID NO: 65) (Chothia)	DIRTW (SEQ ID NO: 66)

[0102]

42C3	NSWMS (SEQ ID NO: 67) (Kabat); GFTFRNS (SEQ ID NO: 68) (Chothia); GFTFRNSWMS (SEQ ID NO: 69) (延伸)	NIKRDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 70) (Kabat); KRDGSE (SEQ ID NO: 71) (Chothia)	DQTGSFDY (SEQ ID NO: 72)
45F11	VYYWS (SEQ ID NO: 73) (Kabat); DDSISVY (SEQ ID NO: 74) (Chothia); DDSISVYYWS (SEQ ID NO: 75) (延伸)	VYSSGNINYNPSLES (SEQ ID NO: 76) (Kabat); YSSGN (SEQ ID NO: 77) (Chothia)	GLDAFDI (SEQ ID NO: 78)
64F9	SYAMS (SEQ ID NO: 79) (Kabat); GFTFTSY (SEQ ID NO: 80) (Chothia); GFTFTSYAMS (SEQ ID NO: 81) (延伸)	RVYSSGNINYNPSLES (SEQ ID NO: 82) (Kabat); YSSGN (SEQ ID NO: 83) (Chothia)	GLDAFDI (SEQ ID NO: 84)
72C2	TYAIS (SEQ ID NO: 85) (Kabat); GGTFITY (SEQ ID NO: 86) (Chothia); GGTFITYAIS (SEQ ID NO: 87) (延伸)	GIIPFFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 88) (Kabat); IPFFGT (SEQ ID NO: 89) (Chothia)	WELFFFDF (SEQ ID NO: 90)
2F10	YYSMN (SEQ ID NO: 91) (Kabat); GFTFTYY (SEQ ID NO: 92) (Chothia); GFTFTYYSMN (SEQ ID NO: 93) (延伸)	HISIRSSTIYFADSAKG (SEQ ID NO: 94) (Kabat); SIRSST (SEQ ID NO: 95) (Chothia)	GSGWYGDYFDY (SEQ ID NO: 96)

[0103]

4F11	NARMGVT (SEQ ID NO: 97) (Kabat); GFSLSNARM (SEQ ID NO: 98) (Chothia); GFSLSNARMGVT (SEQ ID NO: 99) (延伸)	HIFSNDEKSYSTSLKS (SEQ ID NO: 100) (Kabat); FSNDE (SEQ ID NO: 101) (Chothia)	IRDYYDISSYYDY (SEQ ID NO: 102)
10H10	NHNIH (SEQ ID NO: 103) (Kabat); GFTFSNH (SEQ ID NO: 104) (Chothia); GFTFSNHNIH (SEQ ID NO: 105) (延伸)	YISRSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 106) (Kabat); SRSSST (SEQ ID NO: 107) (Chothia)	DHAQWYGMDV (SEQ ID NO: 108)
17G6	SYWMS (SEQ ID NO: 109) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 110) (Chothia); GFTFSSYWMS (SEQ ID NO: 111) (延伸)	SIKQDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 112) (Kabat); KQDGSE (SEQ ID NO: 113) (Chothia)	EGVNWGWRLYWHFDL (SEQ ID NO: 114)
65E11	SYSMN (SEQ ID NO: 115) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 116) (Chothia); GFTFSSYSMN (SEQ ID NO: 117) (延伸)	HSSISRGNIYFADSVKG (SEQ ID NO: 118) (Kabat); SISRGN (SEQ ID NO: 119) (Chothia)	GSGWYGDYFDY (SEQ ID NO: 120)
P02B10	NYAMS (SEQ ID NO: 121) (Kabat); GFAFSNY (SEQ ID NO: 122) (Chothia); GFAFSNYAMS (SEQ ID NO: 123) (延伸)	AIRGGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 124) (Kabat); RGGGGS (SEQ ID NO: 125) (Chothia)	DFISGTWYPDY (SEQ ID NO: 126)

[0104]

P07D03	SYWIG (SEQ ID NO: 127) (Kabat); GYRFTSY (SEQ ID NO: 128) (Chothia); GYRFTSYWIG (SEQ ID NO: 129) (延伸)	SIYPDDSDTRYSPS FQG (SEQ ID NO: 130) (Kabat); YPDDSD (SEQ ID NO: 131) (Chothia)	STVDYPGYSYFDY (SEQ ID NO: 132)
P08A02	NYWIA (SEQ ID NO: 133) (Kabat); GYTFTNY (SEQ ID NO: 134) (Chothia); GYTFTNYWIA (SEQ ID NO: 135) (延伸)	IIYPDGSDTRYSPS FQG (SEQ ID NO: 136) (Kabat); YPDGSD (SEQ ID NO: 137) (Chothia)	DITSWYYGEPAFDI (SEQ ID NO: 138)
P08E02	SSWIG (SEQ ID NO: 139) (Kabat); GYSFTSS (SEQ ID NO: 140) (Chothia); GYSFTSSWIG (SEQ ID NO: 141) (延伸)	IIYPGDSDTRYSPS FQG (SEQ ID NO: 142) (Kabat); YPGDSD (SEQ ID NO: 143) (Chothia)	GLSQAMTGFGFDY (SEQ ID NO: 144)
P08F08	SYWIG (SEQ ID NO: 145) (Kabat); GYGFTSY (SEQ ID NO: 146) (Chothia); GYGFTSYWIG (SEQ ID NO: 147) (延伸)	IIHPDDSDTKYSPS FQG (SEQ ID NO: 148) (Kabat); HPDDSD (SEQ ID NO: 149) (Chothia)	SYLRGLWGGYFDY (SEQ ID NO: 150)
P08G02	SSWIG (SEQ ID NO: 151) (Kabat); GYTFPSS (SEQ ID NO: 152) (Chothia); GYTFPSSWIG (SEQ ID NO: 153) (延伸)	IIYPDTSHTRYSPS FQ (SEQ ID NO: 154) (Kabat); YPDTSH (SEQ ID NO: 155) (Chothia)	ASYFDRGTGYSSWW MDV (SEQ ID NO: 156)

[0105]

P12B09	QYSMS (SEQ ID NO: 157) (Kabat); GFTFSQY (SEQ ID NO: 158) (Chothia); GFTFSQYSMS (SEQ ID NO: 159) (延伸)	AISGGGVSTYYADS VKG (SEQ ID NO: 160) (Kabat); SGGGVS (SEQ ID NO: 161) (Chothia)	DISDSGGSHWYFDY (SEQ ID NO: 162)
P12F02	SYAMS (SEQ ID NO: 163) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 164) (Chothia); GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 165) (延伸)	TISGTGGTTYYADS VKG (SEQ ID NO: 166) (Kabat); SGTGGT (SEQ ID NO: 167) (Chothia)	VRAGIDPTASDV (SEQ ID NO: 168)
P12G07	NFAMS(SEQ ID NO: 169) (Kabat); GFTFNNF(SEQ ID NO: 170) (Chothia); GFTFNNFAMS (SEQ ID NO: 171) (延伸)	GISGSGDNTYYADS VKG (SEQ ID NO: 172) (Kabat); SGSGDN (SEQ ID NO: 173) (Chothia)	DRDIGLGWYSYYLD V (SEQ ID NO: 174)
P13F04	SYAIS (SEQ ID NO: 175) (Kabat); GGTFSSY (SEQ ID NO: 176) (Chothia); GGTFSSYAIS (SEQ ID NO: 177) (延伸)	EIIPIFGTASYAQK FQG (SEQ ID NO: 178) (Kabat); IPIFGT (SEQ ID NO: 179) (Chothia)	AGWDDSWFDY (SEQ ID NO: 180)
P15D02	SYWIG (SEQ ID NO: 181) (Kabat); GYSFASY (SEQ ID NO: 182) (Chothia); GYSFASYWIG (SEQ ID NO: 183) (延伸)	VIYPGTSETRYSPS FQG (SEQ ID NO: 184) (Kabat); YPGTSE (SEQ ID NO: 185) (Chothia)	GLSASASGYSFQY (SEQ ID NO: 186)

[0106]

P16C05	DYWIG (SEQ ID NO: 187) (Kabat); GYSFTDY (SEQ ID NO: 188) (Chothia); GYSFTDYWIG (SEQ ID NO: 189) (延伸)	MISPGGSTTIYRPSFQG (SEQ ID NO: 190) (Kabat); SPGGST (SEQ ID NO: 191) (Chothia)	MYTGGYGGSWYFDY (SEQ ID NO: 192)
10A1	YYYWT (SEQ ID NO: 332) (Kabat); GGSISYY(SEQ ID NO: 333) (Chothia); GGSISYYYWT (SEQ ID NO: 334) (延伸)	HIYYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 335) (Kabat); YYSGS (SEQ ID NO: 336) (Chothia)	AEGS1DAFDF(SEQ ID NO: 337)
10E2	SNYMT (SEQ ID NO: 338) (Kabat); GFTVSSN (SEQ ID NO: 339) (Chothia); GFTVSSNYMT (SEQ ID NO: 340) (延伸)	VIYSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 341) (Kabat); YSGGS (SEQ ID NO: 342) (Chothia)	NWGDYW(SEQ ID NO: 343)
11A1	YYFWN (SEQ ID NO: 344) (Kabat); GGSIDYY (SEQ ID NO: 345) (Chothia); GGSIDYYFWN (SEQ ID NO: 346) (延伸)	HVYDIGNTKYNPSLKS (SEQ ID NO: 347) (Kabat); YDIGN (SEQ ID NO: 348) (Chothia)	GEGA1DAFDI (SEQ ID NO: 349)
11C1	YYYWT (SEQ ID NO: 350) (Kabat); GGSISYY (SEQ ID NO: 351) (Chothia); GGSISYYYWT (SEQ ID NO: 352) (延伸)	HVIYSGTTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 353) (Kabat); IYSGT (SEQ ID NO: 354) (Chothia)	AEGS1DAFDL(SEQ ID NO: 355)

[0107]

11D1	DYGIH (SEQ ID NO: 356) (Kabat); GFTFSDY (SEQ ID NO: 357) (Chothia); GFTFSDYGIH (SEQ ID NO: 358) (延伸)	VIWYDGSiKKYSDSVKG (SEQ ID NO: 359) (Kabat); WYDGSi (SEQ ID NO: 360) (Chothia)	DEVGtfGAFDF(SEQ ID NO: 361)
11E1	SdgYYWS (SEQ ID NO: 362) (Kabat); GGSISSdgY (SEQ ID NO: 363) (Chothia); GGSISSdgYYWS (SEQ ID NO: 364) (延伸)	YMYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 365) (Kabat); YYSGS (SEQ ID NO: 366) (Chothia)	DFGWYFDL(SEQ ID NO: 367)
12A2	SdgYYWS (SEQ ID NO: 368) (Kabat); GGSVSSdgY (SEQ ID NO: 369) (Chothia); GGSVSSdgYYWS (SEQ ID NO: 370) (延伸)	YIYYRRITDYNPSLKS (SEQ ID NO: 371) (Kabat); YYRRI (SEQ ID NO: 372) (Chothia)	DFGWYFDL(SEQ ID NO: 373)
12C4	GYYLH (SEQ ID NO: 374) (Kabat); GYTFTGY (SEQ ID NO: 375) (Chothia); GYTFTGYYLH (SEQ ID NO: 376) (延伸)	WINpNSGGTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 377) (Kabat); NpNSGG (SEQ ID NO: 378) (Chothia)	DRGVtmivDGMDD(SEQ ID NO: 379)
12C5	DYGMH (SEQ ID NO: 380) (Kabat); GFTFSDY (SEQ ID NO: 381) (Chothia); GFTFSDYGMH (SEQ ID NO: 382) (延伸)	VIWYDGSnKYYADSVKG (SEQ ID NO: 383) (Kabat); WYDGSn (SEQ ID NO: 384) (Chothia)	DEVGfvGAFDI(SEQ ID NO: 385)

[0108]

12D3	SdgYYWS (SEQ ID NO: 386) (Kabat); GGSISSdgY (SEQ ID NO: 387) (Chothia); GGSISSdgYYWS (SEQ ID NO: 388) (延伸)	YMYYSGITYHNPSLKS (SEQ ID NO: 389) (Kabat); YYSGI (SEQ ID NO: 390) (Chothia)	DFGWYFDL (SEQ ID NO: 391)
12D6	SdaYYWS (SEQ ID NO: 392) (Kabat); GGSISSdaY (SEQ ID NO: 393) (Chothia); GGSISSdaYYWS (SEQ ID NO: 394) (延伸)	YMYYSGITYYNPSLKS (SEQ ID NO: 395) (Kabat); YYSGI (SEQ ID NO: 396) (Chothia)	DFGWYFDL(SEQ ID NO: 397)
12D7	DYGIH (SEQ ID NO: 398) (Kabat); GFTFSDY (SEQ ID NO: 399) (Chothia); GFTFSDYGIH (SEQ ID NO: 400) (延伸)	VIWYDGSiKKYSDSVKG (SEQ ID NO: 401) (Kabat); WYDGSi (SEQ ID NO: 402) (Chothia)	DEVGtfGAFDF(SEQ ID NO: 403)
12F5	NAWMS (SEQ ID NO: 404) (Kabat); GFTFSNA (SEQ ID NO: 405) (Chothia); GFTFSNAWMS (SEQ ID NO: 406) (延伸)	RIKsktGGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 407) (Kabat); KsktGGGT (SEQ ID NO: 408) (Chothia)	LIVGaiSLFDY(SEQ ID NO: 409)
12H4	YYFWT (SEQ ID NO: 410) (Kabat); GGSISYY (SEQ ID NO: 411) (Chothia); GGSISYYFWT (SEQ ID NO: 412) (延伸)	QIYYSGNTNSNPSLKS (SEQ ID NO: 413) (Kabat); YYSGN (SEQ ID NO: 414) (Chothia)	AEGS1DAFDI(SEQ ID NO: 415)

[0109]

8C8	SYSMN (SEQ ID NO: 416) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 417) (Chothia); GFTFSSYSMN (SEQ ID NO: 418) (延伸)	SIStSSNYIHYADSLQG (SEQ ID NO: 419) (Kabat); StSSNY (SEQ ID NO: 420) (Chothia)	DKGTtltnWYFDL(SEQ ID NO: 421)
8F7	SYGMH (SEQ ID NO: 422) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 423) (Chothia); GFTFSSYGMH (SEQ ID NO: 424) (延伸)	VIWYDGSnKYYADSLKG (SEQ ID NO: 425) (Kabat); WYDGSn (SEQ ID NO: 426) (Chothia)	DGYSgssDAFDI(SEQ ID NO: 427)
8F8	YYYWS (SEQ ID NO: 428) (Kabat); GGSISYY (SEQ ID NO: 429) (Chothia); GGSISYYYWS (SEQ ID NO: 430) (延伸)	NINYMGNTIYNPSLKS (SEQ ID NO: 431) (Kabat); NYMGN (SEQ ID NO: 432) (Chothia)	AEGS1DAFDF(SEQ ID NO: 433)
9D8	GYYIY (SEQ ID NO: 434) (Kabat); GYIFTGY (SEQ ID NO: 435) (Chothia); GYIFTGYYIY (SEQ ID NO: 436) (延伸)	WINpSSGGTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 437) (Kabat); NpSSGG (SEQ ID NO: 438) (Chothia)	DRKReyyynFGMDV (SEQ ID NO: 439)
9E10	SHYIY (SEQ ID NO: 440) (Kabat); GYTFTSH (SEQ ID NO: 441) (Chothia); GYTFTSHYIY (SEQ ID NO: 442) (延伸)	WINpNSGGTNYAQKFQD (SEQ ID NO: 443) (Kabat); NpNSGG (SEQ ID NO: 444) (Chothia)	DRKReyyynFGMDV (SEQ ID NO: 4454)

[0110]

9E5	SHYIY (SEQ ID NO: 446) (Kabat); GFTFTSH (SEQ ID NO: 447) (Chothia); GFTFTSHYIY (SEQ ID NO: 448) (延伸)	WINpNSGGTKYAQKFQD (SEQ ID NO: 449) (Kabat); NpNSGG (SEQ ID NO: 450) (Chothia)	DRKReyyynFGMDV (SEQ ID NO: 451)
9F4	IYAIH (SEQ ID NO: 452) (Kabat); GFTLSIY (SEQ ID NO: 453) (Chothia); GFTLSIYAIH (SEQ ID NO: 454) (延伸)	SFGgRGSSTYFADSVKG (SEQ ID NO: 455) (Kabat); GgRGSS (SEQ ID NO: 456) (Chothia)	EKDWgRGFDY(SEQ ID NO: 457)
9F8	NYSMN (SEQ ID NO: 458) (Kabat); GFTFSNY (SEQ ID NO: 459) (Chothia); GFTFSNYSMN (SEQ ID NO: 460) (延伸)	SISsSTIYIYYADSVKG (SEQ ID NO: 461) (Kabat); SsSTIY (SEQ ID NO: 462) (Chothia)	DIGWevftLGFDY(SEQ ID NO: 463)
轻链			
mAb	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
31H1	RSSQSLVHSDGNTYLS(SEQ ID NO: 193);	KISNRFS(SEQ ID NO: 194)	MQATQFPLT(SEQ ID NO: 195)
63B2	RSSQSLVHSDGNTYLS (SEQ ID NO: 196);	KISNRFS(SEQ ID NO: 197)	MQATQFPLT(SEQ ID NO: 198)
40E3	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 199);	AASSLQS (SEQ ID NO: 200)	QQYNSYPLT(SEQ ID NO: 201)
42C3	RSSQSLVYSDENTYLN (SEQ ID NO: 202);	QVSNRDS (SEQ ID NO: 203)	MQGTYWPPT(SEQ ID NO: 204)
45F11	RASQSVSSSLA(SEQ ID NO: 205);	GASTRAT(SEQ ID NO: 206)	QQYINWPH (SEQ ID NO: 207)
64F9	QASQDISNYLN (SEQ ID NO: 208);	GASNLET (SEQ ID NO: 209)	QQYDNFPIT(SEQ ID NO: 210)
72C2	RASQSVSSNLA(SEQ ID NO: 211);	SASTRAS (SEQ ID NO: 212)	QQYDNWPPLT(SEQ ID NO: 213)

[0111]

2F10	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 214);	GASSRAT (SEQ ID NO: 215)	QQYGSSPLT(SEQ ID NO: 216)
4F11	RASQDISNYLA(SEQ ID NO: 217);	AASSLQS (SEQ ID NO: 218)	LQLNSFPFT(SEQ ID NO: 219)
10H10	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 220);	AASSLQS (SEQ ID NO: 221)	QQAFSFPFT(SEQ ID NO: 222)
17G6	KSSQSVLYSYNNKNYVA(SEQ ID NO: 223);	WASTRES(SEQ ID NO: 224)	QQYYSTLT (SEQ ID NO: 225)
65E11	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 226);	DASSRAT (SEQ ID NO: 227)	QQYGSSPLT(SEQ ID NO: 228)
P02B10	SGSSSNIGSNYVY(SEQ ID NO: 229);	RNNQRPS (SEQ ID NO: 230)	AAWDDSLSGVV (SEQ ID NO: 231)
P07D03	SGSRSNIGSNYVY (SEQ ID NO: 232);	RNNQRPS (SEQ ID NO: 233)	ASWDGSLSAVV (SEQ ID NO: 234)
P08A02	SGSSSNIGSNYVY (SEQ ID NO: 235);	RNNQRPS (SEQ ID NO: 236)	ATWDDSLGSPV(SEQ ID NO: 237)
P08E02	RASQSISRYLN (SEQ ID NO: 238);	AASILQT (SEQ ID NO: 239)	QQSYSTTMWT(SEQ ID NO: 240)
P08F08	SGSSSNIGSNYVN (SEQ ID NO: 241);	GDYQRPS (SEQ ID NO: 242)	ATRDDSLSGSVV(SEQ ID NO: 243)
P08G02	RASQSIYDYLH (SEQ ID NO: 244);	DASNLQS (SEQ ID NO: 245)	QQSYTTPLFT(SEQ ID NO: 246)
P12B09	RASQYIGRYLN (SEQ ID NO: 247);	GATSLAS (SEQ ID NO: 248)	QQSYSTTSPT(SEQ ID NO: 249)
P12F02	SGSTSNIGRNYVY(SEQ ID NO: 250);	RTNQRPS (SEQ ID NO: 251)	AAWDDSLSGRV(SEQ ID NO: 252)
P12G07	SGSSSNIGSNYVY (SEQ ID NO: 253);	MNNQRPS (SEQ ID NO: 254)	AAWDDSLSAVV(SEQ ID NO: 255)
P13F04	SGSNSNIGTNYVS (SEQ ID NO: 256);	RSSRRPS (SEQ ID NO: 257)	AAWDGSLSGHWV(SEQ ID NO: 258)
P15D02	RASQSIDTYLN (SEQ ID NO: 259);	SASSLHS (SEQ ID NO: 260)	QQSYSTTAWT(SEQ ID NO: 261)
P16C05	RASQSIGQSLN (SEQ ID NO: 262);	GASSLQS (SEQ ID NO: 263)	QQSYSTPIT(SEQ ID NO: 264)

[0112]

10A1	RASQSISTWLA(SEQ ID NO: 464)；	KASSLES (SEQ ID NO: 465)	QQYKSYSHT(SEQ ID NO: 466)
10E2	RASQSISSWLA(SEQ ID NO: 467)；	KASSLES (SEQ ID NO: 468)	QQYKSFSLT(SEQ ID NO: 469)
11A1	RASQSISSWLA(SEQ ID NO: 470)；	KASTLES (SEQ ID NO: 471)	QQYNSYSYT(SEQ ID NO: 472)
11C1	RASQSVSSWLA(SEQ ID NO: 473)；	KASSLES (SEQ ID NO: 474)	QQYNTYSHT(SEQ ID NO: 475)
11D1	RASQGIRNDLG(SEQ ID NO: 476)；	AASSLQS (SEQ ID NO: 477)	LQDYNYPFT(SEQ ID NO: 478)
11E1	RASQDIDNYLA(SEQ ID NO: 479)；	AASALQS (SEQ ID NO: 480)	QNYNSGPRT(SEQ ID NO: 481)
12A2	RASQDISNYLT(SEQ ID NO: 482)；	AASALQS (SEQ ID NO: 483)	QNYNSAPRT(SEQ ID NO: 484)
12C4	RSSQSLLHSNGYNYLD(SEQ ID NO: 485)；	LGSNRAS (SEQ ID NO: 486)	MQTLQTPFT(SEQ ID NO: 487)
12C5	RASQGINSHLA(SEQ ID NO: 488)；	YASTLPS (SEQ ID NO: 489)	QQLNHYPIT(SEQ ID NO: 490)
12D3	RASQGISNYLA(SEQ ID NO: 491)；	AASTLHS (SEQ ID NO: 492)	QKYNSAPRT(SEQ ID NO: 493)
12D6	RASQDISNYLA(SEQ ID NO: 494)；	AASTLHS (SEQ ID NO: 495)	QKYNSAPRT(SEQ ID NO: 496)
12D7	RASQDISSFLA(SEQ ID NO: 497)；	VASTLQS (SEQ ID NO: 498)	QQLHVYPIT(SEQ ID NO: 499)
12F5	RSSQSLLDSDDGNtYLD(SEQ ID NO: 500)；	TLSYRAS (SEQ ID NO: 501)	MQRIEFPFT(SEQ ID NO: 502)
12H4	RASQTISTWLA(SEQ ID NO: 503)；	KASNLES (SEQ ID NO: 504)	QQYQTFSHT(SEQ ID NO: 505)
8C8	RASQGISNYLA(SEQ ID NO: 506)；	AASTLQS (SEQ ID NO: 507)	QKYNSAPLT(SEQ ID NO: 508)
8F7	RSSQTLVHSNGYNYLN(SEQ ID NO: 509)；	LGSNRAS (SEQ ID NO: 510)	MQAIQTPYT(SEQ ID NO: 511)
8F8	RASQSISSWLA(SEQ ID NO: 512)；	KASNLES (SEQ ID NO: 513)	QQYNSYSCT(SEQ ID NO: 514)
9D8	QASQDINNYLH(SEQ ID NO: 515)；	DASDWET (SEQ ID NO: 516)	QQYDHLPIT(SEQ ID NO: 517)

[0113]

9E10	QASQDISNYLH(SEQ ID NO: 518)；	DASDLET (SEQ ID NO: 519)	QQYDHLPIT(SEQ ID NO: 520)
9E5	QASQDISNYLH(SEQ ID NO: 521)；	DASDLET (SEQ ID NO: 522)	QQYDHLPIT(SEQ ID NO: 523)
9F4	QASQDISNYLN(SEQ ID NO: 524)；	DASNLET (SEQ ID NO: 525)	QQYDNLPYT(SEQ ID NO: 526)
9F8	RSSQSLLYSNGYNYLD(SEQ ID NO: 527)；	LNSNRAS (SEQ ID NO: 528)	MQALQTPLT(SEQ ID NO: 529)

[0114] 在一些实施方案中，本发明提供了结合至CD70并且与如本文所述的抗体竞争的抗体，包括31H1、63B2、40E3、42C3、45F11、64F9、72C2、2F10、4F11、10H10、17G6、65E11、P02B10、P07D03、P08A02、P08E02、P08F08、P08G02、P12B09、P12F02、P12G07、P13F04、P15D02、P16C05、10A1、10E2、11A1、11C1、11D1、11E1、12A2、12C4、12C5、12D3、12D6、12D7、12F5、12H4、8C8、8F7、8F8、9D8、9E10、9E5、9F4或9F8。

[0115] 在一些实施方案中，本发明还提供了基于CDR接触区的针对CD70抗体的抗体的CDR部分。CDR接触区是赋予抗体以针对抗原的特异性的抗体的区域。通常，CDR接触区包括CDR和Vernier区中的残基位置，这些残基位置是受到限制的，以便维持适当的环结构，从而使抗体结合特定抗原。参见例如，Makabe等人，J.Biol.Chem.，283:1156-1166，2007。CDR接触区的确定完全在本领域技术的范围内。

[0116] 如本文所述的CD70抗体与CD70(诸如人类CD70(例如，(SEQ ID NO:278)))的结合亲和力(K_D)可以为约0.001至约5000nM。在一些实施方案中，结合亲和力为约5000nM、4500nM、4000nM、3500nM、3000nM、2500nM、2000nM、1789nM、1583nM、1540nM、1500nM、1490nM、1064nM、1000nM、933nM、894nM、750nM、705nM、678nM、532nM、500nM、494nM、400nM、349nM、340nM、353nM、300nM、250nM、244nM、231nM、225nM、207nM、200nM、186nM、172nM、136nM、113nM、104nM、101nM、100nM、90nM、83nM、79nM、74nM、54nM、50nM、45nM、42nM、40nM、35nM、32nM、30nM、25nM、24nM、22nM、20nM、19nM、18nM、17nM、16nM、15nM、12nM、10nM、9nM、8nM、7.5nM、7nM、6.5nM、6nM、5.5nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、0.5nM、0.3nM、0.1nM、0.01nM或0.001nM中的任一者。在一些实施方案中，结合亲和力小于约5000nM、4000nM、3000nM、2000nM、1000nM、900nM、800nM、250nM、200nM、100nM、50nM、30nM、20nM、10nM、7.5nM、7nM、6.5nM、6nM、5nM、4.5nM、4nM、3.5nM、3nM、2.5nM、2nM、1.5nM、1nM或0.5nM中的任一者。

[0117] 可以使用本文公开的抗体来制备双特异性抗体，即对至少两种不同的抗原具有结合特异性的单克隆抗体。用于制备双特异性抗体的方法是本领域已知的(参见例如，Suresh等人，Methods in Enzymology 121:210，1986)。在传统上，双特异性抗体的重组生产基于两个免疫球蛋白重链-轻链对的共表达，两个重链具有不同的特异性(Millstein和Cuello，Nature 305，537-539，1983)。因此，在一个方面，提供了一种双特异性抗体，其中所述双特异性抗体是全长人类抗体，所述全长人类抗体包含双特异性抗体的第一抗体可变结构域，所述第一抗体可变结构域特异性结合至靶抗原(例如，CD70)，并且包含双特异性抗体的第二抗体可变结构域，所述第二抗体可变结构域能够通过特异性结合至定位于人类免疫效应细胞上的效应子抗原来募集人类免疫效应细胞的活性。

[0118] 人类免疫效应细胞可以是本领域已知的多种免疫效应细胞中的任一种。例如，免

疫效应细胞可以是人类淋巴细胞谱系的成员，包括但不限于T细胞(例如，细胞毒性T细胞)、B细胞和自然杀伤(NK)细胞。免疫效应细胞也可以是例如但不限于人类骨髓谱系的成员，包括但不限于单核细胞、嗜中性粒细胞和树突细胞。此类免疫效应细胞可以对靶细胞具有细胞毒性或细胞凋亡作用，或者在活化时通过效应子抗原的结合而具有其他所期望的作用。

[0119] 效应子抗原是在人类免疫效应细胞上表达的抗原(例如，蛋白质或多肽)。可以被异源二聚体蛋白(例如，异源二聚体抗体或双特异性抗体)结合的效应子抗原的实例包括但不限于人类CD3(或CD3(分化簇)复合物)、CD16、NKG2D、NKp46、CD2、CD28、CD25、CD64和CD89。

[0120] 靶细胞可以是人类天然的或外源的细胞。在天然靶细胞中，细胞可以已被转化为恶性细胞或为经病理修饰的(例如，被病毒、疟原虫或细菌感染的天然靶细胞)。在外源靶细胞中，细胞是浸润性病原体，诸如细菌、疟原虫或病毒。

[0121] 在疾病症态(例如，炎性疾病、增殖性疾病(例如，癌症)、免疫障碍、神经疾病、神经退行性疾病、自身免疫疾病、感染性疾病(例如，病毒感染或寄生虫感染)、过敏反应、移植物抗宿主疾病或宿主抗移植物疾病)中，靶抗原在靶细胞上表达。靶抗原不是效应子抗原。在一些实施方案中，靶抗原是CD70。

[0122] 在一些实施方案中，提供了一种双特异性抗体，其中所述双特异性抗体是全长抗体，所述全长抗体包含双特异性抗体的第一抗体可变结构域，所述第一抗体可变结构域特异性结合至靶抗原，并且包含双特异性抗体的第二抗体可变结构域，所述第二抗体可变结构域能够通过特异性结合至定位于人类免疫效应细胞上的效应子抗原来募集人类免疫效应细胞的活性，其中所述第一抗体可变结构域包含重链可变(VH)区，其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329或331所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3；和/或轻链可变(VL)区，其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0123] 在一些实施方案中，提供了一种双特异性抗体，其中所述双特异性抗体是全长抗体，所述全长抗体包含双特异性抗体的第一抗体可变结构域，所述第一抗体可变结构域特异性结合至靶抗原，并且包含双特异性抗体的第二抗体可变结构域，所述第二抗体可变结构域能够通过特异性结合至定位于人类免疫效应细胞上的效应子抗原来募集人类免疫效应细胞的活性，其中所述第一抗体可变结构域包含(a)重链可变(VH)区，其包含：(i)VH互补决定区1(CDR1)，其包含SEQ ID NO:49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460所示的序列；(ii)VH CDR2，其包含SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、

130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462所示的序列;以及iii)VH CDR3,其包含SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、439、445、451、457或463所示的序列;和/或轻链可变(VL)区,其包含:(i)VL CDR1,其包含SEQ ID NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527所示的序列;(ii)VL CDR2,其包含SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528所示的序列;以及(iii)VL CDR3,其包含SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529所示的序列。

[0124] 在一些实施方案中,第二抗体可变结构域包含重链可变(VH)区,其包含SEQ ID NO:266所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区(VL),其包含SEQ ID NO:265所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0125] 在一些实施方案中,第二抗体可变结构域包含(a)重链可变(VH)区,其包含:(i)VH互补决定区1(CDR1),其包含SEQ ID NO:267、268或269所示的序列;(ii)VH CDR2,其包含SEQ ID NO:270或271所示的序列;以及iii)VH CDR3,其包含SEQ ID NO:272所示的序列;和/或(b)轻链可变(VL)区,其包含:(i)VL CDR1,其包含SEQ ID NO:273所示的序列;(ii)VL CDR2,其包含SEQ ID NO:274所示的序列;以及(iii)VL CDR3,其包含SEQ ID NO:275所示的序列。

[0126] 表3示出了第二抗体可变结构域的特定氨基酸和核酸序列,所述序列对CD3具有特异性。在表3中,加下划线的序列是根据Kabat的CDR序列,并且粗体序列是根据Chothia的序列。

[0127] 表3

mAb	轻链	重链
h2B4_HNPS_VL_TK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**KQSYDLFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 265)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY**YMT**WVRQAPGKGLEWVAFI****RNRARGYT**SDHNPSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 266)
h2B4_HNPS_VL_TK	GACATTGTGATGACTCAATCCCCCGACTCCCTGGCTGTGTCCCTCGGCGAACGCGCAACTATCAACTGTAAAAGCAGCCAGTCCCTGTTCAACGTCCGGTCGAGGAAGAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGGCAGCCGCCGAAGCTTCTGATCTCATGGGCCTCAACTCGGGAAAGCGGAGTGCCAGATAGATTCTCCGGATCTGGCTCCGGAACCGACTTCACCCTGACGATTTCGAGCTTGCAAGCGGA	GAAGTCCAACTTGTCGAATCGGGAGGAGGCCTTGTGCAACCCGGTGGATCCCTGAGGCTGTCATGCGCGGCCTCGGGCTTCACCTTTTCCGATTACTACATGACCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGGTTGGAATGGGTGGCATTCATCCGGAATAGAGCCCGCGGATACACTTCCGACCACAACCCCAGCGTGAAGGGGCGGTTCACCATTAGCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTCTACCTCCAAATGAACAGCCTGCGGGCG

mAb	轻链	重链
	GGATGTGGCCGTGTACTACTGCAAGCAGTCCTACGACCTCTTCACCTTTGGTTCGGGCACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 276)	GAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCCGCGACCGGCCGTCCTACTATGTGCTGGACTACTGGGGCCAGGGTACTACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 277)

[0128] [0129]

[0130] 表4示出了第二抗体可变结构域的CDR序列的实例,所述序列对CD3具有特异性。

[0131] 表4

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
h2B4_HNPS_VL_TK	SDYYMT (SEQ ID NO: 267) (Kabat); GFTFSDY (SEQ ID NO: 268) (Chothia); GFTFSDYYMT (SEQ ID NO: 269) (延伸)	RNRARGYT (SEQ ID NO: 270) (Kabat) FIRNRARGYTSDHNPSVKG (SEQ ID NO: 271) (延伸)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO: 272)
轻链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
h2B4_HNPS_VL_TK	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO: 273)	WASTRES (SEQ ID NO: 274)	KQSYDLFT (SEQ ID NO: 275)

[0132]

[0133] 在一些实施方案中，本文提供的双特异性抗体含有如美国公开号20160297885所提供的具有抗CD3序列的CD3特异性可变结构域，该美国公开据此以引用方式并入用于所有目的。

[0134] 根据一种制备双特异性抗体的方法，具有所期望的结合特异性(抗体-抗原结合位点)的抗体可变结构域融合至免疫球蛋白恒定区序列。融合体优选地是与免疫球蛋白重链恒定区的融合体，所述免疫球蛋白重链恒定区包含铰链、CH2和CH3区的至少一部分。优选地，第一重链恒定区(CH1)存在于至少一个融合体中，所述第一重链恒定区含有轻链结合所需的位点。编码免疫球蛋白重链融合体和(如果需要的话)免疫球蛋白轻链的DNA被插入单独的表达载体中，并且被共转染至合适的宿主生物中。当不等比例的构建中所用的三条多肽链获得最佳收率时，这在实施方案中提供了调整三个多肽片段的相互比例的极大灵活性。然而，当相等比例的至少两条多肽链的表达获得高收率时或当比例无特别意义时，可以在一个表达载体中插入两条或全部三条多肽链的编码序列。

[0135] 在另一种方法中，双特异性抗体由一个臂中的具有第一结合特异性的杂合免疫球蛋白重链和另一个臂中的杂合免疫球蛋白重链-轻链对(提供第二结合特异性)组成。这种不对称结构在双特异性分子的仅一半中具有免疫球蛋白轻链，有利于所期望的双特异性化合物与不期望的免疫球蛋白链组合分离。这种方法在PCT公开号WO 94/04690中有所描述。

[0136] 在另一种方法中，双特异性抗体由一个臂中的第一铰链区中的氨基酸修饰和第一铰链区中的置换/替换的氨基酸(与另一个臂中的第二铰链区中的对应的氨基酸具有相反的电荷)组成。这种方法在国际专利申请号PCT/US2011/036419(WO2011/143545)中有所描述。

[0137] 在另一种方法中，通过改变或工程化改造第一免疫球蛋白样Fc区和第二免疫球蛋白样Fc区(例如，铰链区和/或CH3区)之间的界面来增强所期望的异源多聚体或异源二聚体蛋白(例如，双特异性抗体)的形成。在这种方法中，双特异性抗体可以由CH3区组成，其中所述CH3区包含第一CH3多肽和第二CH3多肽，它们一起相互作用形成CH3界面，其中CH3界面内的一个或多个氨基酸使同二聚体形成不稳定，并且在静电上不利于同源二聚体形成。这种方法在国际专利申请号PCT/US2011/036419(WO2011/143545)中有所描述。

[0138] 在另一种方法中，双特异性抗体可以使用被工程化改造为针对一个臂中的表位(例如，CD70)的抗体的含谷氨酰胺肽标签和在存在谷氨酰胺转胺酶的情况下被工程化改造为针对另一个臂中的第二表位的第二抗体的另一个肽标签(例如，含Lys肽标签或反应性内源性Lys)来产生。这种方法在国际专利申请号PCT/IB2011/054899(WO2012/059882)中有所描述。

[0139] 在一些实施方案中，如本文所述的异源二聚体蛋白(例如，双特异性抗体)包含全长人类抗体，其中所述双特异性抗体的第一抗体可变结构域特异性结合至靶抗原(例如，CD70)，并且包含双特异性抗体的第二抗体可变结构域，所述第二抗体可变结构域能够通过特异性结合至定位于人类免疫效应细胞上的效应子抗原(例如，CD3)来募集人类免疫效应细胞的活性，其中所述异源二聚体蛋白的第一抗体可变结构域和第二抗体可变结构域包含铰链区中的第223、225和228位处的氨基酸修(例如，(C223E或C223R)、(E225E或E225R)和(P228E或P228R))和人类IgG2的CH3区(SEQ ID NO:279)中的第409或368位处的氨基酸修饰(例如，K409R或L368E(EU编号方案))。

[0140] 在一些实施方案中,异源二聚体蛋白的第一抗体可变结构域和第二抗体可变结构域包含铰链区中的第221和228位处的氨基酸修饰(例如,(D221R或D221E)和(P228R或P228E))和人类IgG1的CH3区(SEQ ID NO:280)中的第409或368位处的氨基酸修饰(例如,K409R或L368E(EU编号方案))。

[0141] 在一些实施方案中,异源二聚体蛋白的第一抗体可变结构域和第二抗体可变结构域包含铰链区中的第228位处的氨基酸修饰(例如,(P228E或P228R))和人类IgG4的CH3区(SEQ ID NO:281)中的第409或368位处的氨基酸修饰(例如,R409或L368E(EU编号方案))。

[0142] 可用于本发明的抗体可以涵盖单克隆抗体、多克隆抗体、抗体片段(例如,Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、Fc等)、嵌合抗体、双特异性抗体、异源缀合物抗体、单链(ScFv)、它们的突变体、包含抗体部分(例如,结构域抗体)的融合蛋白、人源化抗体以及包含所需的特异性的抗原识别位点的免疫球蛋白分子的任何其他经修饰的构型(包括抗体的糖基化变体、抗体的氨基酸序列变体和经共价修饰的抗体)。抗体可以是鼠科动物、大鼠、人类或任何其他来源的抗体(包括嵌合或人源化抗体)。

[0143] 在一些实施方案中,如本文所述的CD70单特异性抗体或CD70双特异性抗体(例如,CD70-CD3)是单克隆抗体。例如,CD70单特异性抗体是人类单克隆抗体。在另一个实例中,CD70-CD3双特异性抗体的CD70臂是人类单克隆抗体,并且CD70-CD3双特异性抗体的CD3臂是人源化单克隆抗体。

[0144] 在一些实施方案中,抗体包含经修饰的恒定区,例如但不限于具有增加的激发免疫应答的潜力的恒定区。例如,恒定区可以被修饰为具有增加的与Fcγ受体(例如,FcγRI、FcγRIIA或FcγIII)的亲和力。

[0145] 在一些实施方案中,抗体包含经修饰的恒定区,诸如免疫学惰性(即,具有降低的激发免疫应答的潜力)的恒定区。在一些实施方案中,恒定区如Eur.J.Immunol.,29:2613-2624,1999;PCT申请号PCT/GB99/01441;和/或英国专利申请号98099518所述进行修饰。Fc可以是人类IgG1、人类IgG2、人类IgG3或人类IgG4。Fc可以是含有突变A330P331至S330S331的人类IgG2(IgG2Δa),其中氨基酸残基参照野生型IgG2序列进行编号。Eur.J.Immunol.,29:2613-2624,1999。在一些实施方案中,抗体包含含有以下突变的IgG_4的恒定区(Armour等人,Molecular Immunology 40585-593,2003):E233F234L235至P233V234A235(IgG4Δc),其中编号参照野生型IgG4进行。在又一个实施方案中,Fc是具有缺失G236(IgG4Δb)的人类IgG4E233F234L235至P233V234A235。在另一个实施方案中,Fc是含有铰链稳定突变S228至P228的任何人类IgG4 Fc(IgG4、IgG4Δb或IgG4Δc)(Aalberse等人,Immunology 105,9-19,2002)。在另一个实施方案中,Fc可以是非糖基化的Fc。

[0146] 在一些实施方案中,通过突变寡糖附接残基(诸如Asn297)和/或侧接恒定区中的作为糖基化识别序列的一部分的残基来对恒定区进行非糖基化。在一些实施方案中,恒定区通过针对N-连接糖基化的酶促来进行非糖基化。恒定区可以通过针对N-连接糖基化的酶促或通过在糖基化缺陷的宿主细胞中表达来进行非糖基化。

[0147] 在一些实施方案中,恒定区具有移除或减少Fcγ受体结合的经修饰的恒定区。例如,Fc可以是含有突变D265的人类IgG2,其中氨基酸残基参照野生型IgG2序列(SEQ ID NO:279)进行编号。因此,在一些实施方案中,恒定区具有SEQ ID NO:282所示的序列的经修饰的恒定区:ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS

VVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCRVRCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV AVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。并且编码SEQ ID NO:282所示的序列的核酸如SEQ ID NO:283所示。

[0148] 在一些实施方案中，恒定区具有经修饰的恒定区，所述经修饰的恒定区具有SEQ ID NO:284所示的序列：

[0149] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCEVECPECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。并且编码SEQ ID NO:284所示的序列的核酸如SEQ ID NO:285所示。

[0150] 人类κ恒定区的氨基酸如SEQ ID NO:286所示：GTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC。并且编码SEQ ID NO:286的序列的核酸如SEQ ID NO:287所示。

[0151] 确定抗体与CD70的结合亲和力的一种方法是通过测量二价抗体与单体CD70蛋白的结合亲和力。CD70抗体的亲和力可以通过表面等离子共振(Biacore™3000™表面等离子共振(SPR)系统，Biacore™，INC，Piscataway NJ)来确定，所述表面等离子共振利用预固定化的抗小鼠Fc或抗人类Fc使用HBS-EP运行缓冲液(0.01M HEPES pH 7.4、0.15NaCl、3mM EDTA、0.005％v/v表面活性剂P20)来进行。可以将单体8组氨酸标记的人类CD70胞外结构域(SEQ ID NO:530)稀释至HBS-EP缓冲液中，达到小于0.5μg/mL的浓度，并且使用可变接触时间注射至各单独的芯片通道中，以实现两个抗原密度范围，即针对详细动力学研究的50-200个反应单位(RU)，或针对筛选测定法的800-1,000RU。再生研究显示，溶于25％v/v乙醇的25mM NaOH可有效除去结合的CD70蛋白，同时在超过200次注射中保持芯片上的CD70抗体的活性。通常，将连续稀释(跨越浓度为0.1-10×估算K_D)的纯化的8组氨酸标记的CD70样品(SEQ ID NO:530)以100L/分钟注射1分钟，并且允许解离最多2小时的时间。根据8组氨酸标记的CD70蛋白(SEQ ID NO:530)的序列特异性消光系数，通过在280nm下的吸光度来确定CD70蛋白的浓度。通过使用BIAevaluation程序将数据全局拟合至1:1朗缪尔(Langmuir)结合模型(Karlsson,R.Roos,H.Fagerstam,L.Petersson,B.(1994).Methods Enzymology 6.99-110)来同时获得动力学缔合速率(k_{on}或k_a)和解离速率(k_{off}或k_d)。平衡解离常数(K_D)值的计算公式为k_{off}/k_{on}。该方案适用于确定抗体与任何单体CD70(包括人类CD70、另一种哺乳动物的CD70(诸如小鼠CD70、大鼠CD70或灵长类动物CD70)以及不同形式的CD70(例如，糖基化的CD70))的结合亲和力。抗体的结合亲和力通常在25℃下测量，但是也可以在37℃下测量。

[0152] 如本文所述的抗体可以通过本领域已知的任何方法来制备。对于杂交瘤细胞系的产生，宿主动物的免疫的途径和排程通常与已建立的和常规的抗体刺激和产生技术相一致，如本文进一步描述。用于产生人类和小鼠抗体的一般技术是本领域已知的和/或本文所述的。

[0153] 预期可以操纵任何哺乳动物受试者(包括人类或由此产生抗体的细胞),以作为哺乳动物(包括人类和杂交瘤细胞系)产生的基础。通常,用一定量的免疫原(包括如本文所述的免疫原)对宿主动物进行腹膜内、肌肉内、口服、皮下、足底内和/或皮内接种。

[0154] 杂交瘤可以使用Kohler,B.和Milstein,C.,Nature 256:495-497,1975的一般体细胞杂交技术或Buck,D.W.等人,In Vitro,18:377-381,1982修订的技术从淋巴细胞和永生化的骨髓瘤细胞来制备。可用的骨髓瘤细胞系(包括但不限于X63-Ag8.653和来自Salk Institute,Cell Distribution Center,San Diego,Calif.,USA的那些细胞系)可以用于杂交。通常,该技术涉及使用融合剂(诸如聚乙二醇)或通过本领域的技术人员熟知的电学手段进行的骨髓瘤细胞和淋巴细胞融合。在融合后,细胞从融合培养基中分离出来,并且在选择性生长培养基(诸如次黄嘌呤-氨基蝶呤-胸苷(HAT)培养基)中生长,以除去未杂交的亲本细胞。本文所述的补充或未补充血清的任何培养基均可以用于培养分泌单克隆抗体的杂交瘤。作为细胞融合技术的另一个替代方案,可以将EBV永生化的B细胞用于产生主题发明的单克隆抗体。如果需要的话,对杂交瘤进行扩增和亚克隆,并且通过常规免疫测定程序(例如,放射免疫测定法、酶免疫测定法或荧光免疫测定法)来测定上清液的抗免疫原活性。

[0155] 可以用作抗体来源的杂交瘤涵盖产生对CD70或它们的部分具有特异性的单克隆抗体的亲本杂交瘤的所有衍生物、子代细胞。

[0156] 产生此类抗体的杂交瘤可以使用已知的程序在体外或体内生长。如果需要的话,可以通过常规免疫球蛋白纯化程序(诸如硫酸铵沉淀、凝胶电泳、透析、色谱和超滤)从培养基或体液分离单克隆抗体。如果存在的话,可以例如通过在吸附剂(由附着于固相的免疫原制成)上运行制备物,并且从免疫原上洗脱或释放所期望的抗体来除去不期望的活性。用表达人类CD70、人类CD70蛋白或含有缀合至在待免疫的物种中具有免疫原性的蛋白质(例如,透孔螺血蓝蛋白、血清白蛋白、牛甲状腺球蛋白或者使用双功能或衍生化试剂的大豆胰蛋白酶抑制剂,所述双功能或衍生化试剂例如马来酰亚胺基苯甲酰基磺基琥珀酰亚胺酯(通过半胱氨酸残基缀合)、N-羟基琥珀酰亚胺(通过赖氨酸残基缀合)、戊二醛、琥珀酸酐、$SOCl_2$或$R^1N=C=NR$,其中R和R^1是不同的烷基基团)的靶氨基酸序列的片段来免疫宿主动物可以产生抗体群(例如,单克隆抗体)。

[0157] 如果需要的话,可以对所关注的抗体(单克隆或多克隆)进行测序,然后可以将多核苷酸序列克隆至载体中进行表达或增殖。可以将编码所关注的抗体的序列维持在宿主细胞中的载体中,然后可以对所述宿主细胞进行扩增和冷冻以供将来使用。细胞培养物中的重组单克隆抗体的产生可以通过使用本领域已知的手段从B细胞克隆抗体基因来进行。参见例如,Tiller等人,J.Immunol.Methods 329,112,2008;美国专利号7,314,622。

[0158] 在一个替代方案中,多核苷酸序列可以用于遗传操纵,以“人源化”抗体或改善抗体的亲和力或其他特征。例如,如果抗体用于人类的临床试验和治疗,则恒定区可以被工程化改造为更接近地类似人类恒定区,以避免免疫应答。可以期望遗传操纵抗体序列以获得更大的对CD70的亲和力和更大的抑制CD70的功效。

[0159] 人源化单克隆抗体有四个一般步骤。它们是:(1)确定起始抗体轻链和重链可变结构域的核苷酸和预测氨基酸序列,(2)设计人源化的抗体,即,决定在人源化过程中使用哪个抗体框架区,(3)实际人源化方法/技术,以及(4)人源化的抗体的转染和表达。参见例如,美国专利号4,816,567、5,807,715、5,866,692、6,331,415、5,530,101、5,693,761、5,693,

762、5,585,089和6,180,370。

[0160] 许多“人源化”抗体分子已有所描述，所述“人源化”抗体分子包含来源于非人类免疫球蛋白的抗原结合位点，包括具有啮齿动物或经修饰的啮齿动物V区以及它们的融合至人类恒定区的相关CDR的嵌合抗体。参见例如，Winter等人Nature 349:293-299,1991，Lobuglio等人Proc.Nat.Acad.Sci.USA 86:4220-4224,1989,Shaw等人J Immunol.138:4534-4538,1987，和Brown等人Cancer Res.47:3577-3583,1987。其他参考文献描述了在与适当的人类抗体恒定区融合之前接枝到人类支持框架区(FR)的啮齿动物CDR。参见例如，Riechmann等人Nature 332:323-327,1988,Verhoeyen等人Science 239:1534-1536,1988，和Jones等人Nature321:522-525,1986。另一个参考文献描述了由重组工程化的啮齿动物框架区支持的啮齿动物CDR。参见例如，欧洲专利公开号0519596。这些“人源化”分子被设计为使对啮齿动物抗人类抗体分子的不期望的免疫反应最小化，这限制了这些部分在人类受体中的治疗应用的持续时间和有效性。例如，可以对抗体恒定区进行工程化改造，以使其具有免疫惰性(例如，不触发补体裂解)。参见例如PCT公开号PCT/GB99/01441;英国专利申请号9809951.8。可以另外利用的其他人源化抗体方法在Daugherty等人，Nucl.Acids Res.19:2471-2476,1991，和美国专利号6,180,377、6,054,297、5,997,867、5,866,692、6,210,671和6,350,861;以及PCT公开号WO 01/27160中有所公开。

[0161] 上文讨论的涉及人源化抗体的一般原理也适用于定制化抗体，所述定制化抗体可用于例如狗、猫、灵长类动物、马和牛。此外，可以组合本文所述的人源化抗体的一个或多个方面，例如CDR接枝、构架突变和CDR突变。

[0162] 在一种变异体中，可以通过使用已被工程化改造为表达特异性人类免疫球蛋白的商购获得的小鼠来获得完全人类抗体。被设计为产生更期望的(例如，完全人类抗体)或更稳健的免疫应答的转基因动物也可以用于产生人源化或人类抗体。这种技术的实例是来自Abgenix,Inc.(Fremont,CA)的Xenomouse™和来自Medarex,Inc.(Princeton,NJ)的HuMAb-Mouse®和TC Mouse™。

[0163] 在一个替代方案中，抗体可以重组制备并且使用本领域已知的任何方法来表达。在另一个替代方案中，抗体可以通过噬菌体展示技术来重组制备。参见例如，美国专利号5,565,332、5,580,717、5,733,743和6,265,150;以及Winter等人，Annu.Rev.Immunol.12:433-455,1994。或者，噬菌体展示技术(McCafferty等人，Nature 348:552-553,1990)可用于在体外从来自未免疫的供体的免疫球蛋白可变(V)结构域基因库产生人类抗体和抗体片段。根据该技术，将抗体V结构域基因框内克隆至丝状噬菌体的主要或次要外壳蛋白基因(诸如M13或fd)，并且作为功能性抗体片段展示在噬菌体颗粒的表面上。因为丝状颗粒含有噬菌体基因组的单链DNA拷贝，所以基于抗体的功能性质的选择的结果也是编码表现出这些性质的抗体的基因的选择。因此，噬菌体模拟了B细胞的一些性质。噬菌体展示可以以多种形式进行;综述参见例如，Johnson,Kevin S.和Chiswell,David J.,Current Opinion in Structural Biology 3:564-571,1993。若干V基因区段来源可用于噬菌体展示。Clackson等人，Nature 352:624-628,1991从来源于免疫的小鼠的脾脏的V基因的小型随机组合文库分离了多种抗噁唑酮抗体。可以基本上按照以下文献描述的技术来构建来自未免疫的人类供体的V基因库，并且可以分离针对多种抗原(包括自身抗原)的抗体:Mark等人，J.Mol.Biol.222:581-597,1991，或Griffith等人，EMBO J.12:725-734,1993。在自然免疫

应答中，抗体基因以高比率积聚突变(体细胞超突变)。一些引入的变化将赋予更高的亲和力，并且展示出高亲和力的表面免疫球蛋白的B细胞优先地在后续抗原挑战期间复制和分化。这种自然过程可以通过采用称为“链改组”的技术来模拟。(Marks等人，Bio/Technol.10:779-783,1992)。在这种方法中，通过用从未免疫的供体获得的V结构域基因的天然存在的变体(库)按顺序替换重链和轻链V区基因，可以改善通过噬菌体展示获得的人类“一抗”的亲和力。该技术允许产生亲和力在pM-nM范围内的抗体和抗体片段。用于制备非常大的噬菌体抗体库(也称为“一切根源文库”)的策略已由Waterhouse等人，Nucl.Acids Res.21:2265-2266,1993进行了描述。基因改组也可以用于从啮齿动物抗体衍生人类抗体，其中人类抗体具有与起始啮齿动物抗体相似的亲和力和特异性。根据该方法(也称为“表位印记”)，用人类V结构域基因库替换通过噬菌体展示技术获得的啮齿动物抗体的重链或轻链V结构域基因，以产生啮齿动物-人类嵌合体。在抗原上进行的选择的结果是分离能够恢复功能性抗原结合位点的人类可变区，即，表位决定(印记)配偶体的选择。当重复该过程以替换其余的啮齿动物V结构域时，获得人类抗体(参见PCT公开号WO 93/06213)。与通过CDR接枝进行的啮齿动物抗体的传统人源化不同，该技术提供了完全人类抗体，所述完全人类抗体没有啮齿动物来源的框架或CDR残基。

[0164] 抗体可以通过以下步骤来重组制备：首先从宿主动物分离抗体和抗体产生细胞，获得基因序列，以及使用所述基因序列在宿主细胞(例如，CHO细胞)中重组表达抗体。可以采用的另一种方法是在植物(例如，烟草)或转基因乳中表达抗体序列。在植物或乳中重组表达抗体的方法已有所公开。参见例如，Peeters等人Vaccine 19:2756,2001;Lonberg,N.和D.Huszar Int.Rev.Immunol 13:65,1995;以及Pollock等人，J Immunol Methods 231:147,1999。用于制备抗体的衍生物的方法(例如，人源化、单链等)是本领域已知的。

[0165] 免疫测定法和流式细胞术分选技术(诸如荧光活化细胞分选(FACS))也可以用于分离对CD70或所关注的肿瘤抗原具有特异性的抗体。

[0166] 如本文所述的抗体可以结合至多种不同的载剂。载剂可以是活性的和/或惰性的。熟知的载剂的实例包括聚丙烯、聚苯乙烯、聚乙烯、葡聚糖、尼龙、淀粉酶、玻璃、天然和改性纤维素、聚丙烯酰胺、琼脂糖和磁铁矿。出于本发明的目的，载剂的性质可以是可溶性的或不溶性的。本领域的技术人员将会知道用于结合抗体的其他合适的载剂，或者将能够使用常规实验来确定此类抗体。在一些实施方案中，载剂包含靶向心肌的部分。

[0167] 编码单克隆抗体的DNA易于使用常规程序(例如，通过使用能够特异性结合至编码单克隆抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)分离和测序。杂交瘤细胞作为这种DNA的优选来源。一旦分离DNA，即可将其放置于表达载体(诸如PCT公开号WO 87/04462公开的表达载体)中，然后将该表达载体转染进不另外产生免疫球蛋白的宿主细胞(诸如大肠杆菌(E.coli)细胞、猿猴COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或骨髓瘤细胞)，以在重组宿主细胞中进行单克隆抗体的合成。参见例如，PCT公开号WO87/04462。DNA也可以例如通过用人类重链和轻链恒定域的编码序列置换同源鼠科动物序列，Morrison等人，Proc.Nat.Acad.Sci.81:6851,1984，或通过将非免疫球蛋白多肽的编码序列的全部或一部分共价连接至免疫球蛋白编码序列来修饰。通过这种方式，制备了具有本文的单克隆抗体的结合特异性的“嵌合”或“杂合”抗体。

[0168] 可以使用本领域已知的方法来鉴定或表征如本文所述的CD70抗体，据此检测和/

或测量CD70表达水平的降低。在一些实施方案中，通过将候选试剂与CD70一起温育并且监测CD70的结合和/或表达水平的伴随降低来鉴定CD70抗体。可以用一种或多种纯化的CD70多肽或者用天然表达或转染以表达一种或多种CD70多肽的细胞来进行结合测定法。在一个实施方案中，结合测定法是竞争性结合测定法，其中候选抗体与已知的CD70抗体竞争CD70结合的能力得以评估。所述测定法可以以各种形式进行，包括ELISA形式。

[0169] 在初步鉴定后，候选CD70抗体的活性可以通过已知用于测试目标生物学活性的生物测定法进一步证实和完善。或者，生物测定法可以用于直接筛选候选物。实施例中详细描述了一些鉴定和表征抗体的方法。

[0170] CD70抗体可以使用本领域熟知的方法来表征。例如，一种方法是鉴定它结合的表位或“表位作图”。很多用于绘制和表征表位在蛋白质上的位置的方法是本领域已知的，这些方法包括抗体-抗原复合物的晶体结构的解析、竞争测定法、基因片段表达测定法和基于合成肽的测定法，如例如Harlow和Lane,Using Antibodies,a Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,New York,1999的第11章所述。在另一个实例中，表位作图可以用于确定抗体结合的序列。表位作图可以从各种来源商购获得，例如Pepscan Systems(Edelhertweg 15,8219 PH Lelystad,The Netherlands)。表位可以是线性表位(即，包含在单个氨基酸序列段中)，或可以不一定包含在单个序列段中的氨基酸的三维相互作用形成的构象表位。可以分离或合成(例如，重组)不同长度(例如，长度为至少4-6个氨基酸)的肽，并且将所述肽用于与CD70或其他肿瘤抗原抗体的结合测定法。在另一个实例中，可以通过使用来源于CD70序列的重叠肽以及确定CD70抗体的结合，从而在系统筛选中确定CD70抗体结合的表位。根据基因片段表达测定法，编码CD70的开放阅读框被随机地或通过特定的遗传构建来片段化，并且确定CD70的表达片段与待测试的抗体的反应性。基因片段可以例如通过PCR产生，然后在存在放射性氨基酸的情况下体外转录和翻译为蛋白质。然后通过免疫沉淀和凝胶电泳来确定抗体与放射性标记的CD70的结合。某些表位也可以通过使用在噬菌体颗粒的表面上展示的大型随机肽序列文库(噬菌体文库)来鉴定。或者，可以在简单结合测定法中测试重叠肽片段的限定文库与测试抗体的结合。在另一个实例中，可以进行抗原结合结构域的诱变、结构域交换实验和丙氨酸扫描诱变，以鉴定表位结合所需的、充分的和/或必要的残基。例如，可以使用突变型CD70来进行结构域交换实验，其中已经用来自另一个物种(例如，小鼠)的CD70或紧密相关但是抗原性不同的蛋白的序列来替换(交换)CD70蛋白的各种片段。通过评估抗体与突变型CD70的结合，可以评估特定的CD70片段对抗体结合的重要性。就CD70特异性抗体(即不结合CD70wt(野生型)或任何其他蛋白质的抗体)而言，可以从CD70与CD70wt的序列比对推断表位。

[0171] 可用于表征CD70抗体的又一种方法是使用已知结合至相同的抗原的其他抗体(即，CD70上的各种片段)的竞争测定法来确定CD70抗体是否结合至与其他抗体相同的表位。竞争测定法是本领域的技术人员熟知的。

[0172] 表达载体可以用于指导CD70抗体的表达。本领域的技术人员熟悉获得外源性蛋白的体内表达的表达载体的施用。参见例如，美国专利号6,436,908、6,413,942和6,376,471。表达载体的施用包括局部或全身施用，包括注射、口服施用、粒子枪或导管插入施用以及局部施用。在另一个实施方案中，将表达载体直接施用于交感神经干或神经节，或者施用于冠状动脉、心房、心室或心包。

[0173] 还可以使用含有表达载体或亚基因组多核苷酸的治疗组合物的靶向递送。受体介导的DNA递送技术在例如Findeis等人,Trends Biotechnol.,1993,11:202;Chiou等人,Gene Therapeutics:Methods And Applications Of Direct Gene Transfer,J.A.Wolff编,1994;Wu等人,J.Biol.Chem.,263:621,1988;Wu等人,J.Biol.Chem.,269:542,1994;Zenke等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,87:3655,1990;和Wu等人,J.Biol.Chem.,266:338,1991中有所描述。在基因治疗方案中,含有多核苷酸的治疗组合物以约100ng至约200mg DNA的范围局部施用。在基因治疗方案中还可以使用约500ng至约50mg、约1g至约2mg、约5g至约500g和约20g至约100g DNA的浓度范围。可以使用基因递送媒介物来递送治疗性多核苷酸和多肽。基因递送媒介物可以是病毒或非病毒来源的(通常参见,Jolly,Cancer Gene Therapy,1:51,1994;Kimura,Human Gene Therapy,5:845,1994;Connelly,Human Gene Therapy,1995,1:185;和Kaplitt,Nature Genetics,6:148,1994)。可以使用内源性哺乳动物或异源性启动子来诱导此类编码序列的表达。编码序列的表达可以是组成型的或调控的。

[0174] 用于递送所期望的多核苷酸和在所期望的细胞中表达基于病毒的载体是本领域熟知的。示例性的基于病毒的媒介物包括但不限于重组逆转录病毒(参见例如,PCT公开号WO 90/07936;WO 94/03622;WO 93/25698;WO 93/25234;WO 93/11230;WO 93/10218;WO 91/02805;美国专利号5,219,740和4,777,127;英国专利号2,200,651;和欧洲专利号0345242)、基于α病毒的载体(例如,辛德比斯(Sindbis)病毒载体、塞米利奇(Semliki)森林病毒(ATCC VR-67;ATCC VR-1247)、罗斯河病毒(ATCC VR-373;ATCC VR-1246)和委内瑞拉马脑炎病毒(ATCC VR-923;ATCC VR-1250;ATCC VR 1249;ATCC VR-532))和腺相关病毒(AAV)载体(参见例如,PCT公开号WO 94/12649、WO 93/03769;WO 93/19191;WO 94/28938;WO 95/11984和WO 95/00655)。还可以采用连接至已杀死的腺病毒的DNA的施用,如Curiel,Hum.Gene Ther.,1992,3:147所述。

[0175] 还可以采用非病毒递送媒介物和方法,包括但不限于与单独的已杀死的腺病毒连接或不连接的聚阳离子缩合DNA(参见例如,Curiel,Hum.Gene Ther.,3:147,1992);配体连接的DNA(参见例如,Wu,J.Biol.Chem.,264:16985,1989);真核细胞递送媒介物细胞(参见例如,美国专利号5,814,482、PCT公开号WO 95/07994、WO 96/17072、WO 95/30763和WO 97/42338)以及与细胞膜的核酸电中和或融合。还可以采用裸DNA。示例性裸DNA引入方法在PCT公开号WO 90/11092和美国专利号5,580,859有所描述。可以用作基因递送媒介物的脂质体在美国专利号5,422,120;PCT公开号WO 95/13796、WO 94/23697、WO 91/14445和EP 0524968中有所描述。另外的方法在Philip,Mol.Cell Biol.,14:2411,1994和Woffendin,Proc.Natl.Acad.Sci.,91:1581,1994中有所描述。

[0176] 在一些实施方案中,本发明涵盖组合物,包括药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的或通过方法制备的并且具有本文所述的特征的抗体。如本文所用,组合物包含一种或多种结合至CD70的抗体,和/或一种或多种包含编码一种或多种这些抗体的序列的多核苷酸。这些组合物可以另外包含合适的赋形剂,诸如药学上可接受的赋形剂,包括缓冲剂,所述赋形剂是本领域熟知的。

[0177] 本发明还提供了制备这些抗体中的任一者的方法。本发明的抗体可以通过本领域已知的程序来制备。可以通过抗体的蛋白水解或其他降解、通过如上文所述的重组方法

(即,单一或融合多肽)或通过化学合成来产生多肽。抗体的多肽,尤其是最多约50个氨基酸的较短的多肽,可以通过化学合成来方便地制备。化学合成的方法是本领域已知的并且可商购获得。例如,抗体可以通过采用固相方法的自动化多肽合成仪来产生。另外参见,美国专利号5,807,715、4,816,567和6,331,415。

[0178] 在另一个替代方案中,抗体可以使用本领域熟知的程序重组制备。在一个实施方案中,多核苷酸包含编码抗体的重链和/或轻链可变区的序列31H1、63B2、40E3、42C3、45F11、64F9、72C2、2F10、4F11、10H10、17G6、65E11、P02B10、P07D03、P08A02、P08E02、P08F08、P08G02、P12B09、P12F02、P12G07、P13F04、P15D02或P16C05。可以将编码所关注的抗体的序列维持在宿主细胞中的载体中,然后可以对所述宿主细胞进行扩增和冷冻以供将来使用。载体(包括表达载体)和宿主细胞在本文中有进一步描述。

[0179] 包含两个共价连接的抗体的异源缀合物抗体也在本发明的范围内。此类抗体已用于使免疫系统细胞靶向不期望的细胞(美国专利号4,676,980),以及用于HIV感染的治疗(PCT公开号WO 91/00360和WO 92/200373、EP 03089)。异源缀合物抗体可以使用任何方便的交联方法来制备。合适的交联剂和技术是本领域熟知的,并且在美国专利号4,676,980中有所描述。

[0180] 嵌合或杂合抗体还可以使用合成蛋白质化学的已知方法(包括涉及交联剂的那些方法)体外制备。例如,免疫毒素可以使用二硫键交换反应或通过形成硫醚键来构建。用于此目的的合适试剂的实例包括亚氨基硫醇盐和4-巯基丁酰亚氨酸甲酯。

[0181] 在重组人源化抗体中,Fc部分可以被修饰为避免与Fcγ受体以及补体和免疫系统的相互作用。用于制备此类抗体的技术在WO 99/58572中有所描述。例如,如果抗体用于人类的临床试验和治疗,则恒定区可以被工程化改造为更类似人类恒定区,以避免免疫应答。参见例如,美国专利号5,997,867和5,866,692。

[0182] 本发明涵盖对本发明的抗体和多肽的修饰,包括表5所示的变体,包括不显著影响性质的功能等同的抗体以及具有增加或减少的活性和/或亲和力的变体。例如,氨基酸序列可以被突变以获得对CD70具有所期望的结合亲和力的抗体。多肽的修饰是本领域中的常规实践,无需本文详细描述。经修饰的多肽的实例包括具有氨基酸残基的保守置换、一种或多种氨基酸缺失或添加(不显著有害地改变功能活性、或使多肽对其配体的亲和力成熟(增强))或者使用化学类似物的多肽。

[0183] 氨基酸序列插入包括长度在一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽的范围内的氨基和/或羧基末端融合体,以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N-末端甲硫氨酰基残基的抗体或融合至表位标签的抗体抗体分子的其他插入变体包括抗体的N-末端或C-末端与酶或多肽的融合,这增加了抗体在血液循环中的半衰期。

[0184] 置换变体移除了抗体分子中的至少一个氨基酸残基,并且在该位置插入了不同的残基。置换诱变的最受关注的位点包括高变区,但是还设想了FR改变。保守置换显示于表5的“保守置换”标题下。如果此类置换导致生物学活性的变化,则可以引入更实质性的变化,在表5中命名为“示例性置换”,或者如下文参考氨基酸类别进一步描述,并且筛选产物。在一些实施方案中,与参考亲本抗体相比,本文提供的抗体的置换变体在VH或VL区中具有不超过15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个保守置换。在一些实施方案中,置换不在

VH或VL区的CDR内。

[0185] 表5:氨基酸置换

[0186]

原始残基(天然存在的氨基酸)	保守置换	示例性置换
Ala (A)	Val	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln	Gln; His; Asp、Lys; Arg
Asp (D)	Glu	Glu; Asn
Cys (C)	Ser	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn	Asn; Glu
Glu (E)	Asp	Asp; Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn; Gln; Lys; Arg

[0187]

原始残基(天然存在的氨基酸)	保守置换	示例性置换
Ile (I)	Leu	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸
Leu (L)	Ile	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Tyr	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Leu	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸

[0188] 抗体生物学特性的实质性修饰通过选择在维持以下性质的作用显著不同的置换来实现:(a)置换区域中的多肽主链的结构(例如,折叠或螺旋构象),(b)分子在靶位点处的电荷或疏水性,或(c)侧链体积。根据常见侧链性质将天然存在的氨基酸残基分为几组:

[0189] (1)非极性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0190] (2)极性不带电:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0191] (3)酸性(带负电):Asp、Glu;

[0192] (4)碱性(带正电):Lys、Arg;

[0193] (5)影响链取向的残基:Gly、Pro;以及

[0194] (6)芳族:Trp、Tyr、Phe、His。

[0195] 非保守置换通过将这些类别之一的成员替换为另一个类别来进行。

[0196] 还可以一般地用丝氨酸置换不涉及维持抗体的适当构象的任何半胱氨酸残基,以改善分子的氧化稳定性并且防止异常交联。相反,可以将一个或多个半胱氨酸键添加至抗体,以改善抗体的稳定性(尤其是在抗体是抗体片段(诸如Fv片段)的情况下)。

[0197] 氨基酸修饰的范围可以从改变或修饰一个或多个氨基酸至完成区域(诸如可变区)的重新设计。可变区中的变化可以改变结合亲和力和/或特异性。在一些实施方案中,在CDR结构域内进行不超过一个至五个保守氨基酸置换。在其他实施方案中,在CDR结构域内进行不超过一个至三个保守氨基酸置换。在另外其他实施方案中,CDR结构域是CDR H3和/或CDR L3。

[0198] 修饰还包括糖基化和非糖基化的多肽,以及具有其他翻译后修饰的多肽,例如,用不同的糖进行的糖基化、乙酰化和磷酸化。抗体在它们的恒定区的保守位置被糖基化(Jefferis和Lund,Chem.Immunol.65:111-128,1997;Wright和Morrison,TibTECH 15:26-32,1997)。免疫球蛋白的寡糖侧链会影响蛋白质的功能(Boyd等人,Mol.Immunol.32:1311-1318,1996;Wittwe和Howard,Biochem.29:4175-4180,1990)和糖蛋白的部分之间的分子内相互作用,这可以影响构象并且提供糖蛋白的三维表面(Jefferis和Lund,出处同上;Wyss和Wagner,Current Opin.Biotech.7:409-416,1996)。寡糖还可以用于根据特定的识别结构使给定的糖蛋白靶向某些分子。抗体的糖基化会影响抗体依赖性细胞毒性(ADCC)也有所报道。具体而言,据报道,具有β(1,4)-N-乙酰葡萄糖胺基转移酶III(GnTIII)(催化二等分GlcNAc的形成的糖基转移酶)的四环素调控表达的CHO细胞具有改善的ADCC活性(Umana等人,Mature Biotech.17:176-180,1999)。

[0199] 抗体的糖基化通常是N-连接的或O-连接的。N-连接是指碳水化合物部分至天冬酰胺残基的侧链的附接。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸、天冬酰胺-X-苏氨酸和天冬酰胺-X-半胱氨酸是用于将碳水化合物部分酶促附接至天冬酰胺侧链的识别序列,其中X为除脯氨酸之外的任何氨基酸。因此,这些三肽序列中的任一者存在于多肽中产生了潜在的糖基化位点。O-连接糖基化是指糖(即,N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖中的一者)与羟氨基酸(最常见地丝氨酸或苏氨酸,但是还可以使用5-羟脯氨酸或5-羟赖氨酸)的附接。

[0200] 糖基化位点至抗体的添加通过改变氨基酸序列来方便地实现,以使得所述抗体含有上述三肽序列中的一者或多者(对于N-连接糖基化位点)。还可以通过一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基至原始抗体的序列的添加或者被一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基的置换来进行改变(对于O-连接糖基化位点)。

[0201] 还可以改变抗体的糖基化模式而不改变基础核苷酸序列。糖基化在很大程度上取决于用于表达抗体的宿主细胞。由于作为潜在治疗剂的用于重组糖蛋白(例如抗体)的表达的细胞类型很少是天然细胞,因此可以预期抗体的糖基化模式会有所变化(参见例如,Hse

等人,J.Biol.Chem.272:9062-9070,1997)。

[0202] 除宿主细胞的选择之外,在抗体的重组生产期间影响糖基化的因素还包括生长模式、培养基配制、培养物密度、氧合、pH、纯化方案等等。已经提出了各种方法来改变在特定的宿主生物中实现的糖基化模式,包括引入或过表达某些涉及寡糖产生的酶(美国专利号5,047,335、5,510,261和5,278,299)。糖基化或某些类型的糖基化可以例如使用内切糖苷酶H(Endo H)、N-糖苷酶F、内切糖苷酶F1、内切糖苷酶F2、内切糖苷酶F3从糖蛋白中酶促除去。此外,可以对重组宿主细胞进行基因工程改造,使所述重组宿主细胞在加工某些类型的多糖方面有缺陷。这些和类似的技术是本领域熟知的。

[0203] 其他修饰方法包括使用本领域已知的偶联技术,包括但不限于酶促手段、氧化置换和螯合。修饰可用于例如标记的附接以进行免疫测定法。经修饰的多肽使用本领域已建立的程序来制备,并且可以使用本领域已知的标准测定法对所述多肽进行筛选,其中一些测定法在下文和实施例中有所描述。

[0204] 其他抗体修饰包括如PCT公开号WO 99/58572所述修饰的抗体。除针对靶分子的结合结构域之外,这些抗体还包含具有与人类免疫球蛋白重链的恒定区的全部或一部分基本上同源的氨基酸序列的效应子结构域。这些抗体能够结合靶分子而不触发显著的补体依赖性裂解或靶标的细胞介导的破坏。在一些实施方案中,效应子结构域能够特异性结合FcRn和/或Fc γ RIIb。这些通常基于来源于两个或更多个人类免疫球蛋白重链C_H2结构域的嵌合结构域。以这种方式修饰的抗体尤其适用于慢性抗体疗法,以避免对常规抗体疗法的炎性和其他不良反应。

[0205] 本发明包括亲和力成熟实施方案。例如,亲和力成熟抗体可以通过本领域已知的程序来产生(Marks等人,Bio/Technology,10:779-783,1992;Barbas等人,Proc Nat.Acad.Sci,USA 91:3809-3813,1994;Schier等人,Gene,169:147-155,1995;Yelton等人,J.Immunol.,155:1994-2004,1995;Jackson等人,J.Immunol.,154(7):3310-9,1995,Hawkins等人,J.Mol.Biol.,226:889-896,1992;和PCT公开号WO2004/058184)。

[0206] 以下方法可以用于调整抗体的亲和力和表征CDR。表征抗体的CDR和/或改变(诸如改善)多肽(诸如抗体)的结合亲和力的一种方法称为“文库扫描诱变”。一般而言,文库扫描诱变的工作原理如下。使用本领域公认的方法用两个或更多个(诸如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)氨基酸替换CDR中的一个或多个氨基酸位置。这产生了小克隆文库(在一些实施方案中,每个所分析的氨基酸位置一个克隆),每个文库具有两个或更多个成员的复杂性(如果两个或更多个氨基酸在每个位置置换)。一般而言,文库还包括包含天然(未置换的)氨基酸的克隆。从来自每个文库的少量克隆(例如,约20-80个克隆(取决于文库的复杂性))筛选与靶多肽(或其他结合靶标)的结合亲和力,并且鉴定具有增加的、相同的、减少的或不结合的候选物。确定结合亲和力的方法是本领域熟知的。可以使用Biacore™表面等离子共振分析来确定结合亲和力,该分析可检测约2倍或更大的结合亲和力差异。当起始抗体已经以相对较高的亲和力(例如约10nM或更低的K_D)结合时,Biacore™特别有用。在本文中,实施例描述了使用Biacore™表面等离子共振进行的筛选。

[0207] 可以使用Kinexa生物传感器、闪烁临近测定法、ELISA、ORIGEN免疫测定法(IGEN)、荧光淬灭、荧光转移和/或酵母展示来确定结合亲和力。结合亲和力也可以使用合适的生物测定法来筛选。

[0208] 在一些实施方案中，使用本领域公认的诱变方法(本文描述了其中的一些)用全部20个天然氨基酸来替换(在一些实施方案中，一次一个)CDR中的每个氨基酸位置。这产生了小克隆文库(在一些实施方案中，每个所分析的氨基酸位置一个克隆)，每个文库具有20个成员的复杂性(如果全部20个氨基酸在每个位置置换)。

[0209] 在一些实施方案中，待筛选的文库在两个或更多个位置中包含置换，所述置换可以在相同的CDR中或者在两个或更多个CDR中。因此，文库可以在一个CDR中的两个或更多个位置中包含置换。文库可以包含两个或更多个CDR中的两个或更多个位置中的置换。文库可以在3、4、5或更多个位置中包含置换，所述位置存在于两个、三个、四个、五个或六个CDR中。置换可以使用低冗余度密码子来制备。参见例如，Balint等人，Gene 137(1):109-18,1993的表2。

[0210] CDR可以是CDRH3和/或CDRL3。CDR可以是CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2和/或CDRH3中的一者或多者。CDR可以是Kabat CDR、Chothia CDR或延伸CDR。

[0211] 可以对具有改善的结合的候选物进行测序，从而鉴定产生改善的亲和力的CDR置换突变体(也称为“改善的”置换)。还可以对结合的候选物进行测序，从而鉴定保持结合的CDR置换。

[0212] 可以进行多轮筛选。例如，具有改善的结合的候选物(每个候选物在一个或多个CDR的一个或多个位置处包含一个氨基酸置换)也可用于第二文库的设计，所述文库在每个改善的CDR位置处含有至少原始和置换的氨基酸(即，置换突变体显示出改善的结合的CDR中的氨基酸位置)。该文库的制备和筛选或选择将在下文进一步讨论。

[0213] 文库扫描诱变还提供了一种表征CDR的手段，以至于具有改善的结合、相同的结合、减少的结合或不结合的克隆频率还提供了涉及每个氨基酸位置对于抗体-抗原复合物的稳定性的重要性的信息。例如，如果CDR的位置在变为全部20个氨基酸时保留结合，则该位置被鉴定为不太可能是抗原结合所需的位置。相反，如果CDR的位置仅在一小部分置换中保持结合，则该位置被鉴定为对CDR功能重要的位置。因此，文库扫描诱变方法产生了关于可以改变为很多不同的氨基酸(包括全部20个氨基酸)的CDR中的位置，以及不能改变或只能改变为几个氨基酸的CDR中的位置的信息。

[0214] 具有改善的亲和力的候选物可以在第二文库中组合，该文库包括改善的氨基酸、该位置处的原始氨基酸，并且根据所期望的或允许的文库的复杂性，可以另外包括使用所期望的筛选或选择方法进行的该位置处的另外的置换。此外，如果需要的话，邻近的氨基酸位置可以随机分组为至少两个或更多个氨基酸。邻近的氨基酸的随机分组可以允许在突变型CDR中产生另外的构象柔性，继而可以允许或有利于大量改善突变的引入。文库还可以包含在第一轮筛选中未显示出改善的亲和力的位置处的置换。

[0215] 使用本领域已知的任何方法从第二文库中筛选或选择具有改善的和/或改变的结合亲和力的文库成员，所述方法包括使用Biacore™表面等离子共振分析进行的筛选，以及使用本领域已知的任何选择方法进行的选择，包括噬菌体展示、酵母展示和核糖体展示。

[0216] 本发明还涵盖包含来自本发明的抗体的一个或多个片段或区域的融合蛋白。在一个实施方案中，提供了一种融合多肽，其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45或47所示的可变轻链区的至少10个连续氨基酸，和/或SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、

46或48所示的可变重链区的至少10个氨基酸。在其他实施方案中，提供了一种融合多肽，其包含可变轻链区的至少约10个、至少约15个、至少约20个、至少约25个或至少约30个连续氨基酸和/或可变重链区的至少约10个、至少约15个、至少约20个、至少约25个或至少约30个连续氨基酸。在另一个实施方案中，融合多肽包含一个或多个CDR。在另外其他实施方案中，融合多肽包含CDR H3(VH CDR3)和/或CDR L3(VL CDR3)。出于本发明的目的，融合蛋白含有一种或多种抗体和它在天然分子中未附接的另一个氨基酸序列(例如，来自另一个区域的异源序列或同源序列)。示例性异源序列包括但不限于“标签”，诸如FLAG标签或6His标签(SEQ ID NO:531)。标签是本领域熟知的。

[0217] 融合多肽可以通过本领域已知的方法来产生，例如合成或重组产生。通常，本发明的融合蛋白通过使用本文所述的重组方法制备表达编码它们的多核苷酸来制备，但是它们还可以通过本领域已知的其他手段(包括例如化学合成)来制备。

[0218] 本发明还提供了组合物，其包含缀合(例如连接)至有利于与固体支持物(诸如生物素或亲和素)偶联的试剂的抗体。为简洁起见，在理解这些方法适用于本文所述的CD70抗体实施方案中的任一者的前提下，将整体参考抗体。缀合通常是指如本文所述的连接这些组分。可以以多种方式来实现所述连接(通常是至少在施用方面将这些组分紧密固定在一起)。例如，当试剂和抗体各自具有能够彼此反应的取代基时，可以进行试剂和抗体之间直接反应。例如，它们中的一者上的亲核基团(诸如氨基或巯基基团)能够与它们中的另一者上的含羰基基团(诸如酸酐或酰基卤)，或者与含有良好离去基团(例如，卤化物)的烷基基团反应。

[0219] 本发明还提供了编码本发明的抗体的分离的多核苷酸，以及包含所述多核苷酸的载体和宿主细胞。

[0220] 因此，本发明提供了多核苷酸(或组合物，包括药物组合物)，其包含编码以下中的任一者的多核苷酸：31H1、63B2、40E3、42C3、45F11、64F9、72C2、2F10、4F11、10H10、17G6、65E11、P02B10、P07D03、P08A02、P08E02、P08F08、P08G02、P12B09、P12F02、P12G07、P13F04、P15D02或P16C05，或者具有结合CD70的能力的它们的任何片段或部分。

[0221] 在另一个方面，本发明提供了编码本文所述的抗体(包括抗体片段)和多肽中的任一者(诸如具有削弱的效应子功能的抗体和多肽)的多核苷酸。可以通过本领域已知的程序来制备和表达多核苷酸。

[0222] 在另一个方面，本发明提供了组合物(诸如药物组合物)，其包含本发明的多核苷酸中的任一者。在一些实施方案中，组合物包含表达载体，所述表达载体包含编码本文所述的抗体中的任一者的多核苷酸。

[0223] 表达载体和多核苷酸组合物的施用在本文中有进一步描述。

[0224] 在另一个方面，本发明提供了一种制备本文所述的多核苷酸中的任一者的方法。

[0225] 与任何此类序列互补的多核苷酸也涵盖在本发明中。多核苷酸可以是单链的(编码或反义)或双链的，并且可以是DNA(基因组、cDNA或合成)或RNA分子。RNA分子包括含有内含子并且以一对一方式对应于DNA分子的HnRNA分子，以及不含有内含子的mRNA分子。另外的编码或非编码序列可以但不必存在于本发明的多核苷酸内，并且多核苷酸可以但不必连接至其他分子和/或支持物材料。

[0226] 多核苷酸可以包含天然序列(即，编码抗体或其一部分的内源性序列)或可以包含

这种序列的变体。多核苷酸变体含有一个或多个置换、添加、缺失和/或插入，以使得相对于天然免疫反应性分子而言，所编码的多肽的免疫反应性不减少。通常可以如本文所述评估对所编码的多肽的免疫反应性的影响。变体优选地表现出与编码天然抗体或其一部分的多核苷酸序列的至少约70％的同一性、更优选地至少约80％的同一性、又更优选地至少约90％的同一性、以及最优选地至少约95％的同一性。

[0227] 如果两个核苷酸或氨基酸序列中的核苷酸或氨基酸的序列在如下文所述进行最大对应比对时相同，则这两个序列被认为是“相同的”。两个序列之间的比较通常通过在比较窗口上对序列进行比较来进行，从而鉴定和比较序列相似性的局部区域。如本文所用，“比较窗口”是指至少约20个、通常30个至约75个、或40个至约50个连续位置的区段，其中可以在两个序列最佳比对后将序列与具有相同数量的连续位置的参考序列进行比较。

[0228] 可以使用默认参数，使用Lasergene生物信息学软件包(DNASTAR,Inc.,Madison,WI)中的Megalign程序对序列进行最佳比对，以进行比较。该程序通过以下参考文献中描述的若干比对方案来体现:Dayhoff,M.O.,1978,A model of evolutionary change in proteins-Matrices for detecting distant relationships.载于Dayhoff,M.O.(编)Atlas of Protein Sequence and Structure,National Biomedical Research Foundation,Washington DC,第5卷,增刊3,第345-358页;Hein J.,1990,Unified Approach to Alignment and Phylogenes,第626-645页Methods in Enzymology,第183卷,Academic Press,Inc.,San Diego,CA;Higgins,D.G.和Sharp,P.M.,1989,CABIOS 5:151-153;Myers,E.W.和Muller W.,1988,CABIOS 4:11-17;Robinson,E.D.,1971,Comb.Theor.11:105;Santou,N.,Nes,M.,1987,Mol.Biol.Evol.4:406-425;Sneath,P.H.A.和Sokal,R.R.,1973,Numerical Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy,Freeman Press,San Francisco,CA;Wilbur,W.J.和Lipman,D.J.,1983,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 80:726-730。

[0229] 优选地，通过在至少20个位置的比较窗口上比较两个最佳比对的序列来确定“序列同一性的百分比”，其中对于两个序列的最佳比对，与参考序列(不包含添加或缺失)相比，比较窗口中的多核苷酸或多肽序列的一部分可以包含20％或更少、通常5％至15％、或10％至12％的添加或缺失(即，空位)。百分比通过以下方法计算:确定两个序列中出现相同的核酸碱基或氨基酸残基的位置数以得到匹配位置数，将匹配位置数除以参考序列中的位置总数(即窗口大小)，并将结果乘以100以得到序列同一性的百分比。

[0230] 变体可以另外或可替代地与天然基因或其一部分或补体基本上同源。此类多核苷酸变体能够在中等严格条件下与编码天然抗体的天然存在的DNA序列(或互补序列)杂交。

[0231] 合适的“中等严格条件”包括在5×SSC、0.5％SDS、1.0mM EDTA(pH 8.0)的溶液中预洗涤;在50℃-65℃,5×SSC下杂交过夜;然后在65℃下用含有0.1％SDS的2×、0.5×和0.2×SSC分别洗涤两次，持续20分钟。

[0232] 如本文所用，“高严格条件”或“高严格性条件”是指:(1)采用低离子强度和高温进行洗涤，例如0.015M氯化钠/0.0015M柠檬酸钠/0.1％十二烷基硫酸钠，在50℃下;(2)在杂交期间采用变性试剂，诸如甲酰胺，例如50％(v/v)甲酰胺与0.1％牛血清白蛋白/0.1％Ficoll/0.1％聚乙烯吡咯烷酮/50mM磷酸钠缓冲液，pH 6.5和750mM氯化钠、75mM柠檬酸钠，在42℃下;或者(3)采用50％甲酰胺、5×SSC(0.75M NaCl、0.075M柠檬酸钠)、50mM磷酸钠

(pH 6.8)、0.1％焦磷酸钠、5×登哈特(Denhardt)溶液、超声处理的鲑鱼精子DNA(50μg/ml)、0.1％SDS和10％硫酸葡聚糖，在42℃下，并且在42℃下在0.2×SSC(氯化钠/柠檬酸钠)中洗涤，以及在55℃下在50％甲酰胺中洗涤，然后在55℃下进行高严格洗涤，所述洗涤包括含有EDTA的0.1×SSC。技术人员将认识到如何根据需要调整温度、离子强度等，以适应诸如探针长度等等的因素。

[0233] 本领域的普通技术人员将理解，由于遗传密码的简并性，存在很多编码如本文所述的多肽的核苷酸序列。这些多核苷酸中的一些与任何天然基因的核苷酸序列具有最小同源性。然而，本发明特别设想了由于密码子使用的差异而变化的多核苷酸。此外，包含本文提供的多核苷酸序列的基因的等位基因在本发明的范围内。等位基因是由于一个或多个突变(诸如核苷酸的缺失、添加和/或置换)而改变的内源性基因。所得的mRNA和蛋白质可以但不必具有改变的结构或功能。可以使用标准技术(诸如杂交、扩增和/或数据库序列比较)来鉴定等位基因。

[0234] 可使用化学合成、重组方法或PCR来获得本发明的多核苷酸。化学多核苷酸合成的方法是本领域熟知的，无需本文详细描述。本领域的技术人员可以使用本文提供的序列和商业化DNA合成仪来产生所期望的DNA序列。

[0235] 对于使用重组方法进行的多核苷酸的制备，可以将包含所期望的序列的多核苷酸插入合适的载体中，继而可以将所述载体引入合适的宿主细胞中，以进行复制和扩增，如本文所进一步讨论。可以通过本领域已知的任何手段来将多核苷酸插入宿主细胞中。通过直接摄取、内吞、转染、F-交配或电穿孔引入外源性多核苷酸来转化细胞。一旦引入，外源性多核苷酸即可作为非整合载体(诸如质粒)维持在细胞内，或者整合进宿主细胞基因组中。这样扩增的多核苷酸可以通过本领域熟知的方法从宿主细胞中分离。参见例如，Sambrook等人，1989。

[0236] 或者，PCR允许DNA序列的复制。PCR技术是本领域熟知的，并且在美国专利号4,683,195、4,800,159、4,754,065和4,683,202，以及PCR:The Polymerase Chain Reaction,Mullis等人编，Birkauswer Press,Boston,1994中有所描述。

[0237] 可以通过在适当的载体中使用分离的DNA并且将所述载体插入合适的宿主细胞中来获得RNA。当细胞复制并且DNA转录为RNA时，然后可以使用本领域的技术人员熟知的方法来分离RNA，如例如Sambrook等人，1989，出处同上所述。

[0238] 合适的克隆载体可以根据标准技术来构建，或者可以选自本领域可用的大量克隆载体。虽然所选的克隆载体可以根据期望使用的宿主细胞而变化，但是有用的克隆载体通常具有自我复制能力，可以具有特定限制性核酸内切酶的单个靶标，和/或可以携带标记物的基因，所述标记物可以用于选择含有载体的克隆。合适的实例包括质粒和细菌病毒，例如pUC18、pUC19、Bluescript(例如，pBS SK+)及其衍生物、mp18、mp19、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌体DNA和穿梭载体(诸如pSA3和pAT28)。这些和很多其他克隆载体可以从商业供应商(诸如BioRad、Strategene和Invitrogen)获得。

[0239] 表达载体通常是可复制的多核苷酸构建体，所述构建体含有根据本发明的多核苷酸。这意味着，表达载体必须可以作为附加体或作为染色体DNA的组成部分在宿主细胞中复制。合适的表达载体包括但不限于质粒、病毒载体(包括腺病毒、腺相关病毒、逆转录病毒)、粘粒和PCT公开号WO 87/04462公开的一种或多种表达载体。载体组件通常可以包括但不限

于以下组件中的一者或多者:信号序列;复制起点;一个或多个标记基因;合适的转录控制元件(诸如启动子、增强子和终止子)。对于表达(即,翻译),通常还需要一个或多个翻译控制元件,诸如核糖体结合位点、翻译起始位点和终止密码子。

[0240] 含有所关注的多核苷酸的载体可以通过许多适当的手段中的任一者引入宿主细胞中,这些手段包括电穿孔、采用氯化钙、氯化铷、磷酸钙、DEAE-葡聚糖或其他物质进行的转染;微粒轰击;脂转染;和感染(例如,在载体是诸如牛痘病毒的感染剂的情况下)。引入载体或多核苷酸的选择通常将取决于宿主细胞的特征。

[0241] 本发明还提供了包含本文所述的多核苷酸中的任一者的宿主细胞。任何能够过表达异源性DNA的宿主细胞都可以用于分离编码所关注的抗体、多肽或蛋白质的基因的目的。哺乳动物宿主细胞的非限制性实例包括但不限于COS、HeLa和CHO细胞。另外参见PCT公开号WO 87/04462。合适的非哺乳动物宿主细胞包括原核生物(诸如,大肠杆菌或枯草芽孢杆菌(B.subtillis))和酵母(诸如酿酒酵母(S.cerevisae)、粟酒裂殖酵母(S.pombe)或乳酸克鲁维酵母(K.lactis))。优选地,宿主细胞表达cDNA的水平比宿主细胞中相应的所关注的内源性抗体或蛋白质(如果存在的话)的水平高约5倍、更优选地高10倍、甚至更优选地高20倍。通过免疫测定法或FACS对宿主细胞进行与CD70的特异性结合的筛选。可以鉴定出过表达所关注的抗体或蛋白质的细胞。

[0242] CD70抗体的使用方法

[0243] 本发明的抗体可用于各种应用,包括但不限于治疗性处理方法和诊断性处理方法。

[0244] 通过上文所述的方法获得的抗体(例如,单特异性和双特异性)可以用作药物。在一些实施方案中,这种药物可以用于治疗癌症。在一些实施方案中,癌症是造血起源的癌症,诸如淋巴瘤或白血病。在一些实施方案中,癌症是肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

[0245] 在一些实施方案中,提供了一种抑制具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤生长或进展的方法,其包括将有效量的包含如本文所述的CD70抗体(例如,CD70-CD3双特异性抗体)的组合物施用于有需要的受试者。在其他实施方案中,提供了一种抑制受试者中的表达CD70的细胞的转移的方法,其包括将有效量的如本文所述的包含CD70抗体(例如,CD70-CD3双特异性抗体)的组合物施用于有需要的受试者。在其他实施方案中,提供了一种诱导受试者中的恶性细胞中的肿瘤消退的方法,其包括将有效量的包含如本文所述的CD70抗体(例如,CD70-CD3双特异性抗体)的组合物施用于有需要的受试者。

[0246] 在一些实施方案中,根据本发明的抗体(例如,CD70-CD3双特异性抗体)可以用于制造用于治疗有需要的患者中的癌症的药物。

[0247] 在一些实施方案中,治疗可以与一种或多种针对癌症的疗法组合,所述疗法选自由以下各项组成的组:抗体疗法、化学疗法、细胞因子疗法、靶向疗法、疫苗疗法、树突细胞疗法、基因疗法、激素疗法、手术切除、激光疗法和放射疗法。

[0248] 例如,在一些实施方案中,本发明的CD70抗体(例如,CD70-CD3双特异性抗体)与使用小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(诸如靶向血管内皮生长因子(VEGF)受体的舒尼替尼和帕唑帕尼)、靶向VEGF的单克隆抗体(诸如贝伐单抗)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制

剂替西罗莫司、以及高剂量的IL-2的治疗联合(例如,在治疗之前、同时或之后)施用于患者。在一些实施方案中,本发明的CD70抗体(例如,CD70-CD3双特异性抗体)与以下抗体中的一者或多者联合施用于患者:抗PD-1抗体(例如,纳武单抗、帕博利珠单抗或PF-06801591)、抗PD-L1抗体(例如,阿维鲁单抗、阿特珠单抗或德瓦鲁单抗)、抗OX40抗体(例如,PF-04518600)、抗4-1BB抗体(例如,PF-05082566)、抗MCSF抗体(例如,PD-0360324)、抗GITR抗体和/或抗TIGIT抗体。

[0249] 可以以任何方便的方式来进行根据本发明的抗体(例如,单特异性或双特异性)的施用,所述方式包括通过雾化吸入、注射、摄取、输血、植入或移植。本文所述的组合物可以皮下、皮内、瘤内、颅内、结内、髓内、肌肉内、通过静脉内或淋巴内注射或腹膜内施用于患者。在一个实施方案中,本发明的抗体组合物优选地通过静脉内注射施用。

[0250] 在一些实施方案中,抗体(例如,单特异性或双特异性)的施用可以包括施用例如约0.01至约20mg/kg体重,包括这些范围内的mg/kg的所有整数值。在一些实施方案中,抗体的施用可以包括施用约0.1至10mg/kg体重,包括这些范围内的mg/kg的所有整数值。抗体可以以一剂或多剂施用。在一些实施方案中,所述有效量的抗体可以以单剂量施用。在一些实施方案中,所述有效量的抗体可以在一段时间内以多于一剂施用。施用的时间排程由主治医生决定,并且取决于患者的临床状况。虽然个体需求是变化的,但是针对特定疾病或病症的给定抗体(例如,单特异性或双特异性)的有效量的最佳范围的确定在本领域技术的范围内。有效量意指提供治疗或预防有益效果的量。所施用的剂量将取决于接受者的年龄、健康和体重、同步治疗的类型(如果有的话)、治疗的频率和所期望的效果的性质。在一些实施方案中,肠胃外施用有效量的异源多聚体抗体或包含那些抗体的组合物。在一些实施方案中,施用可以是静脉内施用。在一些实施方案中,施用可以通过在肿瘤内注射直接进行。

[0251] 在一些实施方案中,本文提供的抗CD70抗体可以用于诊断目的,例如用于鉴定样品(例如,免疫组织化学测定法)或患者中的CD70蛋白的测定法。

[0252] 组合物

[0253] 在一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含溶于药学上可接受的载剂的如上文所述的本发明的抗体(例如,单特异性或双特异性)或它们的部分。在某些实施方案中,本发明的多肽可以以中性形式(包括两性离子形式)或者带正电或带负电的物类存在。在一些实施方案中,多肽可以与抗衡离子复合以形成“药学上可接受的盐”,所述药学上可接受的盐是指包含一种或多种多肽和一种或多种抗衡离子的复合物,其中抗衡离子来源于药学上可接受的无机和有机酸和碱。

[0254] 抗体(例如,单特异性或双特异性)或其部分可以单独或与本发明的一种或多种其他多肽组合或者与一种或多种其他药物组合(或者它们的任何组合)施用。因此,本发明的药物组合物、方法和用途还涵盖与其他活性剂组合(共施用)的实施方案,如下文所详述。

[0255] 如本文所用,术语“共施用”、“共同施用”和“与……结合”是指本发明的抗体和一种或多种其他治疗剂,旨在表示以及指代和包括以下各项:(i)当这些组分一起配制为单一剂型时,本文公开的抗体和一种或多种治疗剂的这种组合同时施用于需要治疗的患者,所述单一剂型将所述组分基本上同时释放给所述患者;(ii)当这些组分彼此分开配制为单独剂型时,将本文公开的抗体和一种或多种治疗剂的这种组合基本上同时施用于需要治疗的患者,所述单独剂型基本上同时被所述患者摄取,从而所述组分基本上同时释放给所述患

者;(iii)当这些组分彼此分开配制为单独剂型时,将本文公开的抗体和一种或多种治疗剂的这种组合按顺序施用于需要治疗的患者,所述单独剂型在每次施用之间以显著的时间间隔在连续时间内被所述患者摄取,从而所述组分在基本上不同的时间释放给所述患者;以及(iv)当这些组分一起配制为单一剂型时,本文公开的抗体和一种或多种治疗剂的这种组合按顺序施用于需要治疗的患者,所述单一剂型以控制方式释放所述组分,从而它们在相同和/或不同的时间同步、连续和/或重叠释放给所述患者,其中每个部分可以通过相同或不同的途径施用。

[0256] 一般而言,本文公开的抗体(例如,单特异性或双特异性)或其部分适合作为与一种或多种药学上可接受的赋形剂结合的制剂施用。术语"赋形剂"在本文中用于描述除一种或多种本发明的化合物之外的任何成分。一种或多种赋形剂的选择将在很大程度上取决于多种因素,诸如特定施用方式、赋形剂对溶解度和稳定性的影响以及剂型的性质。如本文所用,"药学上可接受的赋形剂"包括在生理上相容的任何和全部溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等等。药学上可接受的赋形剂的一些实例是水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、葡萄糖、甘油、乙醇等等以及它们的组合。在很多情况下,组合物中包含等渗剂(例如糖、多元醇(诸如甘露糖醇、山梨糖醇或氯化钠))将是优选的。药学上可接受的物质的另外的实例是润湿剂或少量辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂,它们可延长抗体的保存期或有效性。

[0257] 本发明的药物组合物及其制备方法对于本领域的技术人员将是显而易见的。此类组合物及其制备方法可见于例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第19版(Mack Publishing Company,1995)。药物组合物优选地在GMP条件下制造。

[0258] 本发明的药物组合物可以作为单一单位剂量或作为多个单一单位剂量散装制备、包装或销售。如本文所用,"单位剂量"是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量通常等于将施用于受试者的活性成分的剂量或此类剂量的适宜分数,例如此类剂量的一半或三分之一。本领域所接受的任何施用肽、蛋白质或抗体的方法均可以合适地用于本文公开的异源二聚体蛋白质以及它们的部分。

[0259] 本发明的药物组合物通常适用于肠胃外施用。如本文所用,药物组合物的"肠胃外施用"包括特征在于受试者的组织的物理破坏的任何给药途径以及通过组织的破坏而进行的药物组合物的施用,因此通常会导致向血流、肌肉或内部器官的直接施用。因此,肠胃外施用包括但不限于通过组合物的注射进行的药物组合物的施用、通过手术切口进行的组合物的施用、通过穿透组织的非手术伤口进行的组合物的施用等等。具体而言,预期肠胃外施用包括但不限于皮下、腹膜内、肌肉内、胸骨内、静脉内、动脉内、鞘内、心室内、尿道内、颅内、滑膜内注射或输注;以及肾脏透析输注技术。优选的实施方案包括静脉内和皮下途径。

[0260] 适用于肠胃外施用的药物组合物的制剂通常包含与药学上可接受的载剂(诸如无菌水或无菌等渗盐水)组合的活性组分。此类制剂可以以适用于推注施用或连续施用的形式制备、包装或销售。注射用制剂可以以单位剂型(诸如在安瓿中或在含有防腐剂的多剂量容器中)制备、包装或销售。用于肠胃外施用的制剂包括但不限于混悬剂、溶液剂、溶于油性或水性媒介物的乳剂、糊剂等等。此类制剂可以另外包含一种或多种另外的成分,包括但不限于悬浮剂、稳定剂或分散剂。在用于肠胃外施用的制剂的一个实施方案中,活性组分以干燥(即粉末或颗粒)形式提供,以在肠胃外施用复原组合物之前用合适的媒介物(例如无菌、

无热原水)进行复原。肠胃外制剂还包括水溶液,所述水溶液可以含有赋形剂,诸如盐、碳水化合物和缓冲剂(优选地pH为3至9),但是对于一些应用,它们可以更适合地配制为无菌非水溶液或干燥形式,这些形式可与合适的媒介物(诸如无菌、无热原水)联合使用。示例性肠胃外施用形式包括溶于无菌水溶液(例如,丙二醇或葡萄糖水溶液)的溶液剂或混悬剂。如果需要的话,可以合适地缓冲此类剂型。其他有用的可胃肠外施用的制剂包括包含活性组分(微晶形式或在脂质体制备物中)的那些制剂。肠胃外施用的制剂可以配制为立即释放的和/或调节释放的。调节释放制剂包括控制释放、延迟释放、持续释放、脉冲释放、靶向释放和编程释放制剂。例如,在一个方面,无菌注射用溶液可以通过以下步骤来制备:根据需要,将所需量的异源二聚体蛋白(例如,双特异性抗体)与一种上文列举的成分或成分的组合一起掺入适当的溶剂中,然后过滤灭菌。一般而言,分散体通过将活性化合物掺入无菌媒介物来制备,所述分散体含有基本分散介质和所需的上文列举的其他成分。就用于制备无菌注射用溶液的无菌粉末而言,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,这些方法从此前的无菌过滤溶液产生活性成分以及任何另外的所期望的成分的粉末。可以例如通过使用包衣(诸如卵磷脂)、就分散体而言通过维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持溶液的适当流动性。可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸盐和明胶)来产生注射用组合物的延长吸收。

[0261] 可以调整剂量方案以提供最佳的期望反应。例如,可以施用单个大丸剂,可以随时间推移施用若干分剂量,或者可以根据治疗情况的紧急程度按比例减少或增加剂量。以剂量单位形式配制肠胃外组合物是特别有利的,以易于剂量的施用和均质性。如本文所用,剂量单位形式是指物理上离散的单位,所述单位适合用作待治疗的患者/受试者的单位剂量;每个单位均含有预定量的活性化合物,所述活性化合物经计算可与所需的药物载剂组合产生所期望的治疗效果。本发明的剂量单位形式的规范通常由以下因素决定并且直接取决于以下因素:(a)化学治疗剂的独特特征和待实现的特定治疗或预防效果,以及(b)配混这种活性化合物以治疗个体的敏感性的本领域固有的局限性。

[0262] 因此,根据本文提供的公开内容,技术人员将理解,可以根据治疗领域熟知的方法来调整剂量和给药方案。也就是说,可以容易地建立最大耐受剂量,并且还可以确定为患者提供可检测的治疗有益效果的有效量,并且可以确定施用每种试剂以为患者提供可检测的治疗有益效果的时间要求。因此,虽然本文示例了某些剂量和施用方案,但是这些实例绝不会限制在实践本发明时可以提供给患者的剂量和施用方案。

[0263] 值得注意的是,剂量值可以随要减轻的病症的类型和严重度而变化,并且可以包括单剂量或多剂量。还应理解,对于任何特定受试者,应该根据个体需要和施用或监督组合物的施用的人员的专业判断,随时间推移调整具体的剂量方案,并且本文阐述的剂量范围仅为示例性的,并不旨在限制要求保护的组合物的范围或实践。另外,本发明的组合物的剂量方案可以基于多种因素,包括疾病的类型、患者的年龄、体重、性别、医学病症、病症的严重度、给药途径和所采用的特定抗体。因此,剂量方案可以广泛变化,但是可以使用标准方法来常规确定。例如,可以根据药代动力学或药效动力学参数来调整剂量,所述参数可以包括临床作用,诸如毒性作用和/或实验室值。因此,本发明涵盖由技术人员确定的患者内剂量递增。适当剂量和方案的确定是相关领域熟知的,并且一旦提供本文公开的教导,所述测定将被理解为被技术人员所涵盖。

[0264] 一般而言，对于本文所述的抗体(单特异性或双特异性)的施用，可以每日、每周、每隔一周、每三周、每四周、每五周、每六周、每七周、每八周、每十周、每十二周或超过每十二周施用候选剂量。对于若干天或更长时间的重复施用，根据病症，维持治疗直到出现所期望的症状抑制或直到实现足够的治疗水平，例如以减轻与癌症相关的症状。通过常规技术和测定法可以容易地监测该疗法的进程。给药方案(包括所用的抗FLT单特异性或双特异性抗体)可以随时间推移而变化。

[0265] 在一些实施方案中，根据上文提及的因素，每日以从约1μg/kg至30μg/kg至300μg/kg至3mg/kg、至30mg/kg、至100mg/kg或更多中的任一者的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.01mg/kg、约0.03mg/kg、约0.1mg/kg、约0.3mg/kg、约1mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg和约25mg/kg的每日剂量。

[0266] 在一些实施方案中，根据上文提及的因素，每周以从约1μg/kg至30μg/kg至300μg/kg至3mg/kg、至30mg/kg、至100mg/kg或更多中的任一者的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.01mg/kg、约0.03mg/kg、约0.1mg/kg、约0.3mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约25mg/kg和约30mg/kg的每周剂量。

[0267] 在一些实施方案中，根据上文提及的因素，每两周以从约1μg/kg至30μg/kg至300μg/kg至3mg/kg、至30mg/kg、至100mg/kg或更多中的任一者的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.1mg/kg、约0.3mg/kg、约1mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约25mg/kg和约30mg/kg的每两周剂量。

[0268] 在一些实施方案中，根据上文提及的因素，每三周以从约1μg/kg至30μg/kg至300μg/kg至3mg/kg、至30mg/kg、至100mg/kg或更多中的任一者的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.1mg/kg、约0.3mg/kg、约1mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg和约50mg/kg的每三周剂量。

[0269] 在一些实施方案中，根据上文提及的因素，每月或每四周以从约1μg/kg至30μg/kg至300μg/kg至3mg/kg、至30mg/kg、至100mg/kg或更多中的任一者的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.1mg/kg、约0.3mg/kg、约1mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg和约50mg/kg的每月剂量。

[0270] 在其他实施方案中，根据上文提及的因素，每日以从约0.01mg至约1200mg或更多的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.01mg、约0.1mg、约1mg、约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg或约1200mg的每日剂量。

[0271] 在其他实施方案中，根据上文提及的因素，每周以从约0.01mg至约2000mg或更多的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.01mg、约0.1mg、约1mg、约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg、约1500mg、约1600mg、约1700mg、约1800mg、约1900mg或约2000mg的每周剂量。

[0272] 在其他实施方案中，根据上文提及的因素，每两周以从约0.01mg至约2000mg或更

多的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.01mg、约0.1mg、约1mg、约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg、约1500mg、约1600mg、约1700mg、约1800mg、约1900mg或约2000mg的每两周剂量。

[0273] 在其他实施方案中，根据上文提及的因素，每三周以从约0.01mg至约2500mg或更多的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.01mg、约0.1mg、约1mg、约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg、约1500mg、约1600mg、约1700mg、约1800mg、约1900mg、约2000mg、约2100mg、约2200mg、约2300mg、约2400mg或约2500mg的每三周剂量。

[0274] 在其他实施方案中，根据上文提及的因素，每四周或每月以从约0.01mg至约3000mg或更多的范围内的剂量施用候选剂量。例如，可以使用约0.01mg、约0.1mg、约1mg、约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg、约1500mg、约1600mg、约1700mg、约1800mg、约1900mg、约2000mg、约2100mg、约2200mg、约2300mg、约2400mg、约2500、约2600mg、约2700mg、约2800mg、约2900mg或约3000mg的每月剂量。

[0275] 试剂盒

[0276] 本发明还提供了用于本方法的试剂盒。本发明的试剂盒包括一个或多个容器，所述试剂盒包括如本文所述的抗体(例如，单特异性或双特异性)和根据本文所述的发明的任何方法的使用说明。一般而言，这些说明包括针对上文描述的治疗性处理的抗体蛋白的施用的描述。

[0277] 如本文所述的涉及抗体(例如，单特异性或双特异性)的使用的说明通常包括关于预期治疗的剂量、给药排程和给药途径的信息。容器可以是单位剂量，散装包装(例如，多剂量包装)或亚单位剂量。本发明的试剂盒中提供的说明通常是在标签或包装说明书(例如，试剂盒中包括的纸张)上的书面说明，但是机器可读说明(例如，在磁或光存储磁盘上携带的说明)也是可接受的。

[0278] 本发明的试剂盒处于合适的包装中。合适的包装包括但不限于小瓶、瓶、广口瓶、软包装(例如，密封Mylar或塑料袋)等等。还设想了与特定装置(诸如，吸入器、鼻腔施用装置(例如，雾化器)或输注装置(诸如，微型泵))组合使用的包装。试剂盒可以具有无菌入口(例如，容器可以是静脉内注射溶液袋或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。容器也可以具有无菌入口(例如，容器可以是静脉内注射溶液袋或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的至少一种活性剂是双特异性抗体。容器可以另外包含第二药物活性剂。

[0279] 试剂盒可以任选地提供另外的组分，诸如缓冲液和解释信息。通常，试剂盒包括容器和在容器上或与容器相关的标签或包装说明书。

[0280] 提供以下实施例仅出于示例性目的，而不旨在以任何方式限制本发明的范围。实际上，除本文所示和所述的修改之外，根据上文的描述，本发明的各种修改对于本领域的技术人员而言将变得显而易见，并且落入所附权利要求的范围内。

[0281] 实施例

[0282] 实施例1:在37℃下测定人类CD70/CD70抗体相互作用的动力学和亲和力

[0283] 可以在Biacore T200表面等离子共振生物传感器(GE Lifesciences,Piscataway NJ)上测量本文公开的抗CD70抗体的动力学和亲和力。

[0284] 实施例2:在体外使用CD70-CD3双特异性IgG进行的RCC细胞系的T细胞介导杀死

[0285] 人类抗CD70和人类抗CD3(h2B4-VH-hnps VL-TK("H2B4"))抗体以人类IgG2dA_D265A表示,所述抗体用一条臂上的EEEE和另一条臂上的RRRR进行工程化改造,以便在铰链区中的第223、225和228位(例如,(C223E或C223R)、(E225E或E225R)和(P228E或P228R))处和人类IgG2(SEQ ID NO:279)的CH3区中的第409或368位(例如,K409R或L368E(EU编号方案))处进行双特异性交换。CD70/CD3双特异性抗体在第265位(EU编号方案)也具有从D至A的突变。

[0286] 使用人类Pan T细胞分离试剂盒(Miltenyi,San Diego CA)对来自人类PBMC的CD3+ T细胞进行负向选择。将表达(786-O)细胞和CD3+ T细胞的靶标分别以20000和100000个细胞/孔接种在透明的U形底平板上。用8倍连续稀释的双特异性抗体处理细胞。在处理后24小时,通过流式细胞分析来确定RCC细胞剔除。通过与对照处理的细胞进行比较来测量细胞剔除。EC50由Prism软件计算。

[0287] 实施例3:CD70-CD3双特异性IgG在RCC皮下异种移植物模型中诱导肿瘤消融

[0288] 给NOD scidγ(NSG)小鼠皮下移植786-O肿瘤,一旦肿瘤达到200mm^{3}的体积,即可给每只小鼠腹膜内注射2000万个扩增的T细胞。在两天后,经由尾静脉注射以300、100或30ug/mL静脉内注射抗CD70双特异性抗体,以确定最佳双特异性抗体剂量。

[0289] 材料和方法:

[0290] 给NOD scidγ(NSG)小鼠剃毛,并且准备在右侧翼进行皮下肿瘤移植。在补充有10%FBS的RPMI中扩增已知表达CD70的786-O肿瘤细胞。在第0天,将786-O细胞以所需的浓度重悬于无血清RPMI中,以便给每只动物注射500万个细胞。给每只动物皮下注射肿瘤细胞,所述肿瘤细胞溶于与100uL基质胶(Corning)组合的100uL无血清RPMI中。在肿瘤移植后立即记录所有动物的第0天基线体重。从第9天开始,每周使用Digimatic卡尺(Mitutoyo)测量肿瘤两次,并且记录体重。在第14天,当肿瘤达到200mm^3(标准误差8.39)时,将40只荷瘤小鼠随机分为4组,每组10只小鼠。将T细胞解冻并扩增,然后以所需的浓度重悬于无血清RPMI中,以便给每只动物注射2000万个T细胞。给每只动物腹膜内注射溶于200uL无血清RPMI的T细胞。在两天后,经由尾静脉以每只动物300、100或30ug/mL的剂量静脉注射双特异性抗体。每周测量肿瘤并记录体重两次,直到未治疗组达到研究终点(1500mm^{3}肿瘤体积)。

[0291] 在GraphPad Prism上绘制肿瘤体积(平均值和误差SEM),并且使用单因素ANOVA和重复测量来计算统计数据。

[0292] 虽然已经参考各种应用、方法、试剂盒和组合物描述了所公开的教导,但是应当理解,在不脱离本文的教导和以下要求保护的发明的情况下,可以进行各种改变和修改。提供前述实施例以便更好地展示所公开的教导,并且不旨在限制本文提供的教导的范围。虽然已经根据这些示例性实施方案描述了本教导,但是技术人员将容易地理解,可以对这些示例性实施方案进行许多变化和修改而无需过多的实验。所有这些变型和修改均在目前教导的范围内。

[0293] 本文引用的所有参考文献,包括专利、专利申请、论文、教科书等等,以及其中引用

的参考文献，就其未被引用的程度而言，据此以引用方式整体并入。如果并入的文献和类似的材料中的一者或多者与本申请不同或矛盾，包括但不限于所定义的术语、术语用法、所描述的技术等等，以本申请为准。

[0294] 上文的描述和实施例详述了本发明的某些特定实施方案，并且描述了发明人设想的最佳模式。然而，应当理解，无论前述内容可以如何详细地出现在文本中，均可以以多种方式来实践本发明，并且应当根据所附权利要求及其任何等同形式来解释本发明。

序列表

[0001]

<110> 辉瑞股份有限公司

<120> 对 CD70 具有特异性的抗体及其用途
<130> ALGN-015_02WO
<140>
<141>
<150> 62/641,873
<151> 2018-03-12
<150> 62/625,019
<151> 2018-02-01
<160> 531
<170> PatentIn 3.5 版
<210> 1
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 1

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Asn Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Thr Gln Phe Pro Leu Thr Ile Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 2

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

[0002]

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

<210> 3
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 3
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Leu Thr Ile Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 4
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Phe 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 Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Phe
65 70 75 80

[0003]

Met Glu Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Tyr Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 5

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 Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys 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 Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 6
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Ile Arg Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 7
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 7

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Glu Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Leu Arg Arg Leu Ile Tyr Gln Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr Tyr Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 8

[0004]

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Arg Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Gln Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 9
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Met Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Gly Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Asn Trp Pro His
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 10
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

[0005]

<400> 10
Gln Val Gln Leu Arg Gly Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
50 55 60
Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Arg Phe Ser Leu
65 70 75 80
Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 11
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ile Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Ala Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 12
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 12
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ile Ile Ser Gly Val Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp His Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Val Asp Gly Glu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 13
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 13
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

[0006]

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

<210> 14
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 14
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ile 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 Gly Ile Ile Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Gln Trp Glu Leu Phe Phe Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Pro
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 15
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

[0007]

50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 16
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 16
Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ile Ser Ile Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Ala
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
[0008] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 17
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn
100 105
<210> 18
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 18
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30
Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr
100 105 110
[0009] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
115 120
<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 19
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 Val 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 Ala Phe Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 20

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 20
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
20 25 30
Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp His Ala Gln Trp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 21
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 21
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Tyr Asn Asn Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 22
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0010]

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 22

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Val Asn Trp Gly Trp Arg Leu Tyr Trp His Phe Asp
            100                 105                 110
Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 23
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 23

[0011]

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15
Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
                85                  90                  95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 24
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 24

Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ser Ser Ile Ser Arg Gly Asn Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 25

[0012]

Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 26
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 26

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 Ala Phe Ser Asn 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 Arg Gly Gly 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 Asp Phe Ile Ser Gly Thr Trp Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 27
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 27
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Gly
85 90 95
Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

[0013]

<210> 28
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 28
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 Arg 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 Ser Ile Tyr Pro Asp 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 Ser Ser Thr Val Asp Tyr Pro Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 29

Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

[0014]

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Gly Ser Pro Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 30
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 30

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 Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Asp Gly 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 Asp Ile Thr Ser Trp Tyr Tyr Gly Glu Pro Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 31
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 31
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95
[0015] Thr Met Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 32
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 32
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 Ser
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 Lys Gly Leu Ser Gln Ala Met Thr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 33
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Ser Gly Ser Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110
Leu

[0016]

<210> 34
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 34
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 Gly 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 His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys 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 Ser Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 35
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 35

```
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1               5                  10                  15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr
            20                  25                  30
Asp Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65                  70                  75                  80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr
                85                  90                  95
Pro Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 36
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 36

[0017]

```
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 Thr Phe Pro Ser Ser
            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 Asp Thr Ser His 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 Ala Ser Tyr Phe Asp Arg Gly Thr Gly Tyr Ser Ser Trp Trp
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 37
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 37
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly
20 25 30
Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile His Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95
Thr Ser Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 38
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
[0018] <400> 38
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 Gln Tyr
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Val 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 Ser Asp Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 39
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 39
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro

[0019]

1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Arg Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Thr Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 40
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 40
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 Thr Ile Ser Gly Thr Gly Gly Thr 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 Lys Val Arg Ala Gly Ile Asp Pro Thr Ala Ser Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 41
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys

35 40 45
Pro Leu Ile Tyr Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
<210> 42
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 42
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 Asn Asn Phe
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
[0020]
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 Lys Asp Arg Asp Ile Gly Leu Gly Trp Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 43
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 43
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Thr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Ser Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly

65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly
85 90 95
Ser Leu Ser Gly His Trp Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110
Leu

<210> 44
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="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 Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser 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
[0021] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Gly Trp Asp Asp Ser Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 45
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 45
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp
20 25 30
Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr

85 90 95
Thr Ala Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 46
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 46
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 Ala 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 Val Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Glu 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 Lys Gly Leu Ser Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Gln Tyr Trp
100 105 110
[0022] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 47
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 47
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly
20 25 30
Gln Ser Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95
Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 48

<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 48

```
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 Asp Tyr
            20                  25                  30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Met Ile Ser Pro Gly Gly Ser Thr Thr Ile Tyr Arg 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 Glu Met Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Tyr Phe Asp
            100                 105                 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 49

```
Ser Tyr Gly Phe Ser
1               5
```

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 50

```
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1               5
```

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

[0023]

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 51
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5 10
<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 52
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

[0024]

<400> 53
Ile Pro Ile Phe Gly Ser
1 5
<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 54
Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5
<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 55
Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5
<210> 56

[0025]

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 56
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 57
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5 10
<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 58
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 59
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 59
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5
<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽"
<400> 60
Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5
<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 61
Ser Tyr Tyr Trp Asn
1 5
<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 62
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

[0026]

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 63
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10
<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 64
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 65
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0027]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 65
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5
<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 66
Asp Ile Arg Thr Trp
1 5
<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 67
Asn Ser Trp Met Ser
1 5
<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 68
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser
1 5
<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 69
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser Trp Met Ser
1 5 10
<210> 70

[0028]

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 70
Asn Ile Lys Arg Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 71
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 71
Lys Arg Asp Gly Ser Glu
1 5
<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 72
Asp Gln Thr Gly Ser Phe Asp Tyr
1 5
<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 73
Val Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽"
<400> 74
Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr
1 5
<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 75
Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 76
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 76
Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser
1 5 10 15

[0029]

<210> 77
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 77
Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5
<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 78
Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5
<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0030]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 79
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 80
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5
<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 81
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10
<210> 82
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 82
Arg Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser
1 5 10 15
<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 83
Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5
<210> 84

[0031]

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 84
Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5
<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 85
Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 86
Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr
1 5
<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 87
Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5 10
<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 88

Gly Ile Ile Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 89
Ile Pro Phe Phe Gly Thr
1 5
<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 90
Trp Glu Leu Phe Phe Phe Asp Phe
1 5

[0032]

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 91
Tyr Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 92
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 92
Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr
1 5
<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 93
Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr Ser Met Asn
1 5 10
<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 94
His Ile Ser Ile Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Ala Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0033] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 95
Ser Ile Arg Ser Ser Thr
1 5
<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 96
Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 97
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 97
Asn Ala Arg Met Gly Val Thr

1 5
<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 98
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met
1 5
<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 99
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr
1 5 10
<210> 100
<211> 16
<212> PRT
[0034]
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 100
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 101
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 101
Phe Ser Asn Asp Glu
1 5
<210> 102
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽"
<400> 102
Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr
1 5 10
<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 103
Asn His Asn Ile His
1 5
<210> 104
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 104
Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
1 5

[0035]

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 105
Gly Phe Thr Phe Ser Asn His Asn Ile His
1 5 10
<210> 106
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 106
Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 107
<211> 6

[0036]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 107
Ser Arg Ser Ser Ser Thr
1 5
<210> 108
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 108
Asp His Ala Gln Trp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 109
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 109
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 110
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 111
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser

1 5 10

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 112
Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 113
Lys Gln Asp Gly Ser Glu
1 5

[0037]

<210> 114
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 114
Glu Gly Val Asn Trp Gly Trp Arg Leu Tyr Trp His Phe Asp Leu
1 5 10 15
<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 115
Ser Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 116
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 117
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10
<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 118

[0038]

His Ser Ser Ile Ser Arg Gly Asn Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 119
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 119
Ser Ile Ser Arg Gly Asn
1 5
<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 120
Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

[0039]

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 121
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 122
Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr
1 5
<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 123
Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5 10
<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 124
Ala Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 125
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 125
Arg Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 126
Asp Phe Ile Ser Gly Thr Trp Tyr Pro Asp Tyr
1 5 10
<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 127

[0040]

Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 128
Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
1 5
<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 129
Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 130
<211> 17
<212> PRT

[0041]

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 130
Ser Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 131
Tyr Pro Asp Asp Ser Asp
1 5
<210> 132
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 132
Ser Thr Val Asp Tyr Pro Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 133
Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5
<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 134

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5
<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 135
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5 10
<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 136
Ile Ile Tyr Pro Asp Gly Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

[0042]

<210> 137
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 137
Tyr Pro Asp Gly Ser Asp
1 5
<210> 138
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 138
Asp Ile Thr Ser Trp Tyr Tyr Gly Glu Pro Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 139
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0043]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 139
Ser Ser Trp Ile Gly
1 5
<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 140
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
1 5
<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 141
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 142
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 143
Tyr Pro Gly Asp Ser Asp

1 5
<210> 144
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 144
Gly Leu Ser Gln Ala Met Thr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 145
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

[0044]

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 146
Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr
1 5
<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 147
Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽″
<400> 148
Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 149
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述：合成肽″
<400> 149
His Pro Asp Asp Ser Asp
1 5
<210> 150
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述：合成肽″
<400> 150

[0045]

Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述：合成肽″
<400> 151
Ser Ser Trp Ile Gly
1 5
<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述：合成肽″
<400> 152
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser
1 5
<210> 153
<211> 10

[0046]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 153
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 154
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 154
Ile Ile Tyr Pro Asp Thr Ser His Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 155
Tyr Pro Asp Thr Ser His
1 5
<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 156
Ala Ser Tyr Phe Asp Arg Gly Thr Gly Tyr Ser Ser Trp Trp Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 157
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 157
Gln Tyr Ser Met Ser
1 5
<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 158
Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
1 5
<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 159
Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Ser Met Ser
1 5 10

[0047]

<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 160
Ala Ile Ser Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 161
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 161
Ser Gly Gly Gly Val Ser
1 5
<210> 162
<211> 14
<212> PRT

[0048]

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 162
Asp Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 163
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 164
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 164
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 165
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 165
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10
<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 166
Thr Ile Ser Gly Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 167
Ser Gly Thr Gly Gly Thr
1 5
<210> 168
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 168
Val Arg Ala Gly Ile Asp Pro Thr Ala Ser Asp Val
1 5 10
<210> 169
<211> 5
[0049] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 169
Asn Phe Ala Met Ser
1 5
<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 170
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe
1 5
<210> 171
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

[0050]

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 171
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe Ala Met Ser
1 5 10
<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 172
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 173
Ser Gly Ser Gly Asp Asn
1 5
<210> 174
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 174
Asp Arg Asp Ile Gly Leu Gly Trp Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15
<210> 175
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 175
Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 176

[0051]

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 176
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 177
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 177
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10
<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 178
Glu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 179
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 179
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5
<210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽"
<400> 180
Ala Gly Trp Asp Asp Ser Trp Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 181
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 181
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 182
Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr
1 5
[0052]
<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 183
Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 184
Val Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 185
<211> 6

[0053]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 185
Tyr Pro Gly Thr Ser Glu
1 5
<210> 186
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 186
Gly Leu Ser Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Gln Tyr
1 5 10
<210> 187
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 187
Asp Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 188
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 188
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
1 5
<210> 189
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 189
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 190
Met Ile Ser Pro Gly Gly Ser Thr Thr Ile Tyr Arg Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 191
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 191
Ser Pro Gly Gly Ser Thr
1 5

[0054]

<210> 192
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 192
Met Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 193
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 193
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15
<210> 194
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 194
Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 195
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr
1 5
<210> 196
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 196

[0055]

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15
<210> 197
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 197
Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 198
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr
1 5
<210> 199
<211> 11

[0056]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 199
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 200
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 201
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 202
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 202
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Glu Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15
<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 203
Gln Val Ser Asn Arg Asp Ser

1 5
<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 204
Met Gln Gly Thr Tyr Trp Pro Pro Thr
1 5
<210> 205
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 205
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10
<210> 206
<211> 7
<212> PRT
[0057] <213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 206
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5
<210> 207
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 207
Gln Gln Tyr Ile Asn Trp Pro His
1 5
<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽"
<400> 208
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 209
Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5
<210> 210
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 210
Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

[0058]

<210> 211
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 211
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10
<210> 212
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
<400> 212
Ser Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5
<210> 213
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 213
Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro Leu Thr
1 5 10
<210> 214
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 214
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 215
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

[0059]

<400> 215
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 216
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 217
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 218

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 218
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 219
Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5
<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 220
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 221
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 222

[0060]

Gln Gln Ala Phe Ser Phe Pro Phe Thr
1 5
<210> 223
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 223
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Tyr Asn Asn Lys Asn Tyr Val
1 5 10 15
Ala

<210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 224
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

[0061]

<210> 225
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 225
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Thr
1 5
<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 226
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 227
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 228
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 229
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

[0062]

<400> 229
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 230
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 231
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
1 5 10
<210> 232

[0063]

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 232
Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 233
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 234
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 234
Ala Ser Trp Asp Gly Ser Leu Ser Ala Val Val
1 5 10
<210> 235
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 235
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 236
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 236

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 237
Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Gly Ser Pro Val
1 5 10
<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 238
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 239
Ala Ala Ser Ile Leu Gln Thr
1 5
<210> 240
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 240
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Met Trp Thr
1 5 10
<210> 241
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

[0064]

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 241
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
1 5 10
<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 242
Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 243
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 243

[0065]

Ala Thr Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Val Val
1 5 10
<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 244
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asp Tyr Leu His
1 5 10
<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 245
Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5
<210> 246
<211> 10
<212> PRT

[0066]

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 246
Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Leu Phe Thr
1 5 10
<210> 247
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 247
Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Arg Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 248
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 248
Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser
1 5
<210> 249
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 249
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Ser Pro Thr
1 5 10
<210> 250
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 250
Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Arg Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

[0067]

<210> 251
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 251
Arg Thr Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 252
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val
1 5 10
<210> 253
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 253
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 254
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 254
Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 255
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 255
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Val Val
1 5 10
<210> 256
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 256
Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 257
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 257
Arg Ser Ser Arg Arg Pro Ser
1 5

[0068]

<210> 258
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 258
Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Ser Gly His Trp Val
1 5 10
<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 259
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Thr Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 260
Ser Ala Ser Ser Leu His Ser
1 5
<210> 261
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 261
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Ala Trp Thr
1 5 10
<210> 262
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 262
[0069]
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gln Ser Leu Asn
1 5 10
<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 263
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 264
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5
<210> 265
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 265

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val
            20                  25                  30
Arg Ser Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
                85                  90                  95
Ser Tyr Asp Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 266
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 266

[0070]

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Phe Ile Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr Ser Asp His Asn Pro
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 267
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 267
Ser Asp Tyr Tyr Met Thr
1 5
<210> 268
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 268
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5
<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 269

[0071]

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Thr
1 5 10
<210> 270
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 270
Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr
1 5
<210> 271
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 271
Phe Ile Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr Ser Asp His Asn Pro Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly

<210> 272

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 272
Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 273
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val Arg Ser Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

[0072]

<210> 274
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 274
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5
<210> 275
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 275
Lys Gln Ser Tyr Asp Leu Phe Thr
1 5
<210> 276
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

多核苷酸"
<400> 276
gacattgtga tgactcaatc ccccgactcc ctggctgtgt ccctcggcga acgcgcaact 60
atcaactgta aaagcagcca gtccctgttc aacgtccggt cgaggaagaa ctacctggcc 120
tggtatcagc agaaacctgg gcagccgccg aagcttctga tctcatgggc ctcaactcgg 180
gaaagcggag tgccagatag attctccgga tctggctccg gaaccgactt caccctgacg 240
atttcgagct tgcaagcgga ggatgtggcc gtgtactact gcaagcagtc ctacgacctc 300
ttcacctttg gttcgggcac caagctggag atcaaa 336
<210> 277
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"
<400> 277
gaagtccaac ttgtcgaatc gggaggaggc cttgtgcaac ccggtggatc cctgaggctg 60
tcatgcgcgg cctcgggctt caccttttcc gattactaca tgacctgggt cagacaggcc 120
cctggaaagg ggttggaatg ggtggcattc atccggaata gagcccgcgg atacacttcc 180
gaccacaacc ccagcgtgaa ggggcggttc accattagcc gcgacaacgc caagaactcc 240
ctctacctcc aaatgaacag cctgcgggcg gaggataccg ctgtgtacta ctgcgcccgc 300
gaccggccgt cctactatgt gctggactac tggggccagg gtactacggt caccgtctcc 360
tca 363
<210> 278
<211> 193
[0073] <212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 278
Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly
1 5 10 15
Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile
20 25 30
Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu
35 40 45
Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His
50 55 60
Thr Gly Pro Gln Gln Asp Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala
65 70 75 80
Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
85 90 95
Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
100 105 110
Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
115 120 125
Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro
145 150 155 160
Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu
165 170 175
Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg

180 185 190

Pro

<210> 279
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 279

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

[0074]

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

<210> 280
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 280

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

[0075]
<210> 281
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 281
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

[0076]

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
245 250 255

<210> 282
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 282

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

260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 283
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多核苷酸"
<400> 283
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtagtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240
tacacctgca acgta 255

[0077]

<210> 284
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 284
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Glu Val Glu Cys Pro Glu Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Glu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

[0078]

<210> 285
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多核苷酸"
<400> 285

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtagtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240
tacacctgca acgta 255

<210> 286
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 286

Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 287
<211> 255
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 287
ggaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaag tctac 255
<210> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 288
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 Thr Trp
20 25 30
[0079]
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 289
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 289
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 290
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 290
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 Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
[0080] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Phe Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 291
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 291
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Arg Asn Trp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 292
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 292
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 Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Thr 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
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr
85 90 95
[0081] Thr Phe Gly His Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 293
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 293
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr
20 25 30
Phe Trp Asn Trp Phe Arg Gln Ser Pro Val Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Val Tyr Asp Ile Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Glu Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Glu Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 294
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 294

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 295
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 295

[0082]

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Asn Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Val Ile Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 296
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 296

```
Ala 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 Arg Asn Asp
            20                  25                  30
Leu Gly 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 Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105
```

<210> 297
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 297

[0083]

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Gln Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 298
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

多肽"
<400> 298
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ala 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 Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 299
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 299
[0084]
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 300
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 300
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Val Pro Glu Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ala 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 Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 301
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 301
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Asn Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Ala Val Ser Ser
115

[0085]

<210> 302
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 302
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Leu Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Val Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Met Gln Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 303
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

[0086]

<400> 303
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ile Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Val Thr Met Ile Val Asp Gly Met Asp Asp Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 304
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 304
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn
100 105
<210> 305
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 305
Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
[0087] Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 306
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 306
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 His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 307
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 307

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
            20                  25                  30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr His Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

[0088]

<210> 308
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 308

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp 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 His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 309
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 309
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30
Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 310
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0089]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 310
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Phe
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Val Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Val Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Arg
100 105
<210> 311
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 311
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Gln Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 312
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
[0090] <400> 312
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95
Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110
Lys

<210> 313
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 313
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 Gly Gly 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 Thr Ser Leu Ile Val Gly Ala Ile Ser Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 314
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 314

[0091]

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Asn 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 Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Phe Ser His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 315
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 315

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ile Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30
Phe Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

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

<210> 316
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 316
Asp Met Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
[0092] 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 Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 317
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 317
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Lys Gly Thr Thr Leu Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 318
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 318

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Ile Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Val Glu Ile Lys
100 105 110

[0093]

<210> 319
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 319

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu
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 Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 320
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 320

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 Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Asn 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
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0094]

<210> 321
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 321

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asp Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Thr Ser Val Ser Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Ala Val Ser Leu
115

<210> 322

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 322
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ile Ile Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asp Trp Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 323
<211> 123
<212> PRT
[0095] <213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"
<400> 323
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Thr Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
115 120
<210> 324
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 324
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Leu Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 325
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

[0096]

<400> 325
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Thr Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
20 25 30
Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120
<210> 326
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 326

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Leu Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 327
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 327

[0097]

Gln Val Gln Leu Val Gln Phe Gly Val Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser His
20 25 30
Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 328
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 328
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

<210> 329
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 329

[0098]

Glu Val Gln Met Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr
20 25 30
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Phe Gly Gly Arg Gly Ser Ser Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ser Glu Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Lys Asp Trp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 330
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 330

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Asn Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

[0099]

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 331
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
<400> 331
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
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser 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 Ile Gly Trp Glu Val Phe Thr Leu Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 332
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 332
Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 333
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 333
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 334
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 334
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5 10

<210> 335
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 335
His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

[0100]

<210> 336
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 336
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 337
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 337
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 338
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽"
<400> 338
Ser Asn Tyr Met Thr
1 5
<210> 339
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 339
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
1 5
<210> 340
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 340
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Thr
1 5 10

[0101]

<210> 341
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 341
Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15
<210> 342
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 342
Tyr Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 343
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0102]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 343
Asn Trp Gly Asp Tyr Trp
1 5
<210> 344
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 344
Tyr Tyr Phe Trp Asn
1 5
<210> 345
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 345
Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 346
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 346
Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr Phe Trp Asn
1 5 10
<210> 347
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 347
His Val Tyr Asp Ile Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 348

[0103]

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 348
Tyr Asp Ile Gly Asn
1 5
<210> 349
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 349
Gly Glu Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 350
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 350
Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5
<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 351
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 352

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5 10
<210> 353
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 353
His Val Ile Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 354
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 354
Ile Tyr Ser Gly Thr
1 5
<210> 355
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 355
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 356
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 356
Asp Tyr Gly Ile His
1 5
<210> 357
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

[0104]

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 357
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5
<210> 358
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 358
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His
1 5 10
<210> 359
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 359

[0105]

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 360
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 360
Trp Tyr Asp Gly Ser Ile
1 5
<210> 361
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 361
Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe
1 5 10
<210> 362

[0106]

<210> 7
<211> PRT
<212> 人工序列
<213>
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 362
Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 363
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr
1 5
<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 364
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 365
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 365
Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 366
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 366

Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5
<210> 367
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 367
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5
<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 368
Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 369
Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr
1 5
<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 370
Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 371
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

[0107]

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 371
Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 372
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 372
Tyr Tyr Arg Arg Ile
1 5
<210> 373
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 373
[0108] Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5
<210> 374
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 374
Gly Tyr Tyr Leu His
1 5
<210> 375
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 375
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
1 5
<210> 376
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 376
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Leu His
1 5 10
<210> 377
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 377
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 378
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0109]
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 378
Asn Pro Asn Ser Gly Gly
1 5
<210> 379
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 379
Asp Arg Gly Val Thr Met Ile Val Asp Gly Met Asp Asp
1 5 10
<210> 380
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 380

Asp Tyr Gly Met His
1 5
<210> 381
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 381
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5
<210> 382
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 382
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His
1 5 10
<210> 383
<211> 17
[0110] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 383
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 384
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 384
Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5
<210> 385
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 385
Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 386
Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

[0111]

<400> 387
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr
1 5
<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 388
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 389
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 389
Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 390

[0112]

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 390
Tyr Tyr Ser Gly Ile
1 5
<210> 391
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 391
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5
<210> 392
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 392
Ser Asp Ala Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 393
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Ala Tyr
1 5
<210> 394
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 394

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Ala Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 395
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 395
Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 396
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 396
Tyr Tyr Ser Gly Ile
1 5
<210> 397
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 397
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5
<210> 398
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 398
Asp Tyr Gly Ile His
1 5
<210> 399
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

[0113]

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 399
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5
<210> 400
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 400
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His
1 5 10
<210> 401
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 401

[0114]

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 402
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 402
Trp Tyr Asp Gly Ser Ile
1 5
<210> 403
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 403
Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe
1 5 10
<210> 404

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 404
Asn Ala Trp Met Ser
1 5
<210> 405
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 405
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
1 5
<210> 406
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0115]
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 406
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser
1 5 10
<210> 407
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 407
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15
Val Lys Gly

<210> 408
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽"
<400> 408
Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr
1 5
<210> 409
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 409
Leu Ile Val Gly Ala Ile Ser Leu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 410
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 410
Tyr Tyr Phe Trp Thr
1 5

[0116]

<210> 411
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 411
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 412
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 412
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Phe Trp Thr
1 5 10
<210> 413
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 413
Gln Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 414
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 414
Tyr Tyr Ser Gly Asn
1 5
<210> 415
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

[0117]

<400> 415
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 416
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 416
Ser Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 417
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 417
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 418

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 418
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10
<210> 419
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 419
Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Leu Gln
1 5 10 15
Gly

[0118]

<210> 420
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 420
Ser Thr Ser Ser Asn Tyr
1 5
<210> 421
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 421
Asp Lys Gly Thr Thr Leu Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 422
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽"
<400> 422
Ser Tyr Gly Met His
1 5
<210> 423
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 423
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 424
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 424
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

[0119]

<210> 425
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 425
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 426
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 426
Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5
<210> 427
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 427
Asp Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 428
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 428
Tyr Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 429
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 429
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 430
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 430
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 431
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 431
Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

[0120]

1 5 10 15

<210> 432
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 432
Asn Tyr Met Gly Asn
1 5

<210> 433
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 433
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 434
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 434
Gly Tyr Tyr Ile Tyr
1 5

[0121]

<210> 435
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 435
Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
1 5

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽"
<400> 436
Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile Tyr
1 5 10
<210> 437
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 437
Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 438
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
[0122] <400> 438
Asn Pro Ser Ser Gly Gly
1 5
<210> 439
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 439
Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 440
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 440
Ser His Tyr Ile Tyr
1 5
<210> 441
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 441
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
1 5
<210> 442
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 442
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr
1 5 10
<210> 443
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 443
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp

[0123]

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 444
Asn Pro Asn Ser Gly Gly
1 5
<210> 445
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 445
Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 446
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 446
Ser His Tyr Ile Tyr
1 5
<210> 447
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 447
Gly Phe Thr Phe Thr Ser His
1 5

[0124]

<210> 448
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 448
Gly Phe Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr
1 5 10
<210> 449
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 449
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp

<210> 450
<211> 6
<212> PRT

[0125]

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 450
Asn Pro Asn Ser Gly Gly
1 5
<210> 451
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 451
Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 452
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 452
Ile Tyr Ala Ile His
1 5
<210> 453
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 453
Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr
1 5
<210> 454
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 454
Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 455
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 455
Ser Phe Gly Gly Arg Gly Ser Ser Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 456
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 456
Gly Gly Arg Gly Ser Ser
1 5

[0126]

<210> 457
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 457
Glu Lys Asp Trp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 458
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 458
Asn Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 459
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 459
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5
<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 460
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Met Asn
1 5 10
<210> 461
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 461

[0127]

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

<210> 462
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 462
Ser Ser Ser Thr Ile Tyr
1 5
<210> 463
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 463
Asp Ile Gly Trp Glu Val Phe Thr Leu Gly Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 464

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 464
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 465
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 465
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5
<210> 466
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 466
Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His Thr
1 5
<210> 467
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 467
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 468
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 468

[0128]

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5
<210> 469
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 469
Gln Gln Tyr Lys Ser Phe Ser Leu Thr
1 5
<210> 470
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 470
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 471
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 471
Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5
<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 472
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr Thr
1 5
<210> 473
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

[0129]

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 473
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 474
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 474
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5
<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 475

[0130]

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His Thr
1 5
<210> 476
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 476
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10
<210> 477
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 477
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 478
<211> 9
<212> PRT

[0131]

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 478
Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5
<210> 479
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 479
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 480
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 480
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser
1 5
<210> 481
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 481
Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg Thr
1 5
<210> 482
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 482
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Thr
1 5 10

[0132]

<210> 483
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 483
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser
1 5
<210> 484
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 484
Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
1 5
<210> 485
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 485
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15
<210> 486
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 486
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5
<210> 487
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 487
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 488
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 488
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His Leu Ala
1 5 10
<210> 489
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 489
Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser
1 5

[0133]

<210> 490
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 490
Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile Thr
1 5
<210> 491
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 491
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 492
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0134]

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 492
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser
1 5
<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 493
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
1 5
<210> 494
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 494
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 495
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 495
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser
1 5
<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 496
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
1 5
<210> 497
<211> 11

[0135]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 497
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10
<210> 498
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 498
Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5
<210> 499
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 499
Gln Gln Leu His Val Tyr Pro Ile Thr
1 5
<210> 500
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 500
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu
1 5 10 15
Asp

<210> 501
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 501
Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser
1 5
<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 502
Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr
1 5
<210> 503
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 503
Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Thr Trp Leu Ala
1 5 10

[0136]

<210> 504
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 504
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 505
Gln Gln Tyr Gln Thr Phe Ser His Thr
1 5
<210> 506
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 506
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 507
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 507
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5
<210> 508
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 508
[0137]
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu Thr
1 5
<210> 509
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 509
Arg Ser Ser Gln Thr Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10 15
<210> 510
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 510
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5
<210> 511
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 511
Met Gln Ala Ile Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 512
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 512
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 513
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0138] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 513
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 514
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 514
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys Thr
1 5
<210> 515
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 515
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu His

1 5 10
<210> 516
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 516
Asp Ala Ser Asp Trp Glu Thr
1 5
<210> 517
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 517
Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
1 5
<210> 518
<211> 11
<212> PRT
[0139] <213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 518
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu His
1 5 10
<210> 519
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 519
Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr
1 5
<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

肽″
<400> 520
Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
1 5
<210> 521
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述：合成肽″
<400> 521
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu His
1 5 10
<210> 522
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述：合成肽″
<400> 522
Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr
1 5

[0140]

<210> 523
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述：合成肽″
<400> 523
Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
1 5
<210> 524
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述：合成肽″
<400> 524
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 525
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 525
Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5
<210> 526
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 526
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr
1 5
<210> 527
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

[0141]

<400> 527
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15
<210> 528
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 528
Leu Asn Ser Asn Arg Ala Ser
1 5
<210> 529
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 529
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 530

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
8xHis tag"
<400> 530
His His His His His His His His
1 5

[0142] <210> 531
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
6xHis tag"
<400> 531
His His His His His His
1 5