(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108883180 B
(45)授权公告日 2023.07.07

(21)申请号 201780021194.5
(22)申请日 2017.02.06
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108883180 A
(43)申请公布日 2018.11.23
(30)优先权数据
62/291,769 2016.02.05 US
62/291,772 2016.02.05 US
62/291,774 2016.02.05 US
62/291,776 2016.02.05 US
62/291,779 2016.02.05 US
62/335,880 2016.05.13 US
62/335,965 2016.05.13 US
62/335,968 2016.05.13 US
62/335,979 2016.05.13 US
62/336,030 2016.05.13 US
62/353,607 2016.06.23 US
62/411,805 2016.10.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.09.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/052544 2017.02.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/134301 EN 2017.08.10
(73)专利权人 奥里尼斯生物科学私人有限公司
地址 比利时根特
专利权人 弗拉芒区生物技术研究所
根特大学
(72)发明人 N·克雷 J·塔威尼尔
A·考威尔 S·格尔罗
(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
专利代理师 吴小瑛
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61K 38/00(2006.01)
A61K 39/40(2006.01)
A61K 39/42(2006.01)
C07K 16/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 14/00(2006.01)
(56)对比文件
US 2015313965 A1,2015.11.05
CN 104470536 A,2015.03.25
Geneviève Garcin et al..High efficiency cell-specific targeting of cytokine activity.《Nat Commun》.2014, Article number: 3016.
Gianfranco Picco et al..Targeting DNGR-1 (CLEC9A) with antibody/MUC1 peptide conjugates as a vaccine for carcinomas.《Eur J Immunol》.2014,1947-1955.
(续)
审查员 宋梦

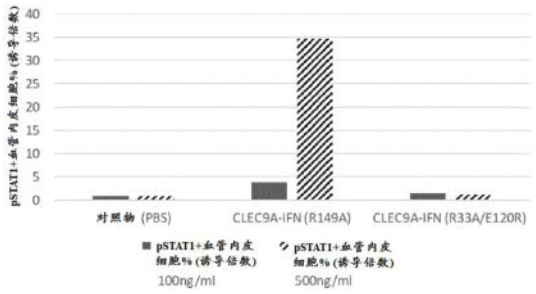
权利要求书1页 说明书109页
序列表156页 附图26页

(54)发明名称

CLEC9A结合剂及其用途

(57)摘要

本发明部分地涉及Clec9A结合剂及其作为诊断剂和治疗剂的用途。本发明还涉及包含所述Clec9A结合剂的药物组合物及其在治疗各种疾病方面的用途。



CN 108883180 B

[转续页]

[接上页]

(56)对比文件

Goeddel,D.V., et al..RecName: Full=Interferon alpha-2;Short=IFN-alpha-2; AltName: Full=Interferon alpha-A;Short=LeIF A;Flags: Precursor.《UniProtKB/Swiss-Prot: P01563.1》.2015,1.

Soday L, et al..interferon alpha-2 precursor [Homo sapiens].《NCBI Reference Sequence: NP_000596.2》.2014,1.

1.一种嵌合蛋白质,所述嵌合蛋白质包含:

(a)靶向部分,所述靶向部分包含识别并结合至C型凝集素结构域家族9成员A(Clec9A)的识别结构域,其中所述靶向部分为只有重链的重组抗体(VHH),其包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列;和

(b)修饰的信号传导剂,其中所述修饰的信号传导剂为人干扰素α2(IFNα2),所述人干扰素α2是SEQ ID NO:86或SEQ ID NO:87的氨基酸序列且具有R149A突变,

其中修饰的人IFNα2与野生型人IFNα2相比具有降低的亲和力或活性,和其中所述修饰的人IFNα2的降低的亲和力或活性能通过所述靶向部分的活性而得以恢复。

2.如权利要求1所述的嵌合蛋白质,其中所述靶向部分识别和结合Clec9A,而没有在功能上调节其活性。

3.如权利要求1所述的嵌合蛋白质,其中所述靶向部分识别和结合Clec9A,并且在功能上调节其活性。

4.如权利要求1所述的嵌合蛋白质,其中所述嵌合蛋白质包含一个或多个额外的靶向部分。

5.如权利要求1-4中任一项所述的嵌合蛋白质在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

6.一种药物组合物,包括根据权利要求1-4中任一项所述的嵌合蛋白质和合适的赋形剂。

CLEC9A结合剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求以下美国临时专利申请号的权益:2016年2月5日提交的62/291,769;2016年5月13日提交的62/335,880;2016年10月24日提交的62/411,805;2016年2月5日提交的62/291,772;2016年2月5日提交的62/291,774;2016年5月13日提交的62/335,965;2016年2月5日提交的62/291,776;2016年5月13日提交的62/335,968;2016年5月13日提交的62/335,979;2016年5月13日提交的62/336,030;2016年6月23日提交的62/353,607;和2016年2月5日提交的62/291,779,所述美国临时专利申请的完整内容全部以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明部分地涉及结合Clec9A的结合剂及其作为治疗剂和诊断剂的用途。

[0004] 对以电子方式提交的文本文件的描述

[0005] 与本文一起以电子方式提交的文本文件的内容以引用的方式整体并入本文:序列表的计算机可读格式拷贝(文件名:ORN-012PC_Sequence_listing,记录日期:2017年2月1日;文件大小:281KB)。

背景技术

[0006] 树突状细胞(DC)是配备诱导初次免疫应答的能力的抗原呈递细胞(APC),并且在免疫性的各个方面起重要作用。活性树突状细胞能够征募额外的免疫细胞,如巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、天然杀伤细胞和T细胞,如天然杀伤T细胞。树突状细胞还俘获抗原并且将所述抗原呈递在其表面上以激活T细胞(例如细胞毒性T细胞(CTL))。

[0007] 尽管在癌症治疗方面取得了较大进步,但癌症仍然是世界上的主要死亡原因之一。设计有效疗法的障碍包括癌症免疫逃避,在这种情况下癌细胞逃避破坏性免疫力以及许多常规癌症治疗如放射疗法和化疗的毒性,从而显著地影响患者耐受所述疗法的能力和/或影响所述治疗的功效。

[0008] 癌症借以逃避免疫检测和破坏的一种机制是通过防止树突状细胞(DC)募集和激活来损坏树突状细胞功能性。因此,仍然需要可以有效地破坏肿瘤逃避并且增强如例如由树突状细胞介导的抗肿瘤免疫力的癌症疗法。

[0009] 多发性硬化(MS)是一种具有自体免疫特征与神经退化特征的中枢神经系统自体免疫疾病。MS的最常见形式是复发-缓解型多发性硬化(RRMS),它的临床特征在于神经症状的复发性急性发作。全世界有超过230万人受MS困扰,其中仅美国便有400,000人患有该疾病。

[0010] MS的目前药理学治疗,包括疾病修饰疗法(DMT),修饰或抑制身体的免疫系统。目前用于MS的药剂中有许多种受不完全功效、副作用和医疗风险限制。这些治疗已经显示出适当地减少了所述疾病的神经复发,并且在一些情况下,不完全减缓神经残疾的进展。因此,还仍然急需改善的MS治疗。

发明内容

[0011] 在各个方面，本发明涉及具有至少一个特异性地结合至Clec9A的靶向部分的Clec9A结合剂。在各个实施方案中，这些Clec9A结合剂结合至但不在功能上调节(例如部分或完全中和)Clec9A。因此，在各个实施方案中，本发明的Clec9A结合剂用于例如将表达Clec9A的细胞直接或间接地征募至目标位点，同时仍允许表达Clec9A的细胞经由Clec9A进行信号传导(即，所述Clec9A结合剂的结合不会降低或消除所述目标位点处的Clec9A信号传导)。在一个实施方案中，所述靶向部分是单结构域抗体(VHH或纳米抗体)。在各个实施方案中，所述Clec9A结合剂还包含信号传导剂，例如但不限于干扰素、白介素和肿瘤坏死因子，所述信号传导剂可以经过修饰以减弱活性。在各个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含结合至其它目标靶标(例如抗原、受体)的额外靶向部分。在一个实施方案中，所述其它目标靶标(例如抗原、受体)存在于肿瘤细胞上。在另一个实施方案中，所述其它目标靶标(例如抗原、受体)存在于免疫细胞上。在一些实施方案中，本发明的Clec9A结合剂可以将免疫细胞(例如树突状细胞)直接或间接地征募至作用位点(作为非限制性实例，如肿瘤微环境)。在一些实施方案中，本发明的Clec9A结合剂促进树突状细胞对抗原(例如，肿瘤抗原)的呈递。

[0012] 在各个实施方案中，本发明的Clec9A结合剂得以用于治疗各种疾病或病症，如癌症、感染、免疫病症以及其它疾病和病症，并且本发明涵盖各种治疗方法。

附图说明

[0013] 图1的分图A至F提供了诸多直方图，所述直方图示出了六个小鼠Clec9A特异性VHH与经Clec9A转染的CHO细胞的结合。

[0014] 图2的分图A示出了施用小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人干扰素(Q124R突变体，“Clec9A靶向性AcTaferon”)的融合物减小了肿瘤大小(最后一个时间点处的线从上到下：PBS、“非靶向性AcTaferon”(即，修饰的人干扰素(Q124R突变体)与针对不相关靶标hCD20的靶向部分的融合物)、“Clec9A靶向性AcTaferon”(即，小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人干扰素(Q124R突变体)的融合物)和“WT mIFN”(即，未修饰的鼠干扰素)。分图B和C分别示出了施用小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人干扰素(Q124R突变体)的融合物未引起体重损失或血液毒性(在分图B中，最后一个时间点处的线从上到下：非靶向性AcTaferon、PBS、Clec9A靶向性AcTaferon和WT mIFN，在分图C的所有图中，直方图从左到右为：天然小鼠、PBS、mIFN WT、非靶向性AcTaferon和Clec9A靶向性AcTaferon)。

[0015] 图3描绘了27种不同的人Clec9A特异性VHH的核苷酸序列。引入缺口以便对准序列。给图3的序列指定如以下实施例2中所示的序列标识符。

[0016] 图4示出了27种不同的人Clec9A特异性VHH的氨基酸序列。所指示的互补性决定区(CDR1、CDR2和CDR3)是根据Kabat加以定义。引入缺口以便对准序列。以上27种不同的VHH属于11个不同的组(参见图5)。属于同一组的VHH非常相似，并且它们的氨基酸序列表明它们来自由于体细胞高频突变而产生的克隆相关的B细胞，或来自相同B细胞但由于库构建期间的RT和/或PCR误差而多样化。属于同一组的VHH识别相同表位，但它们的其它特征(例如亲和力、效能、稳定性、表达产率等)可能不同。给图4的序列指定如以下实施例2中所示的序列标识符。

[0017] 图5提供了描绘属于11个不同的组的27种不同的VHH的表。第5组和第7组的成员结合至小鼠Clec9A与人Clec9A。

[0018] 图6示出了包含与修饰的人干扰素α2(Q124R突变体)融合的小鼠Clec9A特异性VHH的嵌合蛋白质(“Acta-Clec9A”)与肿瘤坏死因子(TNF)的组合的抗肿瘤潜能。分图A显示截至第38天(或给药后23天),使用所述嵌合蛋白质和TNF的组合治疗表现出了有效的抗肿瘤活性,不存在肿瘤复发。分图B示出了与利用野生型IFN或野生型IFN与TNF的组合的治疗相比,所述组合治疗被良好耐受,不存在血液毒性,如血小板减少症。

[0019] 图7示出了小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人干扰素α2(Q124R突变体)和抗PD-L1抗体融合的嵌合体(“Clec9A-AcTaferon+抗PD-L1”)相较于PBS(阴性对照)、小鼠Clec9A特异性VHH与单独的修饰的人干扰素α2(Q124R突变体)融合的嵌合体(“Clec9A-AcTaferon”)和单独的抗PD-L1抗体(“抗PD-L1”)的组合效应。

[0020] 图8示出了小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人干扰素α2(Q124R)融合并且与抗PD-L1 VHH和多柔比星融合的嵌合体(“Clec9A-Q124R-PD-L1+doxo”)相较于小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人干扰素α2(“Q124R”)融合并且与抗PD-L1 VHH融合的嵌合体(“Clec9A-Q124R-PD-L1”)、多柔比星(“doxo”)和PBS(阴性对照)的组合效应。

[0021] 图9示出了小鼠体内应施用与修饰的人干扰素α2(Q124R突变体,“Actakine”)融合的小鼠Clec9A特异性VHH而对T细胞增殖的实质性诱导。

[0022] 图10分图A示出了如实施例7中描述的针对也描述于实施例7中的各种治疗(包括各种融合物)的平均临床评分。图10分图B示出了如实施例7中描述的针对也描述于实施例7中的各种治疗(包括各种融合物)的平均体重。

[0023] 图11示出了各种治疗的累积临床评分;直方图从左到右为:如所指示的两个剂量下的PBS(阴性对照)、抗CD20与具有Q124R突变的人IFN的融合物(“Q-CD20”)、抗CD8与具有Q124R突变的人IFN的融合物(“Q-CD8”)、抗Clec9A与具有Q124R突变的人IFN的融合物(“Q-Clec9A”)、抗Bcl110与具有Q124R突变的人IFN的融合物(“Q-Bcl110”,即非靶向性对照物)和野生型IFN。Q124R是适用于小鼠的人IFN突变(即,它是在小鼠中发挥功能的人突变IFN)。参见Nat.Comm.2014;5:3016.doi:10.1038/ncomms4016,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0024] 图12示出了以上图11中概述的治疗的各种副作用(分图B至F从左到右的直方图顺序相同)。

[0025] 图13示出了人树突状细胞pSTAT1信号传导测定。嵌合体研究是抗人Clec9A VHH/人IFN R149A和抗人Clec9A VHH/人IFN R33A/E120R。研究了诸剂的两个剂量:100ng/ml和500ng/ml。PBS是对照物,并且数据表示为$pSTAT1^{+}$树突状细胞的百分比的倍数变化(数据是一式三份数据集的平均值)。

[0026] 图14示出了抗人Clec9a VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体对人源化小鼠中生长的人肿瘤(RL)的抗肿瘤作用。参考X轴上的第18天,研究的构建体从上到下是:PBS(对照物);抗人Clec9a VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体;和抗人Clec9a VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体加FMS样酪氨酸激酶3配体(FLT3L)。

具体实施方式

[0027] 本发明部分地基于识别并且结合至Clec9A的剂(例如抗体,作为非限制性实例,如VHH)的发现。在一些实施方案中,本发明的Clec9A结合剂是具有一个或多个靶向部分和/或一个或多个信号传导剂的嵌合或融合蛋白质的一部分。在一些实施方案中,这些Clec9A结合剂结合至但不在功能上调节Clec9A。

[0028] 在一些实施方案中,这些Clec9A结合剂可以结合免疫细胞并且将其直接或间接地征募至需要治疗作用的部位(例如肿瘤或肿瘤微环境)。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂增强了肿瘤抗原呈递,以便诱出有效的抗肿瘤免疫应答。

[0029] 在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂调节抗原呈递。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂调和所述免疫应答以避免或降低自体免疫性。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂提供免疫抑制。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂致使患者的Treg与CD8+ T细胞和/或CD4+ T细胞的比率增加。在一些实施方案中,本发明的方法涉及减少患者的自体反应性T细胞。

[0030] 本发明提供了包含所述Clec9A结合剂的药物组合物及其在治疗各种疾病,包括癌症、自体免疫性疾病和/或神经退化性疾病中的用途。

[0031] Clec9A结合剂

[0032] 在各个实施方案中,本发明的Clec9A结合剂是能够特异性结合至Clec9A的基于蛋白质的剂。在各个实施方案中,本发明的Clec9A结合剂是能够特异性结合至Clec9A而不在功能上调节(例如部分或完全中和)Clec9A的基于蛋白质的剂。Clec9A是专门用于吸收和处理来自死细胞的材料的树突状细胞子集(即,$BDCA_3$+树突状细胞)的表面上表达的第V组C型凝集素样受体(CTLR)。Clec9A识别有核和无核细胞内在细胞膜受到损坏时得以暴露的保守组分。Clec9A在细胞表面表达为糖基化二聚物,并且可以介导内吞作用,而不是吞噬作用。Clec9A具有可以征募Syk激酶并且诱导促炎性细胞因子产生的基于胞质免疫受体酪氨酸的激活样基序(参见Huysamen等(2008),JBC,283:16693-701)。

[0033] 在各个实施方案中,本发明的Clec9A结合剂包含具有抗原识别结构域的靶向部分,所述抗原识别结构域识别Clec9A上存在的表位。在一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别Clec9A上存在的一个或多个线性表位。如本文所使用,线性表位是指Clec9A上存在的任何连续氨基酸序列。在另一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别Clec9A上存在的一个或多个构象表位。如本文所使用,构象表位是指形成具有能够被抗原识别结构域识别的特征和/或形状和/或三级结构的三维表面的一个或多个氨基酸区段(可能不连续)。

[0034] 在各个实施方案中,本发明的Clec9A结合剂可以结合至人Clec9A的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体。在各个实施方案中,本发明的Clec9A结合剂可以结合至人Clec9A的任何形式,包括单体形式、二聚形式、异源二聚形式、多聚形式和相关形式。在一个实施方案中,所述Clec9A结合剂结合至Clec9A的单体形式。在另一个实施方案中,所述Clec9A结合剂结合至Clec9A的二聚形式。在另一个实施方案中,所述Clec9A结合剂结合至Clec9A的糖基化形式,所述糖基化形式可以是单体的或二聚的。

[0035] 在一个实施方案中,本发明的Clec9A结合剂包含具有识别人Clec9A上存在的一个或多个表位的抗原识别结构域的靶向部分。在一个实施方案中,所述人Clec9A包含以下氨

基酸序列：

[0036] MHEEEIYTSLQWDSPAPDTYQKCLSSNKCSGACCLVMVISCVFCMGLLTASIFLGVKLLQVSTIAMQQQEKLIQQERALLNFTEWKRSCALQMKYCQAFMQNSLSSAHNSSPCPNNWIQNRESCYYVSEIWSIWHTSQENCLKEGSTLLQIESKEEMDFITGSLRKIKGSYDYWVGLSQDGHSGRWLWQDGSSPSPGLLPAERSQSANQVCGYVKSNSLLSSNCSTWKYFICEKYALRSSV(SEQ ID NO:1)。

[0037] 在各个实施方案中，本发明的Clec9A结合剂包含能够特异性结合的靶向部分。在各个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含具有抗原识别结构域的靶向部分，如抗体或其衍生物。在一个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含靶向部分，所述靶向部分是抗体。在各个实施方案中，所述抗体是包括两个重链和两个轻链的全长多聚蛋白质。各重链包括一个可变区(例如，V_H)和至少三个恒定区(例如，CH_1、CH_2和CH_3)，并且各轻链包括一个可变区(V_L)和一个恒定区(C_L)。所述可变区决定所述抗体的特异性。各可变区包含由四个相对保守的构架区(FR)侧接的三个高变区，又称互补性决定区(CDR)。所述三个CDR，称为CDR1、CDR2和CDR3，有助于抗体结合特异性。在一些实施方案中，所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中，所述抗体是人源化抗体。

[0038] 在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂包含靶向部分，所述靶向部分是抗体衍生物或抗体形式。在一些实施方案中，本发明的Clec9A结合剂包含靶向部分，所述靶向部分是单结构域抗体、只有重链的重组抗体(VHH)、单链抗体(scFv)、只有重链的鲨鱼抗体(VNAR)、微蛋白(半胱氨酸结蛋白、打结素)、DARPin;四连接素(Tetranectin);Affibody;Affimer、反式体(Transbody);Anticalin;AdNectin;Affilin;微型体(Microbody);肽适体;奥特瑞斯(alterase);塑料抗体;费洛体(phylomer);斯塔都体(stradobody);巨型体(maxibody);伊维体(evibody);菲诺体(fynomer)、犰狳重复蛋白、库尼茨型结构域(Kunitz domain)、高亲合性多聚体(avimer)、阿特里体(atrimer)、普罗体(probody)、免疫体(immunobody)、曲奥单抗(triomab)、特洛伊体(troybody);佩普体(pepbody);疫苗体(vaccibody)、单特异性体(UniBody);双特异性体(DuoBody)、Fv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、肽模拟分子或合成分子，如以下美国专利号或专利公布号中所描述:US 7,417,130、US 2004/132094、US 5,831,012、US 2004/023334、US 7,250,297、US 6,818,418、US 2004/209243、US 7,838,629、US 7,186,524、US 6,004,746、US 5,475,096、US 2004/146938、US 2004/157209、US 6,994,982、US 6,794,144、US 2010/239633、US 7,803,907、US 2010/119446和/或US 7,166,697，其内容以引用的方式整体并入本文。还参见Storz MAbs.2011年5月-6月;3(3):310-317。

[0039] 在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂包含靶向部分，所述靶向部分是单结构域抗体，如VHH。所述VHH可以来源于例如产生VHH抗体的生物体，如骆驼、鲨鱼，或者所述VHH可以是设计的VHH。VHH是抗体来源的治疗蛋白质，其含有天然存在的重链抗体的独特结构和功能性质。VHH技术是基于来自骆驼的缺乏轻链的完全功能抗体。这些重链抗体含有单个可变域(V_HH)和两个恒定域(CH2和CH3)。VHH能够以商标NANOBODIES购自市面。在一个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含VHH。

[0040] 在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂包含靶向部分，所述靶向部分是包含具有四个“构架区”或FR和三个“互补决定区”或CDR的单个氨基酸链的VHH。如本文所使用，“构架区”或“FR”是指可变域中位于CDR之间的区域。如本文所使用，“互补决定区”或“CDR”是指VHH中含有能够特异性地结合至抗原性靶标的氨基酸序列的可变区。

[0041] 在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂包含具有包含至少一个CDR1、CDR2和/或CDR3序列的可变域的VHH。在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂包含具有包含至少一个FR1、FR2、FR3和FR4序列的可变区的VHH。

[0042] 在示例性实施方案中,所述CDR1序列是选自:

[0043] GSISSINVMG(SEQ ID NO:2);

[0044] GSFSSINVMG(SEQ ID NO:3);

[0045] GSISSINIMG(SEQ ID NO:4);

[0046] GSISSINIMG(SEQ ID NO:5);

[0047] VSIFSINAMG(SEQ ID NO:6);

[0048] GSIFSLNAMG(SEQ ID NO:7);

[0049] GRTISNYDMA(SEQ ID NO:8);

[0050] GRTFTTSLMQ(SEQ ID NO:9);

[0051] ERNLRIYDMA(SEQ ID NO:10);

[0052] ERNLRSYDMA(SEQ ID NO:11);

[0053] GLTFSNYHMG(SEQ ID NO:12);

[0054] GLTFSSYHMG(SEQ ID NO:13);

[0055] GLTFSRYHMG(SEQ ID NO:14);

[0056] GLTLSSYYIA(SEQ ID NO:15);

[0057] GLTFSSYYTG(SEQ ID NO:16);

[0058] GLTLSSYHMG(SEQ ID NO:17);

[0059] GRTSSPYVTG(SEQ ID NO:18);

[0060] GFTFSGYVMS(SEQ ID NO:19);

[0061] GFTFSGYVMT(SEQ ID NO:20);或

[0062] GFTFSGYLMS(SEQ ID NO:21)。

[0063] 在示例性实施方案中,所述CDR2序列是选自:

[0064] RITNLGLPNYADWLKD(SEQ ID NO:22);

[0065] RITNLGLPNYADSVTG(SEQ ID NO:23);

[0066] RITNIGLPNYADSVKG(SEQ ID NO:24);

[0067] RITNLGLPNYADSVEG(SEQ ID NO:25);

[0068] AITSGGRVVYSDSVKG(SEQ ID NO:26);

[0069] AITSGGRTAYADSVKG(SEQ ID NO:27);

[0070] HITSDGRIVYADPVKG(SEQ ID NO:28);

[0071] RISGSGDRTDYADSVKG(SEQ ID NO:29);

[0072] SITWSTGNTHYADSVKG(SEQ ID NO:30);

[0073] VISSSGDSTHYSDFVKG(SEQ ID NO:31);

[0074] VITSSGDSTHYSDFVKG(SEQ ID NO:32);

[0075] QITWSDASIYYAGSVKG(SEQ ID NO:33);

[0076] QITWSDTSIYYAGSVKG(SEQ ID NO:34);

[0077] QITWSDGTTYYPGSVKG(SEQ ID NO:35);

[0078] QIRWSDDSTYYPGSVKG(SEQ ID NO:36)；

[0079] QISWSDDSTYYADSVKG(SEQ ID NO:37)；

[0080] TVSWGGVTYYADSVKG(SEQ ID NO:38)；

[0081] SIGSGGGYPSYTDSVEG(SEQ ID NO:39)；

[0082] SIGSGGGYPSYTGSVEG(SEQ ID NO:40)；

[0083] HIGSGGGYPSYTDSVQG(SEQ ID NO:41)；

[0084] HIGSGGGHATYTDSVEG(SEQ ID NO:42)；或

[0085] TIGSGGGITSYADSVKG(SEQ ID NO:43)。

[0086] 在示例性实施方案中，所述CDR3序列是选自：

[0087] VALSAEY(SEQ ID NO:44)；

[0088] VALKAEY(SEQ ID NO:45)；

[0089] VGLKAEY(SEQ ID NO:46)；

[0090] KTKSAVLFGGMDY(SEQ ID NO:47)；

[0091] YIRGEDY(SEQ ID NO:48)；

[0092] KHYASNY(SEQ ID NO:49)；

[0093] QDFGSPSF(SEQ ID NO:50)；

[0094] QDFRSPDF(SEQ ID NO:51)；

[0095] QIFGSPNF(SEQ ID NO:52)；

[0096] LAIHGDY(SEQ ID NO:53)；

[0097] NQIRQWP(SEQ ID NO:54)；

[0098] NSIRQWP(SEQ ID NO:55)；

[0099] NAIRQWP(SEQ ID NO:56)；

[0100] RKVGGPDY(SEQ ID NO:57)；

[0101] NTFGNVY(SEQ ID NO:58)；

[0102] LGR；或

[0103] VIK。

[0104] 在一个示例性实施方案中，所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:44。

[0105] 在一个示例性实施方案中，所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:45。

[0106] 在一个示例性实施方案中，所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:24和SEQ ID NO:45。

[0107] 在一个示例性实施方案中，所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:46。

[0108] 在一个示例性实施方案中，所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:47。

[0109] 在一个示例性实施方案中，所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:48。

[0110] 在一个示例性实施方案中，所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:28和

SEQ ID NO:49。

[0111] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:50。

[0112] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:51。

[0113] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:52。

[0114] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:53。

[0115] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:54。

[0116] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:55。

[0117] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:32和SEQ ID NO:56。

[0118] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:57。

[0119] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:57。

[0120] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:57。

[0121] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:57。

[0122] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:57。

[0123] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:57。

[0124] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:58。

[0125] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:39和LGR。

[0126] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:40和LGR。

[0127] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:41和LGR。

[0128] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:42和LGR。

[0129] 在一个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:43和VIK。

[0130] 在各个示例性实施方案中,所述Clec9A结合剂包含选自以下序列的氨基酸序列:

[0131] R2CHCL8

[0132] QVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGSISSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADWLKDRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCYLVALSAEYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:59);

[0133] R1CHCL50

[0134] QVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:60);

[0135] R1CHCL21

[0136] QVQLVESGGGLVHRGGSLRLSCAASGSISSINIMGWYRQAPGKERELVARITNIGLPNYADSVKGRFTISRDNAKSTVYLQMNSLNAEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:61);

[0137] R2CHCL87

[0138] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVEGRFTISRDKDENTVYLEMNTLKPEDTAVYYCYLVGLKAEYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:62);

[0139] R2CHCL24

[0140] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSDSINAMGWYRQAPGKERELVAAITSGGRVVYSDSVKGRGTISRDNAKNTVYLQIASLKPEDTAVYYCNVKTKSAVLFGGMDYWGKGTQVTVSS(SEQ ID NO:63);

[0141] R2CHCL38

[0142] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASVSIFSINAMGWYRQAPGKERELVAAITSGGRTAYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMDSLKPEDTDVYYCKAYIRGEDYWGKGTQVTVSS(SEQ ID NO:64);

[0143] R1CHCL16

[0144] DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSLNAMGWYRQAPGKERELVAHITSDGRIVYADPVKGRFTISRVDGKNMVTLQMNSLKPEDTAVYYCNAKHYASNYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:65);

[0145] R2CHCL10

[0146] QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGRTISNYDMAWSRQAPGKEREFVARISGSGDRTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCQIQDFGSPSFSGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:66);

[0147] R1CHCL34

[0148] DVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGRTISNYDMAWSRQAPGKEREFVARISGSGDRTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCQIQDFRSPDFWSQGTQVTVSS(SEQ ID NO:67);

[0149] R1CHCL82

[0150] QVQLVESGGESVQAGGSLRLSCAASGRTISNYDMAWSRQAPGKEREFVARISGSGDRTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYNCQTQIFGSPNFSGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:68);

[0151] R2CHCL3

[0152] QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTFTTSLMQWHRQAPGKEREFVASITWSTGNTHYADSVKGRFTISRDNARNTVYLQMNSLKPEDTAIYTCRVLAIHGDYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:69);

[0153] R2CHCL69

[0154] DVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASERNLRIYDMAWYRQAPGKEREYVAVISSSGDSTHYSDFVKGRFTISRDNAKNTVSLQMDSLKPEDTAFYYCNVNQIRQWPWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:70);

[0155] R1CHCL56

[0156] QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASERNLRIYDMAWYRQAPGKEREYVAVISSSGDSTHYSDFVKGRF

TISRDNAKNTVSLQMDSLKPEDTAFYYCNVNSIRQWPWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:71)；

[0157] R2CHCL32

[0158] QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCTASERNLRSYDMAWWRQAPGKEREYVAVITSSGDSTHYSDFVKGRF TISRDNAKNTVSLQMDSLKPEDTASYYCNVNAIRQWPWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:72)；

[0159] R2CHCL49

[0160] DVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAISGLTFSNYHMGWYRQAPGREREFVAQITWSDASIYYAGSVKGRF TISRDNVKNIVYLQIDNLKPEDTAIYYCDARKVGGPDYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:73)；

[0161] R2CHCL53

[0162] QVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAISGLTFSSYHMGWYRQAPGREREFVAQITWSDTSIYYAGSVKGRF TISRDNVKNIVYLQIDNLKPEDTAIYYCDARKVGGPDYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:74)；

[0163] R2CHCL22

[0164] DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAISGLTFSRYHMGWYRQAPGREREFVAQITWSDGTTYYPGSVKGRF TISRDNARNTVYLQIDNLKPEDTAIYYCDARKVGGPDYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:75)；

[0165] R2CHCL25

[0166] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCATSGLTLSSYYIAWYRQAPGREREFVAQIRWSDDSTYYPGSVKGRF TISRDNARNTVYLRMDNLKPEDTARYYCDARKVGGPDYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:76)；

[0167] R2CHCL18

[0168] DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCATSGLTFSSYYTGWYRQAPGREREFVAQISWSDDSTYYADSVKGRF TISRDNARNTVYLQMNNLKPGDTAIYYCDARKVGGPDYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:77)；

[0169] R1CHCL23

[0170] DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCATSGLTLSSYHMGWYRQAPGREREFVAQISWSDDSTYYADSVKGRF TISRDNARNTVYLQMNNLKPEDTAIYYCDARKVGGPDYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:78)；

[0171] R1CHCL27

[0172] DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTSSPYVTGWYRQTPGKEREPVATVSWGGVTYYADSVKGRFT ISRDNAKNTVYLQMNALKPEDTAIYYCNVNTFGNVYWGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:79)；

[0173] R2CHCL13

[0174] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMSWVRQAPGKGLEWVASIGSGGGYPSYTDSVEGRF TISRDNAKNTLYLLMDNLKPDDTAVYYCEMLGRRGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:80)；

[0175] R2CHCL14

[0176] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMSWVRQAPGKGLEWVASIGSGGGYPSYTDSVEGRF TISRDNAKNTLYLQMNNLKPDDTAVYYCEMLGRRGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:81)；

[0177] R2CHCL42

[0178] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMSWVRQAPGKGLEWVASIGSGGGYPSYTGSVEGRF TISRDNAKNTLYLLMNNLKPDDTAVYYCEMLGRRGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:82)；

[0179] R2CHCL41

[0180] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMSWVRQAPGKGLEWVAHIGSGGGYPSYTDSVQGRF TISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCEMLGRRGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:83)；

[0181] R2CHCL94

[0182] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMTWVRQAPGKGLEWVAHIGSGGGHATYTDSVEGRF

TISRDNAKNTLYLQMNNLKAEDTAVYYCEFLGRRGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:84);or

[0183] R2CHCL27

[0184] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYLMSWVRQAPGKGLEWVATIGSGGGITSYADSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMNNLKHEDTAVYYCETVIKRGQGTQVTVSS(SEQ ID NO:85)。

[0185] 在各个实施方案中,本发明设想了如本文所描述的本发明的Clec9A结合剂的任何天然或合成类似物、突变体、变体、等位基因、同源物和直系同源物(本文中统称为“类似物”)的用途。在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂的氨基酸序列还包括氨基酸类似物、氨基酸衍生物或其它非经典氨基酸。

[0186] 在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂包含靶向部分,所述靶向部分包含与本文公开的序列中的任一者具有至少60%同一性的序列。举例来说,所述Clec9A结合剂可以包含靶向部分,所述靶向部分包含与本文公开的序列中的任一者具有至少约60%、至少约61%、至少约62%、至少约63%、至少约64%、至少约65%、至少约66%、至少约67%、至少约68%、至少约69%、至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%同一性的序列(例如,与本文公开的序列中的任一者具有约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、约99%或约100%序列同一性)。

[0187] 在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂包含靶向部分,所述靶向部分包含相对于本文公开的序列中的任一者具有一个或多个氨基酸突变的氨基酸序列。在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂包含靶向部分,所述靶向部分包含相对于本文公开的序列中的任一者具有一个、或两个、或三个、或四个、或五个、或六个、或七个、或八个、或九个、或十个、或十五个、或二十个氨基酸突变的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述一个或多个氨基酸突变可以独立地选自取代、插入、缺失和截短。

[0188] 在一些实施方案中,所述氨基酸突变是氨基酸取代,并且可以包括保守和/或非保守取代。

[0189] 可以例如基于在所涉及的氨基酸残基的极性、电荷、大小、溶解性、疏水性、亲水性和/或两亲特性方面的相似性进行“保守取代”。20种天然存在的氨基酸可以分组至以下六个标准氨基酸组中:(1)疏水性:Met、Ala、Val、Leu、Ile;(2)中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;(3)酸性:Asp、Glu;(4)碱性:His、Lys、Arg;(5)影响链取向的残基:Gly、Pro;以及(6)芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0190] 如本文所使用,“保守取代”定义为以上所示的六个标准氨基酸组中的同一组内所列出的一个氨基酸交换为另一个氨基酸。举例来说,Asp交换为Glu使得经如此修饰的多肽中保留一个负电荷。另外,基于甘氨酸和脯氨酸能够破坏α螺旋,它们可以彼此取代。

[0191] 如本文所使用，“非保守取代”定义为以上所示的六个标准氨基酸组(1)至(6)中的不同组中所列出的一个氨基酸交换为另一个氨基酸。

[0192] 在各个实施方案中，所述取代还可以包括非经典氨基酸(示例性非经典氨基酸总体上包括但不限于硒代半胱氨酸、吡咯赖氨酸、N-甲酰基甲硫氨酸β丙氨酸、GABA和δ-氨基乙酰丙酸、4-氨基苯甲酸(PABA)、普通氨基酸的D-异构体、2,4-二氨基丁酸、α-氨基异丁酸、4-氨基丁酸、Abu、2-氨基丁酸、γ-Abu、ε-Ahx、6-氨基己酸、Aib、2-氨基异丁酸、3-氨基丙酸、鸟氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、羟基脯氨酸、肌氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、磺基丙氨酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、β-丙氨酸、氟代氨基酸、设计师氨基酸如β甲基氨基酸、Cα-甲基氨基酸、Nα-甲基氨基酸和氨基酸类似物)。

[0193] 在各个实施方案中，氨基酸突变可以在靶向部分的CDR(例如，CDR1区、CDR2区或CDR3区)中。在另一个实施方案中，氨基酸变化可以在靶向部分的构架区(FR)(例如，FR1区、FR2区、FR3区或FR4区)中。

[0194] 可以使用本领域中的任何已知技术，例如定点诱变或基于PCR的诱变来实现对氨基酸序列的修饰。此类技术描述于例如以下文献中：Sambrook等，Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Press,Plainview,N.Y.,1989；和Ausubel等，Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,New York,N.Y.,1989。

[0195] 在各个实施方案中，所述突变基本上不降低本发明的Clec9A结合剂特异性地结合至Clec9A的能力。在各个实施方案中，所述突变基本上不降低本发明的Clec9A结合剂特异性地结合至Clec9A并且不在功能上调节(例如，部分或完全中和)Clec9A的能力。

[0196] 在各个实施方案中，可以用平衡解离常数(K_D)来描述本发明的Clec9A结合剂对人Clec9A的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或单体和/或二聚形式和/或任何其它天然存在或合成类似物、变体或突变体(包括单体和/或二聚形式)的结合亲和力。在各个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含靶向部分，所述靶向部分结合至人Clec9A的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体(包括单体和/或二聚形式)，其中K_D低于约1uM、约900nM、约800nM、约700nM、约600nM、约500nM、约400nM、约300nM、约200nM、约100nM、约90nM、约80nM、约70nM、约60nM、约50nM、约40nM、约30nM、约20nM、约10nM、或约5nM、或约1nM。

[0197] 在各个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含含靶向部分，所述靶向部分结合但不在功能上调节(例如，部分或完全中和)目标抗原，即Clec9A。举例来说，在各个实施方案中，所述Clec9A结合剂的靶向部分仅仅靶向所述抗原但基本上不在功能上调节(例如，部分或完全抑制、降低或中和)所述抗原具有的生物效应。在各个实施方案中，所述Clec9A结合剂的靶向部分结合在物理上与对其生物活性重要的抗原位点(例如，抗原的活性位点)隔开的表位。

[0198] 此类无显著功能调节的结合得以用于本发明的各个实施方案中，包括使用本发明的Clec9A结合剂经由效应抗原将活性免疫细胞直接或间接地征募至所需位点的方法。举例来说，在各个实施方案中，本发明的Clec9A结合剂可以用在减小或消除肿瘤的方法中以便经由Clec9A将树突状细胞直接或间接地征募至肿瘤细胞(例如，所述Clec9A结合剂可以包含具有抗Clec9A抗原识别结构域的靶向部分和具有针对肿瘤抗原或受体的识别结构域(例如抗原识别结构域)的靶向部分)。在此类实施方案中，需要直接或间接地征募树突状细胞

但不在功能上调节或中和Clec9A活性。在这些实施方案中，Clec9A信号传导是肿瘤减小或消除作用的重要部分。

[0199] 在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂增强了树突状细胞的抗原呈递。举例来说，在各个实施方案中，本发明的Clec9A结合剂经由Clec9A将树突状细胞直接或间接地征募至肿瘤细胞，其中随后将肿瘤抗原内吞并且呈递在所述树突状细胞上以便诱导有效的体液应答和细胞毒性T细胞应答。

[0200] 在其它实施方案(例如，涉及治疗自体免疫性或神经退化性疾病)中，所述Clec9A结合剂包含结合并且中和目标抗原，即Clec9A的靶向部分。举例来说，在各个实施方案中，本发明的方法可以抑制或减少Clec9A信号传导或表达，例如，以致使免疫应答减少。

[0201] 包含本发明的Clec9A结合剂的治疗剂

[0202] 与信号传导剂的嵌合体和融合物

[0203] 在各个实施方案中，本发明的Clec9A结合剂是与一种或多种信号传导剂的嵌合体或融合物的一部分。因此，本发明提供了包括例如针对Clec9A的靶向部分和一种或多种信号传导剂的嵌合或融合蛋白质。

[0204] 在各个实施方案中，所述信号传导剂经过修饰以便对其受体中的一种或多种具有降低的亲和力或活性，从而允许减弱活性(包括激动或拮抗)和/或预防非特异性信号传导或者嵌合或融合蛋白质的不理想螯合。在各个实施方案中，所述信号传导剂在其野生型形式下具有拮抗性，并且携带一个或多个能减弱其拮抗活性的突变。在各个实施方案中，所述信号传导剂由于一个或多个突变而具有拮抗性，例如激动性信号传导剂被转化成拮抗性信号传导剂，并且任选地，此类经过转化的信号传导剂还携带一个或多个能减弱其拮抗活性的突变(例如，如WO 2015/007520中所描述，其全部内容以引用的方式并入本文)。

[0205] 因此，在各个实施方案中，所述信号传导剂是具有一个或多个突变的信号传导剂的修饰(例如突变)的形式。在各个实施方案中，所述修饰(例如突变)允许经修饰的信号传导剂相对于信号传导剂的未修饰或未突变，即野生型形式具有一种或多种减弱的活性，如降低的结合亲和力、降低的内源活性和降低的特异性生物活性中的一种或多种(例如，比较同一种信号传导剂的野生型形式对比修饰或突变的形式)。在一些实施方案中，减弱或降低结合或亲和力的突变包括基本上降低或消除结合或活性的那些突变。在一些实施方案中，减弱或降低结合或亲和力的突变不同于基本上降低或消除结合或活性的那些突变。结果，在各个实施方案中，所述突变允许信号传导剂相对于未突变，即野生型信号传导剂具有提高的安全性，例如，降低的全身性毒性、减少的副作用和减少的脱靶效应(例如，比较同一种信号传导剂的野生型形式对比经修饰(例如突变)形式)。

[0206] 如本文所描述，该剂由于一个或多个修饰，例如突变而可以具有提高的安全性。在各个实施方案中，提高的安全性意指本发明的嵌合蛋白质提供了较低的毒性(例如全身毒性和/或组织/器官相关毒性)；和/或减轻或基本上消除的副作用；和/或增加的耐受性、减轻或基本上消除的不良事件；和/或减少或基本上消除的脱靶效应；和/或增加的治疗窗。

[0207] 在各个实施方案中，所述信号传导剂经过修饰以具有一个或多个能降低其对其受体中的一种或多种的结合亲和力或活性的突变。在一些实施方案中，所述信号传导剂经过修饰以具有一个或多个能基本上降低或消除对所述受体的结合亲和力或活性的突变。在一些实施方案中，所述野生型信号传导剂提供的活性是在所述受体处的激动作用(例如激活

治疗部位的细胞效应)。举例来说,所述野生型信号传导剂可以激活其受体。在此类实施方案中,所述突变使得经修饰的信号传导剂在所述受体处的激活活性被降低或消除。举例来说,所述突变可以使得所述经修饰的信号传导剂向靶细胞递送减弱的激活信号,或者可以消除所述激活信号。在一些实施方案中,所述野生型信号传导剂提供的活性是在所述受体处的拮抗作用(例如阻断或阻抑治疗部位的细胞效应)。举例来说,所述野生型信号传导剂可以拮抗或抑制所述受体。在这些实施方案中,所述突变使得所述经修饰的信号传导剂在所述受体处的拮抗活性被降低或消除。举例来说,所述突变可以使得所述经修饰的信号传导剂向靶细胞递送减弱的抑制信号,或者可以消除所述抑制信号。在各个实施方案中,所述信号传导剂由于一个或多个突变而具有拮抗性,例如将激动性信号传导剂转化成拮抗性信号传导剂(例如,如WO 2015/007520中所描述,其全部内容以引用的方式并入本文),并且任选地,此类经转化的信号传导剂还携带一个或多个能降低其对其受体中的一种或多种的结合亲和力或活性,或者基本上降低或消除对其受体中的一种或多种的结合亲和力或活性的突变。

[0208] 在一些实施方案中,与一个或多个如本文所描述的靶向部分(例如,针对Clec9A的靶向部分或本文描述的任何其它靶向部分)连接能恢复所述受体处被降低的亲和力或活性。在其它实施例中,一个或多个所述靶向部分的活性基本上不能恢复所述受体处被降低的亲和力或活性。

[0209] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质减少了脱靶效应,因为它们的信号传导剂具有能削弱或消除在受体处的结合亲和力或活性的突变。在各个实施方案中,观察到副作用相对于例如野生型信号传导剂存在这种减少。在各个实施方案中,所述信号传导剂对靶细胞具有活性,因为所述靶向部分补偿了实质性激活所需的结合(例如但不限于和/或亲合力)的缺失/不足。在各个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对治疗活性位点的途径基本上无活性,并且其效应基本上针对特异性靶向的细胞类型,从而大大减少了不希望的副作用。

[0210] 在一些实施方案中,所述信号传导剂可以包括一个或多个能减弱或减少对一个受体(即,治疗受体)的结合或亲和力的突变以及一个或多个基本上降低或消除第二受体处的结合或活性的突变。在此类实施方案中,这些突变可以处在相同或不同的位置上(即,相同突变或多个突变)。在一些实施方案中,能减少一个受体处的结合和/或活性的突变与基本上降低或消除另一个受体处的结合和/或活性的突变不同。在一些实施方案中,能减少一个受体处的结合和/或活性的突变与基本上降低或消除另一个受体处的结合和/或活性的突变相同。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有经修饰的信号传导剂,所述经修饰的信号传导剂兼具能减弱治疗受体处的结合和/或活性且因此允许更受控制的中靶治疗效应(例如相对于野生型信号传导剂)的突变与基本上降低或消除另一个受体处的结合和/或活性且因此减少副作用(例如相对于野生型信号传导剂)的突变。

[0211] 在一些实施方案中,利用靶向部分(例如,针对Clec9A的靶向部分或本文中所描述的任何其它靶向部分)基本上不能恢复结合或活性的实质性降低或消除。在一些实施方案中,靶向部分能恢复结合或活性的实质性降低或消除。在各个实施方案中,基本上降低或消除第二受体处的结合或活性还可以防止另一个受体介导的不利效应。可选地或另外地,基本上降低或消除另一个受体处的结合或活性改善了治疗效果,因为治疗性嵌合蛋白质的降

低或消除的螯合远离治疗作用位点。举例来说，在一些实施方案中，这就回避了对高剂量的能补偿另一个受体处的损失的本发明嵌合蛋白质的需要。此类降低剂量的能力还提供了较低的副作用可能性。

[0212] 在各个实施方案中，所述经修饰的信号传导剂包含一个或多个突变，所述一个或多个突变致使所述信号传导剂对其受体中的一种或多种具有降低、基本上降低或消除的亲和力，例如结合(例如K_D)和/或激活(例如，当所述经修饰的信号传导剂是其受体的激动剂时，可测量为例如K_A和/或EC_{50})和/或抑制(例如，当所述经修饰的信号传导剂是其受体的拮抗剂时，可测量为例如K_I和/或IC_{50})。在各个实施方案中，免疫调节剂受体处降低的亲和力允许减弱活性(包括激动或拮抗)。在此类实施方案中，相对于野生型信号传导剂，所述经修饰的信号传导剂对受体具有约1％或约3％、约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约10％-20％、约20％-40％、约50％、约40％-60％、约60％-80％、约80％-100％的亲和力。在一些实施方案中，所述结合亲和力相对于所述野生型信号传导剂至少低约2倍、低约3倍、低约4倍、低约5倍、低约6倍、低约7倍、低约8倍、低约9倍、低至少约10倍、低至少约15倍、低至少约20倍、低至少约25倍、低至少约30倍、低至少约35倍、低至少约40倍、低至少约45倍、低至少约50倍、低至少约100倍、低至少约150倍，或低约10-50倍、低约50-100倍、低约100-150倍、低约150-200倍或低超过200倍。

[0213] 在所述嵌合蛋白质具有能降低一个受体处的结合且基本上降低或消除第二受体处的结合的突变的实施方案中，经修饰的信号传导剂对一个受体的结合亲和力的减弱或降低程度低于对另一个受体的亲和力的实质性降低或消除。在一些实施方案中，经修饰的信号传导剂对一个受体的结合亲和力的减弱或降低比对另一个受体的亲和力的实质性降低或消除低约1％、或约3％、约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％或约95％。在各个实施方案中，实质性降低或消除是指在结合亲和力和/或活性方面存在比减弱或降低更大程度的降低。

[0214] 在各个实施方案中，所述经修饰的信号传导剂包含一个或多个突变，所述一个或多个突变能使所述信号传导剂的内源活性例如相对于所述野生型信号传导剂降至约75％、或约70％、或约60％、或约50％、或约40％、或约30％、或约25％、或约20％、或约10％、或约5％、或约3％、或约1％。

[0215] 在一些实施方案中，所述经修饰的信号传导剂包含一个或多个突变，所述一个或多个突变致使所述信号传导剂对其受体具有降低的亲和力，比所述靶向部分对其受体的结合亲和力更低。在一些实施方案中，这种结合亲和力差异存在于相同细胞上的信号传导剂/受体与靶向部分/受体之间。在一些实施方案中，这种结合亲和力差异允许所述信号传导剂，例如突变的信号传导剂具有局部化中靶效应并且使构成在野生型信号传导剂情况下观察到的副作用的基础的脱靶效应最小化。在一些实施方案中，这种结合亲和力低至少约2倍、或至少约5倍、或至少约10倍、或至少约15倍、或低至少约25倍、或至少约50倍、或至少约100倍、或至少约150倍。

[0216] 可以使用本领域中已知的方法来测量受体结合活性。举例来说，可以通过对结合数据进行斯卡查德图分析和计算机拟合(例Scatchard,1949)或通过如Brecht等(1993)所

描述在流经条件下进行反射干涉光谱法来评价亲和力和/或结合活性，所有文献的全部内容都以引用的方式并入本文。

[0217] 在各个实施方案中，所述信号传导剂是免疫调节剂，例如白介素、干扰素和肿瘤坏死因子中的一种或多种。

[0218] 在一些实施方案中，所述信号传导剂是白介素或经修饰的白介素，包括例如IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30、IL-31、IL-32、IL-33、IL-35、IL-36或者其片段、变体、类似物或家族成员。白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如T辅助细胞、B细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。可以使用本领域中已知的测定法来测定白介素活性:Matthews等,Lymphokines and Interferons:A Practical Approach,Clemens等编,IRL Press,Washington,D.C.1987,第221-225页;以及Orencole和Dinarello(1989)Cytokine 1,14-20。

[0219] 在一些实施方案中，所述信号传导剂是干扰素或干扰素如I型干扰素、II型干扰素和III型干扰素的修饰型式。说明性干扰素包括例如干扰素-α-1、干扰素-α-2、干扰素-α-4、干扰素-α-5、干扰素-α-6、干扰素-α-7、干扰素-α-8、干扰素-α-10、干扰素-α-13、干扰素-α-14、干扰素-α-16、干扰素-α-17和干扰素-α-21、干扰素-β以及干扰素-γ、干扰素κ、干扰素ε、干扰素τ和干扰素ϖ。

[0220] 在一些实施方案中，所述信号传导剂是肿瘤坏死因子(TNF)或肿瘤坏死因子(TNF)或TNF家族中的蛋白质，包括但不限于TNF-α、TNF-β、LT-β、CD40L、CD27L、CD30L、FASL、4-1BBL、OX40L和TRAIL的修饰型式。

[0221] 本文描述的野生型信号传导剂的氨基酸序列在本领域中是众所周知的。因此，在各个实施方案中，所述经修饰的信号传导剂包含与本文公开的信号传导剂的已知野生型氨基酸序列具有至少约60％、或至少约61％、或至少约62％、或至少约63％、或至少约64％、或至少约65％、或至少约66％、或至少约67％、或至少约68％、或至少约69％、或至少约70％、或至少约71％、或至少约72％、或至少约73％、或至少约74％、或至少约75％、或至少约76％、或至少约77％、或至少约78％、或至少约79％、或至少约80％、或至少约81％、或至少约82％、或至少约83％、或至少约84％、或至少约85％、或至少约86％、或至少约87％、或至少约88％、或至少约89％、或至少约90％、或至少约91％、或至少约92％、或至少约93％、或至少约94％、或至少约95％、或至少约96％、或至少约97％、或至少约98％、或至少约99％序列同一性(例如约60％、或约61％、或约62％、或约63％、或约64％、或约65％、或约66％、或约67％、或约68％、或约69％、或约70％、或约71％、或约72％、或约73％、或约74％、或约75％、或约76％、或约77％、或约78％、或约79％、或约80％、或约81％、或约82％、或约83％、或约84％、或约85％、或约86％、或约87％、或约88％、或约89％、或约90％、或约91％、或约92％、或约93％、或约94％、或约95％、或约96％、或约97％、或约98％、或约99％序列同一性)的氨基酸序列。

[0222] 在各个实施方案中，所述经修饰的信号传导剂包含与本文公开的序列中的任一个具有至少约60％、或至少约61％、或至少约62％、或至少约63％、或至少约64％、或至少约

65％、或至少约66％、或至少约67％、或至少约68％、或至少约69％、或至少约70％、或至少约71％、或至少约72％、或至少约73％、或至少约74％、或至少约75％、或至少约76％、或至少约77％、或至少约78％、或至少约79％、或至少约80％、或至少约81％、或至少约82％、或至少约83％、或至少约84％、或至少约85％、或至少约86％、或至少约87％、或至少约88％、或至少约89％、或至少约90％、或至少约91％、或至少约92％、或至少约93％、或至少约94％、或至少约95％、或至少约96％、或至少约97％、或至少约98％、或至少约99％序列同一性(例如约60％、或约61％、或约62％、或约63％、或约64％、或约65％、或约66％、或约67％、或约68％、或约69％、或约70％、或约71％、或约72％、或约73％、或约74％、或约75％、或约76％、或约77％、或约78％、或约79％、或约80％、或约81％、或约82％、或约83％、或约84％、或约85％、或约86％、或约87％、或约88％、或约89％、或约90％、或约91％、或约92％、或约93％、或约94％、或约95％、或约96％、或约97％、或约98％、或约99％序列同一性)的氨基酸序列。

[0223] 在各个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂包含具有一个或多个氨基酸突变的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述一个或多个氨基酸突变可以独立地选自取代、插入、缺失和截短。在一些实施方案中,所述氨基酸突变是氨基酸取代,并且可以包括如本文其它部分所描述的保守和/或非保守取代。

[0224] 在各个实施方案中,所述取代还可以包括如本文其它部分所描述的非经典氨基酸。

[0225] 如本文所描述,所述经修饰的信号传导剂携带能影响一个或多个受体处的亲和力和/或活性的突变。如本文所描述的任何信号传导剂的受体都是本领域中已知的。

[0226] 能在受体处提供降低的亲和力和/或活性(例如激动性)的说明性突变见于WO 2013/107791(例如,关于干扰素)、WO 2015/007542(例如,关于白介素)和WO 2015/007903(例如,关于TNF)中,各文献的全部内容以引用的方式并入本文。能在受体处提供降低的亲和力和/或活性(例如拮抗性)的说明性突变见于WO 2015/007520中,该文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0227] 在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是干扰素α。在此类实施方案中,所述经修饰的IFN-α剂对IFN-α/β受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的IFN-α剂对IFN-α/β受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0228] 干扰素α的突变形式对本领域技术人员是已知的。在一个说明性实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是具有以下氨基酸序列的等位基因形式IFN-α2a:

[0229] IFN-α2a:

[0230] CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE(SEQ ID NO:86)。

[0231] 在一个说明性实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是具有以下氨基酸序列的等位基因形式IFN-α2b(它在氨基酸位置23处与IFN-α2a不同):

[0232] IFN-α2b:

[0233] CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFS

TKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVR AEIMRSFSLSTNLQESLRSKE(SEQ ID NO:87)。

[0234] 在一些实施方案中,所述IFN-α2突变体(IFN-α2a或IFN-α2b)在144-154位的一个或多个氨基酸,如氨基酸位置148、149和/或153处发生突变。在一些实施方案中,所述IFN-α2突变体包含选自L153A、R149A和M148A的一个或多个突变。此类突变体描述于例如WO2013/107791和Piehler等,(2000)J.Biol.Chem,275:40425-33中,所有文献的全部内容都以引用的方式并入本文。

[0235] 在一些实施方案中,IFN-α2突变体对IFNAR1具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述IFN-α2突变体包含选自如WO2010/030671中所描述的F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A和Y89A的一个或多个突变,该文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0236] 在一些实施方案中,所述IFN-α2突变体包含选自如WO2008/124086中所描述的K133A、R144A、R149A和L153A的一个或多个突变,该文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0237] 在一些实施方案中,所述IFN-α2突变体包含选自如WO2015/007520和WO2010/030671中所描述的R120E和R120E/K121E的一个或多个突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在此类实施方案中,所述IFN-α2突变体拮抗野生型IFN-α2活性。在此类实施方案中,所述突变IFN-α2对IFNAR1具有降低的亲和力和/或活性,而保留对IFNR2的亲和力和/或活性。

[0238] 在一些实施方案中,所述人IFN-α2突变体包含(1)选自R120E和R120E/K121E的一个或多个突变,不希望受理论束缚,所述突变能产生拮抗效应;和(2)选自K133A、R144A、R149A和L153A的一个或多个突变,不希望受理论束缚,所述突变允许减弱例如IFNAR2处的效应。在一个实施方案中,所述人IFN-α2突变体包含R120E和L153A。

[0239] 在一些实施方案中,所述人IFN-α2突变体包含一个或多个突变,所述一个或多个突变选自如WO 2013/059885中所公开的L15A、A19W、R22A、R23A、L26A、F27A、L30A、L30V、K31A、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、D35A、Q40A、D114R、L117A、R120A、R125A、K134A、R144A、A145G、A145M、M148A、R149A、S152A、L153A和N156A,该文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,所述人IFN-α2突变体包含如WO 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或L30A。在一些实施方案中,所述人IFN-α2突变体包含如WO 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或R33A。在一些实施方案中,所述人IFN-α2突变体包含如WO 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或M148A。在一些实施方案中,所述人IFN-α2突变体包含如WO 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或L153A。在一些实施方案中,所述人IFN-α2突变体包含如WO 2013/059885中所公开的突变N65A、L80A、Y85A和/或Y89A。在一些实施方案中,所述人IFN-α2突变体包含如WO 2013/059885中所公开的突变N65A、L80A、Y85A、Y89A和/或D114A。在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是干扰素β。在此类实施方案中,所述修饰的干扰素β剂对IFN-α/β受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的干扰素β剂对IFN-α/β受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0240] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是干扰素γ。在此类实施方案中,所述

修饰的干扰素γ剂对干扰素γ受体(IFNGR),即IFNGR1和IFNGR2链具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的干扰素γ剂对干扰素γ受体(IFNGR),即IFNGR1和IFNGR2链具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0241] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是TNF-α。TNF是一种多效性粒细胞因子,它有许多种不同的功能,包括调控细胞生长、分化、细胞凋亡、肿瘤发生、病毒复制、自体免疫性、免疫细胞功能和迁移、炎症以及败血性休克。它结合至靶细胞上的两种独特的膜受体:TNFR1(p55)和TNFR2(p75)。TNFR1表现出非常广泛的表达模式,而TNFR2优先表达在淋巴细胞、Treg、内皮细胞、某些神经元、小胶质细胞、心肌细胞和间质干细胞的某些群体上。应受体激活而激活非常独特的生物学途径,但也存在一定的重叠。通常,不希望受理论束缚,TNFR1信号传导与细胞凋亡(细胞死亡)的诱导相关,而TNFR2信号传导与细胞存活信号的激活(例如,NFkB途径的激活)相关。TNF的施用具有全身性毒性,并且这主要是由于TNFR1配接。然而,应当注意,TNFR2的激活还与多种活性相关,同TNFR1一样,在开发基于TNF的治疗剂的情况下,对TNF靶向和活性的控制非常重要。

[0242] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TNFR1和/或TNFR2具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TNFR1和/或TNFR2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。TNFR1表达于大部分组织中,并且参与细胞死亡信号传导,而相形之下,TNFR2参与细胞存活信号传导。因此,在针对癌症治疗方法的实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TNFR1具有降低的亲和力和/或活性和/或对TNFR2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在这些实施方案中,可以使所述嵌合蛋白质靶向需要细胞凋亡的细胞,例如肿瘤细胞或肿瘤血管内皮细胞。在针对促进细胞存活的方法的实施方案中,举例来说,在用于治疗神经退化性病症的神经发生中,所述修饰的信号传导剂对TNFR2具有降低的亲和力和/或活性和/或对TNFR1具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。换句话说,在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含允许有利于死亡或存活信号的修饰的TNF-α剂。

[0243] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有修饰的TNF,所述修饰的TNF对TNFR1具有降低的亲和力和/或活性和/或对TNFR2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,与野生型TNF和/或仅携带促使对TNFR1具有降低的亲和力和/或活性的突变的嵌合体相比,此类嵌合体是更有效的细胞凋亡诱导剂。在一些实施方案中,此类嵌合体得以用于诱导肿瘤细胞死亡或肿瘤血管内皮细胞死亡(例如,用于治疗癌症)。此外,在一些实施方案中,举例来说,这些嵌合体避免或减少经由TNFR2激活T_{reg}细胞,因此进一步支持TNFR1介导的体内抗肿瘤活性。

[0244] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有修饰的TNF,所述修饰的TNF对TNFR2具有降低的亲和力和/或活性和/或对TNFR1具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,此类嵌合体在可能是各种疾病设定,包括但不限于刺激神经发生下的特定治疗目标的一些细胞类型中是更有效的细胞存活激活剂。另外,此类有利于TNFR2的嵌合体还可用于治疗自体免疫疾病(例如克罗恩氏病、糖尿病、MS、结肠炎等和本文描述的众多其它自体免疫疾病)。在一些实施方案中,所述嵌合体靶向自体反应性T细胞。在一些实施方案中,所述嵌合体促进了T_{reg}细胞激活和对细胞毒性T细胞的间接抑制。

[0245] 在一些实施方案中,所述嵌合体例如通过激活TNFR2和/或避免TNFR1而引起自体

反应性T细胞的死亡(例如,对TNFR2具有降低的亲和力和/或活性和/或对TNFR1具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性的修饰的TNF)。不希望受理论束缚,这些自体反应性T细胞让其细胞凋亡/存活信号例如被NF-κB途径活性/信号传导变化改变。

[0246] 在一些实施方案中,基于TNFR-2的嵌合体在诸多疾病中具有额外的治疗应用,尤其包括各种自体免疫疾病、心脏病、脱髓鞘和神经退化性病症,以及感染性疾病。

[0247] 在一个实施方案中,所述野生型TNF-α具有以下氨基酸序列:

[0248] TNF-α

[0249] VRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL(SEQ ID NO:88)。

[0250] 在此类实施方案中,所述修饰的TNF-α剂在一个或多个氨基酸位置29、31、32、84、85、86、87、88、89、145、146和147上具有突变,从而产生了具有降低的受体结合亲和力的修饰的TNF-α。参见例如美国专利号7,993,636,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0251] 在一些实施方案中,所述修饰的TNF-α部分在如例如WO/2015/007903中所描述的一个或多个氨基酸位置R32、N34、Q67、H73、L75、T77、S86、Y87、V91、I97、T105、P106、A109、P113、Y115、E127、N137、D143和A145上具有突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文(编号根据人TNF序列,Genbank登记号BAG70306,版本BAG70306.1,GI:197692685)。在一些实施方案中,所述修饰的TNF-α部分具有选自R32G、N34G、Q67G、H73G、L75G、L75A、L75S、T77A、S86G、Y87Q、Y87L、Y87A、Y87F、V91G、V91A、I97A、I97Q、I97S、T105G、P106G、A109Y、P113G、Y115G、Y115A、E127G、N137G、D143N、A145G和A145T的取代突变。在一个实施方案中,所述TNF-α部分具有选自Y87Q、Y87L、Y87A和Y87F的突变。在另一个实施方案中,所述TNF-α部分具有选自I97A、I97Q和I97S的突变。在另一个实施方案中,所述TNF-α部分具有选自Y115A和Y115G的突变。

[0252] 在一些实施方案中,所述修饰的TNF-α剂具有选自如WO2008/124086中所描述的N39Y、S147Y和Y87H的一个或多个突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0253] 在一些实施方案中,所述修饰的人TNF-α部分具有如PCT/IB2016/001668中所描述的提供受体选择性的突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,TNF突变是TNF-R1选择性的。在一些实施方案中,TNF-R1选择性的TNF突变在位置R32、S86和E146中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF-R1选择性的TNF突变在R32W、S86T和E146K中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF-R1选择性的TNF突变在R32W、R32W/S86T、R32W/E146K和E146K中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF突变是TNF-R2选择性的。在一些实施方案中,TNF-R2选择性的TNF突变在位置A145、E146和S147中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF-R2选择性的TNF突变在A145T、A145R、E146D和S147D中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF-R2选择性的TNF突变在A145R、A145T/S147D和A145T/E146D/S147D中的一个或多个上。

[0254] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是TNF-β。TNF-β可以与LT-β(LT-α1β2)形成同源三聚体或异源三聚体。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TNFR1和/或TNFR2和/或疱疹病毒进入介体(HEVM)和/或LT-βR具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0255] 在一个实施方案中,所述野生型TNF-β具有以下氨基酸序列:

[0256] TNF-β

[0257] LPGVGLTPSAAQTARQHPKMHLAHSNLKPAAHLIGDPSKQNSLLWRANTDRAFLQDGFSLSNNSLLVPTSGIYFVYSQVVFSGKAYSPKATSSPLYLAHEVQLFSSQYPFHVPLLSSQKMVYPGLQEPWLHSMYHGAAFQLTQGDQLSTHTDGIPHLVLSPSTVFFGAFAL(SEQ ID NO:89)。

[0258] 在此类实施方案中,所述修饰的TNF-β剂可以在位置106至113上的一个或多个氨基酸处包含突变,从而产生对TNFR2具有降低的受体结合亲和力的修饰的TNF-β。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂在氨基酸位置106至113上具有一个或多个取代突变。在说明性实施方案中,所述取代突变选自Q107E、Q107D、S106E、S106D、Q107R、Q107N、Q107E/S106E、Q107E/S106D、Q107D/S106E和Q107D/S106D。在另一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂在位置106至113上具有约1至约3个氨基酸的插入。

[0259] 在一些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如,TNF-α、TNF-β),它可以是如WO2015/007903中所描述的单链三聚型式,所述文献的全部内容以引用的方式并入。

[0260] 在一些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如TNF-α、TNF-β),其在TNFR1处具有降低的亲和力和/或活性,即拮抗活性(例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如WO2015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。在这些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如,TNF-α、TNF-β),其还任选地对TNFR2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如TNF-α、TNF-β),其在TNFR2处具有降低的亲和力和/或活性,即拮抗活性(例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如WO2015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。在这些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如,TNF-α、TNF-β),其还任选地对TNFR1具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。此类实施方案的构建体得以用于例如以细胞特异性方式阻抑TNF应答的方法中。在一些实施方案中,所述拮抗性TNF家族成员(例如TNF-α、TNF-β)是如WO2015/007903中所描述的单链三聚型式。

[0261] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是TRAIL。在一些实施方案中,所述修饰的TRAIL剂对DR4(TRAIL-RI)和/或DR5(TRAIL-RII)和/或DcR1和/或DcR2具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的TRAIL剂对DR4(TRAIL-RI)和/或DR5(TRAIL-RII)和/或DcR1和/或DcR2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0262] 在一个实施方案中,所述野生型TRAIL具有以下氨基酸序列:

[0263] TRAIL

[0264] MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVIFTVLLQSLCVAVTYVYFTNELKQMQDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPCWQVKWQLRQLVRKMILRTSEETISTVQEKQQNISPLVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG(SEQ ID NO:90)。

[0265] 在此类实施方案中,所述修饰的TRAIL剂可以在氨基酸位置T127-R132、E144-R149、E155-H161、Y189-Y209、T214-I220、K224-A226、W231、E236-L239、E249-K251、T261-H264和H270-E271上包含突变(编号基于人序列,Genbank登记号NP_003801,版本10NP_003801.1,GI:4507593;参见上文)。

[0266] 在一个实施方案中，所述修饰的信号传导剂是白介素。在一个实施方案中，所述修饰的信号传导剂是IL-1。在一个实施方案中，所述修饰的信号传导剂是IL-1α或IL-1β。在一些实施方案中，所述修饰的信号传导剂对IL-1R1和/或IL-1RAcP具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中，所述修饰的信号传导剂对IL-1R1和/或IL-1RAcP具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在一些实施方案中，所述修饰的信号传导剂对IL-1R2具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中，所述修饰的信号传导剂对IL-1R2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。举例来说，在一些实施方案中，本发明的修饰的IL-1剂避免IL-1R2处的相互作用，并且因此基本上降低其作为治疗剂的引诱剂和/或接收剂的功能。

[0267] 在一个实施方案中，所述野生型IL-1β具有以下氨基酸序列：

[0268] IL-1β(成熟形式，野生型)

[0269] APVRSLNCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQQVVFSMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKKMEKRFVFNKIEINNKLEFESAQFPNWYISTSQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSS(SEQ ID NO:91)。

[0270] IL1是促炎性细胞因子和重要的免疫系统调控剂。它是CD4T细胞应答的有效激活剂，能增加Th17细胞的比例以及产生IFNγ和IL-4的细胞的扩增。IL-1还是$CD8^+$T细胞的有效调控剂，从而增强抗原特异性$CD8^+$T细胞扩增、分化、移行至外围和记忆。IL-1受体包含IL-1R1和IL-1R2。结合至IL-1R1和经由IL-1R1进行信号传导构成了IL-1借以介导许多种其生物学(和病理学)活性的机制。IL1-R2可以起诱饵受体的作用，从而降低IL-1用于相互作用和经由IL-1R1进行信号传导的可用性。

[0271] 在一些实施方案中，所述修饰的IL-1对IL-1R1具有降低的亲和力和/或活性(例如激动活性)。在一些实施方案中，所述修饰的IL-1对IL-1R2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在此类实施方案中，存在可恢复的IL-1/IL-1R1信号传导，并且防止了IL-R2处治疗性嵌合体的损失，并且因此减少了所需IL-1的剂量(例如，相对于野生型或仅携带针对IL-R1的减毒突变的嵌合体)。此类构建体得以用于例如治疗癌症，包括例如刺激免疫系统以建立抗癌应答的方法中。

[0272] 在一些实施方案中，所述修饰的IL-1对IL-1R1具有降低的亲和力和/或活性(例如拮抗活性，例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性，参见例如WO 2015/007520，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。在一些实施方案中，所述修饰的IL-1对IL-1R2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在此类实施方案中，存在不可恢复的IL-1/IL-1R1信号传导，并且防止了IL-R2处治疗性嵌合体的损失，并且因此减少了所需IL-1的剂量(例如，相对于野生型或仅携带针对IL-R1的减毒突变的嵌合体)。此类构建体得以用于例如治疗自体免疫疾病，包括例如抑制免疫系统的方法中。

[0273] 在此类实施方案中，所述修饰的信号传导剂具有氨基酸52-54缺失，这就产生了对I型IL-1R具有降低的结合亲和力并且具有降低的生物学活性的修饰的人IL-1β。参见例如WO 1994/000491，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中，所述修饰的人IL-1β具有选自A117G/P118G、R120X、L122A、T125G/L126G、R127G、Q130X、Q131G、K132A、S137G/Q138Y、L145G、H146X、L145A/L147A、Q148X、Q148G/Q150G、Q150G/D151A、M152G、F162A、F162A/Q164E、F166A、Q164E/E167K、N169G/D170G、I172A、V174A、K208E、K209X、K209A/K210A、K219X、E221X、E221S/N224A、N224S/K225S、E244K、N245Q的一个或多个

取代突变(其中X可以是任何氨基酸变化,例如非保守变化),从而表现出降低的与IL-1R的结合,如例如WO2015/007542和WO/2015/007536中所描述,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文(编号基于人IL-1β序列,Genbank登记号NP_000567,版本NP-000567.1,GI:10835145)。在一些实施方案中,所述修饰的人IL-1β可以具有选自R120A、R120G、Q130A、Q130W、H146A、H146G、H146E、H146N、H146R、Q148E、Q148G、Q148L、K209A、K209D、K219S、K219Q、E221S和E221K的一个或多个突变。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变Q131G和Q148G。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变Q148G和K208E。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变R120G和Q131G。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变R120G和H146A。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变R120G和H146N。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变R120G和H146R。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变R120G和H146E。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变R120G和H146G。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变R120G和K208E。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1β包含突变R120G、F162A和Q164E。

[0274] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-2。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-2Rα和/或IL-2Rβ和/或IL-2Rγ具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-2Rβ和/或IL-2Rγ具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-2Rα具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。此类实施方案可能有关于癌症的治疗,例如当所述修饰的IL-2在IL-2Rβ和/或IL-2Rγ处具有激动性时。举例来说,本发明的构建体可能有利于减弱具有IL2受体β和γ的$CD8^+$T细胞的激活(这可以提供抗肿瘤效果),而不利于具有IL2受体α、β和γ的T_{reg}(这可以提供免疫抑制、促肿瘤效应)。此外,在一些实施方案中,偏好IL-2Rβ和/或IL-2Rγ超过IL-2Rα避免了诸多IL-2副作用,如肺水肿。此外,基于IL-2的嵌合体可用于治疗疾病(例如,自体免疫性疾病),例如当所述修饰的IL-2在IL-2Rβ和/或IL-2Rγ处具有拮抗性时(例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如WO2015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。举例来说,本发明的构建体可能有利于减弱对具有IL2受体β和γ的$CD8^+$T细胞的抑制(并且因此阻抑免疫应答),而不利于具有IL2受体α、β和γ的T_{reg}。可选地,在一些实施方案中,携带IL-2的嵌合体有利于T_{reg}的激活,并且因此有利于免疫抑制,而不利于$CD8^+$T细胞的激活。举例来说,这些构建体得以用于治疗将受益于免疫抑制的疾病或疾病,例如自体免疫性疾病。

[0275] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有如本文所描述的针对$CD8^+$T细胞的靶向部分以及对IL-2Rβ和/或IL-2Rγ具有降低的亲和力和/或活性和/或对IL-2Rα具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性的修饰的IL-2剂。在一些实施方案中,这些构建体提供靶向性$CD8^+$T细胞活性,并且一般对T_{reg}细胞无活性(或具有基本上降低的活性)。在一些实施方案中,此类构建体与野生型IL-2相比具有增强的免疫刺激效应(例如,不希望受理论束缚,通过不刺激Treg),同时消除或降低了与IL-2相关的全身毒性。

[0276] 在一个实施方案中,所述野生型IL-2具有以下氨基酸序列:

[0277] IL-2(成熟形式,野生型)

[0278] APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:

92)。

[0279] 在此类实施方案中,所述修饰的IL-2剂有一个或多个突变处于氨基酸L72(L72G、L72A、L72S、L72T、L72Q、L72E、L72N、L72D、L72R或L72K)、F42(F42A、F42G、F42S、F42T、F42Q、F42E、F42N、F42D、F42R或F42K)和Y45(Y45A、Y45G、Y45S、Y45T、Y45Q、Y45E、Y45N、Y45D、Y45R或Y45K)处。不希望受理论束缚,认为与野生型IL-2相比,这些修饰的IL-2剂对高亲和力IL-2受体具有降低的亲和力并且保留对中亲和力IL-2受体的亲和力。参见例如美国专利公布号2012/0244112,所述美国专利公布的全部内容以引用的方式并入本文。

[0280] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-3。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-3受体具有降低的亲和力和/或活性,所述受体是与跟普通β(βc或CD131)亚单位配对的独特α链的异源二聚体。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-3受体具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性,所述受体是与跟普通β(βc或CD131)亚单位配对的独特α链的异源二聚体。

[0281] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-4。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对1型和/或2型IL-4受体具有降低的亲和力和/或活性。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对1型和/或2型IL-4受体具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。1型IL-4受体由具有普通γ链的IL-4Rα亚单位构成并且特异性地结合IL-4。2型IL-4受体包括与被称为IL-13Rα1的不同亚单位结合的IL-4Rα亚单位。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对2型IL-4受体具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0282] 在一个实施方案中,所述野生型IL-4具有以下氨基酸序列:

[0283] IL-4(成熟形式,野生型)

[0284] HKCDITLQEIIKTLNSLTEQKTLCTELTVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKDTRCLGATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQSTLENFLERLKTIMREKYSKCSS(SEQ ID NO:93)。

[0285] 在此类实施方案中,所述修饰的IL-4剂有一个或多个突变处于氨基酸R121(R121A、R121D、R121E、R121F、R121H、R121I、R121K、R121N、R121P、R121T、R121W)、E122(E122F)、Y124(Y124A、Y124Q、Y124R、Y124S、Y124T)和S125(S125A)处。不希望受理论束缚,认为这些修饰的IL-4剂维持I型受体介导的活性,但是显著降低了其它受体介导的生物学活性。参见例如美国专利号6,433,157,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0286] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-6。IL-6通过细胞表面I型细胞因子受体复合物进行信号传导,包括配体结合IL-6R链(CD126)和信号转导组分gp130。IL-6还可以结合至IL-6R的可溶形式(sIL-6R),后者是IL-6R的细胞外部分。sIL-6R/IL-6复合物可能参与神经突长出和神经元存活,并且因此可能在通过髓鞘再生进行的神经再生中非常重要。因此,在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-6R/gp130和/或sIL-6R具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-6R/gp130和/或sIL-6R具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0287] 在一个实施方案中,所述野生型IL-6具有以下氨基酸序列:

[0288] IL-6(成熟形式,野生型)

[0289] APVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDGISALRKETCNKSNMCESSKEALAENNLNLPKMAEKDGCFQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQNRFESSEEQARAVQMSTKVLIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLTTKLQAQNQWLQDMTTHLILRSFKEFLQSSLRALRQM(SEQ ID NO:94)。

[0290] 在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂在氨基酸58、160、163、171或177处具有一个或多个突变。不希望受理论束缚,认为这些修饰的IL-6剂表现出降低的对IL-6Rα的结合亲和力和降低的生物学活性。参见例如WO 97/10338,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0291] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-10。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-10受体1和IL-10受体2具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-10受体1和IL-10受体2具有消除或基本上降低的亲和力和/或活性。

[0292] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-11。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-11Rα和/或IL-11Rβ和/或gp130具有降低的亲和力和/或活性。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-11Rα和/或IL-11Rβ和/或gp130具有消除或基本上降低的亲和力和/或活性。

[0293] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-12。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-12Rβ1和/或IL-12Rβ2具有降低的亲和力和/或活性。在此类此实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-12Rβ1和/或IL-12Rβ2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0294] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-13。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-4受体(IL-4Rα)和IL-13Rα1具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-4受体(IL-4Rα)或IL-13Rα1具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0295] 在一个实施方案中,所述野生型IL-13具有以下氨基酸序列:

[0296] IL-13(成熟形式,野生型)

[0297] SPGPVPPSTALRELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCSAIEKTQRMLSGFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN(SEQ ID NO:95)。

[0298] 在此类实施方案中,所述修饰的IL-13剂在氨基酸13、16、17、66、69、99、102、104、105、106、107、108、109、112、113和114处具有一个或多个突变。不希望受理论束缚,认为这些修饰的IL-13剂表现出降低的生物学活性。参见例如WO 2002/018422,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0299] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-18。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-18Rα和/或IL-18Rβ具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-18Rα和/或IL-18Rβ具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对II型IL-18Rα,即缺乏信号传导所需的TIR结构域的IL-18Rα同种型具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0300] 在一个实施方案中,所述野生型IL-18具有以下氨基酸序列:

[0301] IL-18(野生型)

[0302] MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNEDL(SEQ ID NO:96)。

[0303] 在此类实施方案中,所述修饰的IL-18剂可以在选自如WO/2015/007542中所描述

的Y37-K44、R49-Q54、D59-R63、E67-C74、R80、M87-A97、N127-K129、Q139-M149、K165-K171、R183和Q190-N191的氨基酸或氨基酸区域处包含一个或多个突变，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文(编号基于人IL-18序列，Genbank登记号AAV38697，版本AAV38697.1，GI:54696650)。

[0304] 在一个实施方案中，所述修饰的信号传导剂是IL-33。在此类实施方案中，所述修饰的信号传导剂对ST-2受体和IL-1RAcP具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中，所述修饰的信号传导剂对ST-2受体和IL-1RAcP具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0305] 在一个实施方案中，所述野生型IL-33具有以下氨基酸序列：

[0306] MKPKMKYSTNKISTAKWKNTASKALCFKLGKSQQKAKEVCPMYFMKLRSGLMIKKEACYFRRETTKRPSLKTGRKHKRHLVLAACQQQSTVECFAFGISGVQKYTRALHDSSITGISPITEYLASLSTYNDQSITFALEDESYEIYVEDLKKDEKKDKVLLSYYESQHPSNESGDGVDGKMLMVTLSPTKDFWLHANNKEHSVELHKCEKPLPDQAFFVLHNMHSNCVSFECKTDPGVFIGVKDNHLALIKVDSSENLCTENILFKLSET(SEQ ID NO:97)。

[0307] 在此类实施方案中，所述修饰的IL-33剂可以在选自如WO/2015/007542中所描述的I113-Y122、S127-E139、E144-D157、Y163-M183、E200、Q215、L220-C227和T260-E269的氨基酸或氨基酸区域处包含一个或多个突变，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文(编号基于人序列，Genbank登记号NP_254274，版本NP_254274.1，Gl:15559209)。

[0308] 在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对Clec9A的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分，以及本文所描述的修饰或突变的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白质具有针对树突状细胞上的Clec9A的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0309] 在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对Clec9A的靶向部分和(ii)针对检查点抑制剂标记物的靶向部分，以及本文所描述的修饰或突变的干扰素中的任一种。在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白质具有针对树突状细胞上的Clec9A的靶向部分和针对PD-1的第二靶向部分。

[0310] 在各个实施方案中，所述信号传导剂是毒素或有毒的酶。在一些实施方案中，所述毒素或有毒的酶来源于植物和细菌。说明性的毒素或有毒的酶包括但不限于白喉毒素、假单胞菌毒素、炭疽毒素、核糖体灭活蛋白(RIP)如篦麻毒素和肥皂草素、蒴莲根毒素、相思子毒素、白树毒素和美洲商陆抗病毒蛋白。其它毒素包括Mathew等，(2009)Cancer Sci 100(8):1359-65中所公开的那些，全部公开内容以引用的方式并入本文。在此类实施方案中，本发明的嵌合蛋白质可以用于以细胞类型特异性方式诱导细胞死亡。在此类实施方案中，所述毒素可以经过修饰，例如突变以降低所述毒素的亲和力和/或活性以便减弱效应，如针对本文的其它信号传导剂所描述。

[0311] 与信号传导剂的多特异性嵌合体和融合物

[0312] 在各个实施方案中，本发明的Clec9A结合剂是与一种或多种如本文所描述的信号传导剂和/或一个或多个额外靶向部分的嵌合体或融合物的一部分。因此，本发明提供了包括一种或多种信号传导剂和针对Clec9A的靶向部分和/或一个或多个额外靶向部分的嵌合或融合蛋白质。因此，在各个实施方案中，术语“Clec9A结合剂”涵盖此类具有一个或多个信号传导剂和/或一个或多个额外的靶向部分的嵌合体或融合蛋白质。

[0313] 在各个实施方案中，本发明的嵌合蛋白质具有靶向两种不同的细胞(例如，以形成突触)或相同的细胞(例如，以得到更浓的信号传导剂效果)的靶向部分。

[0314] 在各个实施方案中，本发明的Clec9A结合剂是多特异性的，即所述Clec9A结合剂包含两个或更多个靶向部分，所述靶向部分具有识别并结合两个或更多个靶标(例如抗原或受体或表位)的识别结构域(例如抗原识别结构域)。在此类实施方案中，本发明的Clec9A结合剂可以包含两个或更多个靶向部分，所述靶向部分具有识别并结合相同抗原上或不同抗原上或不同受体上的两个或更多个表位的识别结构域。在各个实施方案中，此类多特异性Clec9A结合剂表现出诸多有利性质，如增加的亲合力和/或提高的选择性。在一个实施方案中，本发明的Clec9A结合剂包含两个靶向部分并且是双特异性的，即结合并识别相同抗原上或不同抗原上或不同受体上的两个表位。因此，在各个实施方案中，术语“Clec9A结合剂”涵盖此类包含两个或更多个靶向部分的多特异性Clec9A结合剂。

[0315] 在各个实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含两个或更多个靶向部分，各靶向部分是如本文所描述的抗体或抗体衍生物。在一个实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含至少一个包含针对Clec9A的抗原识别结构域的VHH和一个包含针对肿瘤抗原的抗原识别结构域和/或免疫细胞标记物的抗体或抗体衍生物。

[0316] 在各个实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂具有靶向不同的抗原或受体的两个或更多个靶向部分，并且一个靶向部分可以减弱其抗原或受体，例如所述靶向部分以低亲和力或亲合力结合其抗原或受体(包括例如以比其它靶向部分对其抗原或受体具有的亲和力或亲合力低的亲和力或亲合力，举例来说，结合亲和力之间的差异可以是约10倍、或25倍、或50倍、或100倍、或300倍、或500倍、或1000倍、或5000倍；举例来说，较低亲和力或亲合力靶向部分能以中至高nM或低至中μM范围内的K_D结合其抗原或受体，而较高亲和力或亲合力靶向部分能以中至高pM或低至中nM范围内的K_D结合其抗原或受体)。举例来说，在一些实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含减毒的靶向部分，所述减毒的靶向部分针对混杂抗原或受体，从而可以改善对目标细胞的靶向(例如经由其它靶向部分)并且防止多个类型的细胞，包括疗法未靶向的那些细胞的效应(例如通过以比这些实施方案中提供的亲和力更高的亲和力结合混杂抗原或受体)。

[0317] 可以使用本领域中已知的方法来构建本发明的多特异性Clec9A结合剂，参见例如美国专利号9,067,991、美国专利公布号20110262348和WO 2004/041862，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在一个说明性实施方案中，可以通过化学交联，例如通过如Blattler等，Biochemistry 24,1517-1524和EP294703所描述使氨基酸残基与有机衍生化剂反应来构建本发明的包含两个或更多个靶向部分的多特异性Clec9A结合剂，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在另一个说明性实施方案中，通过基因融合，即构建包括个别靶向部分的多肽的单多肽来构建包含两个或更多个靶向部分的多特异性Clec9A结合剂。举例来说，可以形成单多肽构建体，所述构建体编码具有针对Clec9A的抗原识别结构域的第一VHH和具有针对例如肿瘤抗原或检查点抑制剂的抗原识别结构域的第二抗体或抗体衍生物。PCT专利申请WO 96/34103中公开了一种产生二价或多价VHH多肽构建体的方法，所述专利申请的全部内容以引用的方式并入本文。在另一个说明性实施方案中，可以通过使用接头来构建本发明的多特异性Clec9A结合剂。举例来说，具有针对Clec9A的抗原识别结构域的第一VHH的羧基末端可以连接至具有针对例如肿瘤抗原或检查点抑制剂的抗原识别

结构域的第二抗体或抗体衍生物的氨基末端(或相反)。本文描述了可以使用的说明性接头。在一些实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂的组分没有使用接头而直接与彼此连接。

[0318] 在各个实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂识别并结合至Clec9A和一个或多个免疫细胞上发现的一个或多个抗原,所述免疫细胞可以包括但不限于巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、天然杀伤细胞、T淋巴细胞(例如,细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、天然杀伤T细胞)、B淋巴细胞、浆细胞、树突状细胞或其子集。在一些实施方案中,所述CLEC9A结合剂特异性地结合至目标抗原并且有效地直接或间接地征募一个或多个免疫细胞。

[0319] 在各个实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂识别并结合至Clec9A和肿瘤细胞上发现的一个或多个抗原。在这些实施方案中,本发明的Clec9A结合剂可以将免疫细胞直接或间接地征募至肿瘤细胞或肿瘤微环境。在一些实施方案中,本发明的Clec9A结合剂可以将免疫细胞,例如树突状细胞直接或间接地征募至作用位点(作为非限制性实例,如肿瘤微环境)。在一些实施方案中,本发明的Clec9A结合剂增强了树突状细胞的抗原呈递(例如肿瘤抗原呈递),以便诱导有效的体液应答和细胞毒性T细胞应答。

[0320] 在一些实施方案中,本发明的Clec9A结合剂能够或得以用于涉及改变有利于肿瘤的免疫攻击的免疫细胞平衡的方法中。举例来说,本发明的Clec9A结合剂可以改变临床重要部位处的免疫细胞比率,从而有利于可以杀死和/或抑制肿瘤的细胞(例如T细胞、细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、天然杀伤(NK)细胞、天然杀伤T(NKT)细胞、抗肿瘤巨噬细胞(例如M1巨噬细胞)、B细胞和树突状细胞,并且对抗保护肿瘤的细胞(例如骨髓来源的抑制细胞(MDSC)、调控T细胞(Treg)、肿瘤相关嗜中性粒细胞(TAN)、M2巨噬细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)或其子集)。在一些实施方案中,本发明的Clec9A结合剂能够增加效应T细胞与调控T细胞的比率。

[0321] 在一些实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性结合至与肿瘤细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中,所述靶向部分直接或间接地征募肿瘤细胞。举例来说,在一些实施方案中,将肿瘤细胞募集至可以杀死和/或抑制肿瘤细胞的一个或多个效应细胞(例如本文所描述的免疫细胞)。

[0322] 肿瘤细胞或癌细胞是指细胞或组织的不受控制的生长和/或细胞存活时间的异常增加和/或对干扰身体器官和系统的正常功能的细胞凋亡的抑制。举例来说,肿瘤细胞包括良性和恶性癌症、息肉、增生以及休眠肿瘤或微转移。说明性肿瘤细胞包括但不限于以下细胞:基底细胞癌、胆道癌;膀胱癌;骨癌;脑和中枢神经系统癌;乳腺癌;腹膜癌;宫颈癌;绒毛膜癌;结肠和直肠癌;结缔组织癌;消化系统癌;子宫内膜癌;食道癌;眼癌;头颈癌;胃癌(包括胃肠癌);成胶质细胞瘤;肝癌;肝细胞瘤;上皮内赘瘤;肾脏癌或肾癌;喉癌;白血病;肝脏癌;肺癌(例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌);黑素瘤;骨髓瘤;成神经细胞瘤;口腔癌(唇、舌、口和咽);卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;成视网膜细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;呼吸系统癌;唾液腺癌;肉瘤;皮肤癌;鳞状细胞癌;胃癌;睾丸癌;甲状腺癌;子宫或子宫内膜癌;泌尿系统癌;外阴癌;淋巴瘤,包括霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤,以及B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL)性NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级成免疫细胞性NHL;高级成淋巴细胞性NHL;高级小未分

裂细胞性NHL;巨大肿块性NHL;套细胞性淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和瓦氏巨球蛋白血症;慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性成淋巴细胞性白血病(ALL);毛细胞性白血病;慢性成髓细胞性白血病;以及其它癌瘤和肉瘤;和移植后淋巴组织增生性病症(PTLD),以及与斑痣性错构瘤相关的异常血管增生、浮肿(例如,与脑肿瘤相关的浮肿)和梅格斯氏综合征。

[0323] 肿瘤细胞或癌细胞还包括但不限于癌瘤,例如各种亚型,包括例如腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌和移行细胞癌)、肉瘤(包括例如骨和软组织)、白血病(包括例如急性骨髓性、急性成淋巴细胞性、慢性骨髓性、慢性淋巴细胞性和毛细胞)、淋巴瘤和骨髓瘤(包括例如霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤、轻链、非分泌性、MGUS和浆细胞瘤)和中枢神经系统癌(包括例如脑(例如神经胶质瘤(例如星形细胞瘤、寡枝神经胶质瘤和室管膜瘤)、脑膜瘤、垂体腺瘤和神经瘤和脊髓肿瘤(例如脑膜瘤和纤维神经瘤)。

[0324] 说明性肿瘤抗原包括但不限于MART-1/Melan-A、gp100、二肽基肽酶IV(DPPIV)、腺苷脱氨酶结合蛋白(ADAbp)、亲环蛋白b、结肠直肠相关抗原(CRC)-0017-1A/GA733、癌胚抗原(CEA)及其免疫原性表位CAP-1和CAP-2、etv6、aml1、前列腺特异性抗原(PSA)及其免疫原性表位PSA-1、PSA-2和PSA-3、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、T细胞受体/CD3-ξ链、MAGE家族肿瘤抗原(例如MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2(MAGE-B2)、MAGE-Xp3(MAGE-B3)、MAGE-Xp4(MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGE家族肿瘤抗原(例如GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、酪氨酸酶、p53、MUC家族、HER2/neu、p21ras、RCAS1、α-胎儿球蛋白、E-钙粘蛋白、α-连锁蛋白、β-连锁蛋白和γ-连锁蛋白、p120ctn、gp100Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、腺瘤性结肠息肉病蛋白(APC)、胞衬蛋白、连接蛋白37、Ig独特型、p15、gp75、GM2和GD2神经节苷脂、病毒产物如人乳头状瘤病毒蛋白、Smad家族肿瘤抗原、lmp-1、NA、EBV编码的核抗原(EBNA)-1、脑糖原磷酸化酶、SSX-1、SSX-2(HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1CT-7、c-erbB-2、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD56、CD70、CD74、CD138、AGS16、MUC1、GPNMB、Ep-CAM、PD-L1、PD-L2、PMSA和BCMA(TNFRSF17)。在各个实施方案中,本发明的CLEC9A结合剂包含结合这些肿瘤抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0325] 在一些实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂识别并结合至Clec9A以及肿瘤细胞上的抗原。在一些实施方案中,所述多特异性Clec9A结合剂将树突状细胞直接或间接地征募至所述肿瘤细胞或肿瘤微环境。

[0326] 在一些实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与T细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中,所述靶向部分直接或间接地征募T细胞。在一个实施方案中,所述抗原识别结构域特异性地结合至效应T细胞。在一些实施方案中,所述抗原识别结构域直接或间接地征募效应T细胞,例如,在一些实施方案中,征募至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性效应T细胞包括细胞毒性T细胞(例如αβTCR、$CD3^+$、$CD8^+$、$CD45RO^+$);$CD4^+$效应T细胞(例如αβTCR、$CD3^+$、$CD4^+$、$CCR7^+$、CD62Lhi、IL-7R/$CD127^+$);$CD8^+$效应T细胞(例如αβTCR、$CD3^+$、$CD8^+$、$CCR7^+$、CD62Lhi、$IL^-7R/CD127^+$);效应记忆T细胞(例如CD62L低、$CD44^+$、TCR、$CD3^+$、$IL^-7R/CD127^+$、$IL\text{-}15R^+$、CCR7低);中枢记忆T细胞(例如$CCR7^+$、$CD62L^+$、$CD27^+$;或CCR7hi、$CD44^+$、CD62Lhi、TCR、$CD3^+$、IL-7R/$CD127^+$、$IL\text{-}15R^+$);$CD62L^+$效应T细胞;CD8

$^{+}$效应记忆T细胞(TEM),包括早期效应记忆T细胞(CD27^{+}CD62L^{-})和晚期效应记忆T细胞(CD27^{-}CD62L^{-})(分别是TemE和TemL);CD127($^{+}$)CD25(低/-)效应T细胞;CD127($^{-}$)CD25($^{-}$)效应T细胞;CD8^{+}干细胞记忆效应细胞(TSCM)(例如CD44(低)CD62L(高)CD122(高)sca($^{+}$));TH1效应T细胞(例如CXCR3^{+}、CXCR6^{+}和CCR5^{+};或αβTCR、CD3^{+}、CD4^{+}、IL-12R^{+}、IFNγR^{+}、CXCR3^{+})、TH2效应T细胞(例如CCR3^{+}、CCR4^{+}和CCR8^{+};或αβTCR、CD3^{+}、CD4^{+}、IL-4R^{+}、IL-33R^{+}、CCR4^{+}、IL-17RB^{+}、CRTH2^{+});TH9效应T细胞(例如αβTCR、CD3^{+}、CD4^{+});TH17效应T细胞(例如,αβTCR、CD3^{+}、CD4^{+}、IL-23R^{+}、CCR6^{+}、IL-1R^{+});CD4^{+}CD45RO^{+}CCR7^{+}效应T细胞、ICOS^{+}效应T细胞;CD4^{+}CD45RO^{+}CCR7($^{-}$)效应T细胞;和分泌IL-2、IL-4和/或IFN-γ的效应T细胞。

[0327] 说明性目标T细胞抗原包括例如(并且在适当时包括细胞外域):CD8、CD3、SLAMF4、IL-2Rα、4-1BB/TNFRSF9、IL-2Rβ、ALCAM、B7-1、IL-4R、B7-H3、BLAME/SLAMFS、CEACAM1、IL-6R、CCR3、IL-7Rα、CCR4、CXCR1/IL-SRA、CCR5、CCR6、IL-10Rα、CCR7、IL-10Rβ、CCRS、IL-12Rβ1、CCR9、IL-12Rβ2、CD2、IL-13Rα1、IL-13、CD3、CD4、ILT2/CDS5j、ILT3/CDS5k、ILT4/CDS5d、ILT5/CDS5a、鲁特格林(lutegrin)α4/CD49d、CDS、整合素αE/CD103、CD6、整合素αM/CD11b、CDS、整合素αX/CD11c、整合素β2/CD1S、KIR/CD15S、CD27/TNFRSF7、KIR2DL1、CD2S、KIR2DL3、CD30/TNFRSFS、KIR2DL4/CD15Sd、CD31/PECAM-1、KIR2DS4、CD40配体/TNFSF5、LAG-3、CD43、LAIR1、CD45、LAIR2、CDS3、白三烯B4-R1、CDS4/SLAMF5、NCAM-L1、CD94、NKG2A、CD97、NKG2C、CD229/SLAMF3、NKG2D、CD2F-10/SLAMF9、NT-4、CD69、NTB-A/SLAMF6、普通γ链/IL-2Rγ、骨调素、CRACC/SLAMF7、PD-1、CRTAM、PSGL-1、CTLA-4、RANK/TNFRSF11A、CX3CR1、CX3CL1、L-选择素、CXCR3、SIRPβ1、CXCR4、SLAM、CXCR6、TCCR/WSX-1、DNAM-1、促胸腺生成素、EMMPRIN/CD147、TIM-1、EphB6、TIM-2、Fas/TNFRSF6、TIM-3、Fas配体/TNFSF6、TIM-4、FcγRIII/CD16、TIM-6、TNFR1/TNFRSF1A、粒溶素、TNF RIII/TNFRSF1B、TRAIL R1/TNFRSF10A、ICAM-1/CD54、TRAIL R2/TNFRSF10B、ICAM-2/CD102、TRAILR3/TNFRSF10C、IFN-γR1、TRAILR4/TNFRSF10D、IFN-γR2、TSLP、IL-1R1和TSLPR。在各个实施方案中,所述CLEC9A结合剂包含结合这些说明性T细胞抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0328] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对T细胞上表达的检查点标记物,例如PD-1、CD28、CTLA4、ICOS、BTLA、KIR、LAG3、CD137、OX40、CD27、CD40L、TIM3和A2aR中的一个或多个的靶向部分。

[0329] 在一些实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与B细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中,所述靶向部分直接或间接地征募B细胞,例如,在一些实施方案中,征募至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标B细胞抗原包括例如CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD38、CD39、CD40、CD72、CD73、CD74、CDw75、CDw76、CD77、CD78、CD79a/b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85、CD86、CD89、CD98、CD126、CD127、CDw130、CD138、CDw150和B细胞成熟抗原(BCMA)。在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂包含结合这些说明性B细胞抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0330] 在一些实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与天然杀伤细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中,所述靶向部分直接或间接地征募天然杀伤细胞,例如,在一些实施方案中,征募至治疗位点(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而调节的细胞的位点)。说明性目

标天然杀伤细胞抗原包括例如TIGIT、2B4/SLAMF4、KIR2DS4、CD155/PVR、KIR3DL1、CD94、LMIR1/CD300A、CD69、LMIR2/CD300c、CRACC/SLAMF7、LMIR3/CD300LF、Kir1α、DNAM-1、LMIR5/CD300LB、Fc-εRII、LMIR6/CD300LE、Fc-γR1/CD64、MICA、Fc-γRIIB/CD32b、MICB、Fc-γRIIC/CD32c、MULT-1、Fc-γRIIA/CD32a、结合素-2/CD112、Fc-γRIII/CD16、NKG2A、FcRH1/IRTA5、NKG2C、FcRH2/IRTA4、NKG2D、FcRH4/IRTA1、NKp30、FcRH5/IRTA2、NKp44、Fc受体样蛋白3/CD16-2、NKp46/NCR1、NKp80/KLRF1、NTB-A/SLAMF6、Rae-1、Rae-1α、Rae-1β、Rae-1δ、H60、Rae-1ε、ILT2/CD85j、Rae-1γ、ILT3/CD85k、TREM-1、ILT4/CD85d、TREM-2、ILT5/CD85a、TREM-3、KIR/CD158、TREML1/TLT-1、KIR2DL1、ULBP-1、KIR2DL3、ULBP-2、KIR2DL4/CD158d和ULBP-3。在各个实施方案中，所述CLEC9A结合剂包含结合这些说明性NK细胞抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0331] 在一些实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与巨噬细胞/单核细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中，所述靶向部分直接或间接地征募巨噬细胞/单核细胞，例如，在一些实施方案中，征募至治疗部位(例如，具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标巨噬细胞/单核细胞抗原包括例如SIRP1a、B7-1/CD80、ILT4/CD85d、B7-H1、ILT5/CD85a、普通β链、整合素α4/CD49d、BLAME/SLAMF8、整合素αX/CD11c、CCL6/C10、整合素β2/CD18、CD155/PVR、整合素β3/CD61、CD31/PECAM-1、胶乳素、CD36/SR-B3、白三烯B4R1、CD40/TNFRSF5、LIMPIIISR-B2、CD43、LMIR1/CD300A、CD45、LMIR2/CD300c、CD68、LMIR3/CD300LF、CD84/SLAMF5、LMIR5/CD300LB、CD97、LMIR6/CD300LE、CD163、LRP-1、CD2F-10/SLAMF9、MARCO、CRACC/SLAMF7、MD-1、ECF-L、MD-2、EMMPRIN/CD147、MGL2、内皮素/CD105、骨激活素/GPNMB、Fc-γRI/CD64、骨调素、Fc-γRIIB/CD32b、PD-L2、Fc-γRIIC/CD32c、Siglec-3/CD33、Fc-γRIIA/CD32a、SIGNR1/CD209、Fc-γRIII/CD16、SLAM、GM-CSFRα、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TLR3、IFN-γR1、TLR4、IFN-γR2、TREM-1、IL-1RII、TREM-2、ILT2/CD85j、TREM-3、ILT3/CD85k、TREML1/TLT-1、2B4/SLAMF4、IL-10Rα、ALCAM、IL-10Rβ、氨基肽酶N/ANPEP、ILT2/CD85j、普通β链、ILT3/CD85k、Clq R1/CD93、ILT4/CD85d、CCR1、ILT5/CD85a、CCR2、CD206、整合素α4/CD49d、CCR5、整合素αM/CD11 b、CCR8、整合素αX/CD11c、CD155/PVR、整合素β2/CD18、CD14、整合素β3/CD61、CD36/SR-B3、LAIR1、CD43、LAIR2、CD45、白三烯B4-R1、CD68、LIMPIIISR-B2、CD84/SLAMF5、LMIR1/CD300A、CD97、LMIR2/CD300c、CD163、LMIR3/CD300LF、凝血因子III/组织因子、LMIR5/CD300LB、CX3CR1、CX3CL1、LMIR6/CD300LE、CXCR4、LRP-1、CXCR6、M-CSF R、DEP-1/CD148、MD-1、DNAM-1、MD-2、EMMPRIN/CD147、MMR、内皮素/CD105、NCAM-L1、Fc-γRI/CD64、PSGL-1、Fc-γRIIICD16、RP105、G-CSF R、L-选择素、GM-CSFRα、Siglec-3/CD33、HVEM/TNFRSF14、SLAM、ICAM-1/CD54、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TREM-1、IL-6R、TREM-2、CXCR1/IL-8RA、TREM-3和TREML1/TLT-1。在各个实施方案中，所述CLEC9A结合剂包含结合这些说明性巨噬细胞/单核细胞抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0332] 在一些实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与树突状细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中，所述靶向部分直接或间接地征募树突状细胞，例如，在一些实施方案中，征募至治疗部位(例如，具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目

标树突状细胞抗原包括例如CLEC9A、XCR1、RANK、CD36/SRB3、LOX-1/SR-E1、CD68、MARCO、CD163、SR-A1/MSR、CD5L、SREC-1、CL-P1/COLEC12、SREC-II、LIMPIIISRB2、RP105、TLR4、TLR1、TLR5、TLR2、TLR6、TLR3、TLR9、4-IBB配体/TNFSF9、IL-12/IL-23p40、4-氨基-1,8-萘二甲酰亚胺、ILT2/CD85j、CCL21/6Ckine、ILT3/CD85k、8-氧代-dG、ILT4/CD85d、8D6A、ILT5/CD85a、A2B5、鲁特格林α4/CD49d、Aag、整合素β2/CD18、AMICA、朗格汉斯蛋白、B7-2/CD86、白三烯B4R1、B7-H3、LMIR1/CD300A、BLAME/SLAMF8、LMIR2/CD300c、Clq R1/CD93、LMIR3/CD300LF、CCR6、LMIR5/CD300LB CCR7、LMIR6/CD300LE、CD40/TNFRSF5、MAG/Siglec-4-a、CD43、MCAM、CD45、MD-1、CD68、MD-2、CD83、MDL-1/CLEC5A、CD84/SLAMF5、MMR、CD97、NCAML1、CD2F-10/SLAMF9、骨激活素GPNMB、Chern 23、PD-L2、CLEC-1、RP105、CLEC-2、CLEC-8、Siglec-2/CD22、CRACC/SLAMF7、Siglec-3/CD33、DC-SIGN、DCE205、Siglec-5、DC-SIGNR/CD299、Siglec-6、DCAR、Siglec-7、DCIR/CLEC4A、Siglec-9、DEC-205、Siglec-10、Dectin-1/CLEC7A、Siglec-F、Dectin-2/CLEC6A、SIGNR1/CD209、DEP-1/CD148、SIGNR4、DLEC、SLAM、EMMPRIN/CD147、TCCR/WSX-1、Fc-γR1/CD64、TLR3、Fc-γRIIB/CD32b、TREM-1、Fc-γRIIC/CD32c、TREM-2、Fc-γRIIA/CD32a、TREM-3、Fc-γRIII/CD16、TREML1/TLT-1、ICAM-2/CD102和辣椒素R1。在各个实施方案中，所述CLEC9A结合剂包含结合这些说明性DC抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0333] 在一些实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与选自但不限于巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞或其子集的免疫细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中，抗原识别结构域直接或间接地征募巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞或其子集，例如，在一些实施方案中，征募至治疗部位(例如，具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。

[0334] 在一些实施方案中，本发明的多特异性CLEC9A结合剂包含具有特异性地结合至与巨核细胞和/或血小板相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。说明性目标巨核细胞和/或血小板抗原包括例如GP IIb/IIIa、GPIb、vWF、PF4和TSP。在各个实施方案中，所述CLEC9A结合剂包含结合这些说明性巨核细胞和/或血小板抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0335] 在一些实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与红细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。说明性目标红细胞抗原包括例如CD34、CD36、CD38、CD41a(血小板糖蛋白IIb/IIIa)、CD41b(GPIIb)、CD71(转铁蛋白受体)、CD105、血型糖蛋白A、血型糖蛋白C、c-kit、HLA-DR、H2(MHC-II)和猕猴抗原。在各个实施方案中，所述CLEC9A结合剂包含结合这些说明性红细胞抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0336] 在一些实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与肥大细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。说明性目标肥大细胞抗原包括例如SCFR/CD117、Fc_{ε}RI、CD2、CD25、CD35、CD88、CD203c、C5R1、CMA1、FCER1A、FCER2、TPSAB1。在各个实施方案中，本发明的CLEC9A结合剂包含结合这些肥大细胞抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0337] 在一些实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与

嗜碱性粒细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。说明性目标嗜碱性粒细胞抗原包括例如$Fc_{\varepsilon}RI$、CD203c、CD123、CD13、CD107a、CD107b和CD164。在各个实施方案中,本发明的CLEC9A结合剂包含结合这些嗜碱性粒细胞抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0338] 在一些实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与嗜中性粒细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。说明性目标嗜中性粒细胞抗原包括例如7D5、CD10/CALLA、CD13、CD16(FcRIII)、CD18蛋白(LFA-1、CR3和p150、95)、CD45、CD67和CD177。在各个实施方案中,本发明的CLEC9A结合剂包含结合这些嗜中性粒细胞抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0339] 在一些实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至与嗜酸性粒细胞相关的靶标(例如抗原或受体)的识别结构域的靶向部分。说明性目标嗜酸性粒细胞抗原包括例如CD35、CD44和CD69。在各个实施方案中,本发明的CLEC9A结合剂包含结合这些嗜酸性粒细胞抗原中的一个或多个的靶向部分。

[0340] 在各个实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂包含具有特异性地结合至本领域技术人员已知的适当抗原或细胞表面标记物的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中,所述抗原或细胞表面标记物是组织特异性标记物。说明性组织特异性标记物包括但不限于内皮细胞表面标记物如ACE、CD14、CD34、CDH5、ENG、ICAM2、MCAM、NOS3、PECAM1、PROCR、SELE、SELP、TEK、THBD、VCAM1、VWF;平滑肌细胞表面标记物如ACTA2、MYH10、MYH11、MYH9、MYOCD;成纤维细胞(基质)细胞表面标记物如ALCAM、CD34、COL1A1、COL1A2、COL3A1、FAP、PH-4;上皮细胞表面标记物如CD1D、K6IRS2、KRT10、KRT13、KRT17、KRT18、KRT19、KRT4、KRT5、KRT8、MUC1、TACSTD1;新生血管标记物,如CD13、TFNA、α-vβ-3($\alpha_V\beta_3$)、E-选择素;和脂肪细胞表面标记物如ADIPOQ、FABP4和RETN。在各个实施方案中,所述CLEC9A结合剂包含结合这些抗原中的一个或多个的靶向部分。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合具有这些抗原的细胞中的一个或多个。

[0341] 在各个实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂具有一个或多个针对检查点标记物的靶向部分,所述检查点标记物是例如PD-1/PD-L1或PD-L2、CD28/CD80或CD86、CTLA4/CD80或CD86、ICOS/ICOSL或B7RP1、BTLA/HVEM、KIR、LAG3、CD137/CD137L、OX40/OX40L、CD27、CD40L、TIM3/Gal9和A2aR中的一个或多个。在一些实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂可以包含针对选自CTLA-4、PD-L1、PD-L2和PD-1之一的检查点抑制剂标记物的抗体或抗体形式,例如VHH。

[0342] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂具有针对以下的靶向部分:(i)T细胞上表达的检查点标记物,例如PD-1、CD28、CTLA4、ICOS、BTLA、KIR、LAG3、CD137、OX40、Cd27、CD40L、TIM3和A2aR中的一个或多个;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分以及本文所描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0343] 在各个实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂具有一个或多个针对PD-1的靶向部分。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂具有一个或多个选择性地结合PD-1多肽的靶向部分。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂包含一个或多个选择性地结合PD-1多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白质。

[0344] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体喷罗珠单抗(pembrolizumab)(又名MK-3475、KEYTRUDA)或其片段。喷罗珠单抗和其它人源化抗PD-1抗体公开于Hamid等,

(2013)New England Journal of Medicine 369(2):134-44、US 8,354,509和WO 2009/114335中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的喷罗珠单抗或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链:

[0345] QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:98);

[0346] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链:

[0347] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:99)。

[0348] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体纳武单抗(nivolumab)(又名BMS-936558、MDX-1106、ONO-4538、OPDIVO)或其片段。纳武单抗(克隆5C4)和其它特异性地结合至PD-1的人单株抗体公开于US 8,008,449和WO 2006/121168中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,纳武单抗或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链:

[0349] QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK(SEQ ID NO:100);

[0350] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链:

[0351] EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC(SEQ ID NO:101)。

[0352] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体皮地利珠单抗(pidilizumab)(又名CT-011、hBAT或hBAT-1)或其片段。皮地利珠单抗和其它人源化抗PD-I单株抗体公开于US 2008/0025980和WO 2009/101611中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含有包含选自US 2008/0025980的SEQ ID NO:15-18的氨基酸序列的轻链可变区:

[0353] US 2008/0025980的SEQ ID No:15(SEQ ID NO:102):

[0354] EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWYQQKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGT

DFTLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK；

[0355] US 2008/0025980的SEQ ID No:16(SEQ ID NO:103)：

[0356] EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK；

[0357] US 2008/0025980的SEQ ID No:17(SEQ ID NO:104)：

[0358] EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGT DYCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK；

[0359] US 2008/0025980的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:105)：

[0360] EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGT SYCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK；

[0361] 和/或包含选自US 2008/0025980的SEQ ID NO:20-24的氨基酸序列的重链：

[0362] US 2008/0025980的SEQ ID No:20(SEQ ID NO:106)：

[0363] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYSFSNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEEFKGRF VFSLDTSVSTAYLQITSLTAEDTGMYFCAKVGYDALDYWGQGTLVTVSS；

[0364] US 2008/0025980的SEQ ID No:21(SEQ ID NO:107)：

[0365] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEEFKGRF VFSLDTSVSTAYLQITSLTAEDTGMYFCAKVGYDALDYWGQGTLVTVSS；

[0366] US 2008/0025980的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:108)：

[0367] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEEFKGRF VFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMYFCVRVGYDALDYWGQGTLVTVSS；

[0368] US 2008/0025980的SEQ ID No:23(SEQ ID NO:109)：

[0369] QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEEFKGRF VFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMYFCVRVGYDALDYWGQGTLVTVSS；

[0370] US 2008/0025980的SEQ ID No:24(SEQ ID NO:110)：

[0371] QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTDSGESTYAEEFKGRF AFSLDTSVNTAYLQITSLNAEDTGMYFCVRVGYDALDYWGQGTLVTVSS。

[0372] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含有包含US 2008/0025980的SEQ ID NO:18的轻链和包含US 2008/0025980的SEQ ID NO:22的重链。

[0373] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含AMP-514(又名MEDI-0680)。

[0374] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含WO2010/027827和WO 2011/066342中公开的PD-L2-Fc融合蛋白AMP-224，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在此类实施方案中，所述靶向部分可以包括包含WO2010/027827的SEQ ID NO:4的靶向结构域(SEQ ID NO:111)：

[0375] LFTVTVPKELYIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAITASLQKVENDTSPHRERATLLEEQLPLGKASFH IPQVQVRDEGQYQCIIIYGVAWDYKYLTLKVKASYRKINTHILKVPETDEVELTCQATGYPLAEVSWPNVSVPANTS HSRTPEGLYQVTSVLRLKPPPGRNFSCVFWNTHVRELTLASIDLQSQMEPRTHPTWLLHIFIPFCIIAFIFIATVIA LRKQLCQKLYSSKDTTK

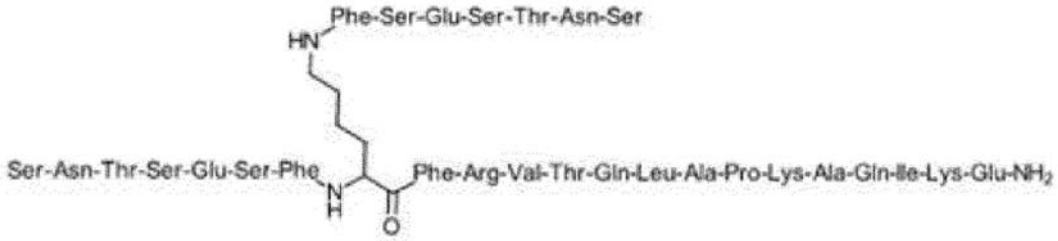
[0376] RPVTTTKREVNSAI

[0377] 和/或包含WO2010/027827的SEQ ID NO:83的B7-DC融合蛋白(SEQ ID NO:112)：

[0378] MIFLLLMLSLELQLHQIAALFTVTVPKELYIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAITASLQKVENDTSPH RERATLLEEQLPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCIIIYGVAWDYKYLTLKVKASYRKINTHILKVPETDEVELTCQAT GYPLAEVSWPNVSVPANTSHSRTPEGLYQVTSVLRLKPPPGRNFSCVFWNTHVRELTLASIDLQSQMEPRTHPTWEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0379] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含肽AUNP 12或者US 2011/0318373或8,907,053中公开的其它肽中的任一种。举例来说,所述靶向部分可以包含具有SEQ ID NO:113的序列的AUNP 12(即,US 2011/0318373的化合物8或SEQ ID NO:49):

[0380] SNTSESFK(SNTSESF)FRVTQLAPKAQIKE-NH2

[0381] 

或: SNTSESF-NH
|
SNTSESFKFRVTQLAPKAQIKE-NH2

。

[0382] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-1抗体1E3或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1E3或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0383] EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMNWVKQS HGKSLEWIGN INPYNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSRTAY MEINSLTSED SAVYYCARGR IYDGSLDYWG QGTALTVSS(SEQ ID NO:114);

[0384] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0385] DIQMTQFPSS LCASQGGKVT VTCKASQDIN NYMAWYQHKP GKGPRLLIHY TSTLLSGIPS RFSGSGSGRD YSFSISNLEP EDIATYYCLQ YDNLWTFGGG TKLEIK(SEQ ID NO:115)。

[0386] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-1抗体1E8或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1E8或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0387] QVQLQQSGAE LAKPGASVRL SCKASGYTFT NYWMHWVKQR PGQGLEWIGH INPSSGFTTY NQNFKDKATL TADKSSNTAY MQLSSLTYED SAVYFCARED YDVDYWGQGT TLTVSS(SEQ ID NO:116);

[0388] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0389] DIVMTQSQKF MSTSVGDRVS VTCKASQSVD TNVAWYQQKP GQSPKALIFS ASYRYSGVPD RFTGSGSGTD FTLTINSVQS EDLAEYFCQQ YNSYPYTFGS GTKLEIK(SEQ ID NO:117)。

[0390] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-1抗体1H3或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1H3或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0391] EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAASGFTFS DYGMHWVRQA PEKGLEWVAY ISSGSYTIYY

TDTVKGRFTI SRDNAKNTLF LQMTSLRSED TAMYYCARRG YGSFYEYYFD YWGQGTTLTV SS(SEQ ID NO:118)；

[0392] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0393] QIVLTQSPAL MSASPGEKVT MTCSASSSVS YMYWYQQKPR SSPKPWIYLT SNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISSMEAE DAATYYCQQW SSNPFTFGSG TKLEIK(SEQ ID NO:119)。

[0394] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如例如US 8,907,065和WO 2008/071447中公开的针对PD-1的VHH，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，所述针对PD-1的VHH包含US 8,907,065的SEQ ID NO:347-351：

[0395] US 8,907,065的SEQ ID NO:347(SEQ ID NO:120)：

[0396] EVQLVESGGGLVQAGKSLRLSCAASGSIFSIHAMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGITYYEDSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCAADRAESSWYDYWGQGTQVTVSS；

[0397] US 8,907,065的SEQ ID NO:348(SEQ ID NO:121)：

[0398] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAVITWSGGITYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCAGDKHQSSWYDYWGQGTQVTVSS；

[0399] US 8,907,065的SEQ ID NO:349(SEQ ID NO:122)：

[0400] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSISSIHAMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGITYYADSLKGRF TISRDNAKNTGYLQMNSLKPEDTAIYYCAADRAQSSWYDYWGQGTQVTVSS；

[0401] US 8,907,065的SEQ ID NO:350(SEQ ID NO:123)：

[0402] EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCAASGSIFSINAMAWFRQAPGKEREFVALISWSGGSTYYEDSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCAADRVDSNWYDYWGQGTQVTVSS；

[0403] US 8,907,065的SEQ ID NO:351(SEQ ID NO:124)：

[0404] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFSSGTMGWFRRAPGKEREFVASIPWSGGRIYYADSVKGRF TISRDNAQNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVKERSTGWDFASWGQCTQVTVSS。

[0405] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如US2011/0271358和WO2010/036959中公开的抗PD-1抗体或其片段中的任一者，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含有包含选自US2011/0271358的SEQ ID NO:25-29的氨基酸序列的重链：

[0406] US2011/0271358的SEQ ID No:25(SEQ ID NO:125)：

[0407] QVQLVQSGAELKQPGASVKMSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEYNQKFKDRA TLTADKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGTSVTVSS；

[0408] US2011/0271358的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:126)：

[0409] QVQLVQSGAEVKQPGASVKMSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEYNQKFKDRA TLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY3/d10CARWRDSSGYHAMDYWGQGTSVTVSS；

[0410] US2011/0271358的SEQ ID No:27(SEQ ID NO:127)：

[0411] QVQLVQSGHEVKQPGASVKMSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEYNQKFKDRA TLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGTLVTVSS；

[0412] US2011/0271358的SEQ ID No:28(SEQ ID NO:128)：

[0413] QVQLVQSGHEVKQPGASVKMSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEYNQKFKDRA TLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGTLVTVSS；

[0414] US2011/0271358的SEQ ID No:29(SEQ ID NO:129)：

[0415] QVQLVQSGHEVKQPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEYNQKFKDRATITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGTLVTVSS；

[0416] 和/或包含选自US2011/0271358的SEQ ID NO:30-33的氨基酸序列的轻链：

[0417] US2011/0271358的SEQ ID No:30(SEQ ID NO:130)：

[0418] DIVLTQSPASLTLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEEEDFATYYCQHSWEIPYTFGQGTKLEIK；

[0419] US2011/0271358的SEQ ID No:31(SEQ ID NO:131)：

[0420] DIVLTQSPATLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQHSWEIPYTFGQGTKLEIK；

[0421] US2011/0271358的SEQ ID No:32(SEQ ID NO:132)：

[0422] EIVLTQSPATLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQHSWEIPYTFGQGTKLEIK；

[0423] US2011/0271358的SEQ ID No:33(SEQ ID NO:133)：

[0424] DIVLTQSPATLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSWEIPYTFGQGTKLEIK。

[0425] 在各个实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含一个或多个选自TSR-042(Tesaro,Inc.)、REGN2810(Regeneron Pharmaceuticals,Inc.)、PDR001(Novartis Pharmaceuticals)和BGB-A317(BeiGene Ltd.)的针对PD-1的抗体或其抗体片段。

[0426] 在一个示例性实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂包含针对PD-1的靶向部分，如SEQ ID NO:134：

[0427] EVQLVESGGGLVQAGKSLRLSCAASGSIFSIHAMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGITYYEDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCAADRAESSWYDYWGQGTQVTVSS。

[0428] 在各个实施方案中，本发明的多特异性Clec9A结合剂具有一个或多个针对PD-L1的靶向部分。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂具有一个或多个选择性地结合PD-L1多肽的靶向部分。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂包含一个或多个选择性地结合PD-L1多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白质。

[0429] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含抗PD-L1抗体MEDI4736(又名度伐鲁单抗(durvalumab))或其片段。MEDI4736对PD-L1具有选择性，并且阻断PD-L1与PD-1和CD80受体的结合。用于本文提供的方法中的MEDI4736和其抗原结合片段包含重链和轻链或重链可变区和轻链可变区。MEDI4736的序列公开于WO/2016/06272中，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的MEDI4736或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链：

[0430] EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKQDGSEKYY VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG GWFGELAFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEFEG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPASIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL

YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:135)；

[0431] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链：

[0432] EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQRVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY DASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSLPWTFG QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC(SEQ ID NO:136)。

[0433] 在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的MEDI4736或其抗原结合片段包含有包含选自WO/2016/06272的SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变区(SEQ ID NO:137)：

[0434] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSS；

[0435] 和/或包含WO/2016/06272的SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链可变区(SEQ ID NO:138)：

[0436] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK

[0437] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含抗PD-L1抗体阿特珠单抗(atezolizumab)(又名MPDL3280A、RG7446)或其片段。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的阿特珠单抗或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链：

[0438] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:139)；

[0439] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链：

[0440] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:140)。

[0441] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含抗PD-L1抗体阿维鲁单抗(avelumab)(又名MSB0010718C)或其片段。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的阿维鲁单抗或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链：

[0442] EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYIMMWVRQA PGKGLEWVSS IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK LGTVTTVDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK(SEQ ID NO:141)；

[0443] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链：

[0444] QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTRV FGTGTKVTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS(SEQ ID NO:142)。

[0445] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公开的抗PD-L1抗体BMS-936559(又名12A4、MDX-1105)或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的BMS-936559或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0446] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:143)；

[0447] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0448] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:144)。

[0449] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公开的抗PD-L1抗体3G10或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的3G10或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0450] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYGFSWVRQAPGQGLEWMGWITAYNGNTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCARDYFYGMDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:145)；

[0451] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0452] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPRTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:146)。

[0453] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公开的抗PD-L1抗体10A5或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的10A5或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0454] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRV TITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS(SEQ IDNO:147)；

[0455] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0456] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK(SEQ ID NO:148)。

[0457] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公开的抗PD-L1抗体5F8或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的5F8或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0458] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSGGIFSTYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANHAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGIAAALFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:149)；

[0459] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0460] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:150)。

[0461] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公开的抗PD-L1抗体10H10或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的10H10或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0462] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTFDDYVVHWVRQAPGKGLEWVSGISGNSGNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAVPFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:151);

[0463] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0464] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK(SEQ ID NO:152)。

[0465] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公开的抗PD-L1抗体1B12或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1B12或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0466] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:153);

[0467] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0468] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:154)。

[0469] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公开的抗PD-L1抗体7H1或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的7H1或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0470] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARKYDYVSGSPFGMDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:155);

[0471] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0472] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:156)。

[0473] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公开的抗PD-L1抗体11E6或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的11E6或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0474] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGSANYAQKFQDRVTITADESTSAAYMELSSLRSEDTAVYYCARDSSGWSRYYMDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:157);

[0475] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0476] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:158)。

[0477] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公

开的抗PD-L1抗体12B7或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的12B7或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0478] QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPLFGIAHYAQKFQGRVTITADESTNTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARKYSYVSGSPFGMDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:159);

[0479] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0480] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTRLEIK(SEQ ID NO:160)。

[0481] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和WO2007/005874中公开的抗PD-L1抗体13G4或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的13G4或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0482] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGITFDDYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNRGRIEYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGRFRYFDWFLDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:161);

[0483] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0484] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVDIK(SEQ ID NO:162)。

[0485] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-L1抗体1E12或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1E12或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0486] EVKLQESGPS LVKPSQTLSL TCSVTGYSIT SDYWNWIRKF PGNKLEYVGY ISYTGSTYYN PSLKSRISIT RDTSKNQYYL QLNSVTSEDT ATYYCARYGG WLSPFDYWGQ GTTLTVSS(SEQ ID NO:163);

[0487] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0488] DIVMTQSHKL MSTSVGDRVS ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GQSPKLLIYW ASTRHTGVPD RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ DSSYPLTFGA GTKVELK(SEQ ID NO:164)。

[0489] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-L1抗体1F4或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1F4或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0490] EVQLQESGPG LVAPSQSLSI TCTVSGFSLT TYSINWIRQP PGKGLEWLGV MWAGGGTNSN SVLKSRLIIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDDT ARYYCARYYG NSPYYAIDYW GQGTSVTVSS(SEQ ID NO:165);

[0491] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0492] DIVTTQSHKL MSTSVGDRVS ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GQSPKLLIYW ASTRHTGVPD RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ DSSYPLTFGA GTKVELK(SEQ ID NO:166)。

[0493] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-L1抗体2G11或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的2G11或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0494] EVKLQESGPS LVKPSQTLSL TCSVTGYSII SDYWNWIRKF PGNKLEYLGY ISYTGSTYYN

PSLKSRISIT RDTSKNQYYL QLNSVTTEDT ATYYCARRGG WLLPFDYWGQ GTTLTVSS(SEQ ID NO:167)；

[0495] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0496] DIVMTQSPSS LAVSVGEKVS MGCKSSQSLL YSSNQKNSLA WYQQKPGQSP KLLIDWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVKAEDLA VYYCQQYYGY PLTFGAGTKL ELK(SEQ ID NO:168)。

[0497] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-L1抗体3B6或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的3B6或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0498] EVKLQESGPS LVKPGASVKL SCKASGYTFT SYDINWVKQR PGQGLEWIGW IFPRDNNTKY NENFKGKATL TVDTSSTTAY MELHSLTSED SAVYFCTKEN WVGDFDYWGQ GTTLTLSS(SEQ ID NO:169)；

[0499] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0500] DIVMTQSPAI MSASPGEKVT MTCSASSSIR YMHWYQQKPG TSPKRWISDT SKLTSGVPAR FSGSGSGTSY ALTISSMEAE DAATYYCHQR SSYPWTFGGG TKLEIK(SEQ ID NO:170)。

[0501] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如US 2014/0044738和WO2012/145493中公开的抗PD-L1抗体3D10或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的3D10或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0502] EVQLQQSGPD LVTPGASVRI SCQASGYTFP DYYMNWVKQS HGKSLEWIGD IDPNYGGTTY NQKFKGKAIL TVDRSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARGA LTDWGQGTSL TVSS(SEQ ID NO:171)；

[0503] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0504] QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YIYWFQQKPG SSPKPWIYAT FNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISRVETE DAATYYCQQW SNNPLTFGAG TKLELK(SEQ ID NO:172)。

[0505] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含US2011/0271358和WO2010/036959中公开的抗PD-L1抗体中的任一者，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含有包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:34-38的氨基酸序列的重链：

[0506] US2011/0271358的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:173)：

[0507] EVQLVQSGPELKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGRA TLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS；

[0508] US2011/0271358的SEQ ID No:35(SEQ ID NO:174)：

[0509] EVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGRA TLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS；

[0510] US2011/0271358的SEQ ID No:36(SEQ ID NO:175)：

[0511] EVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGRA TLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS；

[0512] US2011/0271358的SEQ ID No:37(SEQ ID NO:176)：

[0513] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGRA TLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS；

[0514] US2011/0271358的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:177)：

[0515] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGRATITSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLVTVSS；

[0516] 和/或包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:39-42的氨基酸序列的轻链：

[0517] US2011/0271358的SEQ ID No:39(SEQ ID NO:178)：

[0518] DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEEEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK；

[0519] US2011/0271358的SEQ ID No:40(SEQ ID NO:179)：

[0520] DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK；

[0521] US2011/0271358的SEQ ID No:41(SEQ ID NO:180)：

[0522] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK；

[0523] US2011/0271358的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:181)：

[0524] DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK。

[0525] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.7A4或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的2.7A4或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0526] WO 2011/066389的SEQ ID No:2(SEQ ID NO:182)：

[0527] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSGDYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLKAEDTAVYYCARDLVTSMVAFDYWGQGTLVTVSS；

[0528] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0529] WO 2011/066389的SEQ ID No:7(SEQ ID NO:183)：

[0530] SYELTQPPSVSVSPGQAARITCSGDALPQKYVFWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYCYSTDRSGNHRVFGGGTRLTVL。

[0531] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.9D10或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的2.9D10或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0532] WO 2011/066389的SEQ ID No:12(SEQ ID NO:184)：

[0533] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGGEQYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWNYGYYDMDVWGQGTTVTVSS；

[0534] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0535] WO 2011/066389的SEQ ID No:17(SEQ ID NO:185)：

[0536] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWFQQKPGQAPRLLIFGTSSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSIFTFGPGTKVDIK。

[0537] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和

US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.14H9或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的2.14H9或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0538] WO 2011/066389的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:186)：

[0539] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSS；

[0540] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0541] WO 2011/066389的SEQ ID No:27(SEQ ID NO:187)：

[0542] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTEVEIK。

[0543] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.20A8或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的2.20A8或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0544] WO 2011/066389的SEQ ID No:32(SEQ ID NO:188)：

[0545] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIRGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLHYDSSGYLDYWGQGTLVTVSS；

[0546] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0547] WO 2011/066389的SEQ ID No:37(SEQ ID NO:189)：

[0548] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAISRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK。

[0549] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体3.15G8或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的3.15G8或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0550] WO 2011/066389的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:190)：

[0551] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGGEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARVQLYSDYFDYWGQGTLVTVSS；

[0552] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0553] WO 2011/066389的SEQ ID No:47(SEQ ID NO:191)：

[0554] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKSGKAPKLLIYAASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQSHSLPPTFGQGTKVEIK。

[0555] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体3.18G1或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的3.18G1或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0556] WO 2011/066389的SEQ ID No:52(SEQ ID NO:192)：

[0557] EVQLLESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGFTFSADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRVEDSAVYSCAKVLVGFNNGCWDYWGQGTLVTVSS；

[0558] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0559] WO 2011/066389的SEQ ID No:57(SEQ ID NO:193)：

[0560] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSNDHVVFGGGTKLTVL。

[0561] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.7A4OPT或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的2.7A4OPT或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0562] WO 2011/066389的SEQ ID No:62(SEQ ID NO:194)：

[0563] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSGDYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLVTSMVAFDYWGQGTLVTVSS；

[0564] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0565] WO 2011/066389的SEQ ID No:67(SEQ ID NO:195)：

[0566] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPQKYVFWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYCYSTDRSGNHRVFGGGTKLTVL。

[0567] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.14H9OPT或其片段，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的2.14H9OPT或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0568] WO 2011/066389的SEQ ID No:72(SEQ ID NO:196)：

[0569] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSS；

[0570] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0571] WO 2011/066389的SEQ ID No:77(SEQ ID NO:197)：

[0572] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK。

[0573] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含WO2016/061142中公开的抗PD-L1抗体中的任一者，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含有包含选自WO2016/061142的SEQ ID NO:18、30、38、46、50、54、62、70和78的氨基酸序列的重链：

[0574] WO2016/061142的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:198)：

[0575] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS；

[0576] WO2016/061142的SEQ ID No:30(SEQ ID NO:199)：

[0577] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS；

[0578] WO2016/061142的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:200)：

[0579] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS；

[0580] WO2016/061142的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:201)：

[0581] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS；

[0582] WO2016/061142的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:202)：

[0583] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWIRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS；

[0584] WO2016/061142的SEQ ID No:54(SEQ ID NO:203)：

[0585] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS；

[0586] WO2016/061142的SEQ ID No:62(SEQ ID NO:204)：

[0587] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS；

[0588] WO2016/061142的SEQ ID No:70(SEQ ID NO:205)：

[0589] QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFTSYWMYWVRQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS；

[0590] WO2016/061142的SEQ ID No:78(SEQ ID NO:206)：

[0591] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS；

[0592] 和/或包含选自WO2016/061142的SEQ ID No:22、26、34、42、58、66、74、82和86的氨基酸序列的轻链：

[0593] WO2016/061142的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:207)：

[0594] DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK；

[0595] WO2016/061142的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:208)：

[0596] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK；

[0597] WO2016/061142的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:209)：

[0598] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK；

[0599] WO2016/061142的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:210)：

[0600] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK。

[0601] WO2016/061142的SEQ ID No:58(SEQ ID NO:211)：

[0602] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK；

[0603] WO2016/061142的SEQ ID No:66(SEQ ID NO:212)：

[0604] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK；

[0605] WO2016/061142的SEQ ID No:74(SEQ ID NO:213)：

[0606] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;

[0607] WO2016/061142的SEQ ID No:82(SEQ ID NO:214):

[0608] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;

[0609] WO2016/061142的SEQ ID No:86(SEQ ID NO:215):

[0610] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK。

[0611] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含WO2016/022630中公开的抗PD-L1抗体中的任一者,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含有包含选自WO2016/022630的SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42和46的氨基酸序列的重链:

[0612] WO2016/022630的SEQ ID No:2(SEQ ID NO:216):

[0613] EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFIFRSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGSTYYPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYDCARGYDSGFAYWGQGTLVTVSE;

[0614] WO2016/022630的SEQ ID No:6(SEQ ID NO:217):

[0615] EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFRSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGTTYYPDSVKGRFIISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCAKGYDSGFAYWGQGTLVIVSA;

[0616] WO2016/022630的SEQ ID No:10(SEQ ID NO:218):

[0617] QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTTYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGVTTDYNAAFMSRLTITKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCARLGFYAMDYWGQGTSVTVSS;

[0618] WO2016/022630的SEQ ID No:14(SEQ ID NO:219):

[0619] QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGVTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCARLGFYAMDYWGQGTSVTVSS;

[0620] WO2016/022630的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:220):

[0621] EVKLFESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFDFSTYWMHWVRQAPGQGLEWIGQINPDSTTINYAPSLKDRFIISRDNAKNTLFLQMSKVRSEDTALYYCAKPGDYGYDFDCWGQGTTLTVSS;

[0622] WO2016/022630的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:221):

[0623] EVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGSTYYNPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARSLLWFSTGFAYWGQGTLVTVSA;

[0624] WO2016/022630的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:222):

[0625] QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGITDYNAAFKSRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYFCARLGFYAMDYWGQGTSVTVSS;

[0626] WO2016/022630的SEQ ID No:30(SEQ ID NO:223):

[0627] EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFRSYGMSWARQIPEKRLEWVASISSGGTTYYLGSVQGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGYDAGFAYWGQGTLVSVSE;

[0628] WO2016/022630的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:224):

[0629] EVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWTWIRKFPGNKLEYMGYISYTGSTYYNPSLKSRISISRDTSKSQYYLQLNSVTTEDTATYYCARQRDWLGFAYWGQGTLVTVSA;

[0630] WO2016/022630的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:225)：

[0631] EEKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGSIYYPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGYDAGFAFWGQGTLVTASA；

[0632] WO2016/022630的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:226)：

[0633] QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTVSGFSLSTYGVHWIRQPPGKALEWLGVIWRGVTTDYNAAFMSRLTITKDNSKNQVVLTMNNMDPVDTATYYCARLGFYAMDYWGQGTLVTVSS；

[0634] WO2016/022630的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:227)：

[0635] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFIFRSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISSGGSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYDCARGYDSGFAYWGQGTLVTVSS；

[0636] 和/或包含选自WO2016/022630的SEQ ID No:4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44和48的氨基酸序列的轻链：

[0637] WO2016/022630的SEQ ID No:4(SEQ ID NO:228)：

[0638] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSSSFMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIKR；

[0639] WO2016/022630的SEQ ID No:8(SEQ ID NO:229)：

[0640] DIVLTQSPPSLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSSSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK；

[0641] WO2016/022630的SEQ ID No:12(SEQ ID NO:230)：

[0642] SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQQKPGQSPKLLIYYAANRYTGVPDRFTGSGYGTDFTFTISIVQAEDLAVYFCQQDYTSPYTFGGGTKLEIK；

[0643] WO2016/022630的SEQ ID No:16(SEQ ID NO:231)：

[0644] SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITCKASQSVSNDVGWYQQKPGQSPKLLIYYASNRYSGVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYTSPYTFGGGTKLEIK；

[0645] WO2016/022630的SEQ ID No:20(SEQ ID NO:232)：

[0646] DVLMTQTPLYLPVSLGDQASISCRSSQIIVHSNANTYLEWFLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTFGGGTKLEIK；

[0647] WO2016/022630的SEQ ID No:24(SEQ ID NO:233)：

[0648] QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWNQQKPGSSPKVWIYNTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAASYFCHQWRSYPPTLGAGTKLELK；

[0649] WO2016/022630的SEQ ID No:28(SEQ ID NO:234)：

[0650] QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSANSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMGAEDAATYYCQQWSSNPWTFGGGTKLEIK；

[0651] WO2016/022630的SEQ ID No:32(SEQ ID NO:235)：

[0652] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQNSWEIPYTFGGGTKLEIK；

[0653] WO2016/022630的SEQ ID No:36(SEQ ID NO:236)：

[0654] DIVMTQTPSSLAVSLGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNSLAWYQQKPGQSPKLLIYWASNRESGVPDRFTGSSSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYPLTFGAGTKLELK；

[0655] WO2016/022630的SEQ ID No:40(SEQ ID NO:237)：

[0656] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYVHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK；

[0657] WO2016/022630的SEQ ID No:44(SEQ ID NO:238)：

[0658] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSNDVAWYQQKPGKAPKLLIYYAANRYTGVPDRFSGSGYGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQQDYTSPYTFGQGTKLEIK；

[0659] WO2016/022630的SEQ ID No:48(SEQ ID NO:239)：

[0660] DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVSTSSSSFMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSWEIPYTFGQGTKLEIK。

[0661] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含WO2015/112900中公开的抗PD-L1抗体中的任一者，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含有包含选自WO 2015/112900的SEQ ID No:38、50、82和86的氨基酸序列的重链：

[0662] WO2015/112900的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:240)：

[0663] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS；

[0664] WO 2015/112900的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:241)：

[0665] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS；

[0666] WO 2015/112900的SEQ ID No:82(SEQ ID NO:242)：

[0667] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS；

[0668] WO 2015/112900的SEQ ID No:86(SEQ ID NO:243)：

[0669] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS；

[0670] 和/或包含选自WO 2015/112900的SEQ ID No:42、46、54、58、62、66、70、74和78的氨基酸序列的轻链：

[0671] WO2015/112900的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:244)：

[0672] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK；

[0673] WO 2015/112900的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:245)：

[0674] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK；

[0675] WO 2015/112900的SEQ ID No:54(SEQ ID NO:246)：

[0676] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK；

[0677] WO 2015/112900的SEQ ID No:58(SEQ ID NO:247)：

[0678] DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK；

[0679] WO 2015/112900的SEQ ID No:62(SEQ ID NO:248)：

[0680] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK；

[0681] WO 2015/112900的SEQ ID No:66(SEQ ID NO:249)：

[0682] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK；

[0683] WO 2015/112900的SEQ ID No:70(SEQ ID NO:250)：

[0684] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK；

[0685] WO 2015/112900的SEQ ID No:74(SEQ ID NO:251)：

[0686] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK；

[0687] WO 2015/112900的SEQ ID No:78(SEQ ID NO:252)：

[0688] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK。

[0689] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含WO 2010/077634和US 8,217,149中公开的抗PD-L1抗体中的任一者，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链区：

[0690] WO 2010/077634的SEQ ID No:20(SEQ ID NO:253)：

[0691] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSA；

[0692] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0693] WO 2010/077634的SEQ ID No:21(SEQ ID NO:254)：

[0694] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR。

[0695] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含可获自如US 20120039906中公开的可在CNCM寄存编号CNCM I-4122、CNCM I-4080和CNCM I-4081下获取的杂交瘤的抗PD-L1抗体中的任一者，所述文献的全部揭示内容以引用的方式并入本文。

[0696] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如例如US 8,907,065和WO 2008/071447中公开的针对PD-L1的VHH，所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，所述针对PD-L1的VHH包含US 8,907,065的SEQ ID NO:394-399：

[0697] US 8,907,065的SEQ ID No:394(SEQ ID NO:255)：

[0698] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREWASSISSSDGSTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVFLQMNSLKPEDTAVYSCAASQAPITIATMMKPFYDYWGQGTQVTVSS；

[0699] US 8,907,065的SEQ ID No:395(SEQ ID NO:256)：

[0700] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAKCWFRQAPGKEREWVSCISSSDGSTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCAARHGGPLTVEYFFDYWGQGTQVTVSS；

[0701] US 8,907,065的SEQ ID No:396(SEQ ID NO:257)：

[0702] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYYAIGWFRQAPGKAREGVSCISGGDNSTYYADSVKGRF

TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCATGGWKYCSGYDPEYIYWGQGTQVTVSS;

[0703] US 8,907,065的SEQ ID No:397(SEQ ID NO:258):

[0704] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSQYDVGWYRQAPGKQRELVAFSSSGGRTIYPDSVKGRFTFSRDNTKNTVYLQMTSLKPEDTAVYYCKIDWYLNSYWGQGTQVTVSS;

[0705] US 8,907,065的SEQ ID No:398(SEQ ID NO:259):

[0706] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVDASNSAMGWYRQAPGKQREWVARITGGGLIAYTDSVKGRFTISRDNAKSTVYLQMNSLEPEDTAVYYCNTINSRDGWGQGTQVTVSS;

[0707] US 8,907,065的SEQ ID No:399(SEQ ID NO:260):

[0708] EVQLVESGGGLVQAGGSLTISCAASGITFSDSIVSWYRRARGKQREWVAGISNGGTTKYAESVLGRFTISRDNAKNNVYLQMNGLNPEDTAVYLCKVRQYWGQGTQVTVSS。

[0709] 在一个示例性实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂包含针对PDL-1的靶向部分,如SEQ ID NO:261:

[0710] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAKCWFRQAPGKEREWVSCISSSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCAARHGGPLTVEYFFDYWGQGTQVTVSS。

[0711] 在各个实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂具有一个或多个针对PD-L2的靶向部分。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂具有一个或多个选择性地结合PD-L2多肽的靶向部分。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂包含一个或多个选择性地结合PD-L2多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白质。

[0712] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如例如US 8,907,065和WO 2008/071447中公开的针对PD-L2的VHH,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,所述针对PD-1的VHH包含US 8,907,065的SEQ ID No:449-455:

[0713] US 8,907,065的SEQ ID No:449(SEQ ID NO:262):

[0714] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASESTVLINAMGWYRQAPGKQRELVASISSGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADVYPQDYGLGYVEGKVYYGHDYWGTGTLVTVSS;

[0715] US 8,907,065的SEQ ID No:450(SEQ ID NO:263):

[0716] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSNYVSNYAMGWGRQAPGTQRELVASISNGDTTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCFEHQVAGLTWGQGTQVTVSS;

[0717] US 8,907,065的SEQ ID No:451(SEQ ID NO:264):

[0718] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGXALKIXVMGWYRQAPGKQRELVAAITSGGRTNYSDSVKGRFTISGDNAXNTVYLQMNSLKSEDTAVYYCREWNSGYPPVDYWGQGTQVTVSS;

[0719] US 8,907,065的SEQ ID No:452(SEQ ID NO:265):

[0720] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSGTMGWFRRAPGKEREFVASIPWSGGRTYYADSVKDRFTISRDNAQNTVFLQMNSLKPEDTAVYYCAFKERSTGWDFASWGQGIQVTVSS;

[0721] US 8,907,065的SEQ ID No:453(SEQ ID NO:266):

[0722] EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTLDYYGIGWFRQAPGKEREGVSFISGSDGSTYYAESVKGRFTISRDKAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPWGPPSIATMTSYEYKHWGQGTQVTVSS;

[0723] US 8,907,065的SEQ ID No:454(SEQ ID NO:267):

[0724] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYTMIWLRRAPGKGFEWVSTIDKDGNTNYVDSVKGRFAVSRDNTKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCTKHGSSARGQGTRVTVSS;

[0725] US 8,907,065的SEQ ID No:455(SEQ ID NO:268)：

[0726] EVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCVASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTINSGGGITYRGSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCENGGSSYRRGQGTQVTVSS。

[0727] 在一个实施方案中，所述靶向部分包含如US2011/0271358和WO2010/036959中公开的抗PD-L2抗体中的任一者，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中，用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含有包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:43-47的氨基酸序列的重链：

[0728] US2011/0271358的SEQ ID No:43(SEQ ID NO:269)：

[0729] QVQLVQSGAELKKPGASVKMSCKASGYTFTGYTMHWVKQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEYNQKFKDRTTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARPWFAYWGQGTLVTVSS；

[0730] US2011/0271358的SEQ ID No:44(SEQ ID NO:270)：

[0731] QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTGYTMHWVKQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEYNQKFKDRTTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPWFAYWGQGTLVTVSS；

[0732] US2011/0271358的SEQ ID No:45(SEQ ID NO:271)：

[0733] QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTGYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEYNQKFKDRTTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPWFAYWGQGTLVTVSS；

[0734] US2011/0271358的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:272)：

[0735] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEYNQKFKDRTTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPWFAYWGQGTLVTVSS；

[0736] US2011/0271358的SEQ ID No:47(SEQ ID NO:273)：

[0737] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEYNQKFKDRTTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPWFAYWGQGTLVTVSS；

[0738] 和/或包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:48-51的氨基酸序列的轻链：

[0739] US2011/0271358的SEQ ID No:48(SEQ ID NO:274)：

[0740] DIVMTQSPASLTVTPGEKVTITCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKLEIK；

[0741] US2011/0271358的SEQ ID No:49(SEQ ID NO:275)：

[0742] DIVMTQSPASLSVTPGEKVTITCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKLEIK；

[0743] US2011/0271358的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:276)：

[0744] DIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKLEIK；

[0745] US2011/0271358的SEQ ID No:51(SEQ ID NO:277)：

[0746] DIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKLEIK。

[0747] 在各个实施方案中，本发明的靶向部分可以包含靶向PD-1、PD-L1和/或PD-L2或本文描述的任何其它靶标的序列，所述序列与本文公开的序列中的任一个具有至少约60％、至少约61％、至少约62％、至少约63％、至少约64％、至少约65％、至少约66％、至少约67％、至少约68％、至少约69％、至少约70％、至少约71％、至少约72％、至少约73％、至少约74％、

至少约75％、至少约76％、至少约77％、至少约78％、至少约79％、至少约80％、至少约81％、至少约82％、至少约83％、至少约84％、至少约85％、至少约86％、至少约87％、至少约88％、至少约89％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或100％同一性(例如,与本文公开的序列中的任一个具有约60％、或约61％、或约62％、或约63％、或约64％、或约65％、或约66％、或约67％、或约68％、或约69％、或约70％、或约71％、或约72％、或约73％、或约74％、或约75％、或约76％、或约77％、或约78％、或约79％、或约80％、或约81％、或约82％、或约83％、或约84％、或约85％、或约86％、或约87％、或约88％、或约89％、或约90％、或约91％、或约92％、或约93％、或约94％、或约95％、或约96％、或约97％、或约98％、约99％或约100％序列同一性)。

[0748] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含如本文所公开的靶向PD-1、PD-L1和/或PD-L2的重链、轻链、重链可变区、轻链可变区、互补性决定区(CDR)和构架区序列的任何组合。

[0749] 选择性地结合或靶向PD-1、PD-L1和/或PD-L2的其它抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或融合蛋白质公开于以下文献中:WO 2011/066389、US 2008/0025980、US 2013/0034559、US 8,779,108、US 2014/0356353、US 8,609,089、US 2010/028330、US 2012/0114649、WO 2010/027827、WO 2011,/066342、US 8,907,065、WO 2016/062722、WO 2009/101611、WO2010/027827、WO 2011/066342、WO 2007/005874、WO 2001/014556、US2011/0271358、WO 2010/036959、WO 2010/077634、US 8,217,149、US 2012/0039906、WO 2012/145493、US 2011/0318373、美国专利号8,779,108、US 20140044738、WO 2009/089149、WO 2007/00587、WO 2016061142、WO 2016,02263、WO 2010/077634和WO 2015/112900,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。

[0750] 在各个实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂具有一个或多个针对例如树突状细胞上的XCR1的靶向部分。举例来说,在一些实施方案中,所述靶向部分包含全部或一部分XCL1或不在功能上调节(例如,不中和)XCR1的抗XCR1剂。

[0751] 在各个实施方案中,本发明的多特异性Clec9A结合剂存在具有特异性地结合至作为非细胞结构的一部分的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中,所述抗原或受体不是完整细胞或细胞结构的组成组分。在一些实施方案中,所述抗原或受体是细胞外抗原或受体。在一些实施方案中,所述靶标是非蛋白质非细胞标记物,包括但不限于核酸,包括DNA或RNA,诸如例如从坏死的肿瘤细胞或细胞外沉积物如胆固醇释放的DNA。

[0752] 在一些实施方案中,目标靶标(例如抗原、受体)是基质或细胞外基质(ECM)的非细胞组分的一部分或与其相关的标记物。如本文所使用,基质是指组织或器官的连接和支撑构架。基质可以包括细胞如成纤维细胞/成肌纤维细胞、神经胶质、上皮、脂肪、免疫、血管、平滑肌和免疫细胞以及细胞外基质(ECM)和细胞外分子的汇集。在各个实施方案中,目标靶标(例如抗原、受体)是基质如细胞外基质和细胞外分子的非细胞组分的一部分。如本文所使用,ECM是指所有组织和器官内存在的非细胞组分。ECM是由生物化学上独特的组分,包括但不限于蛋白质、糖蛋白、蛋白聚糖和多糖的大集合构成。ECM的这些组分通常由相邻的细胞产生并且经由胞吐作用分泌至ECM中。一旦分泌后,ECM组分便往往聚集而形成复杂的巨

分子网状结构。在各个实施方案中，本发明的嵌合蛋白质包含识别位于ECM的任何组分上的靶标(例如抗原或受体或非蛋白质分子)的靶向部分。ECM的说明性组分包括但不限于蛋白聚糖、非蛋白聚糖多糖、纤维和其它ECM蛋白质或ECM非蛋白质，例如多糖和/或脂质，或ECM相关分子(例如蛋白质或非蛋白质，例如多糖、核酸和/或脂质)。

[0753] 在一些实施方案中，所述靶向部分识别ECM蛋白聚糖上的靶标(例如抗原、受体)。蛋白聚糖是糖基化的蛋白质。碱性蛋白聚糖单元包括具有一个或多个共价附接的糖胺聚糖(GAG)链的核心蛋白质。蛋白聚糖具有净负电荷，由此吸引带正电的钠离子(Na+)，后者经由渗透作用吸引水分子，从而保持ECM和驻留细胞含水。蛋白聚糖还可能有助于捕获和存储ECM内的生长因子。本发明的嵌合蛋白质可以靶向的说明性蛋白聚糖包括但不限于硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素和硫酸角质素。在一个实施方案中，所述靶向部分识别非蛋白聚糖多糖如透明质酸上的靶标(例如抗原、受体)。

[0754] 在一些实施方案中，所述靶向部分识别ECM纤维上的靶标(例如抗原、受体)。ECM纤维包括胶原蛋白纤维和弹性蛋白纤维。在一些实施方案中，所述靶向部分识别胶原蛋白或胶原蛋白纤维上的一个或多个表位。胶原蛋白是ECM中最丰富的蛋白质。胶原蛋白呈纤维状蛋白形式存在于ECM中并且提供结构支撑以驻留细胞。在一个或多个实施方案中，所述靶向部分识别并且结合至ECM内存在的各种类型的胶原蛋白，包括但不限于纤维状胶原蛋白(I型、II型、III型、V型、XI型)、间杂有三螺旋的原纤维相关的胶原蛋白(IX型、XII型、XIV型)、短链胶原蛋白(VIII型、X型)、基底膜胶原蛋白(IV型)和/或VI型、VII型或XIII型胶原蛋白。弹性蛋白纤维给组织提供弹性，允许它们在需要时拉伸然后回到它们的原始状态。在一些实施方案中，所述靶向部分识别弹性蛋白或弹性蛋白纤维上的一个或多个表位。

[0755] 在一些实施方案中，所述靶向部分识别一种或多种ECM蛋白质，包括但不限于肌腱蛋白、纤连蛋白、纤维蛋白、层粘连蛋白(laminin)或巢蛋白(nidogen)/内联蛋白(entactin)。

[0756] 在一个实施方案中，所述靶向部分识别并结合至肌腱蛋白。肌腱蛋白(TN)家族的糖蛋白包括至少四个成员，即肌腱蛋白C、肌腱蛋白R、肌腱蛋白X和肌腱蛋白W。肌腱蛋白的一级结构包括若干个普通基序，所述基序按顺序处于同一连续序列中：氨基末端七价重复序列、表皮生长因子(EGF)样重复序列、纤连蛋白III型结构域重复序列和羧基末端纤维蛋白原样球形结构域。每一个蛋白质成员与EGF样重复序列和纤连蛋白III型重复序列的数目和特性的典型变异相关。同种型变体还特别相对于肌腱蛋白C存在。已知肌腱蛋白C的超过27种剪接变体和/或同种型。在一个特定实施方案中，所述靶向部分识别并结合至肌腱蛋白CA1。类似地，肌腱蛋白R还具有不同的剪接变体和同种型。肌腱蛋白R通常呈二聚体或三聚体形式存在。肌腱蛋白X是肌腱蛋白家族中最大的成员，并且已知呈三聚体形式存在。肌腱蛋白W呈三聚体形式存在。在一些实施方案中，所述靶向部分识别肌腱蛋白上的一个或多个表位。在一些实施方案中，所述靶向部分识别肌腱蛋白的单体和/或二聚和/或三聚和/或六聚形式。

[0757] 在一个实施方案中，所述靶向部分识别并结合至纤连蛋白。纤连蛋白是连接细胞与ECM中的胶原蛋白纤维，从而允许细胞移动通过ECM的糖蛋白。在结合至整合素后，纤连蛋白展开从而形成功能二聚体。在一些实施方案中，所述靶向部分识别纤连蛋白的单体和/或二聚体形式。在一些实施方案中，所述靶向部分识别纤连蛋白上的一个或多个表位。在说明

性实施方案中，所述靶向部分识别纤连蛋白细胞外域A(EDA)或纤连蛋白细胞外域B(EDB)。EDA水准升高与各种疾病和病症相关，包括牛皮癣、类风湿性关节炎、糖尿病和癌症。在一些实施方案中，所述靶向部分识别含有EDA同种型的纤连蛋白，并且可以用于使所述嵌合蛋白质靶向病变细胞，包括癌细胞。在一些实施方案中，所述靶向部分识别含有EDB同种型的纤连蛋白。在各个实施方案中，此类靶向部分可以用于使所述嵌合蛋白质靶向肿瘤细胞，包括肿瘤新生血管。

[0758] 在一个实施方案中，所述靶向部分识别并结合至纤维蛋白。纤维蛋白是ECM的基质网状结构中经常发现的另一种蛋白质物质。纤维蛋白是由纤维蛋白原上引起纤维蛋白聚合的蛋白酶凝血酶的作用而形成。在一些实施方案中，所述靶向部分识别纤维蛋白上的一个或多个表位。在一些实施方案中，所述靶向部分识别纤维蛋白的单体以及聚合形式。

[0759] 在一个实施方案中，所述靶向部分识别并结合至层粘连蛋白。层粘连蛋白是基底层的主要组分，所述基底层是细胞和器官的蛋白质网状结构的基础。层粘连蛋白是含有α链、β链和γ链的异源三聚蛋白。在一些实施方案中，所述靶向部分识别层粘连蛋白上的一个或多个表位。在一些实施方案中，所述靶向部分识别层粘连蛋白的单体、二聚以及三聚形式。

[0760] 在一个实施方案中，所述靶向部分识别并结合至巢蛋白或内联蛋白。巢蛋白/内联蛋白是高度保守的硫酸化糖蛋白家族。它们组成了基底膜的主要结构组分，并且功能是连接基底膜中的层粘连蛋白与胶原蛋白IV网状结构。这个家族的成员包括巢蛋白-1和巢蛋白-2。在各个实施方案中，所述靶向部分识别巢蛋白-1和/或巢蛋白-2上的表位。

[0761] 在各个实施方案中，所述靶向部分包含识别本文描述的靶标(例如ECM蛋白质)中的任一者上存在的表位的抗原识别结构域。在一个实施方案中，所述抗原识别结构域识别所述蛋白质上存在的一个或多个线性表位。如本文所使用，线性表位是指所述蛋白质上存在的任何连续氨基酸序列。在另一个实施方案中，所述抗原识别结构域识别所述蛋白质上存在的一个或多个构象表位。如本文所使用，构象表位是指形成具有能够被抗原识别结构域识别的特征和/或形状和/或三级结构的三维表面的一个或多个氨基酸区段(可能不连续)。

[0762] 在各个实施方案中，所述靶向部分可以结合至本文描述的靶标(例如ECM蛋白质)中的任一者的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体。在各个实施方案中，所述靶向部分可以结合至本文描述的蛋白质的任何形式，包括单体、二聚、三聚、四聚、异源二聚、多聚和缔合形式。在各个实施方案中，所述靶向部分可以结合至本文描述的蛋白质的任何翻译修饰后的形式，如糖基化和/或磷酸化形式。

[0763] 在各个实施方案中，所述靶向部分包含识别细胞外分子如DNA的抗原识别结构域。在一些实施方案中，所述靶向部分包含识别DNA的抗原识别结构域。在一个实施方案中，所述DNA从坏死或凋亡的肿瘤细胞或其它病变细胞脱落至细胞间隙中。

[0764] 在各个实施方案中，所述靶向部分包含识别一个或多个与动脉粥样硬化斑块相关的非细胞结构的抗原识别结构域。已知两种类型的动脉粥样硬化斑块。纤维脂质(纤维脂肪)斑块的特征是载满脂质的细胞积聚在动脉内膜下面。内皮下面有覆盖所述斑块的动脉粥样化核心的纤维帽。所述核心包括具有升高的组织胆固醇和胆固醇酯含量的载满脂质的

细胞(巨噬细胞和平滑肌细胞)、纤维蛋白、蛋白聚糖、胶原蛋白、弹性蛋白和细胞碎屑。在晚期斑块中,所述斑块的中心核心通常含有细胞外胆固醇沉积物(从死细胞释放),从而形成具有中空针样裂缝的胆固醇晶体的区域。在所述斑块外围是较年轻的泡沫状细胞和毛细管。纤维性斑块还局部化在内膜下、在动脉壁内,从而引起壁变厚和膨胀,并且有时引起内腔的多斑局部化变窄与一定程度的肌肉层萎缩。纤维性斑块含有胶原蛋白纤维(嗜酸性),使钙(嗜苏木精性)和载满脂质的细胞沉淀。在一些实施方案中,所述靶向部分识别并结合至这些斑块的一种或多种非细胞组分,如纤维蛋白、蛋白聚糖、胶原蛋白、弹性蛋白、细胞碎屑和钙或其它无机沉积物或沉淀物。在一些实施方案中,所述细胞碎屑是从死细胞释放的核酸,例如DNA或RNA。

[0765] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含识别与神经退化性疾病相关的脑斑块中发现的一个或多个非细胞结构的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述靶向部分识别并结合至位于阿兹海默病患者脑中发现的淀粉样斑块中的一个或多个非细胞结构。举例来说,所述靶向部分可以识别并且结合至作为淀粉样斑块的主要组分的肽淀粉样β。在一些实施方案中,所述靶向部分识别并结合至位于亨廷顿氏病患者中发现的脑斑块中的一个或多个非细胞结构。在各个实施方案中,所述靶向部分识别并且结合至与其它神经退化性或肌肉骨骼疾病如路易体痴呆和包涵体肌炎相关的斑块中发现的一个或多个非细胞结构。

[0766] 接头和官能团

[0767] 在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂可以包括一个或多个官能团、残基或部分。在各个实施方案中,所述一个或多个官能团、残基或部分连接或基因融合至本文描述的信号传导剂或靶向部分中的任一个。在一些实施方案中,此类官能团、残基或部分赋予本发明的Clec9A结合剂以一种或多种所期望的性质或功能性。此类官能团和用于将其引入至Clec9A结合剂中的技术的实例在本领域中是已知的,举例来说,参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.(1980)。

[0768] 在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂可以通过与另一种剂缀合和/或融合以延长半衰期或以其它方式改善药效学和药物动力学性质。在一些实施方案中,所述CD8结合剂可以与PEG、XTEN(例如呈rPEG形式)、聚唾液酸(POLYXEN)、白蛋白(例如,人血清白蛋白或HAS)、弹性蛋白样蛋白(ELP)、PAS、HAP、GLK、CTP、转铁蛋白等等中的一种或多种融合或缀合。在一些实施方案中,所述CD8结合剂可以与抗体或抗体片段如Fc片段融合或缀合。举例来说,所述嵌合蛋白质可以融合至人免疫球蛋白(Ig)G的Fc结构域的N末端或C末端。在各个实施方案中,个别嵌合蛋白质中的每一种与BioDrugs(2015)29:215-239中描述的剂中的一种或多种融合,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0769] 在一些实施方案中,所述官能团、残基或部分包含合适的药理学上可接受的聚合物,如聚(乙二醇)(PEG)或其衍生物(如甲氧基聚(乙二醇)或mPEG)。在一些实施方案中,PEG部分的连接增加半衰期和/或降低Clec9A结合蛋白的免疫原性。一般来说,可以使用聚乙二醇化的任何合适的形式,如本领域中用于抗体和抗体片段的聚乙二醇化(包括但不限于单结构域抗体,如VHH);参见例如Chapman,Nat.Biotechnol.,54,531-545(2002);Veronese和Harris,Adv.Drug Deliv.Rev.54,453-456(2003);Harris和Chess,Nat.Rev.Drug.Discov.,2,(2003);和WO04060965,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。用于蛋白质的聚乙二醇化的各种试剂还可以得自市面,例如,得自美国的Nektar

Therapeutics。在一些实施方案中，使用定点聚乙二醇化，具体来说，经由半胱氨酸残基(参见例如Yang等,Protein Engineering,16,10,761-770(2003)，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。举例来说，出于这个目的，PEG可以连接至本发明的Clec9A结合剂中天然存在的半胱氨酸残基。在一些实施方案中，本发明的Clec9A结合剂经修饰以便适当地引入一个或多个供连接PEG用的半胱氨酸残基，或者包含一个或多个供连接PEG用的半胱氨酸残基的氨基酸序列可以使用本领域中已知的技术融合至所述Clec9A结合剂的氨基和/或羧基末端。

[0770] 在一些实施方案中，所述官能团、残基或部分包含N连接或O连接的糖基化。在一些实施方案中，引入所述N连接或O连接的糖基化作为共翻译和/或翻译后修饰的一部分。

[0771] 在一些实施方案中，所述官能团、残基或部分包含一个或多个可检测标记物或其它信号产生基团或部分。适用于连接、使用和检测它们的标记和技术在本领域中是已知的，并且包括但不限于荧光标记(如荧光素、异硫氰酸酯、罗丹明、藻红素、藻青素、别藻蓝素、邻苯二甲醛以及荧光胺和荧光金属如Eu或其它镧系金属)、磷光标记、化学发光标记或生物发光标记(如鲁米那(luminal)、异鲁米诺(isoluminol)、热稳定性吖啶酯、咪唑、吖啶盐、草酸酯、二氧杂环丁烷或GFP和其类似物)、放射性同位素、金属、金属螯合物或金属阳离子或者特别适用于体内、体外或原位诊断和成像的其它金属或金属阳离子，以及发色团和酶(如苹果酸脱氢酶、葡萄球菌核酸酶、δ-V-类固醇异构酶、酵母乙醇脱氢酶、α-甘油磷酸脱氢酶、磷酸丙糖异构酶、生物素亲和素过氧化物酶、辣根过氧化酶、碱性磷酸酶、天冬酰胺酶、葡萄糖氧化酶、β-半乳糖苷酶、核糖核酸酶、尿素酶、催化酶、葡萄糖-VI-磷酸脱氢酶、葡糖淀粉酶和乙酰化胆碱脂酶)。其它合适的标记包括可以使用NMR或ESR光谱加以检测的部分。本发明的此类标记的VHH和多肽可以例如用于体外、体内或原位测定(包括本身已知的免疫测定，如ELISA、RIA、EIA和其它“夹心测定”等)以及体内诊断和成像目的，取决于对具体标记的选择。

[0772] 在一些实施方案中，所述官能团、残基或部分包含附接或基因融合至所述Clec9A结合剂的标签。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂可以包括单个标签或多个标签。举例来说，所述标签是不抑制或防止Clec9A结合剂与Clec9A或任何其它目标抗原如肿瘤抗原的结合的肽、糖或DNA分子。在各个实施方案中，所述标签是至少约:三个至五个氨基酸长、五个至八个氨基酸长、八个至十二个氨基酸长、十二个至十五个氨基酸长或十五个至二十个氨基酸长。说明性标签描述于例如美国专利公布号US2013/0058962。在一些实施方案中，所述标签是亲和力标签，如谷胱甘肽-S-转移酶(GST)和组氨酸(His)标签。在一个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含His标签。

[0773] 在一些实施方案中，所述官能团、残基或部分包含螯合基团，例如，以螯合金属或金属阳离子之一。合适的螯合基团例如包括但不限于二乙烯三胺五乙酸(DTPA)或乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0774] 在一些实施方案中，所述官能团、残基或部分包含作为特异性结合对，如生物素-(链霉)亲和素结合对的一个部分的官能团。此类官能团可以用来连接本发明的Clec9A结合剂与跟所述结合对的另一半结合(即，通过形成结合对)的另一个蛋白质、多肽或化学化合物。举例来说，本发明的Clec9A结合剂可以缀合至生物素，并且连接至与亲和素或链霉亲和素缀合的另一个蛋白质、多肽、化合物或载体。举例来说，此类缀合的Clec9A结合剂可以用

作例如诊断系统中的报告分子,其中可检测信号产生剂缀合至亲和素或链霉亲和素。此类结合对还可以例如用于使Clec9A结合剂结合至载体,包括适用于药物目的的载体。一个非限制性实例是Cao和Suresh,Journal of Drug Targeting,8,4,257(2000)描述的脂质体制剂。此类结合对还可以用于连接治疗活性剂与本发明的Clec9A结合剂。

[0775] 在一些实施方案中,本发明的Clec9A结合剂任选地包含一个或多个接头。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂包括连接各结合区和/或靶向部分的接头。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂包括连接各信号传导剂和靶向部分(或者在存在超过一个靶向部分时将信号传导剂连接至所述靶向部分之一)的接头。在一些实施方案中,所述接头可以用于连接如本文所描述的各种官能团、残基或部分与Clec9A结合剂。在一些实施方案中,所述接头是不影响或降低结合区和结合蛋白的稳定性、取向、结合、中和和/或清除率特征的单个氨基酸或多个氨基酸。在各个实施方案中,所述接头选自肽、蛋白质、糖或核酸。

[0776] 在一些实施方案中,本发明的Clec9A结合剂包含连接所述靶向部分和所述信号传导剂的接头。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含处于所述信号传导剂内的接头(例如,在单链TNF的情况下,所述嵌合蛋白质可以包含两个接头以产生三聚体)。

[0777] 本发明设想多种接头序列的用途。在各个实施方案中,所述接头可以来源于天然存在的多结构域蛋白或者是如例如以下文献中描述的经验接头:Chichili等,(2013),Protein Sci.22(2):153-167;Chen等,(2013),Adv Drug Deliv Rev.65(10):1357-1369,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,可以使用接头设计数据库和计算机程序,如以下文献中描述的那些来设计所述接头:Chen等,(2013),Adv Drug Deliv Rev.65(10):1357-1369;和Crasto等,(2000),Protein Eng.13(5):309-312,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在各个实施方案中,所述接头可以是功能性的。举例来说但不限于,所述接头可以发挥功能以改善本发明的Clec9A结合剂的折叠和/或稳定性,改善表达,改善药物动力学,和/或改善生物活性。

[0778] 在一些实施方案中,所述接头是多肽。在一些实施方案中,所述接头少于约100个氨基酸长。举例来说,所述接头可以是少于约100、约95、约90、约85、约80、约75、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3或约2个氨基酸长。在一些实施方案中,所述接头是多肽。在一些实施方案中,所述接头超过约100个氨基酸长。举例来说,所述接头可以是超过约100、约95、约90、约85、约80、约75、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3或约2个氨基酸长。在一些实施方案中,所述接头是柔性的。在另一个实施方案中,所述接头是刚性的。

[0779] 在一些实施方案中,所述接头长度允许靶向部分和信号传导剂与其受体的有效结合。举例来说,在一些实施方案中,所述接头长度允许所述靶向部分和所述信号传导剂之一与相同细胞上的受体的有效结合以及另一个靶向部分与另一个细胞的有效结合。本文其它部分提供了说明性细胞对。

[0780] 在一些实施方案中,所述接头长度至少等于所述靶向部分中的一个和所述信号传导剂与相同细胞上的受体的结合位点之间的最小距离。在一些实施方案中,所述接头长度是所述靶向部分中的一个和所述信号传导剂与相同细胞上的受体的结合位点之间的最小

距离的至少两倍、或三倍、或四倍、或五倍、或十倍、或二十倍、或25倍、或50倍、或一百倍、或更多倍。

[0781] 在一些实施方案中，一个接头将两个靶向部分彼此连接并且这种接头具有较短长度，而一个接头连接靶向部分和信号传导剂，这种接头比连接两个靶向部分的接头更长。举例来说，连接两个靶向部分的接头与连接靶向部分和信号传导剂的接头之间的氨基酸长度差异可以是约100、约95、约90、约85、约80、约75、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3或约2个氨基酸。在一些实施方案中，所述接头是柔性的。在另一个实施方案中，所述接头是刚性的。

[0782] 在各个实施方案中，所述接头基本上由甘氨酸和丝氨酸残基构成(例如约30％、或约40％、或约50％、或约60％、或约70％、或约80％、或约90％、或约95％、或约97％甘氨酸和丝氨酸)。举例来说，在一些实施方案中，所述接头是$(Gly_4Ser)_n$，其中n是约1至约8，例如1、2、3、4、5、6、7或8。在一个实施方案中，所述接头序列是GGSGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:278)。其它说明性接头包括但不限于具有序列LE、GGGGS(SEQ ID NO:279)、$(GGGGS)_n$(n＝1-4)(SEQ ID NO:280)、$(Gly)_8$(SEQ ID NO:281)、$(Gly)_6$(SEQ ID NO:282)、$(EAAAK)_n$(n＝1-3)(SEQ ID NO:283)、A$(EAAAK)_nA$(n＝2-5)(SEQ ID NO:284)、AEAAAKEAAAKA(SEQ ID NO:285)、A$(EAAAK)_4$ALEA$(EAAAK)_4$A(SEQ ID NO:286)、PAPAP(SEQ ID NO:287)、KESGSVSSEQLAQFRSLD(SEQ ID NO:288)、EGKSSGSGSESKST(SEQ ID NO:289)、GSAGSAAGSGEF(SEQ ID NO:290)和$(XP)_n$的接头，其中X表示任何氨基酸，例如Ala、Lys或Glu。在各个实施方案中，所述接头是GGS。

[0783] 在一些实施方案中，所述接头是抗体(例如IgG、IgA、IgD和IgE，包括子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4，以及IgA1和IgA2))的铰链区。在各个实施方案中，所述接头是抗体(例如IgG、IgA、IgD和IgE，包括子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4，以及IgA1和IgA2))的铰链区。IgG、IgA、IgD和IgE类抗体中发现的铰链区充当柔性间隔基，从而允许Fab部分在空间中自由移动。与恒定区相反，所述铰链结构域在结构上具有多样性，在序列和长度方面都因免疫球蛋白类别和子类而各异。举例来说，铰链区的长度和柔性因IgG子类而各异。IgG1的铰链区涵盖氨基酸216-231，而且因为它自由灵活，Fab片段可以关于其对称轴旋转并且在以两个重链间二硫桥中的第一个为中心的球体内移动。IgG2具有比IgG1短的铰链，具有12个氨基酸残基和四个二硫桥。IgG2的铰链区缺乏甘氨酸残基，相对较短，并且含有通过额外的重链间二硫桥加以稳定的刚性聚脯氨酸双螺旋。这些性质约束了IgG2分子的柔性。IgG3因其独特的延长铰链区(长达IgG1铰链的约四倍)，含有62个氨基酸(包括21个脯氨酸和11个半胱氨酸)，形成非柔性聚脯氨酸双螺旋而不同于其它子类。在IgG3中，Fab片段相对远离Fc片段，从而赋予所述分子以更大的柔性。IgG3中的细长铰链还负责其与其它子类相比具有较高分子量。IgG4的铰链区比IgG1的短，并且其柔性介于IgG1与IgG2的柔性之间。铰链区的柔性按降序报告为IgG3>IgG1>IgG4>IgG2。

[0784] 根据结晶学研究，免疫球蛋白铰链区可以在功能上进一步细分为三个区域：上铰链区、核心区和下铰链区。参见Shin等，1992Immunological Reviews 130:87。上铰链区包括从C_{H1}的羧基端至铰链中约束运动的第一个残基，一般是形成介于两个重链之间的链间二硫键的第一个半胱氨酸残基的氨基酸。上铰链区的长度与抗体的区段柔性相关。核心铰链

区含有重链间二硫桥，而下铰链区接合C_{H2}结构域的氨基末端并且包括C_{H2}中的残基。同前。野生型人IgG1的核心铰链区含有序列Cys-Pro-Pro-Cys，所述序列当通过二硫键形成发生二聚时产生环状八肽，认为所述环状八肽充当枢轴，因此赋予柔性。在各个实施方案中，本发明的接头包含任何抗体(例如IgG、IgA、IgD和IgE，包括子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4，以及IgA1和IgA2))的上铰链区、核心区和下铰链区中的一个或两个或三个。铰链区还可以含有一个或多个糖基化位点，所述糖基化位点包括众多类型的结构独特的位点以供碳水化合物附接用。举例来说，IgA1含有铰链区的17个氨基酸区段内的五个糖基化位点，从而赋予铰链区多肽对肠蛋白酶的抗性，这被视为分泌免疫球蛋白的有利性质。在各个实施方案中，本发明的接头包含一个或多个糖基化位点。在各个实施方案中，所述接头是人IgG4抗体的铰链-CH2-CH3结构域。

[0785] 在需要时，本发明的Clec9A结合剂可以连接至包含C_H2和C_H3结构域中的一个或两个和任选地铰链区的抗体Fc区。举例来说，作为单个核苷酸序列连接至Fc区的编码本发明Clec9A结合剂的载体可用于制备此类多肽。

[0786] 在一些实施方案中，所述接头是合成的接头，如PEG。

[0787] 在各个实施方案中，所述接头可以是功能性的。举例来说但不限于，所述接头可以发挥功能以改善本发明的Clec9A结合剂的折叠和/或稳定性，改善表达，改善药物动力学，和/或改善生物活性。在另一个实例中，所述接头可以发挥功能以使所述Clec9A结合剂靶向特定的细胞类型或位置。

[0788] Clec9A结合剂的修饰和产生

[0789] 在各个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含作为VHH的靶向部分。在各个实施方案中，所述VHH不局限于特定的生物学来源或特定的制备方法。举例来说，所述VHH一般可以通过以下方式获得：(1)通过分离天然存在的重链抗体的V_HH结构域；(2)通过表达编码天然存在的V_HH结构域的核苷酸序列；(3)通过天然存在的V_HH结构域的“人源化”或通过编码此类人源化V_HH结构域的核酸的表达；(4)通过来自任何动物物种，如来自哺乳动物物种，如来自人的天然存在的VH结构域的“骆驼化”，或通过编码此类骆驼化VH结构域的核酸的表达；(5)通过如本领域中描述的“结构域抗体”或“Dab”的“骆驼化”，或通过编码此类骆驼化VH结构域的核酸的表达；(6)通过使用合成或半合成技术来制备本领域中已知的蛋白质、多肽或其它氨基酸序列；(7)通过使用本领域中已知的核酸合成技术来制备编码VHH的核酸，随后表达如此获得的核酸；和/或(8)通过上述一项或多项的任何组合。

[0790] 在一个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含对应于针对人Clec9A的天然存在的重链抗体的V_HH结构域的VHH。在一些实施方案中，一般可以通过以下方式来产生或获得此类V_HH序列：通过用Clec9A分子适当地使一种骆驼免疫(即，以便产生免疫应答和/或针对Clec9A的重链抗体)；通过从骆驼获得合适的生物样品(如血液样品或任何B细胞样品)；和通过以所述样品为起始物，使用任何合适的已知技术来产生针对Clec9A的V_HH序列。在一些实施方案中，针对Clec9A的天然存在的V_HH结构域可以获自骆驼V_HH序列的天然库，举例来说，通过使用本领域中已知的一种或多种筛检技术，使用Clec9A或其至少一个部分、片段、抗原决定子或表位对此类库进行筛检。举例来说，此类库和技术描述于WO9937681、WO0190190、WO03025020和WO03035694中，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中，可以使用来源于天然V_HH库的经过改善的合成或半合成库，如通过诸多技

术如随机诱变和/或CDR改组而获自天然V_HH库的V_HH库，如例如WO0043507中所描述，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中，用于获得针对Clec9A的V_HH序列的另一种技术包括适当地使能够表达重链抗体的转基因哺乳动物免疫(即，以便产生免疫应答和/或针对Clec9A的重链抗体)，从所述转基因哺乳动物获得合适的生物样品(如血液样品，或任何B细胞样品)，然后使用任何合适的已知技术，以所述样品为起始物来产生针对Clec9A的V_HH序列。举例来说，出于这个目的，可以使用WO02085945中和WO04049794中描述的表达重链抗体的小鼠以及其它方法和技术(所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。

[0791] 在一个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含已经“人源化”，即通过将天然存在的V_HH序列的氨基酸序列中(且具体来说是构架序列中)的一个或多个氨基酸残基置换为来自人的常规4链抗体的VH结构域中对应位置上存在的一或多个氨基酸残基的VHH。这可以使用本领域中已知的人源化技术来进行。在一些实施方案中，可能的人源化取代或人源化取代的组合可以通过本领域中已知的方法来确定，例如，通过在VHH的序列与天然存在的人VH结构域的序列之间进行比较。在一些实施方案中，对所述人源化取代进行选择，以使所得人源化VHH仍保留有利的功能性质。一般来说，作为人源化的结果，本发明的VHH相较于对应的天然存在的V_HH结构域可以变得更“像人的”，同时仍保留有利性质，如降低的免疫原性。在各个实施方案中，本发明的人源化VHH可以用本领域中已知的任何合适的方式来获得，并且因此不严格限于已经使用包含天然存在的V_HH结构域作为起始物质的多肽获得的多肽。

[0792] 在一个实施方案中，所述Clec9A结合剂包含已经“骆驼化”，即通过将来自常规4链抗体的天然存在的VH结构域的氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基置换为骆驼重链抗体的V_HH结构域中对应位置上存在的一或多个氨基酸残基的VHH。在一些实施方案中，此类“骆驼化”取代被插入在形成和/或存在于VH-VL界面上的氨基酸位置上和/或在所谓的骆驼科标志残基上(参见例如WO9404678，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。在一些实施方案中，用作起始物质或起始点以供产生或设计骆驼化VHH用的VH序列是来自哺乳动物的VH序列，例如，人的VH序列，如VH3序列。在各个实施方案中，所述骆驼化VHH可以用本领域中已知的任何合适的方式获得(即，如以上第(1)至(8)点所指示)，并且因此不严格限于已经使用包含天然存在的VH结构域作为起始物质的多肽而获得的多肽。

[0793] 在各个实施方案中，“人源化”与“骆驼化”可以通过以下方式来进行：分别提供编码天然存在的V_HH结构域或VH结构域的核苷酸序列，然后用本领域中已知的方式改变所述核苷酸序列中的一个或多个密码子，以这种方式使得新的核苷酸序列分别编码“人源化”或“骆驼化”VHH。然后可以用本领域中已知的方式表达这种核酸，以便提供本发明的所期望的VHH。可选地，分别基于天然存在的V_HH结构域或VH结构域的氨基酸序列，分别可以设计本发明的所期望的人源化或骆驼化VHH的氨基酸序列，然后使用本领域中已知的肽合成技术从头合成。而且，分别基于天然存在的V_HH结构域或VH结构域的氨基酸序列或核苷酸序列，分别可以设计编码所期望的人源化或骆驼化VHH的核苷酸序列，然后使用本领域中已知的核酸合成技术从头合成，此后可以用本领域中已知的方式表达如此获得的核酸，以便提供本发明的所期望的VHH。以天然存在的VH序列或V_HH序列为起始物获得本发明的VHH和/或编码其的核酸的其它合适的方法和技术在本领域中是已知的，并且可以例如包括以合适的方式组合一种或多种天然存在的VH序列的一个或多个部分(如一个或多个FR序列和/或CDR序

列)、一种或多种天然存在的V_HH序列的一个或多个部分(如一个或多个FR序列或CDR序列)和/或一个或多个合成或半合成序列,以便提供本发明的VHH或者编码其的核苷酸序列或核酸。

[0794] 本文中描述了用于产生本发明的Clec9A结合剂的方法。举例来说,编码本发明的Clec9A结合剂的DNA序列可以使用本领域中已知的方法化学合成。合成DNA序列可以连接至其它适当的核苷酸序列,包括例如表达控制序列,以产生编码所期望的Clec9A结合剂的基因表达构建体。因此,在各个实施方案中,本发明提供了包含编码本发明的Clec9A结合剂的核苷酸序列的分离的核酸。

[0795] 编码本发明的Clec9A结合剂的核酸可以并入(连接)至表达载体中,由此可以通过转染、转化或转导技术而引入宿主细胞中。举例来说,可以通过反转录病毒转导将编码本发明的Clec9A结合剂的核酸引入至宿主细胞中。说明性宿主细胞是大肠杆菌细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、人胚肾293(HEK 293)细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如Hep G2)和骨髓瘤细胞。可以使转化的宿主细胞在允许宿主细胞表达编码本发明的Clec9A结合剂的基因的条件下生长。因此,在各个实施方案中,本发明提供了包含编码本发明的Clec9A结合剂的核酸的表达载体。在各个实施方案中,本发明额外提供了包含此类表达载体的宿主细胞。

[0796] 具体的表达和纯化条件将取决于所采用的表达系统而变化。举例来说,如果在大肠杆菌中表达基因,那么首先通过将工程化的基因置于合适的细菌启动子例如Trp或Tac和原核信号序列的下游而将它克隆至表达载体中。在另一个实例中,如果将要在真核宿主细胞,例如CHO细胞中表达工程化的基因,那么首先将它插入含有例如合适的真核启动子、分泌信号、增强子和各种内含子的表达载体中。可以使用转染、转化或转导技术将基因构建体引入至宿主细胞中。

[0797] 本发明的Clec9A结合剂可以通过使经编码所述Clec9A结合剂的表达载体转染的宿主细胞在允许表达所述蛋白质的条件下生长来产生。在表达后,可以使用本领域中众所周知的技术,例如亲和力标签如谷胱甘肽-S-转移酶(GST)和组氨酸(His)标签或通过色谱法来收集并且纯化所述蛋白质。在一个实施方案中,所述Clec9A结合剂包含His标签。在一个实施方案中,所述Clec9A结合剂包含His标签和允许切割所述His标签的蛋白水解位点。

[0798] 因此,在各个实施方案中,本发明提供了一种编码本发明的Clec9A结合剂的核酸。在各个实施方案中,本发明提供了一种包含编码本发明的Clec9A结合剂的核酸的宿主细胞。

[0799] 在各个实施方案中,可以容易地对修饰和产生如本文所描述的Clec9A结合剂的方法进行改编以便修饰和产生包含两个或更多个靶向部分和/或信号传导剂的任何多特异性结合剂或嵌合体。举例来说,可以对所述方法进行改编以便产生包含针对检查点抑制剂抗原的靶向部分的多特异性Clec9A结合剂。

[0800] 药学上可接受的盐和赋形剂

[0801] 本文描述的Clec9A结合剂(和/或任何其它治疗剂)可以具有能与无机或有机酸反应的充分碱性的官能团,或能与无机或有机碱反应的羧基,以形成药学上可接受的盐。如本领域中众所周知,药学上可接受的酸加成盐是由药学上可接受的酸形成。此类盐包括例如以下文献中列出的药学上可接受的盐:Journal of Pharmaceutical Science,66,2-19

(1977);和The Handbook of Pharmaceutical Salts;Properties,Selection,and Use.P.H.Stahl和C.G.Wermuth(编),Verlag,Zurich(Switzerland)2002,所述文献以引用的方式整体并入本文。

[0802] 作为非限制性实例,药学上可接受的盐包括硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、双羟萘酸盐、苯基乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、氯代苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、异丁酸盐、苯基丁酸盐、α-羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二甲酸盐、己炔-1,4-二甲酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、苹果酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、酞酸盐、对苯二酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、癸二酸盐、辛二酸盐、对溴代苯磺酸盐、氯代苯磺酸盐、乙基磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、甲基磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1,5-磺酸盐、二甲苯磺酸盐和酒石酸盐。

[0803] 术语“药学上可接受的盐”还指具有酸性官能团,如羧酸官能团的本发明组合物与碱的盐。合适的碱包括但不限于碱金属如钠、钾和锂的氢氧化物;碱土金属如钙和镁的氢氧化物;其它金属如铝和锌的氢氧化物;氨和有机胺,如未经取代或经羟基取代的单烷基胺、二烷基胺或三烷基胺、二环己基胺;三丁胺;吡啶;N-甲基,N-乙基胺;二乙基胺;三乙基胺;单(2-OH-低级烷基胺)、双(2-OH-低级烷基胺)或三(2-OH-低级烷基胺),如单(2-羟基乙基)胺、双(2-羟基乙基)胺或三(2-羟基乙基)胺、2-羟基-叔丁胺或三(羟甲基)甲胺、N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺,如N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺或三(2-羟基乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖胺;和氨基酸,如精氨酸、赖氨酸等等。

[0804] 在一些实施方案中,本文描述的组合物呈药学上可接受的盐的形式。

[0805] 药物组合物和调配物

[0806] 在各个实施方案中,本发明有关于包含本文描述的Clec9A结合剂(和/或任何其它治疗剂)和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,本发明有关于包含本发明的Clec9A结合剂的药物组合物。在另一个实施方案中,本发明有关于包含本文描述的任何其它治疗剂的药物组合物。在另一个实施方案中,本发明有关于包含本发明的Clec9A结合剂与本文描述的任何其它治疗剂的组合的药物组合物。本文描述的任何药物组合物都可以作为包含药学上可接受的载体或媒剂的组合物的组分施用至受试者。此类组合物可以任选地包含适量的药学上可接受的赋形剂,以便提供用于适当施用的形式。

[0807] 在各个实施方案中,药物赋形剂可以是液体,如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些液体,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等等。所述药物赋形剂可以是例如生理盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、脲等等。另外,可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中,当施用至受试者时,所述药学上可接受的赋形剂是无菌的。当本文描述的任何剂经静脉内施用时,水是可用的赋形剂。还可以采用生理盐水溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液作为液体赋形剂,具体来说,用于可注射溶液。合适的药物赋形剂还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅

胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等等。本文描述的任何剂在需要时还可以包含微量润湿剂或乳化剂或pH值缓冲剂。合适的药物赋形剂的其它实例描述于Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676(Alfonso R.Gennaro编,第19版,1995)中,所述文献以引用的方式并入本文。

[0808] 本发明包括所描述的药物组合物(和/或其它治疗剂)的各种调配物形式。本文描述的任何发明药物组合物(和/或其它治疗剂)可以呈溶液、悬浮液、乳液、滴剂、片剂、丸剂、丹剂、胶囊剂、含有液体的胶囊剂、明胶胶囊、粉剂、持续释放调配物、栓剂、乳液、气雾剂、喷雾剂、悬浮液、冻干粉剂、冷冻悬浮液、干燥粉剂的形式或任何其它合用的形式。在一个实施方案中,所述组合物呈胶囊剂形式。在另一个实施方案中,所述组合物呈锭剂形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物被配制呈软凝胶胶囊形式。在另一个实施方案中,所述医药组合物被配制呈明胶胶囊形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物被配制为液体。

[0809] 在必要时,本发明的药物组合物(和/或其它剂)还可以包括增溶剂。所述剂还可以与如本领域中已知的合适的媒剂或递送装置一起递送。本文概述的组合疗法可以在单个递送媒剂或递送装置中共同递送。

[0810] 本发明的包含本发明药物组合物(和/或其它剂)的制剂可能适宜呈单位剂型的形式存在,并且可以通过制药领域中众所周知的任何方法来制备。此类方法一般包括使所述治疗剂与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。典型地,所述调配物是通过使所述治疗剂均匀地并且密切地与液体载体、细粉状固体载体或二者缔合,然后在必要时将产物成形为所期望的制剂的剂型(例如湿式或干式造粒、粉末掺合物等,随后使用本领域中已知的常规方法进行制片)来制备。

[0811] 在各个实施方案中,本文描述的任何药物组合物(和/或其它剂)根据常规程序配制为适合于本文描述的施用模式的组合物。

[0812] 施用途径包括例如:口服、皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、鼻内、脑内、叶鞘内、经皮、直肠、通过吸入或局部。施用可以是局部的或全身的。在一些实施方案中,所述施用是通过口服实现。在另一个实施方案中,所述施用是通过肠胃外注射。施用模式可以留给医师判断,并且部分取决于医学病状的部位。在大部分情况下,施用引起本文描述的任何剂释放至血流中。

[0813] 在一个实施方案中,本文描述的Clec9A结合剂根据常规程序配制为适合于口服施用的组合物。举例来说,用于口服递送的组合物可以呈片剂、糖锭、水性或油性悬浮液、颗粒剂、粉剂、乳液、胶囊、糖浆或酏剂形式。口服施用的组合物可以包含一种或多种剂,例如甜味剂,如果糖、阿斯巴特(aspartame)或糖精;调味剂,如薄荷油、冬青油或樱桃油;著色剂;和防腐剂,以提供药学上可口的制剂。此外,在呈片剂或丸剂形式时,所述组合物可以经过包衣以延迟胃肠道中的崩解和吸收,从而在较长时间段内提供持续作用。在本文描述的渗透活性驱动的任何Clec9A结合剂周围的选择性渗透膜还适用于口服施用的组合物。在后面的这些平台中,来自于所述胶囊剂周围的环境的流体被驱动化合物吸入,由此膨胀从而通过孔口置换所述剂或剂组合物。与立即释放制剂的尖峰分布相反,这些递送平台可以提供本质上零阶的递送分布。时间延迟材料如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯也是可用的。口服组合物可以包括标准赋形剂,如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。在一个实施方案中,所述赋形剂属于药物等级。悬浮液以及活性化合物可以含有悬浮剂,举

例来说，如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、皂土、琼脂、黄芪胶等及其混合物。

[0814] 适用于肠胃外施用(例如静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下和关节内注射和输注)的剂型包括例如溶液、悬浮液、分散液、乳液等等。它们还可以制造呈无菌固体组合物(例如冻干组合物)形式，所述形式可以在紧邻使用前溶解或悬浮在无菌可注射介质中。它们可以含有例如本领域中已知的悬浮或分散剂。适合肠胃外施用的制剂组分包括无菌稀释剂如注射用水、生理盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗细菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如EDTA；缓冲液如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐；和张力调节剂如氯化钠或葡萄糖。

[0815] 对于静脉内施用而言，合适的载体包括生理盐水、抑菌水、克列莫佛(Cremophor) ELTM(BASF，Parsippany，NJ)或磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)。所述载体在制造和存储条件下应当是稳定的，并且应当经过防腐以免受微生物影响。所述载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。

[0816] 本文提供的组合物可以单独或与其它合适的组分组合而制成气雾剂制剂(即，“喷雾”)以便经由吸入施用。气雾剂制剂可以放入加压可接受的推进剂中，如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等等。

[0817] 本文描述的任何发明药物组合物(和/或其它剂)可以通过控制释放或持续释放手段或通过本领域普通技术人员众所周知的递送装置施用。实例包括但不限于美国专利号3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556和5,733,556中所描述的那些，各美国专利以引用的方式整体并入本文。此类剂型可用于使用例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微粒、脂质体、微球体或其组合提供一种或多种活性成分的控制释放或持续释放，从而在变化的比例下提供所期望的释放分布。可以容易地选择本领域技术人员已知的合适的控制释放或持续释放制剂，包括本文描述的那些，以便与本文描述的剂的活性成分一起使用。本发明因此提供了适合口服施用的单个单位剂型，如但不限于适合于控制释放或持续释放的片剂、胶囊剂、囊形片和胶囊片。

[0818] 可以通过各种条件包括但不限于pH值变化、温度变化来刺激、通过适当的光的波长、酶的浓度或可用性、水的浓度或可用性或者其它生理条件或化合物来刺激活性成分的控制释放或持续释放。

[0819] 在另一个实施方案中，控制释放系统可以放在欲治疗的目标区域的附近，因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如Goodson，Medical Applications of Controlled Release，同上，第2卷，第115-138页(1984))。可以使用Langer，1990，Science 249:1527-1533)的综述中讨论的其它控制释放系统。

[0820] 药物制剂优选地是无菌的。可以例如通过经无菌过滤膜过滤来实现灭菌。在组合物被冻干的情况下，可以在冻干和复水之前或之后进行过滤灭菌。

[0821] 施用和剂量

[0822] 应当了解，根据本发明施用的Clec9A结合剂和/或本文描述的任何治疗剂的实际剂量将根据具体剂型和施用模式而变化。本领域技术人员可以考虑能调节Clec9A结合剂的

作用的许多因素(例如体重、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、受试者的状况、药物组合、遗传倾向和反应敏感性)。可以连续地或者以最大耐受剂量内的一个或多个离散剂量进行施用。本领域技术人员可以使用常规剂量施用测试来确定指定条件组的最佳施用速率。

[0823] 在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂和/或本文描述的任何治疗剂的合适的剂量在约0.01mg/kg至约10g/kg受试者体重、约0.01mg/kg至约1g/kg受试者体重、约0.01mg/kg至约100mg/kg受试者体重、约0.01mg/kg至约10mg/kg受试者体重,例如约0.01mg/kg、约0.02mg/kg、约0.03mg/kg、约0.04mg/kg、约0.05mg/kg、约0.06mg/kg、约0.07mg/kg、约0.08mg/kg、约0.09mg/kg、约0.1mg/kg、约0.2mg/kg、约0.3mg/kg、约0.4mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、1.9mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg、约10mg/kg体重、约100mg/kg体重、约1g/kg体重、约10g/kg体重的范围内,包括所有值和介于其之间的范围。

[0824] 所述Clec9A结合剂和/或本文描述的任何治疗剂的个别剂量可以呈含有例如每个单位剂型约0.01mg至约100g、约0.01mg至约75g、约0.01mg至约50g、约0.01mg至约25g、约0.01mg至约10g、约0.01mg至约7.5g、约0.01mg至约5g、约0.01mg至约2.5g、约0.01mg至约1g、约0.01mg至约100mg、约0.1mg至约100mg、约0.1mg至约90mg、约0.1mg至约80mg、约0.1mg至约70mg、约0.1mg至约60mg、约0.1mg至约50mg、约0.1mg至约40mg活性成分、约0.1mg至约30mg、约0.1mg至约20mg、约0.1mg至约10mg、约0.1mg至约5mg、约0.1mg至约3mg、约0.1mg至约1mg或每单位剂型约5mg至约80mg的单位剂型的形式施用。举例来说,单位剂型可以是约0.01mg、约0.02mg、约0.03mg、约0.04mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg about 10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约200mg、约500mg、约1g、约2.5g、约5g、约10g、约25g、约50g、约75g、约100g,包括所有值和介于其之间的范围。

[0825] 在一个实施方案中,所述Clec9A结合剂和/或本文描述的任何治疗剂是以每天约0.01mg至约100g、每天约0.01mg至约75g、每天约0.01mg至约50g、每天约0.01mg至约25g、每天约0.01mg至约10g、每天约0.01mg至约7.5g、每天约0.01mg至约5g、每天约0.01mg至约2.5g、每天约0.01mg至约1g、每天约0.01mg至约100mg、每天约0.1mg至约100mg、每天约0.1mg至约95mg、每天约0.1mg至约90mg、每天约0.1mg至约85mg、每天约0.1mg至约80mg、每天约0.1mg至约75mg、每天约0.1mg至约70mg、每天约0.1mg至约65mg、每天约0.1mg至约60mg、每天约0.1mg至约55mg、每天约0.1mg至约50mg、每天约0.1mg至约45mg、每天约0.1mg至约40mg、每天约0.1mg至约35mg、每天约0.1mg至约30mg、每天约0.1mg至约25mg、每天约0.1mg至约20mg、每天约0.1mg至约15mg、每天约0.1mg至约10mg、每天约0.1mg至约5mg、每天约0.1mg至约3mg、每天约0.1mg至约1mg、或每天约5mg至约80mg的量施用。在各个实施方案中,所述Clec9A结合剂是以约0.01mg、约0.02mg、约0.03mg、约0.04mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约

0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg about 10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约200mg、约500mg、约1g、约2.5g、约5g、约7.5g、约10g、约25g、约50g、约75g、约100g的每日剂量施用，包括所有值和介于其之间的范围。

[0826] 根据本发明的某些实施方案，包含Clec9A结合剂和/或本文描述的任何治疗剂的药物组合物可以施用例如每天超过一次(例如每天约两次、约三次、约四次、约五次、约六次、约七次、约八次、约九次或约十次)、约每天一次、约每隔一天一次、约每第三天一次、约一周一次、约每两周一次、约每个月一次、约每两个月一次、约每三个月一次、约每六个月一次或约每年一次。

[0827] 组合疗法和其它治疗剂

[0828] 在各个实施方案中，将本发明的药物组合物与其它治疗剂联合共施用。共施用可以同时或依序进行。

[0829] 在一个实施方案中，将该其它治疗剂和本发明的Clec9A结合剂同时施用给受试者。如本文所使用，术语“同时”意指该其它治疗剂和Clec9A结合剂的施用时间间隔不超过约60分钟，如不超过约30分钟、不超过约20分钟、不超过约10分钟、不超过约5分钟或不超过约1分钟。该其它治疗剂和Clec9A结合剂的施用可以通过同时施用单一制剂(例如包含该其它治疗剂和Clec9A结合剂的制剂)或独立的制剂(例如包括该其它治疗剂的第一制剂和包括Clec9A结合剂的第二制剂)来进行。

[0830] 共施用不需要同时施用各治疗剂，只要其施用时程使得该其它治疗剂和Clec9A结合剂的药理学活性在时间上重叠，由此发挥组合治疗作用即可。举例来说，该其它治疗剂和Clec9A结合剂可以依序施用。如本文所使用，术语“依序”意指该其它治疗剂和Clec9A结合剂的施用时间间隔超过约60分钟。举例来说，依序施用该其它治疗剂与Clec9A结合剂之间的时间可以间隔超过约60分钟、超过约2小时、超过约5小时、超过约10小时、超过约1天、超过约2天、超过约3天、超过约1周或超过约2周或超过约一个月。最佳的施用时间将取决于代谢速率、排泄速率和/或所施用的其它治疗剂和Clec9A结合剂的药物动力学活性。可以先施用其它治疗剂或Clec9A结合剂。

[0831] 共施用也不需要通过相同施用途径向受试者施用所述治疗剂。实际上，各治疗剂可以通过任何适当的途径，例如经肠胃外或非肠胃外施用。

[0832] 在一些实施方案中，本文所描述的Clec9A结合剂当与另一种治疗剂共施用时协同起作用。在此类实施方案中，所述Clec9A结合剂和其它治疗剂的施用剂量可以低于当各剂用于单药疗法情形时所采用的剂量。

[0833] 在一些实施方案中，本发明涉及化学治疗剂作为其它治疗剂。举例来说但不限于，本发明的Clec9A结合剂与化学治疗剂的这种组合可用于治疗癌症，如本文中其它部分所描述。化学治疗剂的实例包括但不限于烷化剂类，如噻替派(thiotepa)和CYTOXAN环磷酰胺；烷基磺酸酯类，如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶类，如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa)；乙烯亚胺类和甲基蜜胺类，包括六甲密胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺

(trimethylolomelamine)；多聚乙酰类(acetogenins)(例如布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone))；喜树碱(camptothecin)(包括合成类似物拓扑替康(topotecan))；苔藓抑素(bryostatin)；海绵抑素(cally statin)；CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物)；念珠藻环肽类(cryptophycins)(例如，念珠藻环肽1和念珠藻环肽8)；海兔抑素(dolastatin)；倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物、KW-2189和CB 1-TM1)；伊斯罗宾(eleutherobin)；水鬼蕉碱(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海绵抑素(spongistatin)；氮芥类，如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、氮芥氧化物盐酸盐(mechlorethamine oxidehydrochloride)、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、乌拉莫司汀(uracil mustard)；亚硝基脲类，如卡莫司汀(carmustine)、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫斯汀(ranimnustine)；抗生素类，如烯二炔类抗生素(例如刺孢霉素(calicheamicin)，尤其是刺孢霉素γ11和刺孢霉素ω11(参见例如Agnew,Chem.Intl.Ed.Engl.,33:183-186(1994))；达内霉素(dynemicin)，包括达内霉素A；双膦酸盐类，如氯屈膦酸盐(clodronate)；埃斯波霉素(esperamicin)；以及新制癌菌素发色团(neocarzinostatin chromophore)和相关色素蛋白烯二炔类抗生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、卡拉比星(carabicin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D(dactinomycin)、佐柔比星(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN多柔比星(doxorubicin)(包括吗啉代-多柔比星)、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素类(mitomycins)如丝裂霉素C、霉芬酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泼非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、奎那霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代谢物类，如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物类，如迪诺特宁(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤类似物类，如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、噻咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物类，如环胞苷(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素类，如卡芦睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone)；抗肾上腺药类，如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；叶酸补充剂，如亚叶酸(frolinic acid)；醋葡醛内酯

(aceglatone)；醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；贝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依达曲沙(edatraxate)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依洛尼塞(elformithine)；依利醋铵(elliptinium acetate)；埃博霉素(epothilone)；依托格鲁(etoglucid)；硝酸镓；羟基脲；蘑菇多糖(lentinan)；氯尼达明(lonidainine)；类美登素类(maytansinoids)，诸如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocins)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌达醇(mopidanmol)；二胺硝吖啶(nitraerine)；喷司他汀(pentostatin)；蛋氨氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基酰肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,Oreg.)；雷佐生(razoxane)；根霉素(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；锗螺胺(spirogermanium)；替奴佐酸(tenuazonic acid)；三亚胺醌(triaziquone)；2,2',2″-三氯三乙胺；单端孢霉烯(trichothecenes)(例如T-2毒素、粘液霉素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine))；乌拉坦(urethan)；长春地辛(vindesine)；达卡巴嗪(dacarbazine)；甘露氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴卫矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿糖胞苷(arabinoside)(“Ara-C”)；环磷酰胺；噻替派；类紫杉醇类(taxoids)，例如TAXOL太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、ABRAXANE太平洋紫杉醇的不含聚氧乙烯化蓖麻油(Cremophor)的经白蛋白工程化的纳米粒子制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumberg,Ill.)以及TAXOTERE多西他赛(doxetaxel)(Rhone-Poulenc Rorer,Antony,France)；苯丁酸氮芥；GEMZAR吉西他滨(gemcitabine)；6-硫鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物类，如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)和卡铂(carboplatin)；长春碱(vinblastine)；铂；依托泊苷(etoposide)(VP-16)；异环磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱(vincristine)；NAVELBINE.长春瑞滨(vinorelbine)；诺消灵(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依达曲沙；柔红霉素(daunomycin)；氨基蝶呤(aminopterin)；希罗达(xeloda)；伊班膦酸盐(ibandronate)；伊立替康(irinotecan)(Camptosar、CPT-11)(包括伊立替康与5-FU的治疗方案)和亚叶酸(leucovorin))；拓扑异构酶抑制剂RFS2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；类视黄素类(retinoids)，如视黄酸(retinoic acid)；卡培他滨(capecitabine)；康普瑞汀(combretastatin)；亚叶酸(LV)；奥沙利铂(oxaliplatin)，包括奥沙利铂治疗方案(FOLFOX)；拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb)；PKC-α、Raf、H-Ras、EGFR的抑制剂(例如埃罗替尼(erlotinib)(Tarceva))和VEGF-A的抑制剂，这些抑制剂减少细胞增殖；以及以上任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。另外，治疗方法还可以包括使用辐射。另外，治疗方法还可以包括施用光动力疗法。

[0834] 因此，在一些实施方案中，本发明涉及使用所述Clec9A结合剂和化疗剂的组合疗法。在一些实施方案中，本发明涉及对利用化疗剂进行治疗的患者施用所述Clec9A结合剂。在一些实施方案中，所述化疗剂是DNA插入剂，诸如但不限于多柔比星、顺铂、佐柔比星和表柔比星。在一个实施方案中，所述DNA插入剂是多柔比星。

[0835] 在说明性实施方案中，所述Clec9A结合剂当与多柔比星共同施用时协同作用。在一个说明性实施方案中，所述Clec9A结合剂当与多柔比星共同施用以用于治疗肿瘤或癌症

时协同作用。举例来说，共同施用所述Clec9A结合剂和多柔比星可以协同作用，以减轻或消除所述肿瘤或癌症，或者减缓所述肿瘤或癌症的生长和/或进展和/或转移。在说明性实施方案中，所述Clec9A结合剂与多柔比星的组合当与单独用在单一疗法的情形下的所述剂相比时可以表现出提高的安全特性。在说明性实施方案中，所述Clec9A结合剂和多柔比星可以按比当所述剂用在单一疗法的情形下时所采用的剂量更低的剂量施用。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂包含突变的干扰素，如突变的IFNα。在说明性实施方案中，所述突变的IFNα相对于SEQ ID NO:86或SEQ ID NO:87在位置148、149和153处包含一个或多个突变，如取代M148A、R149A和L153A。

[0836] 在一些实施方案中，本发明涉及利用一种或多种免疫调节剂，例如但不限于调节免疫检查点的剂的组合疗法。在各个实施方案中，该免疫调节剂靶向PD-1、PD-L1和PD-L2中的一种或多种。在各个实施方案中，该免疫调节剂是PD-1抑制剂。在各个实施方案中，该免疫调节剂是对PD-1、PD-L1和PD-L2中的一种或多种具有特异性的抗体。举例来说，在一些实施方案中，该免疫调节剂是抗体，诸如但不限于，纳武单抗(nivolumab)(ONO-4538/BMS-936558、MDX1106、OPDIVO，BRISTOL MYERS SQUIBB)、派姆单抗(pembrolizumab)(KEYTRUDA，MERCK)、皮地利珠单抗(CT-011，CURE TECH)、MK-3475(MERCK)、BMS 936559(BRISTOL MYERS SQUIBB)、MPDL3280A(ROCHE)。在一些实施方案中，该免疫调节剂靶向CD137或CD137L中的一种或多种。在各个实施方案中，该免疫调节剂是对CD137或CD137L中的一种或多种具有特异性的抗体。举例来说，在一些实施方案中，该免疫调节剂是抗体，诸如但不限于乌瑞鲁单抗(urelumab)(又称为BMS-663513和抗4-1BB抗体)。在一些实施方案中，将本发明的嵌合蛋白质与乌瑞鲁单抗(任选地与纳武单抗、利丽单抗(lirilumab)和乌瑞鲁单抗中的一种或多种)组合以治疗实体肿瘤和/或B细胞非霍奇金氏淋巴瘤和/或头颈癌和/或多发性骨髓瘤。在一些实施方案中，该免疫调节剂是靶向以下一种或多种的剂:CTLA-4、AP2M1、CD80、CD86、SHP-2和PPP2R5A。在各个实施方案中，该免疫调节剂是对以下一种或多种具有特异性的抗体:CTLA-4、AP2M1、CD80、CD86、SHP-2和PPP2R5A。举例来说，在一些实施方案中，该免疫调节剂是抗体，诸如但不限于，伊匹单抗(ipilimumab)(MDX-010、MDX-101，Yervoy，BMS)和/或曲美目单抗(tremelimumab)(Pfizer)。在一些实施方案中，将本发明的嵌合蛋白质与伊匹单抗(任选地与巴维昔单抗(bavituximab))组合以治疗黑素瘤、前列腺癌和肺癌中的一种或多种。在各个实施方案中，所述免疫调节剂靶向CD20。在各个实施方案中，该免疫调节剂是对CD20具有特异性的抗体。举例来说，在一些实施方案中，该免疫调节剂是抗体，诸如但不限于，奥法木单抗(GENMAB)、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)(GAZYVA)、AME-133v(APPLIED MOLECULAR EVOLUTION)、奥瑞珠单抗(GENENTECH)、TRU-015(TRUBION/EMERGENT)、维妥珠单抗(veltuzumab)(IMMU-106)。

[0837] 在一些实施方案中，本发明涉及使用所述Clec9A结合剂和检查点抑制剂的组合疗法。在一些实施方案中，本发明涉及对利用检查点抑制剂进行治疗的患者施用所述Clec9A结合剂。在一些实施方案中，所述检查点抑制剂是靶向PD-1、PD-L1、PD-L2和CTLA-4中的一种或多种的剂(包括本文描述的抗PD-1、抗PD-L1、抗PD-L2和抗CTLA-4剂中的任一种)。在一些实施方案中，所述检查点抑制剂是纳武单抗(ONO-4538/BMS-936558、MDX1106、OPDIVO，BRISTOL MYERS SQUIBB)、派姆单抗(KEYTRUDA，MERCK)、皮地利珠单抗(CT-011，CURE TECH)、MK-3475(MERCK)、BMS 936559(BRISTOL MYERS SQUIBB)、MPDL3280A(ROCHE)、伊匹单

抗(MDX-010、MDX-101、Yervoy,BMS)和曲美目单抗(Pfizer)。在一个实施方案中,所述检查点抑制剂是针对PD-L1的抗体。

[0838] 在说明性实施方案中,所述Clec9A结合剂当与所述抗PD-L1抗体共同施用时协同作用。在一个说明性实施方案中,所述Clec9A结合剂当与所述抗PD-L1抗体共同施用以用于治疗肿瘤或癌症时协同作用。举例来说,共同施用所述Clec9A结合剂和所述抗PD-L1抗体可以协同作用以减轻或消除所述肿瘤或癌症,或者减缓所述肿瘤或癌症的生长和/或进展和/或转移。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂与所述抗PD-L1抗体的组合当与单独用在单一疗法的情形下的所述剂相比时可以表现出提高的安全特性。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂和所述抗PD-L1抗体可以按比当所述剂用在单一疗法的情形下时所采用的剂量更低的剂量施用。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂包含突变的干扰素,如突变的IFNα。在说明性实施方案中,所述突变的IFNα相对于SEQ ID NO:86或SEQ ID NO:87在位置148、149和153处包含一个或多个突变,如取代M148A、R149A和L153A。

[0839] 在一些实施方案中,本发明涉及使用所述Clec9A结合剂和免疫抑制剂的组合疗法。在一些实施方案中,本发明涉及对利用免疫抑制剂进行治疗的患者施用所述Clec9A结合剂。在一个实施方案中,所述免疫抑制剂是TNF。

[0840] 在说明性实施方案中,所述Clec9A结合剂当与TNF共同施用时协同作用。在一个说明性实施方案中,所述Clec9A结合剂当与TNF共同施用以用于治疗肿瘤或癌症时协同作用。举例来说,共同施用所述Clec9A结合剂和TNF可以协同作用以减轻或消除所述肿瘤或癌症,或者减缓所述肿瘤或癌症的生长和/或进展和/或转移。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂与TNF的组合当与单独用在单一疗法的情形下的所述剂相比时可以表现出提高的安全特性。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂和TNF可以按比当所述剂用在单一疗法的情形下时所采用的剂量更低的剂量施用。在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂包含突变的干扰素,如突变的IFNα。在说明性实施方案中,所述突变的IFNα相对于SEQ ID NO:86或SEQ ID NO:87在位置148、149和153处包含一个或多个突变,如取代M148A、R149A和L153A。

[0841] 在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂当与嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法组合使用时协同作用。在一个说明性实施方案中,所述Clec9A结合剂当与CAR T细胞疗法组合用于治疗肿瘤或癌症时协同作用。在一个实施方案中,所述Clec9A结合剂当与CAR T细胞疗法组合用于治疗基于血液的肿瘤时协同作用。在一个实施方案中,所述Clec9A结合剂当与CAR T细胞疗法组合用于治疗实体肿瘤时协同作用。举例来说,使用所述Clec9A结合剂和CAR T细胞可以协同作用以减轻或消除所述肿瘤或癌症,或者减缓所述肿瘤或癌症的生长和/或进展和/或转移。在各个实施方案中,本发明的Clec9A结合剂诱导CAR T细胞分裂。在各个实施方案中,本发明的Clec9A结合剂诱导CAR T细胞增殖。在各个实施方案中,本发明的Clec9A结合剂预防CAR T细胞无应答。

[0842] 在各个实施方案中,所述CAR T细胞疗法包含靶向诸多抗原(例如肿瘤抗原),诸如但不限于碳酸酐酶IX(CAIX)、5T4、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD38、CD47、CS1、CD138、Lewis-Y、L1-CAM、MUC16、ROR-1、IL13Rα2、gp100、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、B细胞成熟抗原(BCMA)、第16型人乳头状瘤病毒E6(HPV-16E6)、CD171、叶酸受体α(FR-α)、GD2、人表皮生长因子受体2(HER2)、间皮素、EGFRvIII、成纤维细胞激活蛋白(FAP)、癌胚抗原(CEA)和血管内皮生长因子受体2(VEGF-R2)以及本领域中众所周知的其它

肿瘤抗原的CAR T细胞。其它说明性肿瘤抗原包括但不限于MART-1/Melan-A、gp100、二肽基肽酶IV(DPPIV)、腺苷脱氨酶结合蛋白(ADAbp)、亲环蛋白b、结肠直肠相关抗原(CRC)-0017-1A/GA733、癌胚抗原(CEA)及其免疫原性表位CAP-1和CAP-2、etv6、aml1、前列腺特异性抗原(PSA)及其免疫原性表位PSA-1、PSA-2和PSA-3、T细胞受体/CD3-ξ链、MAGE家族肿瘤抗原(例如MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2(MAGE-B2)、MAGE-Xp3(MAGE-B3)、MAGE-Xp4(MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGE家族肿瘤抗原(例如GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、酪氨酸酶、p53、MUC家族、HER2/neu、p21ras、RCAS1、α-胎儿球蛋白、E-钙粘蛋白、α-连锁蛋白、β-连锁蛋白和γ-连锁蛋白、p120ctn、gp100Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、腺瘤性结肠息肉病蛋白(APC)、胞衬蛋白、连接蛋白37、Ig独特型、p15、gp75、GM2和GD2神经节苷脂、病毒产物如人乳头状瘤病毒蛋白、Smad家族肿瘤抗原、lmp-1、NA、EBV编码的核抗原(EBNA)-1、脑糖原磷酸化酶、SSX-1、SSX-2(HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1CT-7、c-erbB-2、CD19、CD37、CD56、CD70、CD74、CD138、AGS16、MUC1、GPNMB、Ep-CAM、PD-L1和PD-L2。

[0843] 示例性CAR T细胞疗法包括但不限于JCAR014(Juno Therapeutics)、JCAR015(Juno Therapeutics)、JCAR017(Juno Therapeutics)、JCAR018(Juno Therapeutics)、JCAR020(Juno Therapeutics)、JCAR023(Juno Therapeutics)、JCAR024(Juno Therapeutics)、CTL019(Novartis)、KTE-C19(Kite Pharma)、BPX-401(Bellicum Pharmaceuticals)、BPX-501(Bellicum Pharmaceuticals)、BPX-601(Bellicum Pharmaceuticals)、bb2121(Bluebird Bio)、CD-19睡美人细胞(Ziopharm Oncology)、UCART19(Cellectis)、UCART123(Cellectis)、UCART38(Cellectis)、UCARTCS1(Cellectis)、OXB-302(Oxford BioMedica)、MB-101(Mustang Bio)和由Innovative Cellular Therapeutics开发的CAR T细胞。

[0844] 在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂与一种或多种MS治疗剂组合用于治疗多发性硬化(MS)的方法中,所述MS治疗剂包括但不限于3-干扰素、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)、T-干扰素、IFN-β-2(美国专利公布号2002/0025304)、螺旋锗(例如N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二甲基-8-锗螺[4:5]癸烷、N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二乙基-8-锗螺[4:5]癸烷、N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二丙基-8-锗螺[4:5]癸烷和N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-联丁基-8-锗螺[4:5]癸烷)、维生素D类似物(例如1,25(OH)2D3(参见例如美国专利号5,716,946))、前列腺素(例如拉坦前列素(latanoprost)、溴莫尼定(brimonidine)、PGE1、PGE2和PGE3,参见例如美国专利公布号2002/0004525)、四环素和衍生物(例如米诺环素(minocycline)和多西环素(doxycycline),参见例如美国专利公布号20020022608)、VLA-4结合抗体(参见例如美国专利公布号2009/0202527)、促肾上腺皮质激素、皮质类固醇、强的松(prednisone)、甲基强的松(methylprednisone)、2-氯脱氧腺苷、米托蒽醌、柳氮磺胺吡啶(sulphasalazine)、氨甲蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢菌素、富马酸盐、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗(rituximab))和盐酸泰札尼啶(tizanidine hydrochloride)。

[0845] 在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂与治疗MS的一种或多种症状或副作用的一

种或多种治疗剂组合使用。此类剂包括但不限于金刚胺、巴氯芬(baclofen)、罂粟碱(papaverine)、美克洛嗪(meclizine)、羟嗪、磺胺甲恶唑(sulfamethoxazole)、环丙沙星(ciprofloxacin)、多库酯(docusate)、匹莫林(pemoline)、丹曲林(dantrolene)、去氨加压素(desmopressin)、地塞米松(dexamethasone)、托特罗定(tolterodine)、苯妥英(phenyloin)、奥昔布宁(oxybutynin)、比沙可啶(bisacodyl)、文拉法辛(venlafaxine)、阿米替林(amitriptyline)、六亚甲基四胺(methenamine)、氯硝西泮(clonazepam)、异烟肼(isoniazid)、伐地那非(vardenafil)、呋喃妥英(nitrofurantoin)、车前子亲水胶浆(psylliumhydrophilic mucilloid)、前列地尔(alprostadil)、加巴喷丁(gabapentin)、去甲替林(nortriptyline)、帕罗西汀(paroxetine)、溴丙胺太林(propantheline bromide)、莫达非尼(modafinil)、氟西汀(fluoxetine)、非那吡啶(phenazopyridine)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、卡马西平(carbamazepine)、丙咪嗪(imipramine)、地西泮(diazepam)、西地那非(sildenafil)、安非他酮(bupropion)和舍曲林(sertraline)。

[0846] 在一些实施方案中,所述Clec9A结合剂与本文描述的一种或多种疾病修饰疗法(DMT)(例如,表A的剂)组合用于治疗多发性硬化的方法中。在一些实施方案中,本发明提供了与使用本文描述的一种或多种DMT(例如,下表中列出的剂)而不使用一种或多种所公开的结合剂相比有所改善的治疗效果。在一个实施方案中,所述Clec9A结合剂与所述一种或多种DMT的组合产生了协同治疗效果。

[0847] 说明性疾病修饰疗法

[0848]

通用名称	商标名称/公司	频率/递送途径/常用剂量
特立氟胺	AUBAGIO (GENZYME)	每天；口服丸剂；7 mg 或 14 mg
干扰素 β-1a	AVONEX (BIOGEN IDEC)	每周一次；肌肉内(向肌肉中)注射；30 mcg
干扰素 β-1b	BETASERON (BAYER HEALTHCARE PHARMACEUTICALS, INC.)	每隔一天；皮下(皮肤下)注射；250 mcg
醋酸格拉替雷	COPAXONE (TEVA NEUROSCIENCE)	每天；皮下(皮肤下)注射；20 mg (20,000 mcg) 或者每周三次；皮下(皮肤下)注射；40 mg (40,000 mcg)
干扰素 β-1b	EXTAVIA (NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORP.)	每隔一天；皮下(皮肤下)注射；250 mcg.
芬戈莫德	GILENYA (NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORP.)	每天；口服胶囊；0.5 mg
阿仑单抗(抗 CD52 单克隆抗体)	LEMTRADA (GENZYME)	静脉内输液连续五天，然后在一年后静脉内输液连续三天(12 mg)
米托蒽醌	NOVANTRONE (EMD SERONO)	一年四次在医疗机构静脉内输液。终生累积剂量界限是 2-3 年内大约 8-12 个剂量(140 mg/m2)
聚乙二醇化干扰素 β-1a	PLEGRIDY (BIOGEN IDEC)	每 14 天；皮下(皮肤下)注射；125 mcg
干扰素 β-1a	REBIF (EMD SERONO, INC.)	每周三次；皮下(皮肤下)注射；44 mcg
富马酸二甲酯 (BG-12)	TECFIDERA (BIOGEN IDEC)	每天两次；口服胶囊；一周 120 mg，此后 240 mg
那他珠单抗(人源化单克隆抗体 VLA-4 拮抗剂)	TYSABRI (BIOGEN IDEC)	每四周在注册输液机构静脉内输液；300 mg
开发中的 DMT		
阿米洛利(靶向酸敏感性离子通道-1 上皮钠通道 Na+/H+交换剂)	PAR PHARMACEUTICAL, PERRIGO COMPANY , SIGMAPHARM LABORATORIES	口服
ATX-MS-1467 (使 II 类主要组织相容性复合体 T 细胞应答	APITOPE/MERCK SERONO	皮内皮下

[0849]

通用名称	商标名称/公司	频率/递送途径/常用剂量
靶向髓鞘碱性蛋白)		
BAF312 (靶向鞘氨醇 1-磷酸盐(S1P)受体亚型 S1P1 和 S1P5 B 细胞分布 T 细胞分布)	NOVARTIS PHARMA	口服
BGC20-0134 (靶向促炎性和抗炎性细胞因子)	BTG PLC	口服
BIIB033 (靶向 LINGO-1 (“含有富亮氨酸重复序列和免疫球蛋白样结构域的 Nogo 受体相互作用蛋白”))	BIOGEN	第 I 期和第 II 期试验使用静脉内输液 第 I 期试验使用皮下注射
克拉屈滨(靶向 CD4+ T 细胞 DNA 合成和修复 E-选择素细胞间粘附分子-1 促炎性细胞因子白介素 2 和白介素 2R 促炎性细胞因子白介素 8 和 RANTES 细胞因子分泌单核细胞和淋巴细胞移动)	MERCK SERONO	口服
环磷酰胺(靶向 T 细胞，特别是 CD4+辅助 T 细胞 B 细胞)	BAXTER HEALTHCARE CORPORATION	口服，每个月一次静脉内冲击
达克珠单抗(靶向 T 细胞的 CD25 免疫调节剂的人源化单克隆抗体)	BIOGEN IDEC/ABBVIE BIOTHERAPEUTICS	计划每个月一次肌肉内注射
达伐吡啶(靶向电压门控钾通道退化蛋白/含有亚单位 Cavβ3 的上皮钠通道 L 型钙通道)	ACORDA THERAPEUTICS/BIOGEN IDEC	每 12 小时一片(延长释放)，每天两次 10 mg
屈大麻酚(靶向大麻素受体 CB1 大麻素受体 CB2)	ABBVIE INC.	口服
非拉司特(靶向 α4β1 整合素)	GLAXOSMITHKLINE	口服

[0850]

通用名称	商标名称/公司	频率/递送途径/常用剂量
GNbAC1MSRV-Env (靶向 MS 相关逆转录病毒的包膜蛋白)	GENEURO SA/SERVIER	静脉内输液
艾地苯醌(靶向活性氧类)	SANTHERA PHARMACEUTICALS	PPMS 的临床试验中的口服剂量是每天 2250 mg (750 mg 剂量，每天三次)
Imilecleucel-T (靶向髓磷脂特异性自体反应性 T 细胞)	OPEXA THERAPEUTICS/MERCK SERONO	根据得自制造商的信息，每年皮下给药 5 次
拉喹莫德	TEVA	计划每天服用0.6 mg或1.2 mg口服片剂
马赛替尼(靶向 KIT (干细胞因子，又称为 c-KIT)受体以及选择其它酪氨酸激酶肥大细胞)	AB SCIENCE	口服
MEDI-551 (靶向 CD19，即 B 细胞特异性抗原，它是 B 细胞受体复合物的一部分并且功能在于决定 B 细胞激活的阈值；B 细胞；浆母细胞；表达 CD19 (但不表达 CD20)并且分泌大量抗体的 B 细胞；浆母细胞的耗竭可用于涉及病原性自体抗体的自体免疫疾病)	MEDIMMUNE	静脉内 皮下
米诺环素(靶向 T 细胞、小胶质细胞、淋巴细胞移动基质金属蛋白酶)	VARIOUS	可作为微粒填充胶囊和口服悬浮液口服
MIS416 (靶向先天免疫系统、先天免疫系统的病原体相关分子模式识别受体、先天免疫系统的骨髓细胞，可能能够重建 SPMS 中发生的失调的免疫系统活性)	INNATE IMMUNOTHERAPEUTICS	静脉内

[0851]

通用名称	商标名称/公司	频率/递送途径/常用剂量
霉酚酸酯(靶向嘌呤合成)	MANUFACTURED BY GENENTECH	口服
纳曲酮(靶向阿片受体 Toll 样受体 4)	VARIOUS	以低剂量(每天 3 至 4.5 mg)呈口服形式“低剂量纳曲酮”(或“LDN”)给药
奥瑞珠单抗和奥法木单抗(靶向 CD20 B 细胞抑制的人源化单克隆抗体)	ROCHE/GSK	计划静脉内输液
ONO-4641 (靶向鞘氨醇 1-磷酸盐受体)	ONO PHARMACEUTICAL CO.	口服
苯妥英(靶向钠通道)	PFIZER	静脉内肌肉内(不太喜欢的选项)口服
芬奈莫德 (Ponesimod)	ACTELION	待定
雷特格韦(靶向逆转录病毒整合酶疱疹病毒 DNA 包封末端酶)	MERCK	根据来自制造商的信息，每天两次口服 400 mg 片剂
RHB-104	REDHILL BIOPHARMA LIMITED	95 mg 克拉霉素、45 mg 利福布丁和 10 mg 氯法齐明
利鲁唑(靶向谷氨酸能神经传递谷氨酸摄取和释放电压门控钠通道蛋白激酶 C)	COVIS PHARMA/SANOFI	口服

[0852] MS疾病进展在疾病进展的初期阶段可能是最密集并且最具破坏性的。因此，与许多报销政策和根据例如成本和副作用减轻观点的医生实践相反，用最密集DMT开始治疗，例如所谓的第二线疗法可能对患者的长期疾病状态最有益。在一些实施方案中，用所述Clec9A结合剂与第二线疗法组合的方案来治疗患者。使用此类组合来降低一种或多种第二线疗法的副作用特性。在一些实施方案中，使用所述组合来降低一种或多种第二线疗法的剂量或施用频率。举例来说，在所述组合的情形下，上文提供的表中列出的剂的剂量可以减少约50％、或约40％、或约30％、或约25％，和/或给药频率可以降至往常的一半或往常的三分之一，或者可以从例如每天一次减至每隔一天一次或每周一次、从每隔一天一次减至每周一次或每两周一次、从每周一次减至每两周一次或每个月一次等等。因此，在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂通过允许更方便的治疗方案而增加了患者依从性。此外，一些DMT有建议终生剂量限制，例如，对于米托蒽醌，终生累积剂量应当严格限制在140mg/m^2，或者治疗2至3年。在一些实施方案中，补充所述Clec9A结合剂通过允许这种DMT的较低或较低频率给药来保证患者有权使用米托蒽醌。

[0853] 在一些实施方案中，所述患者是还没有接受利用一种或多种DMT的治疗的未治疗患者，并且所述Clec9A结合剂是用于缓冲第二线疗法的副作用。因此，所述未治疗患者在疾

病最初时能够受益于第二线疗法的长期益处。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂用作使用第二线疗法之前的进入疗法。举例来说，所述Clec9A结合剂可以施用约3个月的初步治疗周期以稳定疾病，然后所述患者可以过渡至第二线剂的维持疗法。

[0854] 总体上认为未治疗患者与已经接受过一种或多种DMT并且可能失败了的患者相比更可能对疗法作出应答。在一些实施方案中，所述Clec9a结合剂得以用于已经接受过一种或多种DMT并且可能失败了的患者。举例来说，在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂增加了在已经接受过一种或多种DMT并且可能失败了的患者中的治疗效果，并且可能允许这些患者像未治疗患者那样应答。

[0855] 在一些实施方案中，所述患者已经接受或正在接受一种或多种DMT治疗并且应答不佳。举例来说，所述患者可能对一种或多种DMT无感受或应答不良。在一些实施方案中，所述患者可能对以下一种或多种无感受或应答不良：特立氟胺(teriflunomide)(AUBAGIO(GENZYME))；干扰素β-1a(AVONEX(BIOGEN IDEC)；干扰素β-1b(BETASERON(BAYER HEALTHCARE PHARMACEUTICALS,INC.)；醋酸格拉替雷(COPAXONE(TEVA NEUROSCIENCE)；干扰素β-1b(EXTAVIA(NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORP.)；芬戈莫德(GILENYA(NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORP.)；阿仑单抗(LEMTRADA(GENZYME)；米托蒽醌(NOVANTRONE(EMD SERONO)；聚乙二醇化干扰素β-1a(PLEGRIDY(BIOGEN IDEC)；干扰素β-1a(REBIF(EMD SERONO,INC.)；富马酸二甲酯(BG-12)(TECFIDERA(BIOGEN IDEC)；和那他珠单抗(natalizumab)(TYSABRI(BIOGEN IDEC)。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂在患者中获得了一种或多种DMT的治疗益处，并且因此减轻或消除了所述DMT的无应答。举例来说，这可以免除利用一种或多种DMT以较高剂量或频率对患者进行治疗。

[0856] 在患有更具侵袭性的疾病的患者中，一种方法是诱导治疗模型，其中首先将给予具有强功效但存在强安全性隐患的疗法，然后给予维持疗法。此类模型的一个实例可以包括利用阿仑单抗进行初步治疗，然后是IFN-β、GA或BG-12。在一些实施方案中，使用一种或多种公开的结合剂以防止需要变换维持疗法。在一些实施方案中，使用一种或多种公开的结合剂作为一种或多种DMT，包括第二线疗法的维持疗法。在一些实施方案中，使用一种或多种公开的结合剂作为第一疗法用于诱导，然后进行作为维持疗法的另一种DMT，例如第一线疗法。

[0857] 在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以施用约3个月的初步治疗周期以稳定疾病，然后所述患者可以过渡至第一线剂的维持疗法。

[0858] 在各个实施方案中，使用一种或多种公开的结合剂来减轻DMT，包括但不限于本文公开的任何剂的一种或多种副作用。举例来说，一种或多种公开的结合剂可以用于方案中而允许剂量节约一种或多种DMT并且因此引起较少副作用。举例来说，在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻AUBAGIO或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用可以包括头发稀疏、腹泻、流感、恶心、肝脏检验异常和手部或足部罕见性麻木或刺痛(感觉异常)、能增加感染风险的白细胞水平；血压增高；和严重肝脏损伤。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻AVONEX或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括注射后的流感样症状、抑郁、轻微贫血、肝脏异常、过敏反应和心脏问题。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻BETASERON或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括注射后的流感样症状、注射部位反应、过敏反应、抑郁、肝脏异常和低白细胞计数。在一些

实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻COPAXONE或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括注射部位反应、血管舒张(血管膨胀)；胸痛；注射后立即出现的反应，包括焦虑、胸痛、心悸、气短和面部潮红。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻EXTAVIA或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括注射后的流感样症状、注射部位反应、过敏反应、抑郁、肝脏异常和低白细胞计数。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻GILENYA或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括头痛、流感、腹泻、背痛、肝脏酶升高、咳嗽、第一个剂量后心率减缓、感染和眼部肿胀。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻LEMTRADA或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括皮疹、头痛、发烧、鼻充血、恶心、尿路感染、疲劳、失眠、上呼吸道感染、荨麻疹、瘙痒、甲状腺病症、真菌感染、关节、四肢和背部疼痛、腹泻、呕吐、面部潮红和输液反应(包括恶心、荨麻疹、瘙痒、失眠、寒战、面部潮红、疲劳、气短、味觉变化、消化不良、眩晕、疼痛)。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻NOVANTRONE或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括施用后24小时尿液呈蓝绿色；感染、骨髓抑制(疲劳、瘀伤、低血细胞计数)、恶心、头发稀疏、膀胱感染、口腔溃疡以及严重肝脏和心脏损伤。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻PLEGRIDY或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括注射后的流感样症状、注射部位反应、抑郁、轻微贫血、肝脏异常、过敏反应和心脏问题。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻REBIF或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括注射后的流感样症状、注射部位反应、肝脏异常、抑郁、过敏反应和低红细胞或白细胞计数。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻TECFIDERA或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括面部潮红(热觉或瘙痒和皮肤泛红)、胃肠问题(恶心、腹泻、腹痛)、皮疹、尿蛋白、肝酶升高；和血液淋巴细胞(白细胞)计数减少。在一些实施方案中，一种或多种公开的结合剂可以减轻TYSABRI或相关剂的一种或多种副作用，所述副作用包括头痛、疲劳、尿路感染、抑郁、呼吸道感染、关节疼痛、胃部不适、腹部不适、腹泻、阴道炎、臂痛或腿痛、皮疹、输液两小时内的变应性或过敏性反应(眩晕、发烧、皮疹、瘙痒、恶心、面部潮红、低血压、呼吸困难、胸痛)。

[0859] 在一些实施方案中，本发明涉及利用WO 2013/10779、WO 2015/007536、WO 2015/007520、WO 2015/007542和WO 2015/007903中所描述的一种或多种嵌合剂的组合疗法，所述文献的全部内容以引用的方式整体并入本文。

[0860] 在一些实施方案中，包括但不限于感染性疾病应用，本发明涉及抗感染剂作为其它治疗剂。在一些实施方案中，所述抗感染剂是抗病毒剂，包括但不限于阿巴卡韦(Abacavir)、阿昔洛韦(Acyclovir)、阿德福韦(Adefovir)、安普那韦(Amprenavir)、阿扎那韦(Atazanavir)、西多福韦(Cidofovir)、达芦那韦(Darunavir)、地拉韦啶(Delavirdine)、去羟肌苷(Didanosine)、多可沙诺(Docosanol)、依非韦仑(Efavirenz)、埃替格韦(Elvitegravir)、恩曲他滨(Emtricitabine)、恩福韦地(Enfuvirtide)、依曲韦林(Etravirine)、泛昔洛韦(Famciclovir)和膦甲酸盐(Foscarnet)。在一些实施方案中，抗感染剂是抗细菌剂，包括但不限于头孢菌素类抗生素(头孢胺苄(cephalexin)、头孢呋辛(cefuroxime)、头孢羟胺苄(cefadroxil)、头孢唑林(cefazolin)、头孢噻吩(cephalothin)、头孢克洛(cefaclor)、头孢孟多(cefamandole)、头孢西丁(cefoxitin)、头孢丙烯(cefprozil)和头孢托罗酯(ceftobiprole))；氟喹诺酮类抗生素(fluoroquinolone

antibiotics)(环丙沙星(cipro)、左氟沙星(Levaquin)、氧氟沙星(floxin)、加替沙星(tequin)、莫西沙星(avelox)和诺氟沙星(norflox));四环素类抗生素(四环素、米诺环素(minocycline)、羟四环素(oxytetracycline)和去氧环素(doxycycline));青霉素类抗生素(阿莫西林(amoxicillin)、胺苄西林(ampicillin)、青霉素V、双氯西林(dicloxacillin)、羧苄西林(carbenicillin)、万古霉素(vancomycin)和甲氧西林(methicillin));单酰胺环类抗生素(胺曲南(aztreonam));以及碳青霉烯类抗生素(厄他培南(ertapenem)、多尼培南(doripenem)、亚胺培南(imipenem)/西司他丁(cilastatin)和美罗培南(meropenem))。在一些实施方案中,抗感染剂包括抗疟药(例如氯喹(chloroquine)、奎宁(quinine)、甲氟喹(mefloquine)、伯胺喹(primaquine)、去氧环素(doxycycline)、蒿甲醚(artemether)/苯芴醇(lumefantrine)、阿托伐醌(atovaquone)/氯胍(proguanil)和磺胺多辛(sulfadoxine)/乙胺嘧啶(pyrimethamine))、甲硝唑(metronidazole)、替硝唑(tinidazole)、伊维菌素(ivermectin)、双羟萘酸噻嘧啶(pyrantel pamoate)和阿苯达唑(albendazole)。

[0861] 在一些实施方案中,包括但不限于自体免疫应用,该其它治疗剂是免疫抑制剂。在一些实施方案中,该免疫抑制剂是消炎剂,如类固醇类消炎剂或非类固醇类消炎剂(NSAID)。类固醇,特别是肾上腺皮质类固醇和其合成类似物在本领域中是众所周知的。可用于本发明中的皮质类固醇的实例包括但不限于羟基曲安西龙(hydroxyltriamcinolone)、α-甲基地塞米松(alpha-methyl dexamethasone)、β-甲基地塞米松、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、苯甲酸倍他米松(betamethasone benzoate)、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、戊酸氯倍他索(clobetasol valerate)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoxymethasone)、地塞米松(dexamethasone)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、戊酸二氟可龙(diflucortolone valerate)、氟氢缩松(fluadrenolone)、氟氯奈德(fluclorolone acetonide)、特戊酸氟美松(flumethasone pivalate)、氟轻松(fluosinolone acetonide)、醋酸氟轻松(fluocinonide)、氟可丁酯(flucortine butylester)、氟可龙(fluocortolone)、醋酸氟泼尼定(fluprednidene/fluprednylidene)、氟氢缩松(flurandrenolone)、哈西奈德(halcinonide)、醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、丁酸氢化可的松(hydrocortisone butyrate)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、可的松(cortisone)、可托多松(cortodoxone)、醋酸氟轻松、氟氢可的松(fludrocortisone)、二醋酸二氟拉松(difluorosone diacetate)、丙酮化氟雄诺龙(fluradrenolone acetonide)、甲羟松(medrysone)、安西缩松(amcinafel)、安西非特(amcinafide)、倍他米松和其相应酯、氯泼尼松(chloroprednisone)、氯可托龙(clocortelone)、克西诺龙(clescinolone)、二氯松(dichlorisone)、二氟泼尼酯(difluprednate)、氟氯奈德(flucloronide)、氟尼缩松(flunisolide)、氟米龙(fluoromethalone)、氟培龙(fluperolone)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲泼尼松(meprednisone)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、二丙酸倍他米松。可以用于本发明中的(NSAIDS)包括但不限于水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、乙二醇水杨酸酯、水杨酰胺、苯甲基-2,5-二乙酰氧基苯甲酸、布洛芬(ibuprofen)、舒林酸(fulindac)、萘普生(naproxen)、酮洛芬(ketoprofen)、依托芬那酯(etofenamate)、保泰松

(phenylbutazone)和吲哚美辛(indomethacin)。在一些实施方案中,免疫抑制剂可以是细胞抑制剂,如烷化剂类、抗代谢物类(例如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤)、细胞毒性抗生素类、抗体类(例如巴利昔单抗(basiliximab)、达克珠单抗(daclizumab)和莫罗单抗(muromonab))、抗免疫亲和素类(anti-immunophilins)(例如环孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus))、干扰素类、阿片类(opioids)、TNF结合蛋白、霉酚酸酯类(mycophenolates)以及小生物剂(例如芬戈莫德(fingolimod)、多球壳素(myriocin))。其它消炎剂描述于例如美国专利号4,537,776中,所述文献的完整内容以引用的方式并入本文。

[0862] 在一些实施方案中,本文所描述的Clec9A结合剂包括经过修饰的衍生物,即通过将任何类型的分子共价附接至该组合物以使得共价附接不会妨碍该组合物的活性。举例来说但不限于,衍生物包括通过特别是糖基化、脂化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、利用已知的保护基团/阻断基团衍生化、蛋白水解裂解、连接至细胞配体或其它蛋白质等进行修饰的组合物。可以利用已知技术,包括但不限于特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、衣霉素(tunicamycin)的代谢合成等进行多种化学修饰中的任一种。

[0863] 在其它实施方案中,本文所描述的Clec9A结合剂还包含细胞毒性剂,在说明性实施方案中,该细胞毒性剂包含毒素、化疗剂、放射性同位素以及引起细胞凋亡或细胞死亡的剂。此类剂可以与本文所描述的组合物缀合。

[0864] 因此,本文所描述的Clec9A结合剂可以经历翻译后修饰以添加效应子部分,如化学接头;可检测部分,如荧光染料、酶、底物、生物发光材料、放射性材料和化学发光部分;或功能性部分,如链霉亲合素、抗生物素蛋白、生物素、细胞毒素、细胞毒性剂和放射性材料。

[0865] 说明性细胞毒性剂包括但不限于甲氨蝶呤、氨基蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪;烷化剂类,如氮芥、噻替派、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU)、丝裂霉素C、洛莫司汀(CCNU)、1-甲基亚硝基脲、环磷酰胺、氮芥、白消安、二溴甘露醇、链佐星(streptozotocin)、丝裂霉素C、顺-二氯二胺铂(II)(DDP)、顺铂和卡铂(伯尔定(paraplatin));蒽环霉素类包括佐柔比星(先前的道诺霉素(daunomycin))、多柔比星(阿霉素(adriamycin))、地托比星(detorubicin)、卡米诺霉素(carminomycin)、伊达比星、表柔比星、米托蒽醌和比生群;抗生素类包括放线菌素D(dactinomycin/actinomycin D)、博来霉素、刺孢霉素、光辉霉素(mithramycin)和安曲霉素(anthramycin)(AMC);以及抗有丝分裂剂,如长春生物碱类(vinca alkaloids)、长春新碱(vincristine)和长春花碱(vinblastine)。其它细胞毒性剂包括太平洋紫杉醇(紫杉醇)、蓖麻毒素、假单胞菌外毒素、吉西他滨、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴乙锭、依米丁(emetine)、依托泊苷、替尼泊苷、秋水仙素(colchicin)、二羟基蒽二酮、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛尔(propranolol)、嘌呤霉素(puromycin)、丙卡巴肼、羟基脲、天冬酰胺酶、皮质类固醇、米托坦(O,P'-(DDD))、干扰素,以及这些细胞毒性剂的混合物。

[0866] 其它细胞毒性剂包括但不限于,化疗剂,如卡铂、顺铂、太平洋紫杉醇、吉西他滨、刺孢霉素、多柔比星、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、放线菌素D、环磷酰胺、长春新碱、博来霉素、VEGF拮抗剂、EGFR拮抗剂、铂类、紫杉醇类、伊立替康、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、亚叶酸、类固醇类、环磷酰胺、美法仑、长春生物碱类(例如长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨)、莫

司汀类(mustines)、酪氨酸激酶抑制剂、放射疗法、性激素拮抗剂、选择性雄激素受体调节剂、选择性雌激素受体调节剂、PDGF拮抗剂、TNF拮抗剂、IL-1拮抗剂、白介素(例如IL-12或IL-2)、IL-12R拮抗剂、毒素缀合的单克隆抗体、肿瘤抗原特异性单克隆抗体、爱必妥(Erbitux)、阿瓦斯丁(Avastin)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、抗CD20抗体、美罗华(Rituxan)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、DXL625、HERCEPTIN®或其任何组合。来自植物和细菌的有毒酶,如蓖麻毒素、白喉毒素和假单胞菌毒素可以与这些治疗剂(例如抗体)缀合以产生细胞类型特异性杀伤试剂(Youle等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5483(1980);Gilliland等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:4539(1980);Krolick等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5419(1980))。

[0867] 其它细胞毒性剂包括如Goldenberg在美国专利号6,653,104中所描述的细胞毒性核糖核酸酶。本发明的实施方案还涉及放射免疫缀合物,其中在使用或不使用复合物形成剂的情况下,发射α或β粒子的放射性核种稳定偶合至Clec9A结合剂。此类放射性核种包括β-发射体,如磷-32、钪-47、铜-67、镓-67、钇-88、钇-90、碘-125、碘-131、钐-153、镥-177、铼-186或铼-188;和α-发射体,如砹-211、铅-212、铋-212、铋-213或锕-225。

[0868] 说明性可检测部分还包括但不限于辣根过氧化酶、乙酰胆碱酯酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶和荧光素酶。其它说明性荧光材料包括但不限于罗丹明(rhodamine)、荧光素、异硫氰酸荧光素、伞形酮、二氯三嗪基胺、藻红蛋白和丹磺酰氯。其它说明性化学发光部分包括但不限于鲁米诺(luminol)。其它说明性生物发光材料包括但不限于荧光素和水母素(aequorin)。其它说明性放射性材料包括但不限于碘-125、碳-14、硫-35、氚和磷-32。

[0869] 治疗方法

[0870] 本文所描述的方法和组合物可应用于治疗各种疾病和病症,包括但不限于癌症、感染、免疫病症和炎症性疾病或疾患。

[0871] 另外,任何本发明的剂都可以用于治疗各种疾病和病症,或制造用于治疗各种疾病和病症的药物,包括但不限于癌症、感染、免疫病症、炎症性疾病或疾患,以及自体免疫疾病。

[0872] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗患癌患者的治疗或患癌患者。如本文所使用,癌症是指可能干扰身体器官和系统的正常功能的任何不受控制的细胞生长,并且包括原发性和转移性肿瘤两种。原发性肿瘤或癌症从其原始位置迁移并且种在重要器官可以通过受影响器官的功能减退而最终导致受试者死亡。转移是由于癌细胞从原发性肿瘤播散至身体其它部分而在远离原发性肿瘤位置出现的一个癌细胞或一组癌细胞。转移最终可能导致受试者死亡。举例来说,癌症可以包括良性和恶性癌症、息肉、增生以及休眠肿瘤或微转移。

[0873] 可以治疗的说明性癌症包括但不限于基底细胞癌、胆道癌;膀胱癌;骨癌;脑和中枢神经系统癌;乳腺癌;腹膜癌;宫颈癌;绒毛膜癌;结肠和直肠癌;结缔组织癌;消化系统癌;子宫内膜癌;食道癌;眼癌;头颈癌;胃癌(包括胃肠癌);成胶质细胞瘤;肝癌;肝细胞瘤;上皮内赘瘤;肾脏癌或肾癌;喉癌;白血病;肝癌;肺癌(例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌);黑素瘤;骨髓瘤;成神经细胞瘤;口腔癌(唇、舌、口和咽);卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;成视网膜细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;呼吸系统癌;唾液腺癌;肉瘤;皮肤癌;鳞状细胞癌;胃癌;睾丸癌;甲状腺癌;子宫或子宫内膜癌;泌尿系统癌;外阴癌;淋巴瘤,包括霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤,以及B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金

氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴细胞(SL)NHL；中级/滤泡性NHL；中级弥漫性NHL；高级成免疫细胞NHL；高级成淋巴细胞NHL；高级小非核裂细胞NHL；巨大肿块性NHL；套细胞淋巴瘤；AIDS相关淋巴瘤；和瓦氏巨球蛋白血症；慢性淋巴细胞性白血病(CLL)；急性成淋巴细胞性白血病(ALL)；急性骨髓性白血病(AML)；毛细胞性白血病；慢性成髓细胞性白血病；以及其它癌瘤和肉瘤；和移植后淋巴组织增生性病症(PTLD)，以及与斑痣性错构瘤相关的异常血管增生、浮肿(例如，与脑肿瘤相关的浮肿)和梅格斯氏综合征。

[0874] 在各个实施方案中，本发明提供了供治疗癌症用的Clec9A结合剂，所述Clec9A结合剂是嵌合体的一部分，所述嵌合体还包含修饰的信号传导剂。在一些实施方案中，本发明的Clec9A结合剂显著减小和/或消除肿瘤。在一些实施方案中，本发明的Clec9A结合剂当与其它抗癌剂如化疗剂、检查点抑制剂和免疫抑制剂组合施用至受试者时显著减小和/或消除肿瘤。在各个实施方案中，Clec9A结合剂与其它抗癌剂的组合协同减小肿瘤大小和/或消除肿瘤细胞。

[0875] 在各个实施方案中，本发明涉及利用Clec9A结合剂的癌症组合疗法，所述Clec9A结合剂是嵌合体的一部分，所述嵌合体包含一个或多个靶向部分和一个或多个修饰的信号传导剂。因此，本发明提供了包括例如针对Clec9A的靶向部分和一种或多种信号转导剂的嵌合或融合蛋白质及其与抗癌剂组合的用途。

[0876] 举例来说，在各个实施方案中，本发明有关于癌症组合疗法，所述癌症组合疗法涉及本文描述的Clec9A结合剂与修饰的信号传导剂，包括但不限于突变的人干扰素如IFNα，包括人干扰素α2的嵌合体。

[0877] 在其它实施方案中，本发明的Clec9A结合剂是包含多个靶向部分且因此呈双特异性或三特异性形式存在的嵌合体的一部分。举例来说，在各个实施方案中，本发明有关于癌症组合疗法，所述癌症组合疗法涉及Clec9A结合剂与本文描述的检查点抑制剂结合剂(例如抗PD-L1、抗PD-1、抗PD-L2或抗CTLA)和修饰的信号传导剂，包括但不限于突变的人干扰素如IFNα，包括人干扰素α2的嵌合体。

[0878] 在各个实施方案中，所述信号转导剂经过修饰以便对其受体中的一种或多种具有降低的亲和力或活性，从而允许减弱活性(包括激动或拮抗)和/或预防非特异性信号转导或者嵌合蛋白质的不理想螯合。在一些实施方案中，通过与本文描述的一个或多个靶向部分连接可恢复所述受体处的降低的亲和力或活性。

[0879] 在一些实施方案中，本发明涉及患有微生物感染和/或慢性感染的患者的治疗，或患有微生物感染和/或慢性感染的患者。说明性感染包括但不限于HIV/AIDS、结核病、骨髓炎、乙型肝炎、丙型肝炎、爱波斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus)或细小病毒、T细胞白血病病毒、细菌过度生长综合征、真菌或寄生虫感染。

[0880] 在各个实施方案中，使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种炎症性疾病或疾患，如炎症、急性炎症、慢性炎症、呼吸道疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、哮喘、过敏性鼻炎、特异性皮炎、脓毒性休克、类风湿性关节炎、炎症性肠病、炎症性盆腔病、疼痛、眼部炎症性疾病、脂泻病、莱氏综合征(Leigh Syndrome)、甘油激酶缺乏症、家族性嗜酸性粒细胞增多症(FE)、常染色体隐性痉挛性共济失调、喉部炎症性疾病；结核病、慢性胆囊炎、支气管扩张、硅肺病和其它尘肺病。

[0881] 在各个实施方案中，本发明适用于治疗自体免疫和/或神经退化性疾病。

[0882] 在各个实施方案中，使用本发明的组合物来治疗或预防以不合需要的CTL活性为特征的一种或多种自体免疫疾患和/或以高细胞死亡水平为特征的疾患。举例来说，在各个实施方案中，使用本发明的组合物来治疗或预防与不受控制或过度活化的免疫应答的相关的一种或多种疾患。

[0883] 在各个实施方案中，使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种自体免疫和/或神经退化性疾病或疾患，如MS、糖尿病、狼疮、脂泻病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、古兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome)、硬皮病、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's syndrome)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、自体免疫性癫痫、拉斯马森氏脑炎(Rasmussen's encephalitis)、原发性胆汁性硬化、硬化性胆管炎、自体免疫性肝炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、纤维肌痛症、美尼尔氏综合征(Menier's syndrome)；移植排斥反应(例如防止同种异体移植排斥)、恶性贫血、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、皮肌炎、修格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、红斑狼疮、重症肌无力、瑞特氏综合征(Reiter's syndrome)、格雷夫氏病(Grave's disease)和其它自体免疫疾病。

[0884] 在各个实施方案中，本发明用于治疗或预防各种自体免疫和/或神经退化性疾病。在一些实施方案中，所述自体免疫和/或神经退化性疾病选自MS(包括但不限于本文描述的亚型)、阿尔茨海默氏病(包括但不限于早期发作阿尔茨海默氏病、晚期发作阿尔茨海默氏病和家族性阿尔茨海默氏病(FAD)、帕金森氏病和帕金森症(包括但不限于特发性帕金森氏病、血管帕金森症、药物诱发的帕金森症、路易体痴呆、遗传性帕金森氏病、青少年帕金森氏病)、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS，包括但不限于偶发性ALS、家族性ALS、西太平洋ALS、青少年ALS、西拉玛雅病(Hiramaya Disease))。

[0885] 在各个实施方案中，本发明用于治疗或预防MS。在各个实施方案中，如本文所描述的Clec9a结合剂用于消除和减少多种MS症状。可以用本文描述的组合物和方法加以预防或治疗的与多发性硬化相关的说明性症状包括：视神经炎、复视、眼球震颤、眼辨距不良、核间性眼肌麻痹、动作和声音幻视、瞳孔传入缺陷、局部麻痹、单肢轻瘫、下肢轻瘫、轻偏瘫、四肢轻瘫、瘫痪、截瘫、偏瘫、四肢瘫痪、四肢麻痹、痉挛、构音障碍、肌肉萎缩、肌痉挛、抽筋、肌张力低下、阵挛、肌阵挛、肌纤维震颤、不宁腿综合征、足下垂、反射功能失调、感觉异常、麻木、神经痛、神经病理性和神经原性疼痛、拉赫米特氏征象(L'hermitte's sign)、本体感受性功能障碍、三叉神经痛、共济失调、意向性震颤、辨距不良、前庭性共济失调、眩晕、语言共济失调、肌张力障碍、轮替运动障碍、频繁排尿、膀胱痉挛、弛缓性膀胱、逼尿肌-括约肌协同失调、勃起功能障碍、性快感缺乏、性冷淡、便秘、便急、大便失禁、抑郁、认知功能障碍、痴呆、情绪起伏、情绪不稳、欣快症、双极性综合征、焦虑、失语症、言语障碍、疲劳、乌特霍夫氏症状(Uhthoff's symptom)、胃食管反流和睡眠障碍。受试者的这些症状中的一种或多种的减轻或改善可以通过如本文所描述的一种或多种剂来实现。

[0886] 在各个实施方案中，使用如本文所描述的Clec9A结合剂来治疗或预防临床孤立综合征(CIS)。临床孤立综合征(CIS)是与MS并立的单一单症状发病，如视神经炎、脑干症状和部分性脊髓炎。经历第二次临床发病的CIS患者一般被视为患有临床确定型多发性硬化(CDMS)。具有CIS和MRI病变的患者中超过80％继续发展成MS，而大约20％存在自我限制性过程。经历符合MS的单次临床发病的患者可能存在至少一种符合多发性硬化的病变，随后

发展成临床确定型多发性硬化。在各个实施方案中，使用本发明描述的Clec9a结合剂来治疗CIS，这样它就不会发展成MS，包括例如RRMS。

[0887] 在各个实施方案中，使用如本文所描述的Clec9A结合剂来治疗或预防放射性孤立综合征(RIS)。在RIS中，影像学偶然性发现表明不存在临床征象或症状的炎性脱髓鞘。在各个实施方案中，使用所述Clec9A结合剂来治疗RIS，这样它就不会发展成MS，包括例如RRMS。

[0888] 在各个实施方案中，使用如本文所描述的Clec9A结合剂来治疗以下一种或多种：良性多发性硬化；复发-缓解型多发性硬化(RRMS)；继发性进行性多发性硬化(SPMS)；进行性复发性多发性硬化(PRMS)；和原发性进行性多发性硬化(PPMS)。

[0889] 良性多发性硬化是以初步诊断后10-15年内有1-2次病情恶化与完全康复、无持续性残疾和无疾病进展为特征的回顾性诊断。然而，良性多发性硬化可能进展成多发性硬化的其它形式。在各个实施方案中，使用所述Clec9a结合剂来治疗良性多发性硬化，这样它就不会发展成MS。

[0890] 受RRMS困扰的患者经历偶发性恶化或复发以及缓解周期。对于RRMS患者，MRI上可能可见或可能不可见病变和轴突缺失证据。在各个实施方案中，使用如本文所描述的Clec9a结合剂来治疗RRMS。在一些实施方案中，根据麦克唐纳氏诊断标准(McDonald's criteria)，RRMS包括RRMS患者、患有SPMS和叠加复发的患者，以及后续MRI扫描上显示病变播散的CIS患者。临床复发在本文中还可以用作“复发”、“确诊复发”或“临床确定型复发”，是一种或多种新的神经系统异常的显现或者一种或多种先前观测到的神经系统异常的再现。这种临床状态变化必须持续至少48小时并且紧接在至少30天的相对稳定或改善的神经系统状态之前。在一些实施方案中，当受试者的症状伴随有符合与先前的评估相比扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale，EDSS)评分增加至少1.00或者七个FS中有两个或更多个的评分增加一个等级或者FS之一的评分增加两个等级的观测目标神经系统变化时，将事件计为复发。

[0891] SPMS可能从RRMS演变而来。患有SPMS的患者比RRMS患者更易复发、缓解期间康复的程度更弱、缓解的频率更低并且神经缺损更显著。SPMS患者的MRI上可见脑室扩大，这是胼胝体、中线中心和脊髓萎缩的标志。在各个实施方案中，使用如本文所描述的Clec9a结合剂来治疗RRMS，这样它就不会发展成SPMS。

[0892] PPMS以日益加重的神经缺损的稳定进展、不伴有明显发病或缓解为特征。PPMS患者的MRI上显见脑损伤、弥漫性脊髓损伤和轴突缺失证据。PPMS具有急性恶化期，同时沿一系列日益加重的神经缺损进展，不伴有缓解。患有PRMS的患者的MRI上显见病变。在各个实施方案中，使用如本文所描述的Clec9A结合剂来治疗RRMS和/或SPMS，这样它就不会发展成PPMS。

[0893] 在一些实施方案中，如本文所描述的Clec9A结合剂用于治疗MS的复发形式的方法中。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂用于治疗MS的复发形式的方法中，以减缓生理残疾的积累和/或降低临床恶化的频率，并且任选地用于已经经历过第一次临床急性发作且具有符合MS的MRI特征的患者。在一些实施方案中，如本文所描述的Clec9a结合剂用于治疗恶化的复发-缓解型MS、进行性-复发性MS或继发性-进行性MS的方法中以降低神经残疾和/或临床恶化的频率。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂降低了复发的频率和/或严重程度。

[0894] 在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂用于治疗已经对一种、或两种、或三种、或四种、或五种、或六种、或七种、或八种、或九种、或十种或更多种疾病修饰疗法(DMT)具有不充分应答的患者的MS的复发形式的方法中。

[0895] 在各个实施方案中，可以定量评价受试者的症状，如通过EDSS，或复发频率的降低，或持续进展的时间的增加，或频繁连续MRI研究中的磁共振成象(MRI)表现的改善，并且比较所述患者在治疗前后的状态测量。在成功的治疗中，患者状态将会得到改善(例如，EDSS测量次数或复发频率将降低，或者持续进展的时间将增加，或者MRI扫描将显示较少病变)。

[0896] 在一些实施方案中，可以例如在接受Clec9a结合剂之前、期间或之后评估例如患者的应答指标。可以使用治疗有效性的各种临床或其它指标，例如EDSS评分；MRI扫描；复发次数、复发率或严重程度；多发性硬化功能复合(MSFC)；多发性硬化生活品质报表(MSQLI)；步进式系列加法测验(Paced Serial Addition Test，PASAT)；符号数字模式测验(SDMT)；25英尺步行测验；9孔柱测验；低对比度视力；改良疲劳影响量表；扩展残疾状态评分(EDSS)；多发性硬化功能复合(MSFC)；白氏抑郁症量表(Beck Depression Inventory)；和7/24空间记忆测试。在各个实施方案中，所述Clec9A结合剂改善了这些量度中的一个或多个。此外，可以在方案期间的各个时间对患者进行监测。在一些实施方案中，所述Clec9a结合剂引起疾病改善，如通过麦克唐纳传播空间和时间所评价。举例来说，对于传播空间，可以使用病变成像，例如巴克霍夫-丁托瑞(Barkhof-Tintore)MR成像标准，包括至少一个钆增强病变或9T2高信号病变；至少一个幕下病变；至少一个近皮质病变；至少约三个脑室周围病变；和脊髓病变。对于传播时间，也可以使用MRI；举例来说，如果初始临床事件后≥3月时进行的脑MRI扫描显示新的钆增强病变，那么这可能表明新的CNS炎性事件，因为MS中的钆增强持续时间通常少于6周。如果不存在除新的T2病变以外的钆增强病变(假设初始事件时的MRI)，那么再过3个月之后可能需要重复MR成像扫描，从而显示新的T2病变或钆增强病变。

[0897] 在一些实施方案中，使用Lavery等，Multiple Sclerosis International，第2014卷(2014)，文章编号262350中描述的任何量度来评价疾病影响，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0898] 在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂引起以下一项或多项：(a)预防被定义为恶化的残疾在EDSS上恶化1.0点；(b)增加复发时间；(c)减少或稳定钆增强病变的数目和/或体积；(d)减少年化复发率；(e)增加复发持续时间和严重程度(根据NRS评分)；(f)降低疾病活性，如通过MRI所测量(年度新病变或扩大病变率)；(g)降低1年或2年时的平均复发次数；(h)持续疾病进展，如通过3个月时的EDSS所测量；(i)预防转化成CDMS；(j)没有或很少新或增强T2病变；(k)高信号T2病变体积存在最低限度的变化；(l)增加达到麦克唐纳定义的MS的时间；(m)预防残疾进展，如通过12周时EDSS的持续恶化所测量；(n)减少96周时复发的时间；和(o)减轻或稳定脑萎缩(例如相对于基线的百分比变化)。

[0899] 在一个实施方案中，施用所述Clec9A结合剂，并且当在前一次复发后3-24个月之间(例如，在6-18个月之间，例如12个月)测量时有效地引起复发率与施用治疗前的复发率相比(例如，与施用12个月或不到12个月，例如约10或约8、或约4、或约2或更少月数后的复发率相比)或与开始治疗前的复发率相比有所降低(例如，至少10％、20％、30％、40％、

50％、60％、70％、80％或更大程度的复发率降低)。

[0900] 在一个实施方案中,施用所述Clec9A结合剂并且有效地防止EDSS评分相对于治疗前状态有所增加。库茨科(Kurtzke)扩展残疾状态量表(EDSS)是对多发性硬化中的残疾进行定量的方法。EDSS替代过去惯于将患有MS的人归在较低等级中的先前残疾状态量表。EDSS对八个功能系统(FS)中的残疾进行了定量,并且允许神经病医师来指定这些中每一个的功能系统评分(FSS)。所述功能系统是:椎体、小脑、脑干、感知、肠和膀胱、视觉和大脑。

[0901] 在一个实施方案中,施用所述Clec9A结合剂并且有效地引起EDSS评分与施用Clec9a结合剂后(例如12个月或不到12个月,例如不到10、8、4或更少月数,或者在开始治疗前)的EDSS评分相比所有降低(例如,降低1、1.5、2、2.5、3点或更多,例如,在至少三个月、六个月、一年或更久的时间内)。

[0902] 在一个实施方案中,施用所述Clec9A结合剂并且有效地引起全体或任一种类型的新病变数目与施用Clec9A结合剂持续12个月或不到12个月,例如不到10、8、4或更少月数后或者开始治疗前的新病变数目相比所有减少(例如,减少了至少10％、20％、30％、40％);

[0903] 在一个实施方案中,施用所述Clec9A结合剂并且有效地引起全体或任一种类型的新病变数与施用Clec9a结合剂持续12个月或不到12个月,例如不到10、8、4或更少月数后或者开始治疗前的病变数目相比所有减少(例如,减少了至少10％、20％、30％、40％);

[0904] 在一个实施方案中,施用所述Clec9A结合剂并且有效地引起全体或任一种类型的新病变出现率与施用12个月或不到12个月,例如不到10、8、4或更少月数后或者开始治疗前的新病变出现率相比所有降低(例如,出现率降低了至少10％、20％、30％、40％);

[0905] 在一个实施方案中,施用所述Clec9A结合剂并且有效地引起全体或任一种类型的病变面积增加与施用12个月或不到12个月,例如不到10、8、4或更少月数后或者开始治疗前的病变面积增加相比所有减少(例如,增加减少了至少10％、20％、30％、40％)。

[0906] 在一个实施方案中,施用所述Clec9A结合剂并且有效地引起视神经炎发病率或症状与施用12个月或不到12个月,例如不到10、8、4或更少月数后或者开始治疗前的视神经炎发病率或症状相比所有降低(例如,改善了视觉)。

[0907] 在各个实施方案中,本发明的方法可用于治疗人受试者。在一些实施方案中,所述人是小儿。在其它实施方案中,所述人是成年人。在其它实施方案中,所述人是老年人。在其它实施方案中,所述人可以称为患者。在一些实施方案中,所述人是女性。在一些实施方案中,所述人是男性。

[0908] 在某些实施方案中,所述人的年龄在约1至约18个月大、约18至约36个月大、约1至约5岁、约5至约10岁、约10至约15岁、约15至约20岁、约20至约25岁、约25至约30岁、约30至约35岁、约35至约40岁、约40至约45岁、约45至约50岁、约50至约55岁、约55至约60岁、约60至约65岁、约65至约70岁、约70至约75岁、约75至约80岁、约80至约85岁、约85至约90岁、约90至约95岁或约95至约100岁的范围内。在各个实施方案中,所述人的年龄超过30岁。

[0909] 免疫调节

[0910] 在各个实施方案中,本发明的组合物能够或得以用于免疫调节方法中。举例来说,在各个实施方案中,本发明的治疗方法可以包括本文描述的免疫调节。在一些实施方案中,所述免疫调节包括在树突状细胞(DC)的情形下的IFN信号传导,包括修饰的IFN信号传导。

[0911] 在各个实施方案中,提供了多特异性Clec9a结合剂。在一些实施方案中,本发明的

此类多特异性Clec9a结合剂识别并结合至Clec9A和一个或多个免疫细胞上发现的一个或多个抗原，所述免疫细胞可以包括但不限于巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、天然杀伤细胞、T淋巴细胞(例如，细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、天然杀伤细胞)、B淋巴细胞、浆细胞、树突状细胞或其子集。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂特异性地结合至目标抗原并且有效地直接或间接地征募一个或多个免疫细胞。

[0912] 在一些实施方案中，所述Clec9a结合剂特异性地结合至目标抗原，并且有效地直接或间接地征募一个或多个免疫细胞以引起免疫抑制作用，例如，所述Clec9a结合剂直接或间接地征募免疫抑制性免疫细胞。在一些实施方案中，所述免疫抑制性免疫细胞是调控T细胞(或“Treg”，如本文所使用，是指调节免疫系统、消除自体免疫疾病、维持对自身抗原的耐受性和阻碍抗肿瘤免疫应答的T细胞亚群)。其它免疫抑制性免疫细胞包括骨髓抑制细胞(或“MSC”，如本文所使用，是指由其骨髓起源、不成熟状态和有效抑制T细胞应答的能力定义的异质性细胞群)；肿瘤相关嗜中性粒细胞(或“TAN”，如本文所使用，是指能够抑制免疫应答的嗜中性粒细胞子集)；肿瘤相关巨噬细胞(或“TAM”，如本文所使用，是指可以减少免疫应答的巨噬细胞子集)、M2巨噬细胞和/或诱导肿瘤的肥大细胞(如本文所使用，是指骨髓衍生的长寿异质性细胞群的子集)。此外，免疫抑制性免疫细胞包括Th2细胞和Th17细胞。另外，免疫抑制性免疫细胞包括表达一个或多个检查点抑制受体(例如免疫细胞上表达的预防或抑制不受控制的免疫应答的受体，包括CTLA-4、B7-H3、B7-H4、TIM-3)的免疫细胞，例如CD4+和/或CD8+ T细胞。参见Stagg,J.等,Immunotherapeutic approach in triple-negative breast cancer.Ther Adv Med Oncol.(2013)5(3):169-181)。

[0913] 在一些实施方案中，所述Clec9a结合剂刺激调控T细胞(Treg)增殖。Treg细胞以Foxp3(叉头框p3)转录因子的表达为特征。大部分Treg细胞是CD4+和CD25+，并且可以视为辅助T细胞的子集，但小群可能是CD8+。因此，将要通过本发明方法加以调节的免疫应答可以包括任选地应抗原而诱导Treg细胞的增殖。因此，所述方法可以包括对受试者施用包含所述抗原的组合物，其中所述抗原与对Clec9A具有亲和力的结合剂相关。所述抗原可以与促进Treg细胞增殖的佐剂一起施用。

[0914] 只要这种方法包括应特定抗原而刺激Treg细胞的增殖和分化，它就可以被认为是一种刺激免疫应答的方法。然而，鉴于Treg细胞能够以其它方式调节免疫系统的其它细胞对抗原的应答，例如抑制或阻抑其活性，对免疫系统的作用总体上可以调节(例如阻抑或抑制)对该抗原的应答。因此，本发明的这个方面的方法同样可以被认为是调节(例如抑制或阻抑)对抗原的免疫应答的方法。

[0915] 在一些实施方案中，所述方法治疗性地或预防性地抑制或阻抑对特定抗原的不合需要的免疫应答，甚至在预先存在针对该抗原的免疫力或持续免疫应答的受试者中。这可能特别有用，例如，在治疗自体免疫疾病方面。

[0916] 在某些条件下，还有可能通过使特定抗原靶向表达Clec9A的抗原呈递细胞而使受试者耐受所述抗原。本发明因此提供了一种诱导受试者对抗原的耐受性的方法，所述方法包括对所述受试者施用包含所述抗原的组合物，其中所述抗原与对Clec9A具有亲和力的结合剂相关联，并且其中所述抗原是在不存在佐剂的情况下施用。在这种情况下，耐受性典型地涉及将能够以其它方式应答该抗原的免疫细胞的消耗或诱导此类免疫细胞对抗原的应

答的持续减少。

[0917] 可能特别需要产生针对受试者表现出不合需要的免疫应答或处在发展不合需要的免疫应答的风险下的抗原的Treg应答。举例来说，它可能是自体免疫疾病中对其发生免疫应答的自体抗原。特定抗原已经被鉴定为可能对发病重要的自体免疫疾病的实例包括多发性硬化(髓鞘碱性蛋白)、胰岛素依赖性糖尿病(谷氨酸脱羧酶)、胰岛素抗性糖尿病(胰岛素受体)、乳糜泻(醇溶蛋白)、大疱性类天疱疮(第XVII型胶原蛋白)、自体免疫性溶血性贫血(Rh蛋白)、自体免疫性血小板减少症(GpIIb/IIIa)、重症肌无力(乙酰胆碱受体)、格雷夫斯氏病(促甲状腺激素受体)、肾小球性肾炎如古德帕斯彻氏病(α3(IV)NC1胶原蛋白)和恶性贫血(内因子)。可选地，靶抗原可能是外源性抗原，所述外源性抗原刺激还会引起对宿主组织的破坏的应答。举例来说，急性风湿热是由对与心肌细胞抗原交叉反应的链球菌抗原的抗体应答引起。因此这些抗原或其特定片段或表位可能是用于本发明的合适抗原。

[0918] 在一些实施方案中，本发明的剂或使用这些剂的方法破坏了Clec9A信号传导(例如经由中和Clec9A)，例如通过降低或抑制Clec9A与其配体的结合。一些自体免疫疾病以异常高水平的细胞死亡为特征，并且相信与这些细胞相关的对自体抗原的免疫应答可能促成了这些疾患的发病。因此可以使用Clec9A拮抗剂来防止Clec9A与死细胞和垂死的细胞(例如经历免疫原性细胞死亡的那些细胞)中暴露的配体结合，并且可以因此抑制或预防刺激对这些抗原的免疫应答。

[0919] 在各个实施方案中，本发明的剂或使用这些剂的方法降低或抑制自体反应性T细胞。在一些实施方案中，所述多特异性Clec9a结合剂在嵌合体的情形下任选地通过干扰素信号传导引起这种免疫抑制。在一些实施方案中，所述多特异性Clec9a结合剂刺激可以抑制自体反应性T细胞的PD-L1或PD-L2信号传导和/或表达。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂在嵌合体的情形下任选地通过干扰素信号传导引起这种免疫抑制。在一些实施方案中，所述Clec9A结合剂刺激可以抑制自体反应性T细胞的PD-L1或PD-L2信号传导和/或表达。

[0920] 在各个实施方案中，本发明的方法包括对调控T细胞与效应T细胞的比进行调节以有利于免疫抑制，例如，以治疗自体免疫疾病。举例来说，在一些实施方案中，本发明的方法降低和/或抑制以下一种或多种：细胞毒性T细胞；效应记忆T细胞；中枢记忆T细胞；$CD8^+$干细胞记忆效应细胞；TH1效应T细胞；TH2效应T细胞；TH9效应T细胞；TH17效应T细胞。举例来说，在一些实施方案中，本发明的方法增加和/或刺激以下一种或多种：$CD4^+CD25^+FOXP3^+$调控T细胞、$CD4^+CD25^+$调控T细胞、$CD4^+CD25^-$调控T细胞、CD4+CD25高调控T细胞、$TIM\text{-}3^+PD\text{-}1^+$调控T细胞、淋巴细胞激活基因3(LAG-3)+调控T细胞、CTLA-4/$CD152^+$调控T细胞、神经纤毛蛋白-1(Nrp-1)+调控T细胞、$CCR4^+CCR8^+$调控T细胞、CD62L(L-选择素)+调控T细胞、CD45RB低调控T细胞、CD127低调控T细胞、LRRC32/$GARP^+$调控T细胞、$CD39^+$调控T细胞、$GITR^+$调控T细胞、LAP^+调控T细胞、$1B11^+$调控T细胞、$BTLA^+$调控T细胞、第1型调控T细胞(Tr1细胞)、第3型T辅助(Th3)细胞、天然杀伤T细胞表型调控细胞(NKTreg)、$CD8^+$调控T细胞、$CD8^+CD28^-$调控T细胞和/或分泌IL-10、IL-35、TGF-β、TNF-α、半乳凝素-1、IFN-γ和/或MCP1的调控T细胞。

[0921] 在一些实施方案中，本发明的方法有利于免疫抑制信号超过免疫刺激信号。在一些实施方案中，本发明的方法允许逆转或抑制免疫激活或共刺激信号。在一些实施方案中，本发明的方法允许提供免疫抑制信号。举例来说，在一些实施方案中，本发明的剂和降低对

免疫刺激信号的影响的方法不限于以下一种或多种:4-1BB、OX-40、HVEM、GITR、CD27、CD28、CD30、CD40、ICOS配体、OX-40配体、LIGHT(CD258)、GITR配体、CD70、B7-1、B7-2、CD30配体、CD40配体、ICOS、ICOS配体、CD137配体和TL1A。此外,在一些实施方案中,本发明的剂和增加对免疫抑制信号的影响的方法不限于以下一种或多种:CTLA-4、PD-L1、PD-L2、PD-1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160(又称为BY55)、CGEN-15049、CHK1和CHK2激酶、A2aR、CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)和各种B-7家族配体(包括但不限于B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6和B7-H7。药盒

[0922] 本发明还提供了用于施用本文所描述的任何Clec9A结合剂(例如具有或没有其它治疗剂)的药盒。该药盒是包括至少一种本文所描述的本发明药物组合物在内的材料或组分的组合体。因此,在一些实施方案中,该药盒含有至少一种本文所描述的药物组合物。

[0923] 配置在药盒中的组分的确切性质取决于其预定目的。在一个实施方案中,该药盒被配置用于治疗人受试者的目的。

[0924] 在该药盒中可以包括使用说明书。使用说明书典型地包括有形表示,其描述了使用该药盒的组分实现所期望的治疗结果,如治疗癌症时将要采用的技术。任选地,该药盒还含有本领域技术人员容易了解的其它有用组分,如稀释剂、缓冲剂、药学上可接受的载体、注射器、导管、敷涂器、吸移工具或测量工具、包扎材料或其它有用的附件。

[0925] 装配在药盒中的材料和组分可以提供给从业人员,以保持其可操作性和效用的任何便利并且适合的方式储存。举例来说,这些组分可以在室温、冷藏温度或冷冻温度下提供。这些组分典型地包含在合适的包装材料中。在各个实施方案中,包装材料是由众所周知的方法构造,优选地以提供无菌、无污染的环境。包装材料可以具有指示所述药盒和/或其组分的内含物和/或目的的外部标签。

[0926] 定义

[0927] 如本文所使用,“一个/一种(a/an)”或“所述(the)”可以意指一个或多于一个。

[0928] 此外,术语“约”当与引用的数值指示结合使用时意指所引用的数值指示加或减所述引用的数值指示的至多10%。举例来说,语言“约50”覆盖45到55的范围。

[0929] “有效量”当与医学用途结合使用时是有效提供所关注的疾病的发病率的可测量治疗、预防或降低的量。

[0930] 如本文所使用,如果活性和/或效应的读出在剂或刺激物存在下相对于不存在此类调节降低了显著量,如至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或更多、多达并且包括至少约100%,那么某性质“降低”。如本领域普通技术人员所理解,在一些实施方案中,活性降低并且一些下游读出将降低但其它下游读出可以增加。

[0931] 相反地,如果活性和/或效应的读出在剂或刺激物存在下相对于不存在此类剂或刺激物增加了显著量,例如至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或更多、多达并且包括至少约100%或更多、至少约2倍、至少约3倍、至少约4倍、至少约5倍、至少约6倍、至少约7倍、至少约8倍、至少约9倍、至少约10倍、至少约50倍、至少约100倍,那么活性“增加”。

[0932] 如本文中所提及,除非另外规定,否则全部组成百分比都以总组合物的重量计。如

本文所使用，词语“包括”和其变化形式旨在是非限制性的，使得在列表中对项目的列举不应排除也可以用于这项技术的组合物和方法中的其它类似项目。类似地，术语“可以(can/may)”和其变化形式意在是非限制性的，使得一个实施方案可以包含某些要素或特征的列举不排除本发明技术的不含有那些要素或特征的其它实施方案。

[0933] 尽管开放性的术语“包含”作为术语如包括、含有或具有的同义词在本文中用以描述和要求本发明，但本发明或其实施方案可以可选地使用替代性术语如“由……组成”或“基本上由……组成”加以描述。

[0934] 如本文所使用，词语“优选的”和“优选地”是指所述技术的在某些情况下提供某些益处的实施方案。然而，其它实施方案在相同或其它情况下也可以是优选的。此外，列举一个或多个优选实施方案不意指其它实施方案是无用的，并且不打算将其它实施方案从所述技术的范围中排除。

[0935] 用于实现治疗效应所需要的本文所述的组合物的量可以出于特定目的根据常规程序凭经验确定。一般来说，对于出于治疗目的而施用治疗剂来说，治疗剂是以药理学有效剂量给予。“药理学有效量”、“药理学有效剂量”、“治疗有效量”或“有效量”是指足以产生所期望的生理效应的量或能够实现所期望的结果、特别是用于治疗病症或疾病的量。如本文所使用，有效量将包括足以例如延迟病症或疾病的症状的发展、改变病症或疾病的症状的过程(例如，减缓疾病的症状的进展)、减少或消除病症或疾病的一种或多种症状或表现形式，以及逆转病症或疾病的症状的量。治疗益处还包括中断或减缓潜在疾病或病症的进展，无关于是否实现了改善。

[0936] 有效量、毒性和治疗功效可以通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中测定，例如测定LD50(约50％群体的致死剂量)和ED50(在约50％群体中具有治疗有效性的剂量)。剂量可以取决于所用剂型和所用施用途径而变化。毒性与治疗效应之间的剂量比率是治疗指数并且可以表示为比率LD50/ED50。在一些实施方案中，展现较大治疗指数的组合物和方法是优选的。治疗有效剂量最初可以由体外分析(包括例如细胞培养物分析)加以估算。此外，剂量可以在动物模型中配制以实现包括如在细胞培养物中或在适当动物模型中测定的IC50的循环血浆浓度范围。所描述的组合物在血浆中的含量可以例如通过高效液相色谱法加以测量。任何特定剂量的效应都可以通过合适的生物分析来监测。剂量可以由医师确定并且根据需要调节以适应观察到的治疗效应。

[0937] 在某些实施方案中，效应将引起至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约50％、至少约70％或至少约90％的可定量变化。在一些实施方案中，效应将引起约10％、约20％、约30％、约50％、约70％或甚至约90％或更大的可定量变化。治疗益处还包括中断或减缓潜在疾病或病症的进展，无关于是否实现了改善。

[0938] 如本文所使用，“治疗方法”同样适用于组合物用于治疗本文所描述的疾病或病症的用途和/或组合物用于制造用以治疗本文所描述的疾病或病症的药物的一种和/或多种用途。

[0939] 实施例

[0940] 术语“AcTaferon”在本文中偶尔用于指基于干扰素的嵌合体。

[0941] 在以下实施例中，除非指出，否则IFN的突变是相对于人IFN-α2-SEQ ID NO:86。

[0942] Q124R突变体代表着可以在鼠模型中体内测定的减毒人IFNα2突变体。具体来说，

Q124R是适合用于小鼠的人IFN突变(即,这是一种在小鼠中发挥功能的人突变IFN)。参见Nat.Comm.2014;5:3016.doi:10.1038/ncomms4016,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0943] R33A/E120R突变体代表着无功能的人IFNα2突变体(并且用作对照)。

[0944] 这些实施例中使用的抗人PD-L1 VHH是SEQ ID NO:256。

[0945] 在这些实施例中使用抗Bcl110 VHH作为对照(靶向无关的抗原,即"非靶向的")。

[0946] 实施例1.小鼠Clec9A特异性VHH的构建和评估

[0947] 抗原特异性VHH的分离

[0948] 在表达小鼠Clec9A的经稳定转染的CHO-K1细胞上对VHH文库进行连续3轮淘选(在溶液中)。在每一轮淘选之后通过比较从淘选后的经转染的细胞洗脱的噬菌粒数目(输出)与用于淘选的噬菌粒数目(输入)来评价抗原特异性噬菌体的富集。第2轮和第3轮中的噬菌体输出与第1轮的输出相比分别增加了约50和30倍。输入噬菌体一直是约10^{11}个,并且第一轮的输出是约10^{9}个噬菌体粒子,表明第一轮中已经存在靶标特异性噬菌体的富集。随机选择总计285个菌落(第1轮和第2轮分别95个和190个),并且通过细胞ELISA分析其粗周质提取物(包括可溶性VHH)与经转染的CHO-K1的特异性结合,与亲本CHO-K1细胞相比较。这些菌落中没有一个在细胞ELISA中被评为阳性,表明ELISA在这种情况下不够敏感或抗原在ELISA中受到细胞固定影响。我们因此转向FACS以鉴定抗原特异性VHH。在这里,我们对来自第1轮淘选和第2轮淘选的190个随机选择的菌落(每一轮95个)进行测序,然后基于CDR3序列对VHH进行分组。这些实验鉴定了属于7个不同的组的28种不同的VHH。以下表1提供了代表28种不同的抗小鼠Clec9A VHH基因的28个克隆的描述。生成了带有含抗小鼠Clec9A VHH序列的重组噬菌粒pHEN4的大肠杆菌TG1,并且存储在-80℃下。载体pHEN4编码氨苄西林抗性。

[0949] 表1.

[0950]

大肠杆菌菌株+载体	VHH (Nb)	NSF 引用号(甘油储备液)
TG1, pHEN4	R1MCL 3	1727
TG1, pHEN4	R1MCL 7	1728
TG1, pHEN4	R1MCL 9	1729
TG1, pHEN4	R1MCL 12	1730
TG1, pHEN4	R1MCL 13	1731

[0951]

TG1，pHEN4	R1MCL 33	1732
TG1，pHEN4	R1MCL 41	1733
TG1，pHEN4	R1MCL 71	1734
TG1，pHEN4	R1MCL 85	1735
TG1，pHEN4	R1MCL 95	1736
TG1，pHEN4	R2MCL 5	1737
TG1，pHEN4	R2MCL 15	1738
TG1，pHEN4	R2MCL 17	1739
TG1，pHEN4	R2MCL 18	1740
TG1，pHEN4	R2MCL 20	1741
TG1，pHEN4	R2MCL 28	1742
TG1，pHEN4	R2MCL 36	1743
TG1，pHEN4	R2MCL 41	1744
TG1，pHEN4	R2MCL 43	1745
TG1，pHEN4	R2MCL 47	1746
TG1，pHEN4	R2MCL 49	1747
TG1，pHEN4	R2MCL 57	1748
TG1，pHEN4	R2MCL 65	1749
TG1，pHEN4	R2MCL 66	1750
TG1，pHEN4	R2MCL 74	1751
TG1，pHEN4	R2MCL 85	1752
TG1，pHEN4	R2MCL 86	1753
TG1，pHEN4	R2MCL 93	1754

[0952] 使用包括VHH的粗周质提取物，使用经小鼠Clec9A转染的CHO-K1细胞，通过FACS分析每一组的代表对小鼠Clec9A的特异性。亲本未转染的CHO-K1细胞充当阴性对照细胞。测试对小鼠Clec9A的特异性的代表性VHH如下：R1MCL3、R1MCL7、R1MCL9、R1MCL12、R1MCL13、R1MCL33、R1MCL71、R1MCL95、R2MCL15、R2MCL18、R2MCL20、R2MCL28、R2MCL36、R2MCL41、R2MCL43、R2MCL47、R2MCL57、R2MCL74、R2MCL86、R2MCL93。测试的所有代表都对经小鼠Clec9A转染的CHO-K1细胞呈阳性，表明所有28个VHH都特异性地结合小鼠Clec9A。接下来，使用经小鼠Clec9A或人Clec9A转染的CHO-K1细胞通过FACS分析每一组的代表对小鼠和人Clec9A的特异性。这里也是亲本未转染的CHO-K1细胞充当阴性对照细胞。测试跨物种反应性的代表性VHH如下：R1MCL3、R1MCL7、R1MCL9、R1MCL12、R1MCL33、R2MCL18、R2MCL43。这些VHH中没有一个对人Clec9A表现出任何特异性结合，表明这些VHH识别小鼠Clec9A特有的表位。

[0953] VHH的表达和纯化

[0954] 将VHH基因从pHEN4再克隆至pHEN6c载体。具体来说，使用带有VHH基因的重组pHEN4作为模板以及引物A6E和38，通过PCR对VHH基因进行扩增。引物A6E和38分别是构架1和构架4引物。引物序列如下：

[0955] • 引物A6E(5’GAT GTG CAG CTG CAG GAG TCT GGR*GGA GG 3’)(SEQ ID NO:291)。

[0956] • 引物38(5’GGACTA GTG CGG CCG CTG GAG ACG GTG ACC TGG GT 3’)(SEQ ID

NO:292)。

[0957] •通用反向引物(5'TCA CAC AGG AAA CAG CTA TGA C 3')(SEQ ID NO:293)。

[0958] •通用正向引物(5'CGC CAG GGT TTT CCC AGT CAC GAC 3')(SEQ ID NO:294)。

[0959] *R代表A或G。

[0960] 扩增方案包括约30个PCR循环,每一个循环包括在94℃下30秒、在55℃下30秒和在72℃下45秒,随后在PCR结束时,在72℃下延伸10分钟。扩增约400bp的片段。使用本文描述的方案产生的所有所得VHH都从以下序列开始:QVQLQESGGG(SEQ ID NO:295)。

[0961] 对PCR产物进行纯化(例如,利用得自Qiagen的Qiaquick PCR纯化试剂盒),并且用PstI消化过夜。用BstEII(或用得自Fermentas的Eco91I)将经过纯化的PCR产物消化过夜。用于进行消化的温度可以变化。举例来说,在50℃或60℃下用BstEII进行消化,这取决于酶的供应商。

[0962] 为了连接,对PCR产物进行纯化。用PstI将pHEN6c载体消化3小时,如以上所描述进行纯化,然后用BstEII消化2至3小时。可选地,使用得自Fermentas的Eco91I进行消化。使经过消化的载体在1%琼脂糖凝胶上跑胶,从凝胶中切下载体带并且加以纯化(例如,利用得自Qiagen的Qiaquick凝胶提取试剂盒)。随后将PCR片段连接至载体。

[0963] 利用连接反应对电感受态WK6细胞进行转化,并且使用LB/琼脂/氨苄西林(100μg/ml)/葡萄糖(1%)平板来选择转化体。使用通用反向引物和通用正向引物,通过PCR对阳性克隆进行筛检。如果存在插入物,那么扩增约550bp的片段。为了验证克隆的同一性,使用通用反向引物对每一种VHH的至少2个克隆进行测序。通过ELISA或任何其它适当的测定法再测试抗原结合能力。

[0964] 按照以上方案,生成了pHEN6c载体中克隆的VHH基因,所述VHH基因含有处于N末端的PelB信号序列和处于C末端的His_6尾。PelB前导序列将VHH引导至大肠杆菌的周质间隙,而His标签用于对VHH进行纯化和检测(例如,用于ELISA、蛋白质印迹法等)。

[0965] 进行VHH的表达和纯化。具体来说,在第1天,给新转化的WK6菌落接种10-20ml的LB+氨苄西林(100μg/ml)+葡萄糖(1%)。在37℃下,在以200-250rpm振荡的情况下将该预培养物孵育过夜。第2天,使用TB培养基来表达VHH。每升TB培养基包括:2.3g KH_2PO_4、16.4g $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$、12g胰蛋白胨(Duchefa Biochemie)、24g酵母(Duchefa Biochemie)和4ml 100%甘油(Duchefa Biochemie)。

[0966] 将1升带挡板摇瓶装入330ml TB并且进行高压蒸汽处理。未对KH_2PO_4和$K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$进行高压蒸汽处理。作为代替,制备了KH_2PO_4和$K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$,进行过滤灭菌,然后添加至已经高压蒸汽处理的剩余培养基中。将约1ml预培养物添加至补充有100μg/ml氨苄西林、2mM $MgCl_2$和0.1%葡萄糖的330ml TB中,随后在37℃下在振荡(200-250rpm)下生长,直到OD_{600}达到0.6-0.9。添加IPTG(最终浓度为1mM)以诱导VHH表达。将培养物在28℃下在振荡下孵育过夜(约16-18小时)。过夜诱导后的OD_{600}通常在25与30之间。制备每个克隆至少1升培养物(3瓶),平均产量在1与15mg/l之间。

[0967] 在第3天从大肠杆菌周质中提取VHH。使用的溶液包括:TES:0.2M Tris pH 8.0、0.5mM EDTA、0.5M蔗糖,和TES/4:在水中稀释4倍的TES。

[0968] 将过夜诱导的培养物以8000rpm离心8分钟。通过上下吸移将来自1升培养物的细胞团块重新悬浮在12ml TES中,并在冰上振荡1小时。每使用12ml TES,添加约18ml TES/4,

并且在冰上在振荡下再孵育一小时，然后在4℃下以8000rpm离心30分钟。将含有从周质间隙中提取的蛋白质的上清液转移到新鲜法尔康(falcon)管中。

[0969] 随后通过IMAC对VHH进行纯化，利用以下溶液:HIS-select(SIGMA)、PBS和50mM乙酸钠pH 4.6。

[0970] 用PBS使His-select平衡。具体来说，每一种来源于1升培养物的周质提取物，将1ml树脂(约2ml His-select溶液)添加至50ml法尔康管中。还添加PBS，达到50ml的最终体积并且混合。以2000rpm离心2分钟，并且弃去上清液。如上所述，用PBS将树脂洗涤两次。将周质提取物添加到树脂中，在室温下在温和振荡下孵育30分钟至1小时。将样品装载在底部有过滤器的PD-10柱(GE healthcare，目录号17-0435-01)上，并且用50至100ml PBS(每1毫升树脂使用50-100ml PBS)洗涤。进行3次洗脱，每一次每1ml树脂使用1ml PBS/0.5M咪唑(为了有效洗脱，重新悬浮珠粒，并且在4℃下放置过夜，其中柱底部闭合)。在4℃下进行针对PBS透析过夜(截止值3500道尔顿)以除去咪唑。为了有效透析，将透析缓冲液(PBS)更换2-3次。可选地，作为用咪唑洗脱的代替，可以用10ml 50mM乙酸钠pH 4.6洗脱结合的VHH。如果使用50mM乙酸钠pH 4.6来洗脱VHH，那么立即用1M Tris pH 8.0中和洗脱的VHH，并且不需要透析。

[0971] 通过对洗脱的样品进行OD_{280}测量来估计蛋白质的量。通过Expasy蛋白质组服务器上的一级结构分析下的protParam工具来确定每一个克隆的消光系数。可以通过不同的方法来实现对VHH的进一步纯化。举例来说，可以通过在4℃下以2000rpm进行离心来浓缩样品(Vivaspin 5000MW截止值，Vivascience)，直到获得装载在Superdex 75 16/60上的合适体积(最大4ml)。将浓缩的样品装载在用PBS平衡过的Superdex 75 16/60柱上。汇集诸峰级分，并且进行OD_{280}测量以供定量用。总体上，当以1ml/min运行时，在85-95分钟后洗脱VHH。将浓缩的VHH样品的等分试样以约1mg/ml的浓度存储在-20℃下。

[0972] VHH的功能分析

[0973] 测试VHH与Clec9A的结合。图1示出了多种VHH与稳定表达Clec9A的CHO细胞的结合。在所有实验中，VHH被标记如下：

[0974]

mClec9A VHHs MBU-I-编号	单个细胞/单个细胞|几何平均值(FL1-H)	组
20140226 CHO mClec9A.对照物	3.74	
20140226 CHO mClec9A.10487	6.44	1
20140226 CHO mClec9A.10488	5.97	3
20140226 CHO mClec9A.10489	7.36	2
20140226 CHO mClec9A.10490	6.01	7
20140226 CHO mClec9A.10491	5.8	3
20140226 CHO mClec9A.10492	6.09	4
20140226 CHO mClec9A.10493	5.45	1
20140226 CHO mClec9A.10494	6.26	4
20140226 CHO mClec9A.10495	8.49	6
20140226 CHO mClec9A.10496	6.04	4
20140226 CHO mClec9A.10497	12.7	1
20140226 CHO mClec9A.10498	6.07	1
20140226 CHO mClec9A.10499	7.74	1
20140226 CHO mClec9A.10501	7.31	6
20140226 CHO mClec9A.10502	6.03	3

[0975]

20140226 CHO mClec9A.10503	7.14	6
20140226 CHO mClec9A.10504	8.36	1
20140226 CHO mClec9A.10505	6.46	5
20140226 CHO mClec9A.10507	5.32	1
20140226 CHO mClec9A.10508	8.99	2
20140226 CHO mClec9A.10509	6.08	1
20140226 CHO mClec9A.10510	5.9	3
20140226 CHO mClec9A.10511	10.5	1
20140226 CHO mClec9A.10512	5.61	3
20140226 CHO mClec9A.10513	6.01	3
20140226 CHO mClec9A.10514	7.59	6

[0976] 进行实验来表征VHH在治疗肿瘤方面的活性。在图2的实验中，将雌性C57BL/6J小鼠皮下注射含6×10^5个B16B16-mCD20细胞的50μl PBS。七天后，开始病灶周围(＝在肿瘤边缘经皮下)处理；以8×10^6IU的剂量注射WT mIFN，同时注射5500IU嵌合蛋白质。在肿瘤细胞接种后第8、9、10、11、12、14、16和17天给予处理。将对照小鼠注射100μl PBS。使用数字卡尺监测肿瘤生长。标绘的是肿瘤大小的平均值±SEM(n＝5)(图2分图A)和体重变化(图2分图B)。在最后一次处理后一天(第18天)，使用Hemavet 950FS分析仪(Drew Scientific)从尾静脉收集EDTA-血液以分析血液参数(图2分图C)。

[0977] 如图2分图A所示，施用针对Clec9A的VHH有效地减小了肿瘤的大小。图2分图B和C分别显示了用VHH进行治疗没有导致体重减轻或血液毒性。重要的是，分图B和C示出了嵌合体的安全性参数(体重、血细胞计数参数)相对于野生型干扰素有所改善。

[0978] 实施例2.人Clec9A特异性VHH的构建和评估

[0979] 抗原特异性VHH的分离

[0980] 对表达人Clec9A的经稳定转染的CHO-K1细胞进行连续2轮VHH文库淘选(在溶液中)。每轮淘选后,通过比较从淘选后的经转染的细胞洗脱的噬菌粒数量(输出)与用于淘选的噬菌粒数量(输入)来评价抗原特异性噬菌体的富集情况。第2轮中的噬菌体输出相较于第1轮的输出增加了约10^2倍。输入噬菌体是约10^{11}个,并且第一轮的输出是约2×10^8个噬菌体粒子。从各轮中随机选择95个菌落,并且通过细胞ELISA分析其粗周质提取物(包括可溶性VHH)与经转染的CHO-K1的特异性结合,与亲本CHO-K1细胞相比较。这些菌落中没有一个在细胞ELISA中被评为阳性,表明ELISA在这种情况下不够敏感或抗原在ELISA中受到细胞固定影响。因此使用FACS分析来鉴定抗原特异性VHH。在这里,对来自第1轮淘选和第2轮淘选的190个随机选择的菌落(每一轮95个)进行测序,然后基于CDR3序列对VHH进行分组。这些实验鉴定了属于11个不同的组的27种不同的VHH(图5)。27种抗人Clec9A VHH的核苷酸和氨基酸序列分别示于图3和图4中。下表2提供了代表27种不同的抗人Clec9A VHH基因的27个克隆的描述。生成了带有含抗人Clec9A VHH序列的重组噬菌粒pHEN4的大肠杆菌TG1,并且存储在-80℃下。载体pHEN4编码氨苄西林抗性。

[0981] 表2.

[0982]

大肠杆菌菌株+载体	VHH (Nb)	NSF 参考编号(甘油储备液)
TG1，pHEN4	R1CHCL 16	1755
TG1，pHEN4	R1CHCL 21	1756
TG1，pHEN4	R1CHCL 23	1757
TG1，pHEN4	R1CHCL 27	1758
TG1，pHEN4	R1CHCL 34	1759
TG1，pHEN4	R1CHCL 50	1760
TG1，pHEN4	R1CHCL 56	1761
TG1，pHEN4	R1CHCL 82	1762
TG1，pHEN4	R2CHCL 3	1763
TG1，pHEN4	R2CHCL 8	1764
TG1，pHEN4	R2CHCL 10	1765
TG1，pHEN4	R2CHCL 13	1766
TG1，pHEN4	R2CHCL 14	1767
TG1，pHEN4	R2CHCL 18	1768
TG1，pHEN4	R2CHCL 22	1769
TG1，pHEN4	R2CHCL 24	1770
TG1，pHEN4	R2CHCL 25	1771
TG1，pHEN4	R2CHCL 27	1772

[0983]

TG1，pHEN4	R2CHCL 32	1773
TG1，pHEN4	R2CHCL 38	1774
TG1，pHEN4	R2CHCL 41	1775
TG1，pHEN4	R2CHCL 42	1776
TG1，pHEN4	R2CHCL 49	1777
TG1，pHEN4	R2CHCL 53	1778
TG1，pHEN4	R2CHCL 69	1779
TG1，pHEN4	R2CHCL 87	1780
TG1，pHEN4	R2CHCL 94	1781

[0984] 使用包括VHH的粗周质提取物，使用经小鼠Clec9A或人Clec9A转染的CHO-K1细胞，通过FACS分析每一组的代表对人和小鼠Clec9A的特异性。亲本未转染的CHO-K1细胞充当阴性对照细胞。测试的代表性VHH如下：R1CHCL16、R1CHCL27、R1CHCL34、R1CHCL50、R2CHCL3、R2CHCL10、R2CHCL13、R2CHCL24、R2CHCL25、R2CHCL27、R2CHCL32、R2CHCL38、R2CHCL49、R2CHCL69和R2CHCL87。测试的所有代表都对经人Clec9A转染的CHO-K1细胞呈阳性，表明所有27个VHH都特异性地结合人Clec9A。此外，来自第5组的VHH R2CHCL10在FACS中还与小鼠Clec9A发生强反应。同样来自第5组的VHH R1CHCL34与小鼠Clec9A反应但程度很弱。FACS中未测试来自第5组的VHH R1CHCL82。另外，来自第7组的VHH R2CHCL32在FACS中与小鼠Clec9A发生弱反应。FACS中未测试第7组的其它2个成员(VHH R1CHCL56和R2CHCL69)。

[0985] VHH的表达和纯化

[0986] 将VHH基因从pHEN4重新克隆到pHEN6c载体中。具体来说，使用带有VHH基因的重组pHEN4作为模板以及引物A6E和38，通过PCR来扩增VHH基因。引物A6E和38分别是构架1和构架4引物。引物序列如下：

[0987] • 引物A6E(5'GAT GTG CAG CTG CAG GAG TCT GGR*GGA GG 3')(SEQ ID NO:291)。

[0988] • 引物38(5'GGA CTA GTG CGG CCG CTG GAG ACG GTG ACC TGG GT 3')(SEQ ID NO:292)。

[0989] • 通用反向引物(5'TCA CAC AGG AAA CAG CTA TGA C 3')(SEQ ID NO:293)。

[0990] • 通用正向引物(5'CGC CAG GGT TTT CCC AGT CAC GAC 3')(SEQ ID NO:294)。

[0991] *R代表A或G。

[0992] 所述扩增方案包括约30个PCR循环，每一个循环包括在94℃下30秒、在55℃下30秒和在72℃下45秒，随后在PCR结束时，在72℃下进行10分钟延伸。扩增出约400bp的片段。

[0993] 对PCR产物进行纯化(例如，通过得自Qiagen的Qiaquick PCR纯化试剂盒)，并且用PstI消化过夜。将纯化的PCR产物用BstEII(或用得自Fermentas的Eco91I)消化过夜。用于进行消化的温度可以变化。举例来说，在50℃或60℃下用BstEII进行消化，这取决于所述酶的供应商。

[0994] 为了连接，对PCR产物进行纯化。用PstI将pHEN6c载体消化3小时，如以上所描述进行纯化，然后用BstEII消化2至3小时。可选地，使用得自Fermentas的Eco91I进行消化。使经过消化的载体在1％琼脂糖凝胶上跑胶，从所述凝胶中切出载体带并且加以纯化(例如，利用得自Qiagen的Qiaquick凝胶提取试剂盒)。随后将PCR片段连接至所述载体。

[0995] 利用连接反应对电感受态WK6细胞进行转化，并且使用LB/琼脂/氨苄西林(100μg/ml)/葡萄糖(1％)平板来选择转化体。使用通用反向引物和通用正向引物，通过PCR对阳性克隆进行筛检。如果存在插入物，那么扩增出约550bp的片段。为了验证所述克隆的同一性，使用通用反向引物对每一种VHH的至少2个克隆进行测序。通过ELISA或任何其它适当的测定法再测试抗原结合能力。

[0996] 按照以上方案，生成了pHEN6c载体中克隆的VHH基因，所述VHH基因含有处于N末端的PelB信号序列和处于C末端的His_6尾。PelB前导序列将VHH引导至大肠杆菌的周质间隙，而His标签用于对VHH进行纯化和检测(例如，用于ELISA、蛋白质印迹法等)。

[0997] 对VHH进行表达和纯化。具体来说，在第1天，给新转化的WK6菌落接种10-20ml的LB+氨苄西林(100μg/ml)+葡萄糖(1％)。在37℃下，在以200-250rpm振荡的情况下将该预培养物孵育过夜。第2天，使用TB培养基来表达所述VHH。每升所述TB培养基包括：2.3g KH_2PO_4、16.4g $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$、12g胰蛋白胨(Duchefa Biochemie)、24g酵母(Duchefa Biochemie)和4ml 100％甘油(Duchefa Biochemie)。

[0998] 将1升长颈振荡烧瓶填充330ml TB并且进行高压蒸汽处理。未对KH_2PO_4和$K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$进行高压蒸汽处理。作为代替，制备了KH_2PO_4和$K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$，进行过滤灭菌，然后加入到已经高压蒸汽处理的剩余培养基中。将约1ml预培养物加入至补充有100μg/ml氨苄西林、2mM $MgCl_2$和0.1％葡萄糖的330ml TB中，随后在37℃下在振荡(200-250rpm)下生长，直到OD_{600}达到0.6-0.9。加入IPTG(最终浓度为1mM)以诱导VHH表达。将培养物在28℃下在振荡下孵育过夜(约16-18小时)。过夜诱导后的OD_{600}通常在25与30之间。每个克隆制备至少1升培养物(3瓶)，平均产量在1与15mg/l之间。

[0999] 在第3天从大肠杆菌周质中提取VHH。所使用的溶液包括：TES：0.2M Tris pH 8.0、0.5mM EDTA、0.5M蔗糖和TES/4：在水中稀释4倍的TES。

[1000] 将过夜诱导的培养物以8000rpm离心8分钟。通过上下吸移将来自1升培养物的细胞团块重新悬浮在12ml TES中，并且在冰上振荡1小时。每使用12ml TES，加入约18ml TES/4，并且在冰上在振荡下再培养一小时，然后在4℃下以8000rpm离心30分钟。将含有从周质间隙中提取的蛋白质的上清液转移到新鲜法尔康管中。

[1001] 随后通过IMAC对VHH进行纯化，利用以下溶液：HIS-select(SIGMA)、PBS和50mM乙酸钠pH 4.6。

[1002] 用PBS使His-select平衡。具体来说，每种来源于1升培养物的周质提取物，将1ml树脂(约2ml His-select溶液)加入至50ml法尔康管中。还加入PBS，达到50ml的最终体积并且混合。以2000rpm离心2分钟，并且弃去上清液。如上所述，用PBS将树脂洗涤两次。将周质提取物加入到树脂中，在室温下在温和振荡下孵育30分钟至1小时。将样品装载在底部有过滤器的PD-10柱(GE healthcare，目录号17-0435-01)上，并且用50至100ml PBS(每1毫升树脂使用50-100ml PBS)加以洗涤。洗脱3次，每一次每1ml树脂使用1ml PBS/0.5M咪唑(为了有效洗脱，重新悬浮珠粒，并且在4℃下放置过夜，柱底部闭合)。在4℃下进行针对PBS透析过夜(截止值3500道尔顿)以除去咪唑。为了有效透析，将透析缓冲液(PBS)更换2-3次。可选地，作为用咪唑洗脱的代替，可以用10ml 50mM乙酸钠pH 4.6洗脱结合的VHH。如果使用50mM乙酸钠pH 4.6来洗脱VHH，那么立即用1M Tris pH 8.0中和洗脱的VHH，并且不需要透析。

[1003] 通过对洗脱的样品进行OD_{280}测量来估计蛋白质的量。通过Expasy蛋白质组服务器

上的一级结构分析下的protParam工具来确定每一个克隆的消光系数。可以通过不同的方法来实现对VHH的进一步纯化。举例来说，可以通过在4℃下以2000rpm进行离心来浓缩样品(Vivaspin 5000MW截止值，Vivascience)，直到获得适用于装载在Superdex 75 16/60上的体积(最大4ml)。将浓缩的样品装载在用PBS平衡过的Superdex 75 16/60柱上。汇集诸峰级分，并且进行OD_{280}测量以供定量用。总体上，当以1ml/min运行时，在85-95分钟后洗脱VHH。将浓缩的VHH样品的等分试样以约1mg/ml的浓度存储在-20℃下。

[1004] 给图3和图4的序列指定如下表中所示的序列标识符。此外，在纯化后通过与经Clec9A转染的HEK-293T细胞结合来测定抗人Clec9A VHH的结合特征，示于下表中。简单来说，使用标准磷酸钙程序以人Clec9A表达质粒转染Hek293T细胞。转染后两天，使细胞再悬浮于FACS缓冲液(补充有2％FBS和0.5mM EDTA的PBS)中，并且在4℃下与连续稀释VHH(1000ng/ml;1:3)一起孵育两小时。用FACS缓冲液洗去未结合的VHH。再在4℃下用FITC偶联的抗His Ab将样品染色45分钟，并且用FACSCalibur(BD Biosciences)和CellQuest Pro 4.0.2版软件(BD Biosciences)加以分析。

[1005]

克隆	序列标识符	结合
R1CHCL23	SEQ ID NO:78	ND
R2CHCL18	SEQ ID NO:77	ND
R2CHCL22	SEQ ID NO:75	++
R2CHCL49	SEQ ID NO:73	ND
R2CHCL53	SEQ ID NO:74	ND
R2CHCL25	SEQ ID NO:76	+
R1CHCL27	SEQ ID NO:79	—
R1CHCL82	SEQ ID NO:68	++
R2CHCL10	SEQ ID NO:66	+++
R1CHCL34	SEQ ID NO:67	+
R2CHCL3	SEQ ID NO:69	+
R1CHCL50	SEQ ID NO:60	+++
R2CHCL8	SEQ ID NO:59	+++
R1CHCL21	SEQ ID NO:61	—
R2CHCL87	SEQ ID NO:62	+++
R2CHCL24	SEQ ID NO:63	+++
R2CHCL38	SEQ ID NO:64	—
R1CHCL16	SEQ ID NO:65	++
R1CHCL56	SEQ ID NO:71	ND
R2CHCL69	SEQ ID NO:70	—
R2CHCL32	SEQ ID NO:72	—
R2CHCL14	SEQ ID NO:81	ND
R2CHCL42	SEQ ID NO:82	ND
R2CHCL13	SEQ ID NO:80	ND
R2CHCL41	SEQ ID NO:83	—

R2CHCL94	SEQ ID NO:84	++
R2CHCL27	SEQ ID NO:85	ND

[1006] 实施例3.使用Clec9A嵌合体和肿瘤坏死因子的组合疗法

[1007] 检验使用小鼠Clec9A特异性VHH和肿瘤坏死因子(TNF)的组合疗法的抗肿瘤效果。给小鼠皮下接种B16(小鼠黑素瘤细胞系)以诱导肿瘤。随后用与修饰的人干扰素α2(Q124R突变体)融合的小鼠Clec9A特异性嵌合Clec9A VHH(“AcTa Clec9A”)在有或没有TNF的情况下给予小鼠病变周围(在肿瘤边缘经皮下)处理。用PBS或单独嵌合Clec9A VHH或单独TNF处理对照小鼠。使用数字卡尺监测肿瘤生长。还从尾静脉收集EDTA血液以供使用Hemavet 950FS分析仪(Drew Scientific)分析血液学参数。

[1008] 如图6分图A中所示,使用嵌合Clec9A VHH和TNF的组合疗法与利用单独任一种剂的处理相比引发了有效的抗肿瘤效果,截至第38天没有肿瘤复发。图6分图B示出了组合处理与利用单独野生型IFN或野生型IFN与TNF的治疗相比被良好耐受并且没有诱导血液毒性。总而言之,这些数据表明了使用嵌合Clec9A VHH和TNF的组合疗法的协同效应。

[1009] Q124R突变体代表着可以在鼠模型中体内测定的减毒人IFNα2突变体。具体来说,Q124R是适合用于小鼠的人IFN突变(即,它是一种在小鼠中发挥功能的人突变IFN)。参见Nat.Comm.2014;5:3016.doi:10.1038/ncomms4016,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1010] 实施例4.使用Clec9A嵌合体和抗PD-L1抗体的组合疗法

[1011] 图7示出了小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人IFNα2(Q124R突变体)和抗PD-L1抗体融合的嵌合体(“Clec9A-AcTaferon+抗PD-L1”)相较于PBS(阴性对照)、小鼠Clec9A特异性VHH与单独的修饰的人IFN(Q124R突变体)融合的嵌合体(“Clec9A-AcTaferon”)和单独的抗PD-L1抗体(“抗PD-L1”)的组合效应。

[1012] 如图7的体内实验所显示,Clec9A与修饰的人IFN融合的嵌合体和抗PD-L1抗体的组合就肿瘤进展而言提供了协同作用。具体来说,所述组合治疗不仅提供了停滞而且提供了肿瘤萎缩。这相较于例如单独抗PD-L1抗体而言特别值得注意,因为这样治疗的小鼠在实验结束时显示生长的肿瘤。

[1013] Q124R突变体代表着可以在鼠模型中体内测定的减毒人IFNα2突变体。具体来说,Q124R是适合用于小鼠的人IFN突变(即,它是一种在小鼠中发挥功能的人突变IFN)。参见Nat.Comm.2014;5:3016.doi:10.1038/ncomms4016,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1014] 实施例5.使用Clec9A嵌合体和化疗的组合疗法

[1015] 图8示出了小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人IFN(Q124R)融合并且与抗PD-L1 VHH和多柔比星融合的嵌合体(“Clec9A-Q124R-PD-L1+doxo”)相较于小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人IFN(“Q124R”)融合并且与抗PD-L1 VHH融合的嵌合体(“Clec9A-Q124R-PD-L1”)、多柔比星(“doxo”)和PBS(阴性对照)的组合效应。

[1016] 如图8的体内实验所显示,小鼠Clec9A特异性VHH与修饰的人干扰素(Q124R)融合并且与抗PD-L1 VHH融合的嵌合体和多柔比星的组合就肿瘤进展而言提供了协同作用。重要的是,组合疗法组中的6只小鼠中有5只表现出完全肿瘤消退。

[1017] Q124R突变体代表着可以在鼠模型中体内测定的减毒人IFNα2突变体。具体来说,

Q124R是适合用于小鼠的人IFN突变(即,它是一种在小鼠中发挥功能的人突变IFN)。参见Nat.Comm.2014;5:3016.doi:10.1038/ncomms4016,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1018] 实施例6.通过小鼠Clec9A嵌合体刺激T细胞增殖

[1019] 嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法往往因对CAR T细胞施加免疫抑制作用的极端不友好的实体肿瘤微环境而大打折扣。举例来说,各种免疫抑制细胞因子、调控调节因子和共抑制受体存在于可能诱导CAR T细胞无应答的肿瘤微环境中。增强CAR T细胞疗法的功效的一种机制需要诱导T细胞在肿瘤微环境内分裂并增殖。

[1020] 进行实验以评估与修饰的人IFN(Q124R)融合的小鼠Clec9A特异性VHH是否可以诱导CAR T细胞体内增殖。具体来说,将识别肿瘤细胞上存在的黑素细胞分化抗原gp100的经羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE)标记的T细胞受体转基因CD8+ T细胞(pmel-1)过继转移至携带B16黑素瘤肿瘤的小鼠。随后用PBS(对照)或与修饰的人IFN(Q124R)融合的小鼠Clec9A特异性VHH对小鼠进行处理。通过使用FACS分析评估肿瘤引流淋巴结中存在的经CFSE标记的T细胞的程度来评价T细胞增殖。

[1021] 如图9中所示,用VHH对小鼠进行处理与用PBS进行处理相比显著诱导T细胞分裂和增殖。不希望受理论束缚,相信T细胞分裂和增殖是经由树突状细胞激活而介导。总而言之,这些结果表明使用与IFN融合的Clec9A特异性VHH协同增强了CAR T细胞疗法。

[1022] 实施例7.人Clec9A特异性VHH在实验自体免疫脑脊髓炎(EAE)模型中有效

[1023] 这个实施例示出了小鼠Clec9A特异性VHH在模拟人多发性硬化(MS)的EAE小鼠模型中的治疗效果。简单地说,经Clec9A-IFNQ124R融合物处理的5只小鼠中有4只一点也没有发展MS症状。单一处理的小鼠则生病,但很快恢复。经高剂量的抑制疾病发展的野生型IFN处理的5只动物中有三只死亡。经低剂量的野生型IFN处理的小鼠表现出体重减轻。这与Clec9A-IFNQ124R AcTaferon(即,融合蛋白质)处理的动物完全不同,后者实际上增加了体重。

[1024] 对于图10至图12:使用各种AcTaferon。在这种情形下,这些是指连接至包括针对BcII10、mCD20、CD8或Clec9A的VHH的各个靶向结构域的5000IU的减毒干扰素,即hIFN Q124R(“Q”)。为了比较,使用野生型干扰素(“WT mIFN”,5000IU或1,000,000IU,如所指出)。PBS缓冲液是假对照(即,阴性)。

[1025] 此研究的处理程序如下:

[1026] • d0=皮下注射MOG+CFA/mtb+腹膜内PT

[1027] • d2=腹膜内PT

[1028] • d7=开始每天腹膜内处理,并且

[1029] 临床评分如下:

[1030] 0-1 如果握住小鼠的颈部,那么尾巴会在水平方向上有不同程度的变化

[1031] 1.5 尾巴无力(完全垂直)但它仍有一点点张力

[1032] 2 尾巴完全无力

[1033] 2.5 +后爪闭合(脚趾不再张开)

[1034] 3 +蹒跚行走(但是仍然使用两个后爪)

[1035] 3.5 行走时不再使用一个后爪

[1036] 4 行走时不再使用两个后爪

[1037] 4.5 +呈仰卧放置时不再能翻身

[1038] 5 濒死

[1039] 6 死亡。

[1040] 在图10分图A中，第0天用髓鞘质特异性肽(小鼠少突胶质细胞糖蛋白氨基酸35-55MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK(SEQ ID NO:296)，1mg/ml)和完全弗氏佐剂(5mg/ml)的2×100μl乳液经皮下使雄性C57Bl/6J小鼠(8周龄)免疫，然后经腹膜内注射50ng百日咳毒素。在第2天，经腹膜内接种第二个百日咳毒素剂量。第7天开始，每天用5000IU与结合至BcII10(即，不相关的靶标，因此是非靶向的对照)、mCD8、mCD20或mClec9A的VHH连接的AcTaferon对小鼠进行处理(腹膜内)(n＝5;但对于mCD8靶向AcTaferon，其中n＝4)。作为阳性对照，以5,000IU或1,000,000IU注射非靶向的野生型mIFN(与BcII10 VHH连接)。对照小鼠接受PBS处理。每天对小鼠的进行性局部麻痹和麻痹进行评分。尾巴张力存在不同程度的降低时给予介于0和2之间的评分，尾巴完全麻痹时给予评分2;后肢虚弱并且开始截瘫时给予评分3;完全截瘫时给予评分4;四肢麻痹(在此阶段应当对小鼠施以安乐死)时给予评分5;并且如果小鼠死亡，那么给予评分6。值得注意的是，如果小鼠在评分小于1时突然死亡，那么其死亡可归于处理的毒性。在计算平均临床评分时不包括这些小鼠(这仅仅是经高剂量野生型IFN处理的小鼠的情况)。图10分图B示出了体重变化。还每天测量体重。计算包括死亡小鼠的体重在内的平均体重。

[1041] 图11示出了处理后第10天至第28天的平均(±S.E.M.)累积临床评分。从第13天开始可见麻痹的第一个征象(n＝5;对于mCD8靶向的AcTaferon，n＝4)。图12示出了对每天用各种AcTaferon进行处理的毒性副作用的评估。示出了实验过程中的死亡率(分图A)和第25天的白细胞计数。具体来说，在最后一次处理之后3小时从小鼠尾静脉收集EDTA处理过的血液，并且使用HEMAVET950FS血液学分析仪(Drew Scientific)对淋巴细胞(分图B)、单核细胞(分图C)、嗜中性粒细胞(分图D)、血小板(分图E)和红细胞(分图F)进行计数。标绘的是平均值±S.E.M.(n＝5;对于mCD8靶向的AcTaferon，n＝4;对于野生型mIFN 1.000.000IU，n＝2)。

[1042] 实施例8.抗人Clec9A VHH嵌合体诱导的树突状细胞信号传导

[1043] 进行树突状细胞pSTAT信号传导测定。研究的嵌合体是抗人Clec9A VHH//人IFN R149A和抗人Clec9A VHH/人IFN R33A/E120R。研究了诸剂的两个剂量:100ng/ml和500ng/ml。

[1044] 这个实施例中使用的抗人Clec9A VHH是R2CHCL24(SEQ ID NO:63)。

[1045] 简单来说，从获自健康供体的血液中分离出人PBMC。使用肝素涂覆的管子(12个管子)从每一个供体收集大约120ml血液。将血液保存在室温下并且立即加以处理。简单来说，用DPBS对血液进行1:1稀释，并且将25ml轻缓地层铺至15ml淋巴细胞H上。在离心之后，收集单核细胞环，用DPBS(PBS杜氏磷酸盐缓冲生理盐水，Wisent，目录号311-425-LL)将细胞洗涤三次，并且计数。使用含有处于PBS中的谱系特异性单克隆抗体与磁性粒子悬浮液(STEMCELL Technologies，目录号19251)的组合的“DC富集试剂盒”，根据制造商的说明书从PBMC群体富集树突状细胞。

[1046] 在存在或不存在测试项和对照物(PBS)的情况下将树突状细胞(DC)刺激15分钟，

并且通过流式细胞术测定分离的DC细胞群体(Lin-(CD14/CD16/CD20/CD56/CD3)/HLA-DR+)中磷酸化STAT1(pSTAT1,具体来说是pY701-STAT1)的水平。刺激后,对细胞进行固定(BD Cytofix固定缓冲液,BD Bioscience,目录号554655),然后用Perm缓冲液II(BD PhosFlow Perm缓冲液,BD Bioscience,目录号558052)进行渗透。然后针对磷酸化STAT1和DC表面标记物(Lin-/HLA-DR+)对细胞进行染色(参见下表)。同时进行细胞内染色与表面染色。用DPBS进行细胞洗涤之后,进行流式细胞术和数据获取。

[1047] 表格示出了用于流式细胞术染色的抗体的清单

[1048]

标记物/产品名称	荧光体	克隆	目的	供应商-目录号
pSTAT1	AlexaFluor647	4a	磷酸化 STAT1	BD-562070
抗人 CD3	PE	UCHT1	T 细胞标记物 谱系去除	BD-561809
抗人 CD14	PE	M5E2	单核细胞标记物 谱系去除	BD-555398
抗人 CD16	PE	B73.1	NK、嗜中性粒细胞、 单核细胞标记物 谱系去除	BD-561313
抗人 CD19	PE	HIB19	B 细胞标记物 谱系去除	BD-555413
抗人 CD56	PE	B159	NK 细胞标记物 谱系去除	BD-555516
抗人 HLA-DR	FITC	TU36	MHC II 标记物 DC 辨别	BD-555560
抗人 CD11c	BV421	B-Ly6	DC 辨别	BD-562561
LIVE/DEAD 可固定 Aqua 死细胞染色	Aqua	N/Ap	活性染料	ThermoFisher-L34957
正常小鼠 IgG	N/Ap	N/Ap	Fc 受体阻断因子 阻断剂	ThermoFisher-10400C

。

[1049] 图13示出了表示为$pSTAT^{+}$树突状细胞百分比的倍数变化的数据。

[1050] 这项研究清楚地表明,包含可在细胞靶向后恢复活性的IFN信号传导剂(IFN R149A)的人CLEC9A抗原靶向构建体促进了人树突状细胞中的IFN信号传导(如通过pSTAT1诱导所测定)。相比之下,在并入了不能恢复活性的IFN信号传导剂(IFN R33A/E120R)的CLEC9A靶向构建体的情况下没有观察到IFN信号传导激活。因此,如针对靶向小鼠CLEC9A的可比IFN融合构建体所观察,使用针对人CLEC9A抗原的靶向部分使IFN靶向人树突状细胞触发了显著的IFN信号转导。

[1051] 实施例9.模拟人抗肿瘤作用

[1052] 这个实施例中使用的抗人Clec9A VHH是R2CHCL24(SEQ ID NO:63)。

[1053] 人脐带血的选择

[1054] 干细胞是与实验期间使用的肿瘤细胞的HLA-A2表达相匹配的HLA型。为此,只选择HLA-A2阳性脐带血继续进行CD34干细胞纯化。将细胞用HLA-A2-FITC(BD Pharmingen)或HLA-ABC-PE(BD Pharmingen)进行染色,后者作为阳性对照。在Attune Nxt声学聚焦血细胞

计数器(Life Technologies)上获得样品。

[1055] 来自人脐带血的$CD34^+$干细胞的纯化

[1056] 使用Fycoll(Lymphoprep,Stemcell technologies)梯度分离从人脐带血中分离出活的单核细胞,随后使用直接$CD34^+$祖细胞分离试剂盒(Miltenyi)进行$CD34^+$MACS分离。将使用人CD3-PE(BD Phamringen)/人CD34-APC(BD Pharmingen)的流式细胞术染色用于评估分离的干细胞的纯度。在Attune Nxt声学聚焦血细胞计数器(Life Technologies)上获得样品。注入的细胞的纯度达到了95-98%。

[1057] 人源化小鼠的生成

[1058] 用100cGy对新生NSG小鼠(1-2天龄)进行亚致死照射,然后经肝内递送10^5个$CD34^+$人干细胞。细胞转移后6周时,分析外周血中人CD45细胞(BD)与小鼠CD45细胞(BD)的存在以分析植入的影响。在LSR流式细胞仪(BD)上获得样品并且通过FACS Diva软件(BD)加以分析。

[1059] 在携带肿瘤的人源化小鼠模型中评价嵌合体的抗肿瘤潜能。用100cGy对新生NSG小鼠(1-2天龄)进行亚致死照射,然后经肝内递送10^5个$CD34^+$人干细胞(来自HLA-A2阳性脐带血)。干细胞转移后第13周时,将小鼠经皮下接种2.5×10^6个人RL滤泡性淋巴瘤细胞。肿瘤接种后第6天开始每天用30μl Flt3L蛋白对小鼠进行腹膜内处理。肿瘤接种后第10天(此时达到可触知肿瘤)开始每天病变周围嵌合体递送(30μg)。利用抗人Clec9a VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体的治疗使肿瘤生长稳定,这在与Flt3L注射组合时甚至更加明显,和PBS注射形成了鲜明对比。该图将肿瘤生长显示为平均值±SEM。

[1060] 因此,抗人Clec9a VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体对人源化小鼠(具有重建的人免疫系统的小鼠)中生长的人肿瘤(RL)表现出了明显的抗肿瘤作用。参见图14。

[1061] 等效方案

[1062] 尽管已经结合本发明的具体实施方案描述了本发明,但应当理解,总体来说,按照本发明的原理,能够进行进一步修改并且本申请意在涵盖本发明的任何变化方案、用途或改编,并且包括如在本发明所属领域内的已知或惯用实践范围内和如可以应用于上文所阐述的基本特征和如在所附权利要求书范围内的对本公开的背离。

[1063] 本领域技术人员仅仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文具体描述的具体实施方案的众多等效方案。此类等效方案意图涵盖在以下权利要求书的范围内。

[1064] 以引用的方式并入

[1065] 本文引用的所有专利和出版物都以引用的方式整体并入本文。

[1066] 本文讨论的出版物只提供其在本申请提交日期之前的公开内容。在本文中不应被解释为承认本发明由于在先发明而无权先于此类出版物。

[1067] 如本文所使用,所有标题都只用于组织,而非意在以任何方式限制本公开。任何个别部分的内容都可以同样适用于所有部分。

[1068] 参考文献

[1069] 以下参考文献以引用的方式整体并入本文。

[1070] Hart DN(1997)Dendritic cells:unique leukocyte populations which control the primary immune response.Blood 90:3245-3287

[1071] Banchereau J and Steinman RM(1998)Dendritic cells and the control of immunity.Nature 392:245-252

[1072] Bell D,Young JW and Banchereau J(1999)Dendritic cells.Advances in Immunology 72:255-324

[1073] Shortman K and Liu YJ(2002)Mouse and human dendritic cell subtypes.Nature Reviews Immunology 2:151-161

[1074] Poulin LF,Salio M,Griessinger E,Anjos-Afonso F,Craciun L,Chen JL,Keller AM,Joffre O,Zelenay S,Nye E,Le Moine A,Faure F,Donckier V,Sancho D,Cerundolo V,Bonnet D and Reis e Sousa C(2010)Characterization of human DNGR-1+BDCA3+leukocytes as putative equivalents of mouse CD8alpha+dendritic cells.The Journal of Experimental Medicine 207:1261-1271

[1075] Shortman K and Heath WR(2010)The CD8+ dendritic cell subset.Immunological Reviews 234:18-31

[1076] Den Haan JM,Lehar SM and Bevan MJ(2000)CD8(+)but not CD8(-)dendritic cells cross-prime cytotoxic Tcells in vivo.Journal of Experimental Medicine 192:1685-1696

[1077] Heath WR,Belz GT,Behrens GM,Smith CM,Forehan SP,Parish IA,Davey GM,Wilson NS,Carbone FR and Villadangos JA(2004)Cross-presentation,dendritic cell subsets,and the generation of immunity to cellular antigens.Immunological Reviews 199:9-26

[1078] Dallal RM and Lotze MT(2000)The dendritic cell and human cancer vaccines.Current Opinion in Immunology 12:583-588

[1079] Steinman RM and Dhodapkar M(2001)Active immunization against cancer with dendritic cells:the near future.Intemational Joumal of Cancer 94:459-473

[1080] Hsu FJ,Benike C,Fagnoni F,Liles TM,Czerwinski D,Taidi B,Engleman EG and Levy R(1996)Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells.Nature Medicine 2:52-58

[1081] Radford KJ and Caminschi I(2013)New generation of dendritic cell vaccines.Human Vaccines&Immunotherapeutics 9:259-264

[1082] Bozzacco L,Trumpfheller C,Siegal FP,Mehandru S,Markowitz M,Carrington M,Nussenzweig MC,Piperno AG and Steinman RM(2007)DEC-205 receptor on dendritic cells mediates presentation of HIV gag protein to CD8+ T cells in a spectrum of human MHC I haplotypes.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 104:1289-1294

[1083] Birkholz K,Schwenkert M,Kellner C,Gross S,Fey G,Schuler-Thumer B,Schuler G,Schaft N and Dorrie J(2010)Targeting of DEC-205 on human dendritic cells results in efficient MHC class Il-restricted antigen presentation.Blood 116:2277-2285

[1084] Flynn BJ,Kastenmuller K,Wille-Reece U,Tomaras GD,Alam M,Lindsay RW,

Salazar AM,Perdiguero B,Gomez CE,Wagner R,Esteban M,Park CG,Trumpfheller C,Keler T,Pantaleo G,Steinman RM and Seder R(2011)Immunization with HIV Gag targeted to dendritic cells followed by recombinant New York vaccinia virus induces robust T-cell immunity in nonhuman primates.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 108:7131-7136

[1085] Idoyaga J,Lubkin A,Fiorese C,Lahoud MH,Caminschi I,Huang Y,Rodriguez A,Clausen BE,Park CG,Trumpfheller C and Steinman RM(2011)Comparable T helper 1(Th1)and CD8 T-cell immunity by targeting HIV gag p24 to CD8 dendritic cells within antibodies to Langerin,DEC205,and ClecgA.Proceedings of the National Academy of Sciences of the UnitedStates of America 108:2384-2389

[1086] Sancho D,Joffre OP,Keller AM,Rogers NC,Martinez D,Hemanz-Falcon P,Rosewell I and Reis e Sousa C(2009)Identification of a dendritic cell receptor that couples sensing of necrosis to immunity.Nature 458:899-903

[1087] Caminschi I,Proietto Al,Ahmet F,Kitsoulis S,Shin Teh J,Lo JC,Rizzitelli A,Wu L,Vremec D,van Dommelen SL,Campbell IK,Maraskovsky E,Braley H,Davey GM,Mottram P,van de Velde N,Jensen K,Lew AM,Wright MD,Heath WR,Shortman K and Lahoud MH(2008)The dendritic cell subtype-restricted C-type lectin ClecgA is a target for vaccine enhancement.Blood 112:3264-3273

[1088] Sancho D,Mourao-Sa D,Joffre OP,Schulz O,Rogers NC,Pennington DJ,Carlyle JR and Reis e Sousa C(2008)Tumor therapy in mice via antigen targeting to a novel,DC-restricted C-type lectin.Journal of Clinical Investigation 118:2098-2110

[1089] Lahoud MH,Ahmet F,Kitsoulis S,Wan SS,Vremec D,Lee CN,Phipson B,Shi W,Smyth GK,Lew AM,Kato Y,Mueller SN,Davey GM,Heath WR,Shortman K and Caminschi I(2011)Targeting antigen to mouse dendritic cells via Clec9A induces potent CD4 T cell responses biased toward a follicular helper phenotype.Journal of Immunology187:842-850

[1090] Schreibelt G,Klinkenberg LJ,Cruz LJ,Tacken PJ,Tel J,Kreutz M,Adema GJ,Brown GD,Figdor CG and de Vries IJ(2012)The C-type lectin receptor CLEC9A mediates antigen uptake and(cross-)presentation by human blood BDCA3+ myeloid dendritic cells.Blood 119:2284-2292

[1091] Wesolowski J,Alzogaray V,Reyelt J,Unger M,Juarez K,Urrutia M,Cauerhff A,Danquah W,Rissiek B,Scheuplein F,Schwarz N,Adriouch S,Boyer O,Seman M,Licea A,Serreze DV,Goldbaum FA,Haag F and Koch-Nolte F(2009)Single domain antibodies:promising experimental and therapeutic tools in infection and immunity.Medical Microbiology and Immunology 198:157-174

[1092] Harmsen MM and De Haard HJ(2007)Properties,production,and applications of camelid single-domain antibody fragments.Applied Microbiology and Biotechnology 77:13-22

[1093] Dolk E,van Vliet C,Perez JM,Vriend G,Darbon H,Ferrat G,Cambillau C,Frenken LG and Verrips T(2005)Induced refolding of a temperature denatured llama heavy-chain antibody fragment by its antigen.Proteins 59:555-564

[1094] Muyldermans S(2013)Nanobodies:natural single-domain antibodies.Annual Review of Biochemistry 82:775-797

[1095] Lesterhuis WJ,Aamtzen EH,De Vries IJ,Schuurhuis DH,Figdor CG,Adema GJ and Punt CJ(2008)Dendritic cell vaccines in melanoma:from promise to proof?Critical Reviews in Oncology/Hematology 66:118-134

[1096] Vulink A,Radford KJ,Melief C and Hart DN(2008)Dendritic cells in cancer immunotherapy.Advances in Cancer Research 99:363-407

[1097] Luft T,Pang KC,Thomas E,Hertzog P,Hart DN,Trapani J and Cebon J(1998)Type I IFNs enhance the terminal differentiation of dendritic cells.Journal of Immunology 161:1947-1953

[1098] Paquette RL,Hsu NC,Kiertscher SM,Park AN,Tran L,Roth MD and Glaspy JA(1998)Interferon-alpha and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor differentiate peripheral blood monocytes into potent antigen-presenting cells.Journal of Leukocyte Biology 64:358-367

[1099] Radvanyi LG,Banerjee A,Weir M and Messner H(1999)Low levels of interferon-alpha induce CD86(B7.2)expression and accelerates dendritic cell maturation from human peripheral blood mononudear cells.Scandinavian Journal of Immunology 50:499-509

[0001] 序列表

[0002] <110> Orionis Biosciences Inc.

[0003] <120> CLEC9A结合剂及其用途

[0004] <130> 237-041P

[0005] <150> 62/291,779

[0006] <151> 2016-02-05

[0007] <150> 62/353,607

[0008] <151> 2016-06-22

[0009] <150> 62/336,030

[0010] <151> 2016-05-13

[0011] <150> 62/335,979

[0012] <151> 2016-05-13

[0013] <150> 62/335,968

[0014] <151> 2016-05-13

[0015] <150> 62/291,776

[0016] <151> 2016-02-05

[0017] <150> 62/335,965

[0018] <151> 2016-05-13

[0019] <150> 62/291,774

[0020] <151> 2016-02-05

[0021] <150> 62/291,772

[0022] <151> 2016-02-05

[0023] <150> 62/411,805

[0024] <151> 2016-10-24

[0025] <150> 62/335,880

[0026] <151> 2016-05-13

[0027] <150> 62/291,769

[0028] <151> 2016-02-05

[0029] <160> 296

[0030] <170> PatentIn版本3.5

[0031] <210> 1

[0032] <211> 235

[0033] <212> PRT

[0034] <213> 人

[0035] <400> 1

[0036] Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

[0037] 1 5 10 15

[0038] His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr

[0039] 20 25 30

[0040] Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser

[0041] 35 40 45

[0042] Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala

[0043] 50 55 60

[0044] Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala

[0045] 65 70 75 80

[0046] Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp

[0047] 85 90 95

[0048] Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr

[0049] 100 105 110

[0050] Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe

[0051] 115 120 125

[0052] Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

[0053] 130 135 140

[0054] Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

[0055] 145 150 155 160

[0056] Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

[0057] 165 170 175

[0058] Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

[0059] 180 185 190

[0060] Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His

[0061] 195 200 205

[0062] Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser

[0063] 210 215 220

[0064] Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val

[0065] 225 230 235

[0066] <210> 2

[0067] <211> 10

[0068] <212> PRT

[0069] <213> 人工序列

[0070] <220>

[0071] <223> 合成序列

[0072] <400> 2

[0073] Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Val Met Gly

[0074] 1 5 10

[0075] <210> 3

[0076] <211> 10

[0077] <212> PRT

[0078] <213> 人工序列

[0079] <220>

[0080] <223> 合成序列

[0081] <400> 3

[0082] Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Val Met Gly

[0083] 1 5 10

[0084] <210> 4

[0085] <211> 10

[0086] <212> PRT

[0087] <213> 人工序列

[0088] <220>

[0089] <223> 合成序列

[0090] <400> 4

[0091] Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ile Met Gly

[0092] 1 5 10

[0093] <210> 5

[0094] <211> 10

[0095] <212> PRT

[0096] <213> 人工序列

[0097] <220>

[0098] <223> 合成序列

[0099] <400> 5

[0100] Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ile Met Gly

[0101] 1 5 10

[0102] <210> 6

[0103] <211> 10

[0104] <212> PRT

[0105] <213> 人工序列

[0106] <220>

[0107] <223> 合成序列

[0108] <400> 6

[0109] Val Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

[0110] 1 5 10

[0111] <210> 7

[0112] <211> 10

[0113] <212> PRT

[0114] <213> 人工序列

[0115] <220>

[0116] <223> 合成序列

[0117] <400> 7

[0118] Gly Ser Ile Phe Ser Leu Asn Ala Met Gly

[0119] 1 5 10

[0120] <210> 8

[0121] <211> 10

[0122] <212> PRT

[0123] <213> 人工序列

[0124] <220>

[0125] <223> 合成序列

[0126] <400> 8

[0127] Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr Asp Met Ala

[0128] 1 5 10

[0129] <210> 9

[0130] <211> 10

[0131] <212> PRT

[0132] <213> 人工序列

[0133] <220>

[0134] <223> 合成序列

[0135] <400> 9

[0136] Gly Arg Thr Phe Thr Thr Ser Leu Met Gln

[0137] 1 5 10

[0138] <210> 10

[0139] <211> 10

[0140] <212> PRT

[0141] <213> 人工序列

[0142] <220>

[0143] <223> 合成序列

[0144] <400> 10

[0145] Glu Arg Asn Leu Arg Ile Tyr Asp Met Ala

[0146] 1 5 10

[0147] <210> 11

[0148] <211> 10

[0149] <212> PRT

[0150] <213> 人工序列

[0151] <220>

[0152] <223> 合成序列

[0153] <400> 11

[0154] Glu Arg Asn Leu Arg Ser Tyr Asp Met Ala

[0155] 1 5 10

[0156] <210> 12

[0157] <211> 10

[0158] <212> PRT

[0159] <213> 人工序列

[0160] <220>

[0161] <223> 合成序列

[0162] <400> 12

[0163] Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr His Met Gly

[0164] 1 5 10

[0165] <210> 13

[0166] <211> 10

[0167] <212> PRT

[0168] <213> 人工序列

[0169] <220>

[0170] <223> 合成序列

[0171] <400> 13

[0172] Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr His Met Gly

[0173] 1 5 10

[0174] <210> 14

[0175] <211> 10

[0176] <212> PRT

[0177] <213> 人工序列

[0178] <220>

[0179] <223> 合成序列

[0180] <400> 14

[0181] Gly Leu Thr Phe Ser Arg Tyr His Met Gly

[0182] 1 5 10

[0183] <210> 15

[0184] <211> 10

[0185] <212> PRT

[0186] <213> 人工序列

[0187] <220>

[0188] <223> 合成序列

[0189] <400> 15

[0190] Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr Tyr Ile Ala

[0191] 1 5 10

[0192] <210> 16

[0193] <211> 10

[0194] <212> PRT

[0195] <213> 人工序列

[0196] <220>

[0197] <223> 合成序列

[0198] <400> 16

[0199] Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Thr Gly

[0200] 1 5 10

[0201] <210> 17

[0202] <211> 10

[0203] <212> PRT

[0204] <213> 人工序列

[0205] <220>

[0206] <223> 合成序列

[0207] <400> 17

[0208] Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr His Met Gly

[0209] 1 5 10

[0210] <210> 18

[0211] <211> 10

[0212] <212> PRT

[0213] <213> 人工序列

[0214] <220>

[0215] <223> 合成序列

[0216] <400> 18

[0217] Gly Arg Thr Ser Ser Pro Tyr Val Thr Gly

[0218] 1 5 10

[0219] <210> 19

[0220] <211> 10

[0221] <212> PRT

[0222] <213> 人工序列

[0223] <220>

[0224] <223> 合成序列

[0225] <400> 19

[0226] Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Val Met Ser

[0227] 1 5 10

[0228] <210> 20

[0229] <211> 10

[0230] <212> PRT

[0231] <213> 人工序列

[0232] <220>

[0233] <223> 合成序列

[0234] <400> 20

[0235] Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Val Met Thr

[0236] 1 5 10

[0237] <210> 21

[0238] <211> 10

[0239] <212> PRT

[0240] <213> 人工序列

[0241] <220>

[0242] <223> 合成序列

[0243] <400> 21

[0244] Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Leu Met Ser

[0245] 1 5 10

[0246] <210> 22

[0247] <211> 16

[0248] <212> PRT

[0249] <213> 人工序列

[0250] <220>

[0251] <223> 合成序列

[0252] <400> 22

[0253] Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Trp Leu Lys Asp

[0254] 1 5 10 15

[0255] <210> 23

[0256] <211> 16

[0257] <212> PRT

[0258] <213> 人工序列

[0259] <220>

[0260] <223> 合成序列

[0261] <400> 23

[0262] Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr Gly

[0263] 1 5 10 15

[0264] <210> 24

[0265] <211> 16

[0266] <212> PRT

[0267] <213> 人工序列

[0268] <220>

[0269] <223> 合成序列

[0270] <400> 24

[0271] Arg Ile Thr Asn Ile Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[0272] 1 5 10 15

[0273] <210> 25

[0274] <211> 16

[0275] <212> PRT

[0276] <213> 人

[0277] <400> 25

[0278] Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly

[0279] 1 5 10 15

[0280] <210> 26

[0281] <211> 16

[0282] <212> PRT

[0283] <213> 人工序列

[0284] <220>

[0285] <223> 合成序列

[0286] <400> 26

[0287] Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Val Val Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly

[0288] 1 5 10 15

[0289] <210> 27

[0290] <211> 16

[0291] <212> PRT

[0292] <213> 人工序列

[0293] <220>

[0294] <223> 合成序列

[0295] <400> 27

[0296] Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[0297] 1 5 10 15

[0298] <210> 28

[0299] <211> 16

[0300] <212> PRT

[0301] <213> 人工序列

[0302] <220>

[0303] <223> 合成序列

[0304] <400> 28

[0305] His Ile Thr Ser Asp Gly Arg Ile Val Tyr Ala Asp Pro Val Lys Gly

[0306] 1 5 10 15

[0307] <210> 29

[0308] <211> 17

[0309] <212> PRT

[0310] <213> 人工序列

[0311] <220>

[0312] <223> 合成序列

[0313] <400> 29

[0314] Arg Ile Ser Gly Ser Gly Asp Arg Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0315] 1 5 10 15

[0316] Gly

[0317] <210> 30

[0318] <211> 17

[0319] <212> PRT

[0320] <213> 人工序列

[0321] <220>

[0322] <223> 合成序列

[0323] <400> 30

[0324] Ser Ile Thr Trp Ser Thr Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0325] 1 5 10 15

[0326] Gly

[0327] <210> 31

[0328] <211> 17

[0329] <212> PRT

[0330] <213> 人工序列

[0331] <220>

[0332] <223> 合成序列

[0333] <400> 31

[0334] Val Ile Ser Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val Lys

[0335] 1 5 10 15

[0336] Gly

[0337] <210> 32

[0338] <211> 17

[0339] <212> PRT

[0340] <213> 人工序列

[0341] <220>

[0342] <223> 合成序列

[0343] <400> 32

[0344] Val Ile Thr Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val Lys

[0345] 1 5 10 15

[0346] Gly

[0347] <210> 33

[0348] <211> 17

[0349] <212> PRT

[0350] <213> 人工序列

[0351] <220>

[0352] <223> 合成序列

[0353] <400> 33

[0354] Gln Ile Thr Trp Ser Asp Ala Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys

[0355] 1 5 10 15

[0356] Gly

[0357] <210> 34

[0358] <211> 17

[0359] <212> PRT

[0360] <213> 人工序列

[0361] <220>

[0362] <223> 合成序列

[0363] <400> 34

[0364] Gln Ile Thr Trp Ser Asp Thr Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys

[0365] 1 5 10 15

[0366] Gly

[0367] <210> 35

[0368] <211> 17

[0369] <212> PRT

[0370] <213> 人工序列

[0371] <220>

[0372] <223> 合成序列

[0373] <400> 35

[0374] Gln Ile Thr Trp Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

[0375] 1 5 10 15

[0376] Gly

[0377] <210> 36

[0378] <211> 17

[0379] <212> PRT

[0380] <213> 人工序列

[0381] <220>

[0382] <223> 合成序列

[0383] <400> 36

[0384] Gln Ile Arg Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

[0385] 1 5 10 15

[0386] Gly

[0387] <210> 37

[0388] <211> 17

[0389] <212> PRT

[0390] <213> 人工序列

[0391] <220>

[0392] <223> 合成序列

[0393] <400> 37

[0394] Gln Ile Ser Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0395] 1 5 10 15

[0396] Gly

[0397] <210> 38

[0398] <211> 16

[0399] <212> PRT

[0400] <213> 人工序列

[0401] <220>

[0402] <223> 合成序列

[0403] <400> 38

[0404] Thr Val Ser Trp Gly Gly Val Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[0405] 1 5 10 15

[0406] <210> 39

[0407] <211> 17

[0408] <212> PRT

[0409] <213> 人工序列

[0410] <220>

[0411] <223> 合成序列

[0412] <400> 39

[0413] Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val Glu

[0414] 1 5 10 15

[0415] Gly

[0416] <210> 40

[0417] <211> 17

[0418] <212> PRT

[0419] <213> 人工序列

[0420] <220>

[0421] <223> 合成序列

[0422] <400> 40

[0423] Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Gly Ser Val Glu

[0424] 1 5 10 15

[0425] Gly

[0426] <210> 41

[0427] <211> 17

[0428] <212> PRT

[0429] <213> 人工序列

[0430] <220>

[0431] <223> 合成序列

[0432] <400> 41

[0433] His Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val Gln

[0434] 1 5 10 15

[0435] Gly

[0436] <210> 42

[0437] <211> 17

[0438] <212> PRT

[0439] <213> 人工序列

[0440] <220>

[0441] <223> 合成序列

[0442] <400> 42

[0443] His Ile Gly Ser Gly Gly Gly His Ala Thr Tyr Thr Asp Ser Val Glu

[0444] 1 5 10 15

[0445] Gly

[0446] <210> 43

[0447] <211> 17

[0448] <212> PRT

[0449] <213> 人工序列

[0450] <220>

[0451] <223> 合成序列

[0452] <400> 43

[0453] Thr Ile Gly Ser Gly Gly Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0454] 1 5 10 15

[0455] Gly

[0456] <210> 44

[0457] <211> 7

[0458] <212> PRT

[0459] <213> 人工序列

[0460] <220>

[0461] <223> 合成序列

[0462] <400> 44

[0463] Val Ala Leu Ser Ala Glu Tyr

[0464] 1 5

[0465] <210> 45

[0466] <211> 7

[0467] <212> PRT

[0468] <213> 人工序列

[0469] <220>

[0470] <223> 合成序列

[0471] <400> 45

[0472] Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr

[0473] 1 5

[0474] <210> 46

[0475] <211> 7

[0476] <212> PRT

[0477] <213> 人工序列

[0478] <220>

[0479] <223> 合成序列

[0480] <400> 46

[0481] Val Gly Leu Lys Ala Glu Tyr

[0482] 1 5

[0483] <210> 47

[0484] <211> 13

[0485] <212> PRT

[0486] <213> 人工序列

[0487] <220>

[0488] <223> 合成序列

[0489] <400> 47

[0490] Lys Thr Lys Ser Ala Val Leu Phe Gly Gly Met Asp Tyr

[0491] 1 5 10

[0492] <210> 48

[0493] <211> 7

[0494] <212> PRT

[0495] <213> 人工序列

[0496] <220>

[0497] <223> 合成序列

[0498] <400> 48

[0499] Tyr Ile Arg Gly Glu Asp Tyr

[0500] 1 5

[0501] <210> 49

[0502] <211> 7

[0503] <212> PRT

[0504] <213> 人工序列

[0505] <220>

[0506] <223> 合成序列

[0507] <400> 49

[0508] Lys His Tyr Ala Ser Asn Tyr

[0509] 1 5

[0510] <210> 50

[0511] <211> 8

[0512] <212> PRT

[0513] <213> 人工序列

[0514] <220>

[0515] <223> 合成序列

[0516] <400> 50

[0517] Gln Asp Phe Gly Ser Pro Ser Phe

[0518] 1 5

[0519] <210> 51

[0520] <211> 8

[0521] <212> PRT

[0522] <213> 人工序列

[0523] <220>

[0524] <223> 合成序列

[0525] <400> 51

[0526] Gln Asp Phe Arg Ser Pro Asp Phe

[0527] 1 5

[0528] <210> 52

[0529] <211> 8

[0530] <212> PRT

[0531] <213> 人工序列

[0532] <220>

[0533] <223> 合成序列

[0534] <400> 52

[0535] Gln Ile Phe Gly Ser Pro Asn Phe

[0536] 1 5

[0537] <210> 53

[0538] <211> 7

[0539] <212> PRT

[0540] <213> 人工序列

[0541] <220>

[0542] <223> 合成序列

[0543] <400> 53

[0544] Leu Ala Ile His Gly Asp Tyr

[0545] 1 5

[0546] <210> 54
[0547] <211> 7
[0548] <212> PRT
[0549] <213> 人工序列
[0550] <220>
[0551] <223> 合成序列
[0552] <400> 54
[0553] Asn Gln Ile Arg Gln Trp Pro
[0554] 1 5
[0555] <210> 55
[0556] <211> 7
[0557] <212> PRT
[0558] <213> 人工序列
[0559] <220>
[0560] <223> 合成序列
[0561] <400> 55
[0562] Asn Ser Ile Arg Gln Trp Pro
[0563] 1 5
[0564] <210> 56
[0565] <211> 7
[0566] <212> PRT
[0567] <213> 人工序列
[0568] <220>
[0569] <223> 合成序列
[0570] <400> 56
[0571] Asn Ala Ile Arg Gln Trp Pro
[0572] 1 5
[0573] <210> 57
[0574] <211> 8
[0575] <212> PRT
[0576] <213> 人工序列
[0577] <220>
[0578] <223> 合成序列
[0579] <400> 57
[0580] Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr
[0581] 1 5
[0582] <210> 58
[0583] <211> 7
[0584] <212> PRT

[0585] <213> 人工序列

[0586] <220>

[0587] <223> 合成序列

[0588] <400> 58

[0589] Asn Thr Phe Gly Asn Val Tyr

[0590] 1 5

[0591] <210> 59

[0592] <211> 115

[0593] <212> PRT

[0594] <213> 人工序列

[0595] <220>

[0596] <223> 合成序列

[0597] <400> 59

[0598] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

[0599] 1 5 10 15

[0600] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

[0601] 20 25 30

[0602] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

[0603] 35 40 45

[0604] Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Trp Leu Lys

[0605] 50 55 60

[0606] Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[0607] 65 70 75 80

[0608] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

[0609] 85 90 95

[0610] Leu Val Ala Leu Ser Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

[0611] 100 105 110

[0612] Val Ser Ser

[0613] 115

[0614] <210> 60

[0615] <211> 115

[0616] <212> PRT

[0617] <213> 人工序列

[0618] <220>

[0619] <223> 合成序列

[0620] <400> 60

[0621] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

[0622] 1 5 10 15

[0623] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

[0624] 20 25 30

[0625] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

[0626] 35 40 45

[0627] Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr

[0628] 50 55 60

[0629] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[0630] 65 70 75 80

[0631] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

[0632] 85 90 95

[0633] Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

[0634] 100 105 110

[0635] Val Ser Ser

[0636] 115

[0637] <210> 61

[0638] <211> 115

[0639] <212> PRT

[0640] <213> 人工序列

[0641] <220>

[0642] <223> 合成序列

[0643] <400> 61

[0644] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Arg Gly Gly

[0645] 1 5 10 15

[0646] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

[0647] 20 25 30

[0648] Ile Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

[0649] 35 40 45

[0650] Ala Arg Ile Thr Asn Ile Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0651] 50 55 60

[0652] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu

[0653] 65 70 75 80

[0654] Gln Met Asn Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

[0655] 85 90 95

[0656] Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

[0657] 100 105 110

[0658] Val Ser Ser

[0659] 115

[0660] <210> 62

[0661] <211> 115

[0662] <212> PRT

[0663] <213> 人工序列

[0664] <220>

[0665] <223> 合成序列

[0666] <400> 62

[0667] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0668] 1 5 10 15

[0669] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

[0670] 20 25 30

[0671] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

[0672] 35 40 45

[0673] Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Glu

[0674] 50 55 60

[0675] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Asp Glu Asn Thr Val Tyr Leu

[0676] 65 70 75 80

[0677] Glu Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

[0678] 85 90 95

[0679] Leu Val Gly Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

[0680] 100 105 110

[0681] Val Ser Ser

[0682] 115

[0683] <210> 63

[0684] <211> 121

[0685] <212> PRT

[0686] <213> 人工序列

[0687] <220>

[0688] <223> 合成序列

[0689] <400> 63

[0690] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0691] 1 5 10 15

[0692] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ser Asp Ser Ile Asn

[0693] 20 25 30

[0694] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

[0695] 35 40 45

[0696] Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Val Val Tyr Ser Asp Ser Val Lys

[0697] 50 55 60

[0698] Gly Arg Gly Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[0699] 65 70 75 80

[0700] Gln Ile Ala Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

[0701] 85 90 95

[0702] Val Lys Thr Lys Ser Ala Val Leu Phe Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly
[0703] 100 105 110
[0704] Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[0705] 115 120
[0706] <210> 64
[0707] <211> 115
[0708] <212> PRT
[0709] <213> 人工序列
[0710] <220>
[0711] <223> 合成序列
[0712] <400> 64
[0713] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0714] 1 5 10 15
[0715] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Phe Ser Ile Asn
[0716] 20 25 30
[0717] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
[0718] 35 40 45
[0719] Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0720] 50 55 60
[0721] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[0722] 65 70 75 80
[0723] Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Lys
[0724] 85 90 95
[0725] Ala Tyr Ile Arg Gly Glu Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr
[0726] 100 105 110
[0727] Val Ser Ser
[0728] 115
[0729] <210> 65
[0730] <211> 115
[0731] <212> PRT
[0732] <213> 人工序列
[0733] <220>
[0734] <223> 合成序列
[0735] <400> 65
[0736] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0737] 1 5 10 15
[0738] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Leu Asn
[0739] 20 25 30
[0740] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

[0741] 35 40 45

[0742] Ala His Ile Thr Ser Asp Gly Arg Ile Val Tyr Ala Asp Pro Val Lys

[0743] 50 55 60

[0744] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Val Asp Gly Lys Asn Met Val Thr Leu

[0745] 65 70 75 80

[0746] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

[0747] 85 90 95

[0748] Ala Lys His Tyr Ala Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

[0749] 100 105 110

[0750] Val Ser Ser

[0751] 115

[0752] <210> 66

[0753] <211> 117

[0754] <212> PRT

[0755] <213> 人工序列

[0756] <220>

[0757] <223> 合成序列

[0758] <400> 66

[0759] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

[0760] 1 5 10 15

[0761] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr

[0762] 20 25 30

[0763] Asp Met Ala Trp Ser Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[0764] 35 40 45

[0765] Ala Arg Ile Ser Gly Ser Gly Asp Arg Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

[0766] 50 55 60

[0767] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

[0768] 65 70 75 80

[0769] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

[0770] 85 90 95

[0771] Gln Ile Gln Asp Phe Gly Ser Pro Ser Phe Ser Gly Gln Gly Thr Gln

[0772] 100 105 110

[0773] Val Thr Val Ser Ser

[0774] 115

[0775] <210> 67

[0776] <211> 117

[0777] <212> PRT

[0778] <213> 人工序列

[0779] <220>

[0780] <223> 合成序列

[0781] <400> 67

[0782] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

[0783] 1 5 10 15

[0784] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr

[0785] 20 25 30

[0786] Asp Met Ala Trp Ser Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[0787] 35 40 45

[0788] Ala Arg Ile Ser Gly Ser Gly Asp Arg Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

[0789] 50 55 60

[0790] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

[0791] 65 70 75 80

[0792] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

[0793] 85 90 95

[0794] Gln Ile Gln Asp Phe Arg Ser Pro Asp Phe Trp Ser Gln Gly Thr Gln

[0795] 100 105 110

[0796] Val Thr Val Ser Ser

[0797] 115

[0798] <210> 68

[0799] <211> 117

[0800] <212> PRT

[0801] <213> 人工序列

[0802] <220>

[0803] <223> 合成序列

[0804] <400> 68

[0805] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Glu Ser Val Gln Ala Gly Gly

[0806] 1 5 10 15

[0807] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr

[0808] 20 25 30

[0809] Asp Met Ala Trp Ser Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[0810] 35 40 45

[0811] Ala Arg Ile Ser Gly Ser Gly Asp Arg Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

[0812] 50 55 60

[0813] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

[0814] 65 70 75 80

[0815] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Asn Cys

[0816] 85 90 95

[0817] Gln Thr Gln Ile Phe Gly Ser Pro Asn Phe Ser Gly Gln Gly Thr Gln

[0818] 100 105 110

[0819] Val Thr Val Ser Ser
[0820] 115
[0821] <210> 69
[0822] <211> 116
[0823] <212> PRT
[0824] <213> 人工序列
[0825] <220>
[0826] <223> 合成序列
[0827] <400> 69
[0828] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[0829] 1 5 10 15
[0830] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Thr Ser
[0831] 20 25 30
[0832] Leu Met Gln Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[0833] 35 40 45
[0834] Ala Ser Ile Thr Trp Ser Thr Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
[0835] 50 55 60
[0836] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[0837] 65 70 75 80
[0838] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Thr Cys
[0839] 85 90 95
[0840] Arg Val Leu Ala Ile His Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[0841] 100 105 110
[0842] Thr Val Ser Ser
[0843] 115
[0844] <210> 70
[0845] <211> 116
[0846] <212> PRT
[0847] <213> 人工序列
[0848] <220>
[0849] <223> 合成序列
[0850] <400> 70
[0851] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[0852] 1 5 10 15
[0853] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Asn Leu Arg Ile Tyr
[0854] 20 25 30
[0855] Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Tyr Val
[0856] 35 40 45
[0857] Ala Val Ile Ser Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val

[0858] 50 55 60

[0859] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser

[0860] 65 70 75 80

[0861] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys

[0862] 85 90 95

[0863] Asn Val Asn Gln Ile Arg Gln Trp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0864] 100 105 110

[0865] Thr Val Ser Ser

[0866] 115

[0867] <210> 71

[0868] <211> 116

[0869] <212> PRT

[0870] <213> 人工序列

[0871] <220>

[0872] <223> 合成序列

[0873] <400> 71

[0874] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

[0875] 1 5 10 15

[0876] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Asn Leu Arg Ile Tyr

[0877] 20 25 30

[0878] Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Tyr Val

[0879] 35 40 45

[0880] Ala Val Ile Ser Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val

[0881] 50 55 60

[0882] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser

[0883] 65 70 75 80

[0884] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys

[0885] 85 90 95

[0886] Asn Val Asn Ser Ile Arg Gln Trp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[0887] 100 105 110

[0888] Thr Val Ser Ser

[0889] 115

[0890] <210> 72

[0891] <211> 116

[0892] <212> PRT

[0893] <213> 人工序列

[0894] <220>

[0895] <223> 合成序列

[0896] <400> 72

[0897] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[0898] 1 5 10 15
[0899] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Glu Arg Asn Leu Arg Ser Tyr
[0900] 20 25 30
[0901] Asp Met Ala Trp Trp Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Tyr Val
[0902] 35 40 45
[0903] Ala Val Ile Thr Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val
[0904] 50 55 60
[0905] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser
[0906] 65 70 75 80
[0907] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Cys
[0908] 85 90 95
[0909] Asn Val Asn Ala Ile Arg Gln Trp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[0910] 100 105 110
[0911] Thr Val Ser Ser
[0912] 115
[0913] <210> 73
[0914] <211> 117
[0915] <212> PRT
[0916] <213> 人工序列
[0917] <220>
[0918] <223> 合成序列
[0919] <400> 73
[0920] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
[0921] 1 5 10 15
[0922] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr
[0923] 20 25 30
[0924] His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val
[0925] 35 40 45
[0926] Ala Gln Ile Thr Trp Ser Asp Ala Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val
[0927] 50 55 60
[0928] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Ile Val Tyr
[0929] 65 70 75 80
[0930] Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0931] 85 90 95
[0932] Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[0933] 100 105 110
[0934] Val Thr Val Ser Ser
[0935] 115

[0936] <210> 74

[0937] <211> 117

[0938] <212> PRT

[0939] <213> 人工序列

[0940] <220>

[0941] <223> 合成序列

[0942] <400> 74

[0943] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0944] 1 5 10 15

[0945] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

[0946] 20 25 30

[0947] His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val

[0948] 35 40 45

[0949] Ala Gln Ile Thr Trp Ser Asp Thr Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val

[0950] 50 55 60

[0951] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Ile Val Tyr

[0952] 65 70 75 80

[0953] Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

[0954] 85 90 95

[0955] Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

[0956] 100 105 110

[0957] Val Thr Val Ser Ser

[0958] 115

[0959] <210> 75

[0960] <211> 117

[0961] <212> PRT

[0962] <213> 人工序列

[0963] <220>

[0964] <223> 合成序列

[0965] <400> 75

[0966] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0967] 1 5 10 15

[0968] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Thr Phe Ser Arg Tyr

[0969] 20 25 30

[0970] His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val

[0971] 35 40 45

[0972] Ala Gln Ile Thr Trp Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val

[0973] 50 55 60

[0974] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr

[0975] 65 70 75 80
[0976] Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0977] 85 90 95
[0978] Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[0979] 100 105 110
[0980] Val Thr Val Ser Ser
[0981] 115
[0982] <210> 76
[0983] <211> 117
[0984] <212> PRT
[0985] <213> 人工序列
[0986] <220>
[0987] <223> 合成序列
[0988] <400> 76
[0989] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0990] 1 5 10 15
[0991] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr
[0992] 20 25 30
[0993] Tyr Ile Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val
[0994] 35 40 45
[0995] Ala Gln Ile Arg Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val
[0996] 50 55 60
[0997] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[0998] 65 70 75 80
[0999] Leu Arg Met Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys
[1000] 85 90 95
[1001] Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[1002] 100 105 110
[1003] Val Thr Val Ser Ser
[1004] 115
[1005] <210> 77
[1006] <211> 117
[1007] <212> PRT
[1008] <213> 人工序列
[1009] <220>
[1010] <223> 合成序列
[1011] <400> 77
[1012] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1013] 1 5 10 15

[1014] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
[1015] 20 25 30
[1016] Tyr Thr Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val
[1017] 35 40 45
[1018] Ala Gln Ile Ser Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1019] 50 55 60
[1020] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[1021] 65 70 75 80
[1022] Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1023] 85 90 95
[1024] Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[1025] 100 105 110
[1026] Val Thr Val Ser Ser
[1027] 115
[1028] <210> 78
[1029] <211> 117
[1030] <212> PRT
[1031] <213> 人工序列
[1032] <220>
[1033] <223> 合成序列
[1034] <400> 78
[1035] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1036] 1 5 10 15
[1037] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr
[1038] 20 25 30
[1039] His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val
[1040] 35 40 45
[1041] Ala Gln Ile Ser Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1042] 50 55 60
[1043] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[1044] 65 70 75 80
[1045] Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1046] 85 90 95
[1047] Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[1048] 100 105 110
[1049] Val Thr Val Ser Ser
[1050] 115
[1051] <210> 79
[1052] <211> 115

[1053] <212> PRT
[1054] <213> 人工序列
[1055] <220>
[1056] <223> 合成序列
[1057] <400> 79
[1058] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1059] 1 5 10 15
[1060] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Ser Pro Tyr
[1061] 20 25 30
[1062] Val Thr Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Pro Val
[1063] 35 40 45
[1064] Ala Thr Val Ser Trp Gly Gly Val Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1065] 50 55 60
[1066] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1067] 65 70 75 80
[1068] Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Asn
[1069] 85 90 95
[1070] Val Asn Thr Phe Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[1071] 100 105 110
[1072] Val Ser Ser
[1073] 115
[1074] <210> 80
[1075] <211> 112
[1076] <212> PRT
[1077] <213> 人工序列
[1078] <220>
[1079] <223> 合成序列
[1080] <400> 80
[1081] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1082] 1 5 10 15
[1083] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[1084] 20 25 30
[1085] Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1086] 35 40 45
[1087] Ala Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val
[1088] 50 55 60
[1089] Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[1090] 65 70 75 80
[1091] Leu Leu Met Asp Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1092] 85 90 95
[1093] Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1094] 100 105 110
[1095] <210> 81
[1096] <211> 112
[1097] <212> PRT
[1098] <213> 人工序列
[1099] <220>
[1100] <223> 合成序列
[1101] <400> 81
[1102] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1103] 1 5 10 15
[1104] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[1105] 20 25 30
[1106] Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1107] 35 40 45
[1108] Ala Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val
[1109] 50 55 60
[1110] Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[1111] 65 70 75 80
[1112] Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1113] 85 90 95
[1114] Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1115] 100 105 110
[1116] <210> 82
[1117] <211> 112
[1118] <212> PRT
[1119] <213> 人工序列
[1120] <220>
[1121] <223> 合成序列
[1122] <400> 82
[1123] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1124] 1 5 10 15
[1125] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[1126] 20 25 30
[1127] Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1128] 35 40 45
[1129] Ala Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Gly Ser Val
[1130] 50 55 60

[1131] Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[1132] 65 70 75 80
[1133] Leu Leu Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1134] 85 90 95
[1135] Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1136] 100 105 110
[1137] <210> 83
[1138] <211> 112
[1139] <212> PRT
[1140] <213> 人工序列
[1141] <220>
[1142] <223> 合成序列
[1143] <400> 83
[1144] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1145] 1 5 10 15
[1146] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[1147] 20 25 30
[1148] Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1149] 35 40 45
[1150] Ala His Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val
[1151] 50 55 60
[1152] Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[1153] 65 70 75 80
[1154] Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1155] 85 90 95
[1156] Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1157] 100 105 110
[1158] <210> 84
[1159] <211> 112
[1160] <212> PRT
[1161] <213> 人工序列
[1162] <220>
[1163] <223> 合成序列
[1164] <400> 84
[1165] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1166] 1 5 10 15
[1167] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[1168] 20 25 30
[1169] Val Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[1170] 35 40 45

[1171] Ala His Ile Gly Ser Gly Gly Gly His Ala Thr Tyr Thr Asp Ser Val

[1172] 50 55 60

[1173] Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

[1174] 65 70 75 80

[1175] Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1176] 85 90 95

[1177] Glu Phe Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[1178] 100 105 110

[1179] <210> 85

[1180] <211> 112

[1181] <212> PRT

[1182] <213> 人工序列

[1183] <220>

[1184] <223> 合成序列

[1185] <400> 85

[1186] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[1187] 1 5 10 15

[1188] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

[1189] 20 25 30

[1190] Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[1191] 35 40 45

[1192] Ala Thr Ile Gly Ser Gly Gly Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

[1193] 50 55 60

[1194] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

[1195] 65 70 75 80

[1196] Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys His Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1197] 85 90 95

[1198] Glu Thr Val Ile Lys Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[1199] 100 105 110

[1200] <210> 86

[1201] <211> 165

[1202] <212> PRT

[1203] <213> 人工序列

[1204] <220>

[1205] <223> 合成序列

[1206] <400> 86

[1207] Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

[1208] 1 5 10 15

[1209] Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
[1210] 20 25 30
[1211] Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
[1212] 35 40 45
[1213] Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
[1214] 50 55 60
[1215] Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
[1216] 65 70 75 80
[1217] Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
[1218] 85 90 95
[1219] Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
[1220] 100 105 110
[1221] Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
[1222] 115 120 125
[1223] Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
[1224] 130 135 140
[1225] Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
[1226] 145 150 155 160
[1227] Leu Arg Ser Lys Glu
[1228] 165
[1229] <210> 87
[1230] <211> 165
[1231] <212> PRT
[1232] <213> 人工序列
[1233] <220>
[1234] <223> 合成序列
[1235] <400> 87
[1236] Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
[1237] 1 5 10 15
[1238] Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
[1239] 20 25 30
[1240] Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
[1241] 35 40 45
[1242] Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
[1243] 50 55 60
[1244] Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
[1245] 65 70 75 80
[1246] Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
[1247] 85 90 95

[1248] Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
[1249] 100 105 110
[1250] Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
[1251] 115 120 125
[1252] Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
[1253] 130 135 140
[1254] Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
[1255] 145 150 155 160
[1256] Leu Arg Ser Lys Glu
[1257] 165
[1258] <210> 88
[1259] <211> 157
[1260] <212> PRT
[1261] <213> 人工序列
[1262] <220>
[1263] <223> 合成序列
[1264] <400> 88
[1265] Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val
[1266] 1 5 10 15
[1267] Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg
[1268] 20 25 30
[1269] Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu
[1270] 35 40 45
[1271] Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe
[1272] 50 55 60
[1273] Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile
[1274] 65 70 75 80
[1275] Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala
[1276] 85 90 95
[1277] Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys
[1278] 100 105 110
[1279] Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys
[1280] 115 120 125
[1281] Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe
[1282] 130 135 140
[1283] Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
[1284] 145 150 155
[1285] <210> 89
[1286] <211> 171

[1287] <212> PRT
[1288] <213> 人工序列
[1289] <220>
[1290] <223> 合成序列
[1291] <400> 89
[1292] Leu Pro Gly Val Gly Leu Thr Pro Ser Ala Ala Gln Thr Ala Arg Gln
[1293] 1 5 10 15
[1294] His Pro Lys Met His Leu Ala His Ser Asn Leu Lys Pro Ala Ala His
[1295] 20 25 30
[1296] Leu Ile Gly Asp Pro Ser Lys Gln Asn Ser Leu Leu Trp Arg Ala Asn
[1297] 35 40 45
[1298] Thr Asp Arg Ala Phe Leu Gln Asp Gly Phe Ser Leu Ser Asn Asn Ser
[1299] 50 55 60
[1300] Leu Leu Val Pro Thr Ser Gly Ile Tyr Phe Val Tyr Ser Gln Val Val
[1301] 65 70 75 80
[1302] Phe Ser Gly Lys Ala Tyr Ser Pro Lys Ala Thr Ser Ser Pro Leu Tyr
[1303] 85 90 95
[1304] Leu Ala His Glu Val Gln Leu Phe Ser Ser Gln Tyr Pro Phe His Val
[1305] 100 105 110
[1306] Pro Leu Leu Ser Ser Gln Lys Met Val Tyr Pro Gly Leu Gln Glu Pro
[1307] 115 120 125
[1308] Trp Leu His Ser Met Tyr His Gly Ala Ala Phe Gln Leu Thr Gln Gly
[1309] 130 135 140
[1310] Asp Gln Leu Ser Thr His Thr Asp Gly Ile Pro His Leu Val Leu Ser
[1311] 145 150 155 160
[1312] Pro Ser Thr Val Phe Phe Gly Ala Phe Ala Leu
[1313] 165 170
[1314] <210> 90
[1315] <211> 281
[1316] <212> PRT
[1317] <213> 人工序列
[1318] <220>
[1319] <223> 合成序列
[1320] <400> 90
[1321] Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys
[1322] 1 5 10 15
[1323] Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala
[1324] 20 25 30
[1325] Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys

[1326] 35 40 45

[1327] Tyr Ser Lys Ser Gly Ile Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr

[1328] 50 55 60

[1329] Trp Asp Pro Asn Asp Glu Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val

[1330] 65 70 75 80

[1331] Lys Trp Gln Leu Arg Gln Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser

[1332] 85 90 95

[1333] Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro

[1334] 100 105 110

[1335] Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly

[1336] 115 120 125

[1337] Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu

[1338] 130 135 140

[1339] Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly

[1340] 145 150 155 160

[1341] His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile

[1342] 165 170 175

[1343] His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe

[1344] 180 185 190

[1345] Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln

[1346] 195 200 205

[1347] Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys

[1348] 210 215 220

[1349] Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr

[1350] 225 230 235 240

[1351] Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile

[1352] 245 250 255

[1353] Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala

[1354] 260 265 270

[1355] Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly

[1356] 275 280

[1357] <210> 91

[1358] <211> 153

[1359] <212> PRT

[1360] <213> 人工序列

[1361] <220>

[1362] <223> 合成序列

[1363] <400> 91

[1364] Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys

[1365] 1 5 10 15
[1366] Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln
[1367] 20 25 30
[1368] Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln
[1369] 35 40 45
[1370] Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu
[1371] 50 55 60
[1372] Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu
[1373] 65 70 75 80
[1374] Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu
[1375] 85 90 95
[1376] Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe
[1377] 100 105 110
[1378] Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu
[1379] 115 120 125
[1380] Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr
[1381] 130 135 140
[1382] Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser
[1383] 145 150
[1384] <210> 92
[1385] <211> 133
[1386] <212> PRT
[1387] <213> 人工序列
[1388] <220>
[1389] <223> 合成序列
[1390] <400> 92
[1391] Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
[1392] 1 5 10 15
[1393] Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
[1394] 20 25 30
[1395] Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
[1396] 35 40 45
[1397] Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
[1398] 50 55 60
[1399] Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
[1400] 65 70 75 80
[1401] Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
[1402] 85 90 95
[1403] Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

[1404] 100 105 110
[1405] Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
[1406] 115 120 125
[1407] Ile Ser Thr Leu Thr
[1408] 130
[1409] <210> 93
[1410] <211> 129
[1411] <212> PRT
[1412] <213> 人工序列
[1413] <220>
[1414] <223> 合成序列
[1415] <400> 93
[1416] His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile Lys Thr Leu Asn Ser
[1417] 1 5 10 15
[1418] Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu Thr Val Thr Asp Ile
[1419] 20 25 30
[1420] Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala
[1421] 35 40 45
[1422] Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His Glu Lys Asp Thr Arg
[1423] 50 55 60
[1424] Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg His Lys Gln Leu Ile
[1425] 65 70 75 80
[1426] Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp Gly Leu Ala Gly Leu
[1427] 85 90 95
[1428] Asn Ser Cys Pro Val Lys Glu Ala Asn Gln Ser Thr Leu Glu Asn Phe
[1429] 100 105 110
[1430] Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys Tyr Ser Lys Cys Ser
[1431] 115 120 125
[1432] Ser
[1433] <210> 94
[1434] <211> 185
[1435] <212> PRT
[1436] <213> 人工序列
[1437] <220>
[1438] <223> 合成序列
[1439] <400> 94
[1440] Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His
[1441] 1 5 10 15
[1442] Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr

[1443] 20 25 30
[1444] Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser
[1445] 35 40 45
[1446] Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn
[1447] 50 55 60
[1448] Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn
[1449] 65 70 75 80
[1450] Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu
[1451] 85 90 95
[1452] Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln
[1453] 100 105 110
[1454] Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln
[1455] 115 120 125
[1456] Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr
[1457] 130 135 140
[1458] Asn Ala Ser Leu Thr Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln
[1459] 145 150 155 160
[1460] Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln
[1461] 165 170 175
[1462] Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met
[1463] 180 185
[1464] <210> 95
[1465] <211> 114
[1466] <212> PRT
[1467] <213> 人工序列
[1468] <220>
[1469] <223> 合成序列
[1470] <400> 95
[1471] Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Glu Leu Ile Glu
[1472] 1 5 10 15
[1473] Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly
[1474] 20 25 30
[1475] Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala
[1476] 35 40 45
[1477] Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr
[1478] 50 55 60
[1479] Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln
[1480] 65 70 75 80
[1481] Phe Ser Ser Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe

[1482] 85 90 95
[1483] Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg
[1484] 100 105 110
[1485] Phe Asn
[1486] <210> 96
[1487] <211> 194
[1488] <212> PRT
[1489] <213> 人工序列
[1490] <220>
[1491] <223> 合成序列
[1492] <400> 96
[1493] Met Ala Ala Glu Pro Val Glu Asp Asn Cys Ile Asn Phe Val Ala Met
[1494] 1 5 10 15
[1495] Lys Phe Ile Asp Asn Thr Leu Tyr Phe Ile Ala Glu Asp Asp Glu Asn
[1496] 20 25 30
[1497] Leu Glu Ser Asp Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile
[1498] 35 40 45
[1499] Arg Asn Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro
[1500] 50 55 60
[1501] Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg
[1502] 65 70 75 80
[1503] Thr Ile Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met
[1504] 85 90 95
[1505] Ala Val Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys
[1506] 100 105 110
[1507] Glu Asn Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile
[1508] 115 120 125
[1509] Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly
[1510] 130 135 140
[1511] His Asp Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe
[1512] 145 150 155 160
[1513] Leu Ala Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys
[1514] 165 170 175
[1515] Glu Asp Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu
[1516] 180 185 190
[1517] Asp Leu
[1518] <210> 97
[1519] <211> 270
[1520] <212> PRT

[1521] <213> 人工序列

[1522] <220>

[1523] <223> 合成序列

[1524] <400> 97

[1525] Met Lys Pro Lys Met Lys Tyr Ser Thr Asn Lys Ile Ser Thr Ala Lys

[1526] 1 5 10 15

[1527] Trp Lys Asn Thr Ala Ser Lys Ala Leu Cys Phe Lys Leu Gly Lys Ser

[1528] 20 25 30

[1529] Gln Gln Lys Ala Lys Glu Val Cys Pro Met Tyr Phe Met Lys Leu Arg

[1530] 35 40 45

[1531] Ser Gly Leu Met Ile Lys Lys Glu Ala Cys Tyr Phe Arg Arg Glu Thr

[1532] 50 55 60

[1533] Thr Lys Arg Pro Ser Leu Lys Thr Gly Arg Lys His Lys Arg His Leu

[1534] 65 70 75 80

[1535] Val Leu Ala Ala Cys Gln Gln Gln Ser Thr Val Glu Cys Phe Ala Phe

[1536] 85 90 95

[1537] Gly Ile Ser Gly Val Gln Lys Tyr Thr Arg Ala Leu His Asp Ser Ser

[1538] 100 105 110

[1539] Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser Thr

[1540] 115 120 125

[1541] Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr Glu

[1542] 130 135 140

[1543] Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys Val Leu

[1544] 145 150 155 160

[1545] Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly Asp Gly

[1546] 165 170 175

[1547] Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys Asp Phe

[1548] 180 185 190

[1549] Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys Cys

[1550] 195 200 205

[1551] Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Met His

[1552] 210 215 220

[1553] Ser Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe Ile

[1554] 225 230 235 240

[1555] Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser Glu

[1556] 245 250 255

[1557] Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr

[1558] 260 265 270

[1559] <210> 98

[1560] <211> 447

[1561] <212> PRT

[1562] <213> 人工序列

[1563] <220>

[1564] <223> 合成序列

[1565] <400> 98

[1566] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1567] 1 5 10 15
[1568] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[1569] 20 25 30
[1570] Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1571] 35 40 45
[1572] Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
[1573] 50 55 60
[1574] Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
[1575] 65 70 75 80
[1576] Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1577] 85 90 95
[1578] Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1579] 100 105 110
[1580] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1581] 115 120 125
[1582] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[1583] 130 135 140
[1584] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[1585] 145 150 155 160
[1586] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[1587] 165 170 175
[1588] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[1589] 180 185 190
[1590] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[1591] 195 200 205
[1592] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
[1593] 210 215 220
[1594] Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
[1595] 225 230 235 240
[1596] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[1597] 245 250 255
[1598] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

[1599] 260 265 270
[1600] Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[1601] 275 280 285
[1602] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[1603] 290 295 300
[1604] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[1605] 305 310 315 320
[1606] Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[1607] 325 330 335
[1608] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[1609] 340 345 350
[1610] Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[1611] 355 360 365
[1612] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[1613] 370 375 380
[1614] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[1615] 385 390 395 400
[1616] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[1617] 405 410 415
[1618] Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[1619] 420 425 430
[1620] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1621] 435 440 445
[1622] <210> 99
[1623] <211> 218
[1624] <212> PRT
[1625] <213> 人工序列
[1626] <220>
[1627] <223> 合成序列
[1628] <400> 99
[1629] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1630] 1 5 10 15
[1631] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
[1632] 20 25 30
[1633] Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[1634] 35 40 45
[1635] Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[1636] 50 55 60
[1637] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

[1638] 65 70 75 80
[1639] Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
[1640] 85 90 95
[1641] Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[1642] 100 105 110
[1643] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[1644] 115 120 125
[1645] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[1646] 130 135 140
[1647] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[1648] 145 150 155 160
[1649] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[1650] 165 170 175
[1651] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[1652] 180 185 190
[1653] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[1654] 195 200 205
[1655] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1656] 210 215
[1657] <210> 100
[1658] <211> 440
[1659] <212> PRT
[1660] <213> 人工序列
[1661] <220>
[1662] <223> 合成序列
[1663] <400> 100
[1664] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1665] 1 5 10 15
[1666] Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
[1667] 20 25 30
[1668] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1669] 35 40 45
[1670] Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1671] 50 55 60
[1672] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
[1673] 65 70 75 80
[1674] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1675] 85 90 95
[1676] Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

[1677] 100 105 110
[1678] Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
[1679] 115 120 125
[1680] Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
[1681] 130 135 140
[1682] Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
[1683] 145 150 155 160
[1684] Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
[1685] 165 170 175
[1686] Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
[1687] 180 185 190
[1688] Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
[1689] 195 200 205
[1690] Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[1691] 210 215 220
[1692] Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[1693] 225 230 235 240
[1694] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[1695] 245 250 255
[1696] Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[1697] 260 265 270
[1698] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[1699] 275 280 285
[1700] Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[1701] 290 295 300
[1702] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[1703] 305 310 315 320
[1704] Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[1705] 325 330 335
[1706] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
[1707] 340 345 350
[1708] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[1709] 355 360 365
[1710] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[1711] 370 375 380
[1712] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[1713] 385 390 395 400
[1714] Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
[1715] 405 410 415

[1716] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1717] 420 425 430
[1718] Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1719] 435 440
[1720] <210> 101
[1721] <211> 214
[1722] <212> PRT
[1723] <213> 人工序列
[1724] <220>
[1725] <223> 合成序列
[1726] <400> 101
[1727] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1728] 1 5 10 15
[1729] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[1730] 20 25 30
[1731] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1732] 35 40 45
[1733] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1734] 50 55 60
[1735] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[1736] 65 70 75 80
[1737] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
[1738] 85 90 95
[1739] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1740] 100 105 110
[1741] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1742] 115 120 125
[1743] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1744] 130 135 140
[1745] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1746] 145 150 155 160
[1747] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1748] 165 170 175
[1749] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1750] 180 185 190
[1751] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1752] 195 200 205
[1753] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1754] 210

[1755] <210> 102
[1756] <211> 106
[1757] <212> PRT
[1758] <213> 人工序列
[1759] <220>
[1760] <223> 合成序列
[1761] <400> 102
[1762] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1763] 1 5 10 15
[1764] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[1765] 20 25 30
[1766] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1767] 35 40 45
[1768] Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[1769] 50 55 60
[1770] Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
[1771] 65 70 75 80
[1772] Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
[1773] 85 90 95
[1774] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1775] 100 105
[1776] <210> 103
[1777] <211> 106
[1778] <212> PRT
[1779] <213> 人工序列
[1780] <220>
[1781] <223> 合成序列
[1782] <400> 103
[1783] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1784] 1 5 10 15
[1785] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[1786] 20 25 30
[1787] His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
[1788] 35 40 45
[1789] Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[1790] 50 55 60
[1791] Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
[1792] 65 70 75 80
[1793] Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr

[1794] 85 90 95

[1795] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[1796] 100 105

[1797] <210> 104

[1798] <211> 106

[1799] <212> PRT

[1800] <213> 人工序列

[1801] <220>

[1802] <223> 合成序列

[1803] <400> 104

[1804] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[1805] 1 5 10 15

[1806] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

[1807] 20 25 30

[1808] His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

[1809] 35 40 45

[1810] Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[1811] 50 55 60

[1812] Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu

[1813] 65 70 75 80

[1814] Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr

[1815] 85 90 95

[1816] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[1817] 100 105

[1818] <210> 105

[1819] <211> 106

[1820] <212> PRT

[1821] <213> 人工序列

[1822] <220>

[1823] <223> 合成序列

[1824] <400> 105

[1825] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[1826] 1 5 10 15

[1827] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

[1828] 20 25 30

[1829] His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

[1830] 35 40 45

[1831] Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[1832] 50 55 60

[1833] Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
[1834] 65 70 75 80
[1835] Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
[1836] 85 90 95
[1837] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1838] 100 105
[1839] <210> 106
[1840] <211> 117
[1841] <212> PRT
[1842] <213> 人工序列
[1843] <220>
[1844] <223> 合成序列
[1845] <400> 106
[1846] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[1847] 1 5 10 15
[1848] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
[1849] 20 25 30
[1850] Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
[1851] 35 40 45
[1852] Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
[1853] 50 55 60
[1854] Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
[1855] 65 70 75 80
[1856] Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
[1857] 85 90 95
[1858] Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1859] 100 105 110
[1860] Val Thr Val Ser Ser
[1861] 115
[1862] <210> 107
[1863] <211> 117
[1864] <212> PRT
[1865] <213> 人工序列
[1866] <220>
[1867] <223> 合成序列
[1868] <400> 107
[1869] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[1870] 1 5 10 15
[1871] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

[1872] 20 25 30
[1873] Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
[1874] 35 40 45
[1875] Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
[1876] 50 55 60
[1877] Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
[1878] 65 70 75 80
[1879] Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
[1880] 85 90 95
[1881] Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1882] 100 105 110
[1883] Val Thr Val Ser Ser
[1884] 115
[1885] <210> 108
[1886] <211> 117
[1887] <212> PRT
[1888] <213> 人工序列
[1889] <220>
[1890] <223> 合成序列
[1891] <400> 108
[1892] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[1893] 1 5 10 15
[1894] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[1895] 20 25 30
[1896] Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
[1897] 35 40 45
[1898] Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
[1899] 50 55 60
[1900] Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
[1901] 65 70 75 80
[1902] Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
[1903] 85 90 95
[1904] Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1905] 100 105 110
[1906] Val Thr Val Ser Ser
[1907] 115
[1908] <210> 109
[1909] <211> 117
[1910] <212> PRT

[1911] <213> 人工序列
[1912] <220>
[1913] <223> 合成序列
[1914] <400> 109
[1915] Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[1916] 1 5 10 15
[1917] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[1918] 20 25 30
[1919] Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
[1920] 35 40 45
[1921] Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
[1922] 50 55 60
[1923] Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
[1924] 65 70 75 80
[1925] Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
[1926] 85 90 95
[1927] Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1928] 100 105 110
[1929] Val Thr Val Ser Ser
[1930] 115
[1931] <210> 110
[1932] <211> 117
[1933] <212> PRT
[1934] <213> 人工序列
[1935] <220>
[1936] <223> 合成序列
[1937] <400> 110
[1938] Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[1939] 1 5 10 15
[1940] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[1941] 20 25 30
[1942] Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
[1943] 35 40 45
[1944] Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
[1945] 50 55 60
[1946] Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
[1947] 65 70 75 80
[1948] Leu Gln Ile Thr Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
[1949] 85 90 95

[1950] Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1951] 100 105 110
[1952] Val Thr Val Ser Ser
[1953] 115
[1954] <210> 111
[1955] <211> 254
[1956] <212> PRT
[1957] <213> 人工序列
[1958] <220>
[1959] <223> 合成序列
[1960] <400> 111
[1961] Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly
[1962] 1 5 10 15
[1963] Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn
[1964] 20 25 30
[1965] Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser
[1966] 35 40 45
[1967] Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly
[1968] 50 55 60
[1969] Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln
[1970] 65 70 75 80
[1971] Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu
[1972] 85 90 95
[1973] Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu
[1974] 100 105 110
[1975] Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
[1976] 115 120 125
[1977] Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn
[1978] 130 135 140
[1979] Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val
[1980] 145 150 155 160
[1981] Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp
[1982] 165 170 175
[1983] Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser
[1984] 180 185 190
[1985] Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His Ile Phe Ile
[1986] 195 200 205
[1987] Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val Ile Ala Leu
[1988] 210 215 220

[1989] Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp Thr Thr Lys
[1990] 225 230 235 240
[1991] Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala Ile
[1992] 245 250
[1993] <210> 112
[1994] <211> 453
[1995] <212> PRT
[1996] <213> 人工序列
[1997] <220>
[1998] <223> 合成序列
[1999] <400> 112
[2000] Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln
[2001] 1 5 10 15
[2002] Ile Ala Ala Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile
[2003] 20 25 30
[2004] Glu His Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser
[2005] 35 40 45
[2006] His Val Asn Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn
[2007] 50 55 60
[2008] Asp Thr Ser Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu
[2009] 65 70 75 80
[2010] Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp
[2011] 85 90 95
[2012] Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr
[2013] 100 105 110
[2014] Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr
[2015] 115 120 125
[2016] His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln
[2017] 130 135 140
[2018] Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val
[2019] 145 150 155 160
[2020] Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val
[2021] 165 170 175
[2022] Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys
[2023] 180 185 190
[2024] Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp
[2025] 195 200 205
[2026] Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Glu Pro Lys
[2027] 210 215 220

[2028] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[2029] 225 230 235 240
[2030] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[2031] 245 250 255
[2032] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[2033] 260 265 270
[2034] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2035] 275 280 285
[2036] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2037] 290 295 300
[2038] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2039] 305 310 315 320
[2040] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2041] 325 330 335
[2042] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2043] 340 345 350
[2044] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2045] 355 360 365
[2046] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[2047] 370 375 380
[2048] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2049] 385 390 395 400
[2050] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2051] 405 410 415
[2052] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2053] 420 425 430
[2054] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2055] 435 440 445
[2056] Leu Ser Pro Gly Lys
[2057] 450
[2058] <210> 113
[2059] <211> 29
[2060] <212> PRT
[2061] <213> 人工序列
[2062] <220>
[2063] <223> 合成序列
[2064] <220>
[2065] <221> 分支的
[2066] <222> (9)..(15)

[2067] <223> SNTSESFK(SNTSESF)FRVTQLAPKAQIKE

[2068] <400> 113

[2069] Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Lys Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Phe

[2070] 1 5 10 15

[2071] Arg Val Thr Gln Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu

[2072] 20 25

[2073] <210> 114

[2074] <211> 119

[2075] <212> PRT

[2076] <213> 人工序列

[2077] <220>

[2078] <223> 合成序列

[2079] <400> 114

[2080] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala

[2081] 1 5 10 15

[2082] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

[2083] 20 25 30

[2084] Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

[2085] 35 40 45

[2086] Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

[2087] 50 55 60

[2088] Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr

[2089] 65 70 75 80

[2090] Met Glu Ile Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

[2091] 85 90 95

[2092] Ala Arg Gly Arg Ile Tyr Asp Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[2093] 100 105 110

[2094] Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser

[2095] 115

[2096] <210> 115

[2097] <211> 106

[2098] <212> PRT

[2099] <213> 人工序列

[2100] <220>

[2101] <223> 合成序列

[2102] <400> 115

[2103] Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Cys Ala Ser Gln Gly

[2104] 1 5 10 15

[2105] Gly Lys Val Thr Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr

[2106] 20 25 30
[2107] Met Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
[2108] 35 40 45
[2109] His Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2110] 50 55 60
[2111] Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
[2112] 65 70 75 80
[2113] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr
[2114] 85 90 95
[2115] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2116] 100 105
[2117] <210> 116
[2118] <211> 116
[2119] <212> PRT
[2120] <213> 人工序列
[2121] <220>
[2122] <223> 合成序列
[2123] <400> 116
[2124] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
[2125] 1 5 10 15
[2126] Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[2127] 20 25 30
[2128] Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2129] 35 40 45
[2130] Gly His Ile Asn Pro Ser Ser Gly Phe Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
[2131] 50 55 60
[2132] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[2133] 65 70 75 80
[2134] Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Tyr Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[2135] 85 90 95
[2136] Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
[2137] 100 105 110
[2138] Thr Val Ser Ser
[2139] 115
[2140] <210> 117
[2141] <211> 107
[2142] <212> PRT
[2143] <213> 人工序列
[2144] <220>

[2145] <223> 合成序列

[2146] <400> 117

[2147] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

[2148] 1 5 10 15

[2149] Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Thr Asn

[2150] 20 25 30

[2151] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile

[2152] 35 40 45

[2153] Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

[2154] 50 55 60

[2155] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ser

[2156] 65 70 75 80

[2157] Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

[2158] 85 90 95

[2159] Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[2160] 100 105

[2161] <210> 118

[2162] <211> 122

[2163] <212> PRT

[2164] <213> 人工序列

[2165] <220>

[2166] <223> 合成序列

[2167] <400> 118

[2168] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

[2169] 1 5 10 15

[2170] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

[2171] 20 25 30

[2172] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2173] 35 40 45

[2174] Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Thr Asp Thr Val

[2175] 50 55 60

[2176] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe

[2177] 65 70 75 80

[2178] Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[2179] 85 90 95

[2180] Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

[2181] 100 105 110

[2182] Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

[2183] 115 120

[2184] <210> 119
[2185] <211> 106
[2186] <212> PRT
[2187] <213> 人工序列
[2188] <220>
[2189] <223> 合成序列
[2190] <400> 119
[2191] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
[2192] 1 5 10 15
[2193] Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[2194] 20 25 30
[2195] Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[2196] 35 40 45
[2197] Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[2198] 50 55 60
[2199] Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[2200] 65 70 75 80
[2201] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
[2202] 85 90 95
[2203] Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2204] 100 105
[2205] <210> 120
[2206] <211> 119
[2207] <212> PRT
[2208] <213> 人工序列
[2209] <220>
[2210] <223> 合成序列
[2211] <400> 120
[2212] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Lys
[2213] 1 5 10 15
[2214] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile His
[2215] 20 25 30
[2216] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2217] 35 40 45
[2218] Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val
[2219] 50 55 60
[2220] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[2221] 65 70 75 80
[2222] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

[2223] 85 90 95
[2224] Ala Ala Asp Arg Ala Glu Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2225] 100 105 110
[2226] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2227] 115
[2228] <210> 121
[2229] <211> 119
[2230] <212> PRT
[2231] <213> 人工序列
[2232] <220>
[2233] <223> 合成序列
[2234] <400> 121
[2235] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2236] 1 5 10 15
[2237] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
[2238] 20 25 30
[2239] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2240] 35 40 45
[2241] Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2242] 50 55 60
[2243] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[2244] 65 70 75 80
[2245] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2246] 85 90 95
[2247] Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2248] 100 105 110
[2249] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2250] 115
[2251] <210> 122
[2252] <211> 119
[2253] <212> PRT
[2254] <213> 人工序列
[2255] <220>
[2256] <223> 合成序列
[2257] <400> 122
[2258] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2259] 1 5 10 15
[2260] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile His
[2261] 20 25 30

[2262] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2263] 35 40 45
[2264] Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu
[2265] 50 55 60
[2266] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
[2267] 65 70 75 80
[2268] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2269] 85 90 95
[2270] Ala Ala Asp Arg Ala Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2271] 100 105 110
[2272] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2273] 115
[2274] <210> 123
[2275] <211> 119
[2276] <212> PRT
[2277] <213> 人工序列
[2278] <220>
[2279] <223> 合成序列
[2280] <400> 123
[2281] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2282] 1 5 10 15
[2283] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
[2284] 20 25 30
[2285] Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2286] 35 40 45
[2287] Ala Leu Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val
[2288] 50 55 60
[2289] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[2290] 65 70 75 80
[2291] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2292] 85 90 95
[2293] Ala Ala Asp Arg Val Asp Ser Asn Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2294] 100 105 110
[2295] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2296] 115
[2297] <210> 124
[2298] <211> 120
[2299] <212> PRT
[2300] <213> 人工序列

[2301] <220>
[2302] <223> 合成序列
[2303] <400> 124
[2304] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2305] 1 5 10 15
[2306] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Gly
[2307] 20 25 30
[2308] Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2309] 35 40 45
[2310] Ala Ser Ile Pro Trp Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2311] 50 55 60
[2312] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Tyr
[2313] 65 70 75 80
[2314] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2315] 85 90 95
[2316] Ala Val Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln
[2317] 100 105 110
[2318] Cys Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2319] 115 120
[2320] <210> 125
[2321] <211> 121
[2322] <212> PRT
[2323] <213> 人工序列
[2324] <220>
[2325] <223> 合成序列
[2326] <400> 125
[2327] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Gln Pro Gly Ala
[2328] 1 5 10 15
[2329] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[2330] 20 25 30
[2331] Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2332] 35 40 45
[2333] Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[2334] 50 55 60
[2335] Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2336] 65 70 75 80
[2337] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[2338] 85 90 95
[2339] Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[2340] 100 105 110
[2341] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[2342] 115 120
[2343] <210> 126
[2344] <211> 122
[2345] <212> PRT
[2346] <213> 人工序列
[2347] <220>
[2348] <223> 合成序列
[2349] <400> 126
[2350] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala
[2351] 1 5 10 15
[2352] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[2353] 20 25 30
[2354] Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2355] 35 40 45
[2356] Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[2357] 50 55 60
[2358] Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2359] 65 70 75 80
[2360] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Asp
[2361] 85 90 95
[2362] Cys Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp
[2363] 100 105 110
[2364] Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[2365] 115 120
[2366] <210> 127
[2367] <211> 121
[2368] <212> PRT
[2369] <213> 人工序列
[2370] <220>
[2371] <223> 合成序列
[2372] <400> 127
[2373] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala
[2374] 1 5 10 15
[2375] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[2376] 20 25 30
[2377] Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2378] 35 40 45

[2379] Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[2380] 50 55 60
[2381] Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2382] 65 70 75 80
[2383] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2384] 85 90 95
[2385] Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[2386] 100 105 110
[2387] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2388] 115 120
[2389] <210> 128
[2390] <211> 121
[2391] <212> PRT
[2392] <213> 人工序列
[2393] <220>
[2394] <223> 合成序列
[2395] <400> 128
[2396] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala
[2397] 1 5 10 15
[2398] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[2399] 20 25 30
[2400] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2401] 35 40 45
[2402] Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[2403] 50 55 60
[2404] Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2405] 65 70 75 80
[2406] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2407] 85 90 95
[2408] Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[2409] 100 105 110
[2410] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2411] 115 120
[2412] <210> 129
[2413] <211> 121
[2414] <212> PRT
[2415] <213> 人工序列
[2416] <220>
[2417] <223> 合成序列

[2418] <400> 129

[2419] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala

[2420] 1 5 10 15

[2421] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser

[2422] 20 25 30

[2423] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[2424] 35 40 45

[2425] Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

[2426] 50 55 60

[2427] Lys Asp Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[2428] 65 70 75 80

[2429] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2430] 85 90 95

[2431] Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[2432] 100 105 110

[2433] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[2434] 115 120

[2435] <210> 130

[2436] <211> 111

[2437] <212> PRT

[2438] <213> 人工序列

[2439] <220>

[2440] <223> 合成序列

[2441] <400> 130

[2442] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Leu Ser Pro Gly

[2443] 1 5 10 15

[2444] Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

[2445] 20 25 30

[2446] Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro

[2447] 35 40 45

[2448] Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

[2449] 50 55 60

[2450] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

[2451] 65 70 75 80

[2452] Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

[2453] 85 90 95

[2454] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[2455] 100 105 110

[2456] <210> 131

[2457] <211> 111
[2458] <212> PRT
[2459] <213> 人工序列
[2460] <220>
[2461] <223> 合成序列
[2462] <400> 131
[2463] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2464] 1 5 10 15
[2465] Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[2466] 20 25 30
[2467] Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
[2468] 35 40 45
[2469] Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
[2470] 50 55 60
[2471] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2472] 65 70 75 80
[2473] Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[2474] 85 90 95
[2475] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2476] 100 105 110
[2477] <210> 132
[2478] <211> 111
[2479] <212> PRT
[2480] <213> 人工序列
[2481] <220>
[2482] <223> 合成序列
[2483] <400> 132
[2484] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2485] 1 5 10 15
[2486] Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[2487] 20 25 30
[2488] Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
[2489] 35 40 45
[2490] Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
[2491] 50 55 60
[2492] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2493] 65 70 75 80
[2494] Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[2495] 85 90 95

[2496] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2497] 100 105 110
[2498] <210> 133
[2499] <211> 111
[2500] <212> PRT
[2501] <213> 人工序列
[2502] <220>
[2503] <223> 合成序列
[2504] <400> 133
[2505] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2506] 1 5 10 15
[2507] Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[2508] 20 25 30
[2509] Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
[2510] 35 40 45
[2511] Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
[2512] 50 55 60
[2513] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2514] 65 70 75 80
[2515] Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[2516] 85 90 95
[2517] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2518] 100 105 110
[2519] <210> 134
[2520] <211> 119
[2521] <212> PRT
[2522] <213> 人工序列
[2523] <220>
[2524] <223> 合成序列
[2525] <400> 134
[2526] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Lys
[2527] 1 5 10 15
[2528] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile His
[2529] 20 25 30
[2530] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2531] 35 40 45
[2532] Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val
[2533] 50 55 60
[2534] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

[2535] 65 70 75 80
[2536] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2537] 85 90 95
[2538] Ala Ala Asp Arg Ala Glu Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2539] 100 105 110
[2540] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2541] 115
[2542] <210> 135
[2543] <211> 451
[2544] <212> PRT
[2545] <213> 人工序列
[2546] <220>
[2547] <223> 合成序列
[2548] <400> 135
[2549] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2550] 1 5 10 15
[2551] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
[2552] 20 25 30
[2553] Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2554] 35 40 45
[2555] Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[2556] 50 55 60
[2557] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2558] 65 70 75 80
[2559] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2560] 85 90 95
[2561] Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
[2562] 100 105 110
[2563] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[2564] 115 120 125
[2565] Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[2566] 130 135 140
[2567] Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[2568] 145 150 155 160
[2569] Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[2570] 165 170 175
[2571] Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[2572] 180 185 190
[2573] Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

[2574] 195 200 205

[2575] Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

[2576] 210 215 220

[2577] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly

[2578] 225 230 235 240

[2579] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

[2580] 245 250 255

[2581] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

[2582] 260 265 270

[2583] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

[2584] 275 280 285

[2585] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

[2586] 290 295 300

[2587] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

[2588] 305 310 315 320

[2589] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile

[2590] 325 330 335

[2591] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

[2592] 340 345 350

[2593] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

[2594] 355 360 365

[2595] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

[2596] 370 375 380

[2597] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

[2598] 385 390 395 400

[2599] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

[2600] 405 410 415

[2601] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

[2602] 420 425 430

[2603] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

[2604] 435 440 445

[2605] Pro Gly Lys

[2606] 450

[2607] <210> 136

[2608] <211> 215

[2609] <212> PRT

[2610] <213> 人工序列

[2611] <220>

[2612] <223> 合成序列

[2613] <400> 136

[2614] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[2615] 1 5 10 15

[2616] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser

[2617] 20 25 30

[2618] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

[2619] 35 40 45

[2620] Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

[2621] 50 55 60

[2622] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

[2623] 65 70 75 80

[2624] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro

[2625] 85 90 95

[2626] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

[2627] 100 105 110

[2628] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

[2629] 115 120 125

[2630] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

[2631] 130 135 140

[2632] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

[2633] 145 150 155 160

[2634] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

[2635] 165 170 175

[2636] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

[2637] 180 185 190

[2638] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

[2639] 195 200 205

[2640] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[2641] 210 215

[2642] <210> 137

[2643] <211> 121

[2644] <212> PRT

[2645] <213> 人工序列

[2646] <220>

[2647] <223> 合成序列

[2648] <400> 137

[2649] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2650] 1 5 10 15

[2651] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

[2652] 20 25 30
[2653] Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2654] 35 40 45
[2655] Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[2656] 50 55 60
[2657] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2658] 65 70 75 80
[2659] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2660] 85 90 95
[2661] Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
[2662] 100 105 110
[2663] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2664] 115 120
[2665] <210> 138
[2666] <211> 108
[2667] <212> PRT
[2668] <213> 人工序列
[2669] <220>
[2670] <223> 合成序列
[2671] <400> 138
[2672] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2673] 1 5 10 15
[2674] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
[2675] 20 25 30
[2676] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[2677] 35 40 45
[2678] Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[2679] 50 55 60
[2680] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[2681] 65 70 75 80
[2682] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
[2683] 85 90 95
[2684] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2685] 100 105
[2686] <210> 139
[2687] <211> 448
[2688] <212> PRT
[2689] <213> 人工序列
[2690] <220>

[2691] <223> 合成序列

[2692] <400> 139

[2693] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2694] 1 5 10 15
[2695] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
[2696] 20 25 30
[2697] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2698] 35 40 45
[2699] Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2700] 50 55 60
[2701] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2702] 65 70 75 80
[2703] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2704] 85 90 95
[2705] Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2706] 100 105 110
[2707] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[2708] 115 120 125
[2709] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[2710] 130 135 140
[2711] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[2712] 145 150 155 160
[2713] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[2714] 165 170 175
[2715] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[2716] 180 185 190
[2717] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[2718] 195 200 205
[2719] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[2720] 210 215 220
[2721] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[2722] 225 230 235 240
[2723] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[2724] 245 250 255
[2725] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[2726] 260 265 270
[2727] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[2728] 275 280 285
[2729] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

[2730] 290 295 300

[2731] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

[2732] 305 310 315 320

[2733] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

[2734] 325 330 335

[2735] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

[2736] 340 345 350

[2737] Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

[2738] 355 360 365

[2739] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

[2740] 370 375 380

[2741] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

[2742] 385 390 395 400

[2743] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

[2744] 405 410 415

[2745] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

[2746] 420 425 430

[2747] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[2748] 435 440 445

[2749] <210> 140

[2750] <211> 214

[2751] <212> PRT

[2752] <213> 人工序列

[2753] <220>

[2754] <223> 合成序列

[2755] <400> 140

[2756] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2757] 1 5 10 15

[2758] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

[2759] 20 25 30

[2760] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[2761] 35 40 45

[2762] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[2763] 50 55 60

[2764] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[2765] 65 70 75 80

[2766] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

[2767] 85 90 95

[2768] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[2769] 100 105 110
[2770] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2771] 115 120 125
[2772] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2773] 130 135 140
[2774] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2775] 145 150 155 160
[2776] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2777] 165 170 175
[2778] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2779] 180 185 190
[2780] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2781] 195 200 205
[2782] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2783] 210
[2784] <210> 141
[2785] <211> 450
[2786] <212> PRT
[2787] <213> 人工序列
[2788] <220>
[2789] <223> 合成序列
[2790] <400> 141
[2791] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2792] 1 5 10 15
[2793] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2794] 20 25 30
[2795] Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2796] 35 40 45
[2797] Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val
[2798] 50 55 60
[2799] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2800] 65 70 75 80
[2801] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2802] 85 90 95
[2803] Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
[2804] 100 105 110
[2805] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2806] 115 120 125
[2807] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[2808] 130 135 140
[2809] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2810] 145 150 155 160
[2811] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2812] 165 170 175
[2813] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2814] 180 185 190
[2815] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[2816] 195 200 205
[2817] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[2818] 210 215 220
[2819] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[2820] 225 230 235 240
[2821] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[2822] 245 250 255
[2823] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[2824] 260 265 270
[2825] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[2826] 275 280 285
[2827] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[2828] 290 295 300
[2829] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[2830] 305 310 315 320
[2831] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[2832] 325 330 335
[2833] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[2834] 340 345 350
[2835] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[2836] 355 360 365
[2837] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[2838] 370 375 380
[2839] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[2840] 385 390 395 400
[2841] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[2842] 405 410 415
[2843] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[2844] 420 425 430
[2845] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[2846] 435 440 445

[2847] Gly Lys
[2848] 450
[2849] <210> 142
[2850] <211> 216
[2851] <212> PRT
[2852] <213> 人工序列
[2853] <220>
[2854] <223> 合成序列
[2855] <400> 142
[2856] Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[2857] 1 5 10 15
[2858] Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
[2859] 20 25 30
[2860] Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[2861] 35 40 45
[2862] Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
[2863] 50 55 60
[2864] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
[2865] 65 70 75 80
[2866] Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
[2867] 85 90 95
[2868] Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
[2869] 100 105 110
[2870] Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
[2871] 115 120 125
[2872] Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
[2873] 130 135 140
[2874] Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
[2875] 145 150 155 160
[2876] Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
[2877] 165 170 175
[2878] Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
[2879] 180 185 190
[2880] Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
[2881] 195 200 205
[2882] Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[2883] 210 215
[2884] <210> 143
[2885] <211> 123

[2886] <212> PRT
[2887] <213> 人工序列
[2888] <220>
[2889] <223> 合成序列
[2890] <400> 143
[2891] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2892] 1 5 10 15
[2893] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr
[2894] 20 25 30
[2895] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2896] 35 40 45
[2897] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
[2898] 50 55 60
[2899] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2900] 65 70 75 80
[2901] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[2902] 85 90 95
[2903] Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
[2904] 100 105 110
[2905] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2906] 115 120
[2907] <210> 144
[2908] <211> 106
[2909] <212> PRT
[2910] <213> 人工序列
[2911] <220>
[2912] <223> 合成序列
[2913] <400> 144
[2914] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2915] 1 5 10 15
[2916] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[2917] 20 25 30
[2918] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[2919] 35 40 45
[2920] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[2921] 50 55 60
[2922] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[2923] 65 70 75 80
[2924] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

[2925] 85 90 95

[2926] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[2927] 100 105

[2928] <210> 145

[2929] <211> 117

[2930] <212> PRT

[2931] <213> 人工序列

[2932] <220>

[2933] <223> 合成序列

[2934] <400> 145

[2935] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[2936] 1 5 10 15

[2937] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

[2938] 20 25 30

[2939] Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[2940] 35 40 45

[2941] Gly Trp Ile Thr Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[2942] 50 55 60

[2943] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

[2944] 65 70 75 80

[2945] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2946] 85 90 95

[2947] Ala Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[2948] 100 105 110

[2949] Val Thr Val Ser Ser

[2950] 115

[2951] <210> 146

[2952] <211> 107

[2953] <212> PRT

[2954] <213> 人工序列

[2955] <220>

[2956] <223> 合成序列

[2957] <400> 146

[2958] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[2959] 1 5 10 15

[2960] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

[2961] 20 25 30

[2962] Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[2963] 35 40 45

[2964] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[2965] 50 55 60
[2966] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[2967] 65 70 75 80
[2968] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg
[2969] 85 90 95
[2970] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2971] 100 105
[2972] <210> 147
[2973] <211> 118
[2974] <212> PRT
[2975] <213> 人工序列
[2976] <220>
[2977] <223> 合成序列
[2978] <400> 147
[2979] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2980] 1 5 10 15
[2981] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2982] 20 25 30
[2983] Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
[2984] 35 40 45
[2985] Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe
[2986] 50 55 60
[2987] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[2988] 65 70 75 80
[2989] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2990] 85 90 95
[2991] Ala Arg Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2992] 100 105 110
[2993] Leu Val Thr Val Ser Ser
[2994] 115
[2995] <210> 148
[2996] <211> 107
[2997] <212> PRT
[2998] <213> 人工序列
[2999] <220>
[3000] <223> 合成序列
[3001] <400> 148
[3002] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[3003] 1 5 10 15
[3004] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[3005] 20 25 30
[3006] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
[3007] 35 40 45
[3008] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3009] 50 55 60
[3010] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3011] 65 70 75 80
[3012] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
[3013] 85 90 95
[3014] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3015] 100 105
[3016] <210> 149
[3017] <211> 120
[3018] <212> PRT
[3019] <213> 人工序列
[3020] <220>
[3021] <223> 合成序列
[3022] <400> 149
[3023] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3024] 1 5 10 15
[3025] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ile Phe Ser Thr Tyr
[3026] 20 25 30
[3027] Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3028] 35 40 45
[3029] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn His Ala Gln Lys Phe
[3030] 50 55 60
[3031] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3032] 65 70 75 80
[3033] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3034] 85 90 95
[3035] Ala Arg Asp Gln Gly Ile Ala Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3036] 100 105 110
[3037] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3038] 115 120
[3039] <210> 150
[3040] <211> 108
[3041] <212> PRT

[3042] <213> 人工序列
[3043] <220>
[3044] <223> 合成序列
[3045] <400> 150
[3046] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3047] 1 5 10 15
[3048] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[3049] 20 25 30
[3050] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[3051] 35 40 45
[3052] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[3053] 50 55 60
[3054] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[3055] 65 70 75 80
[3056] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[3057] 85 90 95
[3058] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3059] 100 105
[3060] <210> 151
[3061] <211> 113
[3062] <212> PRT
[3063] <213> 人工序列
[3064] <220>
[3065] <223> 合成序列
[3066] <400> 151
[3067] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[3068] 1 5 10 15
[3069] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[3070] 20 25 30
[3071] Val Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3072] 35 40 45
[3073] Ser Gly Ile Ser Gly Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[3074] 50 55 60
[3075] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[3076] 65 70 75 80
[3077] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[3078] 85 90 95
[3079] Ala Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[3080] 100 105 110

[3081] Ser

[3082] <210> 152

[3083] <211> 107

[3084] <212> PRT

[3085] <213> 人工序列

[3086] <220>

[3087] <223> 合成序列

[3088] <400> 152

[3089] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[3090] 1 5 10 15

[3091] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

[3092] 20 25 30

[3093] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

[3094] 35 40 45

[3095] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[3096] 50 55 60

[3097] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[3098] 65 70 75 80

[3099] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

[3100] 85 90 95

[3101] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[3102] 100 105

[3103] <210> 153

[3104] <211> 123

[3105] <212> PRT

[3106] <213> 人工序列

[3107] <220>

[3108] <223> 合成序列

[3109] <400> 153

[3110] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[3111] 1 5 10 15

[3112] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr

[3113] 20 25 30

[3114] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[3115] 35 40 45

[3116] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

[3117] 50 55 60

[3118] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3119] 65 70 75 80

[3120] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3121] 85 90 95
[3122] Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
[3123] 100 105 110
[3124] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3125] 115 120
[3126] <210> 154
[3127] <211> 106
[3128] <212> PRT
[3129] <213> 人工序列
[3130] <220>
[3131] <223> 合成序列
[3132] <400> 154
[3133] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3134] 1 5 10 15
[3135] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[3136] 20 25 30
[3137] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[3138] 35 40 45
[3139] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[3140] 50 55 60
[3141] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[3142] 65 70 75 80
[3143] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
[3144] 85 90 95
[3145] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3146] 100 105
[3147] <210> 155
[3148] <211> 123
[3149] <212> PRT
[3150] <213> 人工序列
[3151] <220>
[3152] <223> 合成序列
[3153] <400> 155
[3154] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3155] 1 5 10 15
[3156] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[3157] 20 25 30
[3158] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[3159] 35 40 45

[3160] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

[3161] 50 55 60

[3162] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

[3163] 65 70 75 80

[3164] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3165] 85 90 95

[3166] Ala Arg Lys Tyr Asp Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

[3167] 100 105 110

[3168] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[3169] 115 120

[3170] <210> 156

[3171] <211> 106

[3172] <212> PRT

[3173] <213> 人工序列

[3174] <220>

[3175] <223> 合成序列

[3176] <400> 156

[3177] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[3178] 1 5 10 15

[3179] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

[3180] 20 25 30

[3181] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[3182] 35 40 45

[3183] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[3184] 50 55 60

[3185] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

[3186] 65 70 75 80

[3187] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

[3188] 85 90 95

[3189] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[3190] 100 105

[3191] <210> 157

[3192] <211> 121

[3193] <212> PRT

[3194] <213> 人工序列

[3195] <220>

[3196] <223> 合成序列

[3197] <400> 157

[3198] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3199] 1 5 10 15
[3200] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[3201] 20 25 30
[3202] Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3203] 35 40 45
[3204] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3205] 50 55 60
[3206] Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Ala Ala Tyr
[3207] 65 70 75 80
[3208] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3209] 85 90 95
[3210] Ala Arg Asp Ser Ser Gly Trp Ser Arg Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
[3211] 100 105 110
[3212] Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3213] 115 120
[3214] <210> 158
[3215] <211> 106
[3216] <212> PRT
[3217] <213> 人工序列
[3218] <220>
[3219] <223> 合成序列
[3220] <400> 158
[3221] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3222] 1 5 10 15
[3223] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[3224] 20 25 30
[3225] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[3226] 35 40 45
[3227] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[3228] 50 55 60
[3229] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[3230] 65 70 75 80
[3231] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[3232] 85 90 95
[3233] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3234] 100 105
[3235] <210> 159
[3236] <211> 123

[3237] <212> PRT
[3238] <213> 人工序列
[3239] <220>
[3240] <223> 合成序列
[3241] <400> 159
[3242] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ser
[3243] 1 5 10 15
[3244] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
[3245] 20 25 30
[3246] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3247] 35 40 45
[3248] Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Ile Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
[3249] 50 55 60
[3250] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[3251] 65 70 75 80
[3252] Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3253] 85 90 95
[3254] Ala Arg Lys Tyr Ser Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
[3255] 100 105 110
[3256] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3257] 115 120
[3258] <210> 160
[3259] <211> 106
[3260] <212> PRT
[3261] <213> 人工序列
[3262] <220>
[3263] <223> 合成序列
[3264] <400> 160
[3265] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3266] 1 5 10 15
[3267] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[3268] 20 25 30
[3269] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[3270] 35 40 45
[3271] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[3272] 50 55 60
[3273] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[3274] 65 70 75 80
[3275] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

[3276] 85 90 95

[3277] Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

[3278] 100 105

[3279] <210> 161

[3280] <211> 121

[3281] <212> PRT

[3282] <213> 人工序列

[3283] <220>

[3284] <223> 合成序列

[3285] <400> 161

[3286] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

[3287] 1 5 10 15

[3288] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Asp Asp Tyr

[3289] 20 25 30

[3290] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[3291] 35 40 45

[3292] Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Arg Ile Glu Tyr Ala Asp Ser Val

[3293] 50 55 60

[3294] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

[3295] 65 70 75 80

[3296] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

[3297] 85 90 95

[3298] Ala Lys Gly Arg Phe Arg Tyr Phe Asp Trp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly

[3299] 100 105 110

[3300] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[3301] 115 120

[3302] <210> 162

[3303] <211> 107

[3304] <212> PRT

[3305] <213> 人工序列

[3306] <220>

[3307] <223> 合成序列

[3308] <400> 162

[3309] Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[3310] 1 5 10 15

[3311] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala

[3312] 20 25 30

[3313] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[3314] 35 40 45

[3315] Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3316] 50 55 60
[3317] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3318] 65 70 75 80
[3319] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Phe
[3320] 85 90 95
[3321] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
[3322] 100 105
[3323] <210> 163
[3324] <211> 118
[3325] <212> PRT
[3326] <213> 人工序列
[3327] <220>
[3328] <223> 合成序列
[3329] <400> 163
[3330] Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
[3331] 1 5 10 15
[3332] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
[3333] 20 25 30
[3334] Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Val
[3335] 35 40 45
[3336] Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[3337] 50 55 60
[3338] Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
[3339] 65 70 75 80
[3340] Gln Leu Asn Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[3341] 85 90 95
[3342] Arg Tyr Gly Gly Trp Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[3343] 100 105 110
[3344] Thr Leu Thr Val Ser Ser
[3345] 115
[3346] <210> 164
[3347] <211> 107
[3348] <212> PRT
[3349] <213> 人工序列
[3350] <220>
[3351] <223> 合成序列
[3352] <400> 164
[3353] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly

[3354] 1 5 10 15
[3355] Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[3356] 20 25 30
[3357] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[3358] 35 40 45
[3359] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[3360] 50 55 60
[3361] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
[3362] 65 70 75 80
[3363] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu
[3364] 85 90 95
[3365] Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
[3366] 100 105
[3367] <210> 165
[3368] <211> 120
[3369] <212> PRT
[3370] <213> 人工序列
[3371] <220>
[3372] <223> 合成序列
[3373] <400> 165
[3374] Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
[3375] 1 5 10 15
[3376] Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
[3377] 20 25 30
[3378] Ser Ile Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[3379] 35 40 45
[3380] Gly Val Met Trp Ala Gly Gly Gly Thr Asn Ser Asn Ser Val Leu Lys
[3381] 50 55 60
[3382] Ser Arg Leu Ile Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
[3383] 65 70 75 80
[3384] Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
[3385] 85 90 95
[3386] Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
[3387] 100 105 110
[3388] Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[3389] 115 120
[3390] <210> 166
[3391] <211> 107
[3392] <212> PRT

[3393] <213> 人工序列
[3394] <220>
[3395] <223> 合成序列
[3396] <400> 166
[3397] Asp Ile Val Thr Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly
[3398] 1 5 10 15
[3399] Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[3400] 20 25 30
[3401] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[3402] 35 40 45
[3403] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[3404] 50 55 60
[3405] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
[3406] 65 70 75 80
[3407] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu
[3408] 85 90 95
[3409] Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
[3410] 100 105
[3411] <210> 167
[3412] <211> 118
[3413] <212> PRT
[3414] <213> 人工序列
[3415] <220>
[3416] <223> 合成序列
[3417] <400> 167
[3418] Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
[3419] 1 5 10 15
[3420] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ile Ser Asp
[3421] 20 25 30
[3422] Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Leu
[3423] 35 40 45
[3424] Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[3425] 50 55 60
[3426] Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
[3427] 65 70 75 80
[3428] Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[3429] 85 90 95
[3430] Arg Arg Gly Gly Trp Leu Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[3431] 100 105 110

[3432] Thr Leu Thr Val Ser Ser
[3433] 115
[3434] <210> 168
[3435] <211> 113
[3436] <212> PRT
[3437] <213> 人工序列
[3438] <220>
[3439] <223> 合成序列
[3440] <400> 168
[3441] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
[3442] 1 5 10 15
[3443] Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
[3444] 20 25 30
[3445] Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3446] 35 40 45
[3447] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Asp Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3448] 50 55 60
[3449] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3450] 65 70 75 80
[3451] Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[3452] 85 90 95
[3453] Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
[3454] 100 105 110
[3455] Lys
[3456] <210> 169
[3457] <211> 118
[3458] <212> PRT
[3459] <213> 人工序列
[3460] <220>
[3461] <223> 合成序列
[3462] <400> 169
[3463] Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Ala
[3464] 1 5 10 15
[3465] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3466] 20 25 30
[3467] Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[3468] 35 40 45
[3469] Gly Trp Ile Phe Pro Arg Asp Asn Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[3470] 50 55 60

[3471] Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
[3472] 65 70 75 80
[3473] Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[3474] 85 90 95
[3475] Thr Lys Glu Asn Trp Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[3476] 100 105 110
[3477] Thr Leu Thr Leu Ser Ser
[3478] 115
[3479] <210> 170
[3480] <211> 106
[3481] <212> PRT
[3482] <213> 人工序列
[3483] <220>
[3484] <223> 合成序列
[3485] <400> 170
[3486] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[3487] 1 5 10 15
[3488] Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Arg Tyr Met
[3489] 20 25 30
[3490] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser
[3491] 35 40 45
[3492] Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[3493] 50 55 60
[3494] Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[3495] 65 70 75 80
[3496] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
[3497] 85 90 95
[3498] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3499] 100 105
[3500] <210> 171
[3501] <211> 114
[3502] <212> PRT
[3503] <213> 人工序列
[3504] <220>
[3505] <223> 合成序列
[3506] <400> 171
[3507] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Thr Pro Gly Ala
[3508] 1 5 10 15
[3509] Ser Val Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr

[3510] 20 25 30
[3511] Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[3512] 35 40 45
[3513] Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[3514] 50 55 60
[3515] Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[3516] 65 70 75 80
[3517] Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[3518] 85 90 95
[3519] Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
[3520] 100 105 110
[3521] Ser Ser
[3522] <210> 172
[3523] <211> 106
[3524] <212> PRT
[3525] <213> 人工序列
[3526] <220>
[3527] <223> 合成序列
[3528] <400> 172
[3529] Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
[3530] 1 5 10 15
[3531] Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
[3532] 20 25 30
[3533] Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[3534] 35 40 45
[3535] Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[3536] 50 55 60
[3537] Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu
[3538] 65 70 75 80
[3539] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
[3540] 85 90 95
[3541] Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[3542] 100 105
[3543] <210> 173
[3544] <211> 115
[3545] <212> PRT
[3546] <213> 人工序列
[3547] <220>
[3548] <223> 合成序列

[3549] <400> 173

[3550] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

[3551] 1 5 10 15

[3552] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[3553] 20 25 30

[3554] Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

[3555] 35 40 45

[3556] Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

[3557] 50 55 60

[3558] Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3559] 65 70 75 80

[3560] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

[3561] 85 90 95

[3562] Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

[3563] 100 105 110

[3564] Val Ser Ser

[3565] 115

[3566] <210> 174

[3567] <211> 115

[3568] <212> PRT

[3569] <213> 人工序列

[3570] <220>

[3571] <223> 合成序列

[3572] <400> 174

[3573] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[3574] 1 5 10 15

[3575] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[3576] 20 25 30

[3577] Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

[3578] 35 40 45

[3579] Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

[3580] 50 55 60

[3581] Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3582] 65 70 75 80

[3583] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3584] 85 90 95

[3585] Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

[3586] 100 105 110

[3587] Val Ser Ser

[3588] 115

[3589] <210> 175

[3590] <211> 115

[3591] <212> PRT

[3592] <213> 人工序列

[3593] <220>

[3594] <223> 合成序列

[3595] <400> 175

[3596] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[3597] 1 5 10 15

[3598] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[3599] 20 25 30

[3600] Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

[3601] 35 40 45

[3602] Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

[3603] 50 55 60

[3604] Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3605] 65 70 75 80

[3606] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3607] 85 90 95

[3608] Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

[3609] 100 105 110

[3610] Val Ser Ser

[3611] 115

[3612] <210> 176

[3613] <211> 115

[3614] <212> PRT

[3615] <213> 人工序列

[3616] <220>

[3617] <223> 合成序列

[3618] <400> 176

[3619] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[3620] 1 5 10 15

[3621] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[3622] 20 25 30

[3623] Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

[3624] 35 40 45

[3625] Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

[3626] 50 55 60

[3627] Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3628] 65 70 75 80
[3629] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3630] 85 90 95
[3631] Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[3632] 100 105 110
[3633] Val Ser Ser
[3634] 115
[3635] <210> 177
[3636] <211> 115
[3637] <212> PRT
[3638] <213> 人工序列
[3639] <220>
[3640] <223> 合成序列
[3641] <400> 177
[3642] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3643] 1 5 10 15
[3644] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3645] 20 25 30
[3646] Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[3647] 35 40 45
[3648] Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
[3649] 50 55 60
[3650] Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3651] 65 70 75 80
[3652] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3653] 85 90 95
[3654] Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[3655] 100 105 110
[3656] Val Ser Ser
[3657] 115
[3658] <210> 178
[3659] <211> 111
[3660] <212> PRT
[3661] <213> 人工序列
[3662] <220>
[3663] <223> 合成序列
[3664] <400> 178
[3665] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Pro Gly

[3666] 1 5 10 15
[3667] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
[3668] 20 25 30
[3669] Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[3670] 35 40 45
[3671] Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser
[3672] 50 55 60
[3673] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[3674] 65 70 75 80
[3675] Ser Leu Glu Glu Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
[3676] 85 90 95
[3677] Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3678] 100 105 110
[3679] <210> 179
[3680] <211> 111
[3681] <212> PRT
[3682] <213> 人工序列
[3683] <220>
[3684] <223> 合成序列
[3685] <400> 179
[3686] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3687] 1 5 10 15
[3688] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
[3689] 20 25 30
[3690] Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[3691] 35 40 45
[3692] Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser
[3693] 50 55 60
[3694] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[3695] 65 70 75 80
[3696] Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
[3697] 85 90 95
[3698] Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3699] 100 105 110
[3700] <210> 180
[3701] <211> 111
[3702] <212> PRT
[3703] <213> 人工序列
[3704] <220>

[3705] <223> 合成序列

[3706] <400> 180

[3707] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[3708] 1 5 10 15

[3709] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

[3710] 20 25 30

[3711] Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

[3712] 35 40 45

[3713] Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser

[3714] 50 55 60

[3715] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

[3716] 65 70 75 80

[3717] Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

[3718] 85 90 95

[3719] Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[3720] 100 105 110

[3721] <210> 181

[3722] <211> 111

[3723] <212> PRT

[3724] <213> 人工序列

[3725] <220>

[3726] <223> 合成序列

[3727] <400> 181

[3728] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[3729] 1 5 10 15

[3730] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

[3731] 20 25 30

[3732] Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

[3733] 35 40 45

[3734] Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser

[3735] 50 55 60

[3736] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

[3737] 65 70 75 80

[3738] Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

[3739] 85 90 95

[3740] Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[3741] 100 105 110

[3742] <210> 182

[3743] <211> 120

[3744] <212> PRT
[3745] <213> 人工序列
[3746] <220>
[3747] <223> 合成序列
[3748] <400> 182
[3749] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[3750] 1 5 10 15
[3751] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[3752] 20 25 30
[3753] Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3754] 35 40 45
[3755] Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3756] 50 55 60
[3757] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
[3758] 65 70 75 80
[3759] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3760] 85 90 95
[3761] Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3762] 100 105 110
[3763] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3764] 115 120
[3765] <210> 183
[3766] <211> 108
[3767] <212> PRT
[3768] <213> 人工序列
[3769] <220>
[3770] <223> 合成序列
[3771] <400> 183
[3772] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
[3773] 1 5 10 15
[3774] Ala Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val
[3775] 20 25 30
[3776] Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[3777] 35 40 45
[3778] Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[3779] 50 55 60
[3780] Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
[3781] 65 70 75 80
[3782] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His

[3783] 85 90 95

[3784] Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

[3785] 100 105

[3786] <210> 184

[3787] <211> 120

[3788] <212> PRT

[3789] <213> 人工序列

[3790] <220>

[3791] <223> 合成序列

[3792] <400> 184

[3793] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[3794] 1 5 10 15

[3795] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

[3796] 20 25 30

[3797] Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[3798] 35 40 45

[3799] Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Gln Tyr Tyr Val Asp Ser Val

[3800] 50 55 60

[3801] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

[3802] 65 70 75 80

[3803] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3804] 85 90 95

[3805] Ala Arg Asp Trp Asn Tyr Gly Tyr Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln

[3806] 100 105 110

[3807] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[3808] 115 120

[3809] <210> 185

[3810] <211> 108

[3811] <212> PRT

[3812] <213> 人工序列

[3813] <220>

[3814] <223> 合成序列

[3815] <400> 185

[3816] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[3817] 1 5 10 15

[3818] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

[3819] 20 25 30

[3820] Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

[3821] 35 40 45

[3822] Ile Phe Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[3823] 50 55 60
[3824] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[3825] 65 70 75 80
[3826] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ile
[3827] 85 90 95
[3828] Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
[3829] 100 105
[3830] <210> 186
[3831] <211> 121
[3832] <212> PRT
[3833] <213> 人工序列
[3834] <220>
[3835] <223> 合成序列
[3836] <400> 186
[3837] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3838] 1 5 10 15
[3839] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
[3840] 20 25 30
[3841] Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3842] 35 40 45
[3843] Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[3844] 50 55 60
[3845] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[3846] 65 70 75 80
[3847] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3848] 85 90 95
[3849] Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
[3850] 100 105 110
[3851] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3852] 115 120
[3853] <210> 187
[3854] <211> 108
[3855] <212> PRT
[3856] <213> 人工序列
[3857] <220>
[3858] <223> 合成序列
[3859] <400> 187
[3860] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[3861] 1 5 10 15
[3862] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
[3863] 20 25 30
[3864] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[3865] 35 40 45
[3866] Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[3867] 50 55 60
[3868] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[3869] 65 70 75 80
[3870] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
[3871] 85 90 95
[3872] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
[3873] 100 105
[3874] <210> 188
[3875] <211> 121
[3876] <212> PRT
[3877] <213> 人工序列
[3878] <220>
[3879] <223> 合成序列
[3880] <400> 188
[3881] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3882] 1 5 10 15
[3883] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3884] 20 25 30
[3885] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3886] 35 40 45
[3887] Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3888] 50 55 60
[3889] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3890] 65 70 75 80
[3891] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3892] 85 90 95
[3893] Ala Lys Asp Leu His Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
[3894] 100 105 110
[3895] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3896] 115 120
[3897] <210> 189
[3898] <211> 107
[3899] <212> PRT

[3900] <213> 人工序列
[3901] <220>
[3902] <223> 合成序列
[3903] <400> 189
[3904] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[3905] 1 5 10 15
[3906] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Trp
[3907] 20 25 30
[3908] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3909] 35 40 45
[3910] Tyr Ala Ile Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3911] 50 55 60
[3912] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3913] 65 70 75 80
[3914] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
[3915] 85 90 95
[3916] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3917] 100 105
[3918] <210> 190
[3919] <211> 119
[3920] <212> PRT
[3921] <213> 人工序列
[3922] <220>
[3923] <223> 合成序列
[3924] <400> 190
[3925] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3926] 1 5 10 15
[3927] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3928] 20 25 30
[3929] Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3930] 35 40 45
[3931] Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[3932] 50 55 60
[3933] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
[3934] 65 70 75 80
[3935] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3936] 85 90 95
[3937] Ala Arg Val Gln Leu Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[3938] 100 105 110

[3939] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3940] 115
[3941] <210> 191
[3942] <211> 107
[3943] <212> PRT
[3944] <213> 人工序列
[3945] <220>
[3946] <223> 合成序列
[3947] <400> 191
[3948] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[3949] 1 5 10 15
[3950] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[3951] 20 25 30
[3952] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3953] 35 40 45
[3954] Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3955] 50 55 60
[3956] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3957] 65 70 75 80
[3958] Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Leu Pro Pro
[3959] 85 90 95
[3960] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3961] 100 105
[3962] <210> 192
[3963] <211> 121
[3964] <212> PRT
[3965] <213> 人工序列
[3966] <220>
[3967] <223> 合成序列
[3968] <400> 192
[3969] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3970] 1 5 10 15
[3971] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
[3972] 20 25 30
[3973] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3974] 35 40 45
[3975] Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Phe Thr Phe Ser Ala Asp Ser Val
[3976] 50 55 60
[3977] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

[3978] 65 70 75 80
[3979] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
[3980] 85 90 95
[3981] Ala Lys Val Leu Val Gly Phe Asn Asn Gly Cys Trp Asp Tyr Trp Gly
[3982] 100 105 110
[3983] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3984] 115 120
[3985] <210> 193
[3986] <211> 108
[3987] <212> PRT
[3988] <213> 人工序列
[3989] <220>
[3990] <223> 合成序列
[3991] <400> 193
[3992] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[3993] 1 5 10 15
[3994] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[3995] 20 25 30
[3996] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[3997] 35 40 45
[3998] Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[3999] 50 55 60
[4000] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[4001] 65 70 75 80
[4002] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asn Asp His
[4003] 85 90 95
[4004] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4005] 100 105
[4006] <210> 194
[4007] <211> 120
[4008] <212> PRT
[4009] <213> 人工序列
[4010] <220>
[4011] <223> 合成序列
[4012] <400> 194
[4013] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[4014] 1 5 10 15
[4015] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[4016] 20 25 30

[4017] Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4018] 35 40 45
[4019] Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[4020] 50 55 60
[4021] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[4022] 65 70 75 80
[4023] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4024] 85 90 95
[4025] Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[4026] 100 105 110
[4027] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4028] 115 120
[4029] <210> 195
[4030] <211> 108
[4031] <212> PRT
[4032] <213> 人工序列
[4033] <220>
[4034] <223> 合成序列
[4035] <400> 195
[4036] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
[4037] 1 5 10 15
[4038] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val
[4039] 20 25 30
[4040] Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[4041] 35 40 45
[4042] Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[4043] 50 55 60
[4044] Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
[4045] 65 70 75 80
[4046] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His
[4047] 85 90 95
[4048] Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4049] 100 105
[4050] <210> 196
[4051] <211> 121
[4052] <212> PRT
[4053] <213> 人工序列
[4054] <220>
[4055] <223> 合成序列

[4056] <400> 196

[4057] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[4058] 1 5 10 15

[4059] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

[4060] 20 25 30

[4061] Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[4062] 35 40 45

[4063] Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

[4064] 50 55 60

[4065] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

[4066] 65 70 75 80

[4067] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[4068] 85 90 95

[4069] Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

[4070] 100 105 110

[4071] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[4072] 115 120

[4073] <210> 197

[4074] <211> 108

[4075] <212> PRT

[4076] <213> 人工序列

[4077] <220>

[4078] <223> 合成序列

[4079] <400> 197

[4080] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[4081] 1 5 10 15

[4082] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser

[4083] 20 25 30

[4084] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

[4085] 35 40 45

[4086] Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

[4087] 50 55 60

[4088] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

[4089] 65 70 75 80

[4090] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro

[4091] 85 90 95

[4092] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4093] 100 105

[4094] <210> 198

[4095] <211> 120
[4096] <212> PRT
[4097] <213> 人工序列
[4098] <220>
[4099] <223> 合成序列
[4100] <400> 198
[4101] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4102] 1 5 10 15
[4103] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4104] 20 25 30
[4105] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4106] 35 40 45
[4107] Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4108] 50 55 60
[4109] Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[4110] 65 70 75 80
[4111] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4112] 85 90 95
[4113] Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4114] 100 105 110
[4115] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4116] 115 120
[4117] <210> 199
[4118] <211> 120
[4119] <212> PRT
[4120] <213> 人工序列
[4121] <220>
[4122] <223> 合成序列
[4123] <400> 199
[4124] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4125] 1 5 10 15
[4126] Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4127] 20 25 30
[4128] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4129] 35 40 45
[4130] Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4131] 50 55 60
[4132] Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4133] 65 70 75 80

[4134] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4135] 85 90 95
[4136] Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4137] 100 105 110
[4138] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4139] 115 120
[4140] <210> 200
[4141] <211> 120
[4142] <212> PRT
[4143] <213> 人工序列
[4144] <220>
[4145] <223> 合成序列
[4146] <400> 200
[4147] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[4148] 1 5 10 15
[4149] Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4150] 20 25 30
[4151] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4152] 35 40 45
[4153] Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4154] 50 55 60
[4155] Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[4156] 65 70 75 80
[4157] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4158] 85 90 95
[4159] Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4160] 100 105 110
[4161] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4162] 115 120
[4163] <210> 201
[4164] <211> 120
[4165] <212> PRT
[4166] <213> 人工序列
[4167] <220>
[4168] <223> 合成序列
[4169] <400> 201
[4170] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4171] 1 5 10 15
[4172] Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[4173] 20 25 30
[4174] Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
[4175] 35 40 45
[4176] Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4177] 50 55 60
[4178] Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
[4179] 65 70 75 80
[4180] Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[4181] 85 90 95
[4182] Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4183] 100 105 110
[4184] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4185] 115 120
[4186] <210> 202
[4187] <211> 120
[4188] <212> PRT
[4189] <213> 人工序列
[4190] <220>
[4191] <223> 合成序列
[4192] <400> 202
[4193] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[4194] 1 5 10 15
[4195] Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4196] 20 25 30
[4197] Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[4198] 35 40 45
[4199] Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4200] 50 55 60
[4201] Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4202] 65 70 75 80
[4203] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4204] 85 90 95
[4205] Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4206] 100 105 110
[4207] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4208] 115 120
[4209] <210> 203
[4210] <211> 120
[4211] <212> PRT

[4212] <213> 人工序列
[4213] <220>
[4214] <223> 合成序列
[4215] <400> 203
[4216] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4217] 1 5 10 15
[4218] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4219] 20 25 30
[4220] Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
[4221] 35 40 45
[4222] Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4223] 50 55 60
[4224] Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[4225] 65 70 75 80
[4226] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4227] 85 90 95
[4228] Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4229] 100 105 110
[4230] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4231] 115 120
[4232] <210> 204
[4233] <211> 120
[4234] <212> PRT
[4235] <213> 人工序列
[4236] <220>
[4237] <223> 合成序列
[4238] <400> 204
[4239] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[4240] 1 5 10 15
[4241] Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4242] 20 25 30
[4243] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[4244] 35 40 45
[4245] Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4246] 50 55 60
[4247] Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
[4248] 65 70 75 80
[4249] Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[4250] 85 90 95

[4251] Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4252] 100 105 110
[4253] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4254] 115 120
[4255] <210> 205
[4256] <211> 120
[4257] <212> PRT
[4258] <213> 人工序列
[4259] <220>
[4260] <223> 合成序列
[4261] <400> 205
[4262] Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
[4263] 1 5 10 15
[4264] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4265] 20 25 30
[4266] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4267] 35 40 45
[4268] Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4269] 50 55 60
[4270] Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4271] 65 70 75 80
[4272] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4273] 85 90 95
[4274] Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4275] 100 105 110
[4276] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4277] 115 120
[4278] <210> 206
[4279] <211> 120
[4280] <212> PRT
[4281] <213> 人工序列
[4282] <220>
[4283] <223> 合成序列
[4284] <400> 206
[4285] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4286] 1 5 10 15
[4287] Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4288] 20 25 30
[4289] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

[4290] 35 40 45
[4291] Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4292] 50 55 60
[4293] Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4294] 65 70 75 80
[4295] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4296] 85 90 95
[4297] Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4298] 100 105 110
[4299] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4300] 115 120
[4301] <210> 207
[4302] <211> 107
[4303] <212> PRT
[4304] <213> 人工序列
[4305] <220>
[4306] <223> 合成序列
[4307] <400> 207
[4308] Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[4309] 1 5 10 15
[4310] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4311] 20 25 30
[4312] Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
[4313] 35 40 45
[4314] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[4315] 50 55 60
[4316] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[4317] 65 70 75 80
[4318] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4319] 85 90 95
[4320] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4321] 100 105
[4322] <210> 208
[4323] <211> 107
[4324] <212> PRT
[4325] <213> 人工序列
[4326] <220>
[4327] <223> 合成序列
[4328] <400> 208

[4329] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4330] 1 5 10 15
[4331] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4332] 20 25 30
[4333] Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
[4334] 35 40 45
[4335] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4336] 50 55 60
[4337] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4338] 65 70 75 80
[4339] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4340] 85 90 95
[4341] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4342] 100 105
[4343] <210> 209
[4344] <211> 107
[4345] <212> PRT
[4346] <213> 人工序列
[4347] <220>
[4348] <223> 合成序列
[4349] <400> 209
[4350] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
[4351] 1 5 10 15
[4352] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4353] 20 25 30
[4354] Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
[4355] 35 40 45
[4356] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
[4357] 50 55 60
[4358] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
[4359] 65 70 75 80
[4360] Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4361] 85 90 95
[4362] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4363] 100 105
[4364] <210> 210
[4365] <211> 107
[4366] <212> PRT
[4367] <213> 人工序列

[4368] <220>

[4369] <223> 合成序列

[4370] <400> 210

[4371] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

[4372] 1 5 10 15

[4373] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

[4374] 20 25 30

[4375] Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

[4376] 35 40 45

[4377] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[4378] 50 55 60

[4379] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[4380] 65 70 75 80

[4381] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

[4382] 85 90 95

[4383] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4384] 100 105

[4385] <210> 211

[4386] <211> 107

[4387] <212> PRT

[4388] <213> 人工序列

[4389] <220>

[4390] <223> 合成序列

[4391] <400> 211

[4392] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[4393] 1 5 10 15

[4394] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

[4395] 20 25 30

[4396] Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

[4397] 35 40 45

[4398] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly

[4399] 50 55 60

[4400] Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser

[4401] 65 70 75 80

[4402] Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

[4403] 85 90 95

[4404] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4405] 100 105

[4406] <210> 212

[4407] <211> 107
[4408] <212> PRT
[4409] <213> 人工序列
[4410] <220>
[4411] <223> 合成序列
[4412] <400> 212
[4413] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
[4414] 1 5 10 15
[4415] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4416] 20 25 30
[4417] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4418] 35 40 45
[4419] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4420] 50 55 60
[4421] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4422] 65 70 75 80
[4423] Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4424] 85 90 95
[4425] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4426] 100 105
[4427] <210> 213
[4428] <211> 107
[4429] <212> PRT
[4430] <213> 人工序列
[4431] <220>
[4432] <223> 合成序列
[4433] <400> 213
[4434] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4435] 1 5 10 15
[4436] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4437] 20 25 30
[4438] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4439] 35 40 45
[4440] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4441] 50 55 60
[4442] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4443] 65 70 75 80
[4444] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4445] 85 90 95

[4446] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4447] 100 105
[4448] <210> 214
[4449] <211> 107
[4450] <212> PRT
[4451] <213> 人工序列
[4452] <220>
[4453] <223> 合成序列
[4454] <400> 214
[4455] Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4456] 1 5 10 15
[4457] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4458] 20 25 30
[4459] Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
[4460] 35 40 45
[4461] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4462] 50 55 60
[4463] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
[4464] 65 70 75 80
[4465] Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4466] 85 90 95
[4467] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4468] 100 105
[4469] <210> 215
[4470] <211> 107
[4471] <212> PRT
[4472] <213> 人工序列
[4473] <220>
[4474] <223> 合成序列
[4475] <400> 215
[4476] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
[4477] 1 5 10 15
[4478] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4479] 20 25 30
[4480] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4481] 35 40 45
[4482] Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4483] 50 55 60
[4484] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[4485] 65 70 75 80
[4486] Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4487] 85 90 95
[4488] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4489] 100 105
[4490] <210> 216
[4491] <211> 116
[4492] <212> PRT
[4493] <213> 人工序列
[4494] <220>
[4495] <223> 合成序列
[4496] <400> 216
[4497] Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[4498] 1 5 10 15
[4499] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
[4500] 20 25 30
[4501] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[4502] 35 40 45
[4503] Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[4504] 50 55 60
[4505] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[4506] 65 70 75 80
[4507] Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Asp Cys Ala
[4508] 85 90 95
[4509] Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[4510] 100 105 110
[4511] Thr Val Ser Glu
[4512] 115
[4513] <210> 217
[4514] <211> 116
[4515] <212> PRT
[4516] <213> 人工序列
[4517] <220>
[4518] <223> 合成序列
[4519] <400> 217
[4520] Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[4521] 1 5 10 15
[4522] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
[4523] 20 25 30

[4524] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[4525] 35 40 45
[4526] Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[4527] 50 55 60
[4528] Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[4529] 65 70 75 80
[4530] Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[4531] 85 90 95
[4532] Lys Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[4533] 100 105 110
[4534] Ile Val Ser Ala
[4535] 115
[4536] <210> 218
[4537] <211> 116
[4538] <212> PRT
[4539] <213> 人工序列
[4540] <220>
[4541] <223> 合成序列
[4542] <400> 218
[4543] Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
[4544] 1 5 10 15
[4545] Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
[4546] 20 25 30
[4547] Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[4548] 35 40 45
[4549] Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
[4550] 50 55 60
[4551] Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
[4552] 65 70 75 80
[4553] Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
[4554] 85 90 95
[4555] Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
[4556] 100 105 110
[4557] Thr Val Ser Ser
[4558] 115
[4559] <210> 219
[4560] <211> 116
[4561] <212> PRT
[4562] <213> 人工序列

[4563] <220>
[4564] <223> 合成序列
[4565] <400> 219
[4566] Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
[4567] 1 5 10 15
[4568] Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
[4569] 20 25 30
[4570] Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[4571] 35 40 45
[4572] Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Val Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
[4573] 50 55 60
[4574] Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
[4575] 65 70 75 80
[4576] Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
[4577] 85 90 95
[4578] Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
[4579] 100 105 110
[4580] Thr Val Ser Ser
[4581] 115
[4582] <210> 220
[4583] <211> 119
[4584] <212> PRT
[4585] <213> 人工序列
[4586] <220>
[4587] <223> 合成序列
[4588] <400> 220
[4589] Glu Val Lys Leu Phe Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4590] 1 5 10 15
[4591] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr
[4592] 20 25 30
[4593] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4594] 35 40 45
[4595] Gly Gln Ile Asn Pro Asp Ser Thr Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu
[4596] 50 55 60
[4597] Lys Asp Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
[4598] 65 70 75 80
[4599] Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[4600] 85 90 95
[4601] Ala Lys Pro Gly Asp Tyr Gly Tyr Asp Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly

[4602] 100 105 110
[4603] Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[4604] 115
[4605] <210> 221
[4606] <211> 119
[4607] <212> PRT
[4608] <213> 人工序列
[4609] <220>
[4610] <223> 合成序列
[4611] <400> 221
[4612] Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4613] 1 5 10 15
[4614] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
[4615] 20 25 30
[4616] Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
[4617] 35 40 45
[4618] Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[4619] 50 55 60
[4620] Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
[4621] 65 70 75 80
[4622] Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[4623] 85 90 95
[4624] Arg Ser Leu Leu Trp Phe Ser Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
[4625] 100 105 110
[4626] Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[4627] 115
[4628] <210> 222
[4629] <211> 116
[4630] <212> PRT
[4631] <213> 人工序列
[4632] <220>
[4633] <223> 合成序列
[4634] <400> 222
[4635] Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
[4636] 1 5 10 15
[4637] Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
[4638] 20 25 30
[4639] Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[4640] 35 40 45

[4641] Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Lys
[4642] 50 55 60
[4643] Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
[4644] 65 70 75 80
[4645] Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala
[4646] 85 90 95
[4647] Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
[4648] 100 105 110
[4649] Thr Val Ser Ser
[4650] 115
[4651] <210> 223
[4652] <211> 116
[4653] <212> PRT
[4654] <213> 人工序列
[4655] <220>
[4656] <223> 合成序列
[4657] <400> 223
[4658] Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[4659] 1 5 10 15
[4660] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
[4661] 20 25 30
[4662] Gly Met Ser Trp Ala Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[4663] 35 40 45
[4664] Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Leu Gly Ser Val Gln
[4665] 50 55 60
[4666] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[4667] 65 70 75 80
[4668] Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[4669] 85 90 95
[4670] Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[4671] 100 105 110
[4672] Ser Val Ser Glu
[4673] 115
[4674] <210> 224
[4675] <211> 117
[4676] <212> PRT
[4677] <213> 人工序列
[4678] <220>
[4679] <223> 合成序列

[4680] <400> 224

[4681] Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln

[4682] 1 5 10 15

[4683] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

[4684] 20 25 30

[4685] Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

[4686] 35 40 45

[4687] Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

[4688] 50 55 60

[4689] Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Tyr Tyr Leu

[4690] 65 70 75 80

[4691] Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

[4692] 85 90 95

[4693] Arg Gln Arg Asp Trp Leu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

[4694] 100 105 110

[4695] Val Thr Val Ser Ala

[4696] 115

[4697] <210> 225

[4698] <211> 116

[4699] <212> PRT

[4700] <213> 人工序列

[4701] <220>

[4702] <223> 合成序列

[4703] <400> 225

[4704] Glu Glu Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

[4705] 1 5 10 15

[4706] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr

[4707] 20 25 30

[4708] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

[4709] 35 40 45

[4710] Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

[4711] 50 55 60

[4712] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

[4713] 65 70 75 80

[4714] Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

[4715] 85 90 95

[4716] Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[4717] 100 105 110

[4718] Thr Ala Ser Ala

[4719] 115

[4720] <210> 226

[4721] <211> 116

[4722] <212> PRT

[4723] <213> 人工序列

[4724] <220>

[4725] <223> 合成序列

[4726] <400> 226

[4727] Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

[4728] 1 5 10 15

[4729] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

[4730] 20 25 30

[4731] Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

[4732] 35 40 45

[4733] Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met

[4734] 50 55 60

[4735] Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu

[4736] 65 70 75 80

[4737] Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

[4738] 85 90 95

[4739] Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[4740] 100 105 110

[4741] Thr Val Ser Ser

[4742] 115

[4743] <210> 227

[4744] <211> 116

[4745] <212> PRT

[4746] <213> 人工序列

[4747] <220>

[4748] <223> 合成序列

[4749] <400> 227

[4750] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

[4751] 1 5 10 15

[4752] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr

[4753] 20 25 30

[4754] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[4755] 35 40 45

[4756] Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

[4757] 50 55 60

[4758] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
[4759] 65 70 75 80
[4760] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asp Cys Ala
[4761] 85 90 95
[4762] Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[4763] 100 105 110
[4764] Thr Val Ser Ser
[4765] 115
[4766] <210> 228
[4767] <211> 112
[4768] <212> PRT
[4769] <213> 人工序列
[4770] <220>
[4771] <223> 合成序列
[4772] <400> 228
[4773] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4774] 1 5 10 15
[4775] Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[4776] 20 25 30
[4777] Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[4778] 35 40 45
[4779] Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[4780] 50 55 60
[4781] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
[4782] 65 70 75 80
[4783] Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[4784] 85 90 95
[4785] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[4786] 100 105 110
[4787] <210> 229
[4788] <211> 111
[4789] <212> PRT
[4790] <213> 人工序列
[4791] <220>
[4792] <223> 合成序列
[4793] <400> 229
[4794] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4795] 1 5 10 15
[4796] Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

[4797] 20 25 30
[4798] Ser Ser Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[4799] 35 40 45
[4800] Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[4801] 50 55 60
[4802] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
[4803] 65 70 75 80
[4804] Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[4805] 85 90 95
[4806] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4807] 100 105 110
[4808] <210> 230
[4809] <211> 107
[4810] <212> PRT
[4811] <213> 人工序列
[4812] <220>
[4813] <223> 合成序列
[4814] <400> 230
[4815] Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
[4816] 1 5 10 15
[4817] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
[4818] 20 25 30
[4819] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[4820] 35 40 45
[4821] Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[4822] 50 55 60
[4823] Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ile Val Gln Ala
[4824] 65 70 75 80
[4825] Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
[4826] 85 90 95
[4827] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4828] 100 105
[4829] <210> 231
[4830] <211> 107
[4831] <212> PRT
[4832] <213> 人工序列
[4833] <220>
[4834] <223> 合成序列
[4835] <400> 231

[4836] Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
[4837] 1 5 10 15
[4838] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
[4839] 20 25 30
[4840] Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[4841] 35 40 45
[4842] Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[4843] 50 55 60
[4844] Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
[4845] 65 70 75 80
[4846] Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
[4847] 85 90 95
[4848] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4849] 100 105
[4850] <210> 232
[4851] <211> 112
[4852] <212> PRT
[4853] <213> 人工序列
[4854] <220>
[4855] <223> 合成序列
[4856] <400> 232
[4857] Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Tyr Leu Pro Val Ser Leu Gly
[4858] 1 5 10 15
[4859] Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser
[4860] 20 25 30
[4861] Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[4862] 35 40 45
[4863] Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[4864] 50 55 60
[4865] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[4866] 65 70 75 80
[4867] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[4868] 85 90 95
[4869] Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4870] 100 105 110
[4871] <210> 233
[4872] <211> 108
[4873] <212> PRT
[4874] <213> 人工序列

[4875] <220>

[4876] <223> 合成序列

[4877] <400> 233

[4878] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

[4879] 1 5 10 15

[4880] Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

[4881] 20 25 30

[4882] Tyr Leu Tyr Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Val Trp

[4883] 35 40 45

[4884] Ile Tyr Asn Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

[4885] 50 55 60

[4886] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

[4887] 65 70 75 80

[4888] Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Arg Ser Tyr Pro

[4889] 85 90 95

[4890] Pro Thr Leu Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

[4891] 100 105

[4892] <210> 234

[4893] <211> 106

[4894] <212> PRT

[4895] <213> 人工序列

[4896] <220>

[4897] <223> 合成序列

[4898] <400> 234

[4899] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

[4900] 1 5 10 15

[4901] Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Asn Ser Ser Val Ser Tyr Met

[4902] 20 25 30

[4903] His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

[4904] 35 40 45

[4905] Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

[4906] 50 55 60

[4907] Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gly Ala Glu

[4908] 65 70 75 80

[4909] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr

[4910] 85 90 95

[4911] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[4912] 100 105

[4913] <210> 235

[4914] <211> 111
[4915] <212> PRT
[4916] <213> 人工序列
[4917] <220>
[4918] <223> 合成序列
[4919] <400> 235
[4920] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4921] 1 5 10 15
[4922] Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[4923] 20 25 30
[4924] Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[4925] 35 40 45
[4926] Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[4927] 50 55 60
[4928] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
[4929] 65 70 75 80
[4930] Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Ser Trp
[4931] 85 90 95
[4932] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4933] 100 105 110
[4934] <210> 236
[4935] <211> 113
[4936] <212> PRT
[4937] <213> 人工序列
[4938] <220>
[4939] <223> 合成序列
[4940] <400> 236
[4941] Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4942] 1 5 10 15
[4943] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
[4944] 20 25 30
[4945] Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[4946] 35 40 45
[4947] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val
[4948] 50 55 60
[4949] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Ser Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[4950] 65 70 75 80
[4951] Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[4952] 85 90 95

[4953] Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
[4954] 100 105 110
[4955] Lys
[4956] <210> 237
[4957] <211> 111
[4958] <212> PRT
[4959] <213> 人工序列
[4960] <220>
[4961] <223> 合成序列
[4962] <400> 237
[4963] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4964] 1 5 10 15
[4965] Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[4966] 20 25 30
[4967] Ser Tyr Ser Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[4968] 35 40 45
[4969] Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[4970] 50 55 60
[4971] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
[4972] 65 70 75 80
[4973] Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[4974] 85 90 95
[4975] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4976] 100 105 110
[4977] <210> 238
[4978] <211> 107
[4979] <212> PRT
[4980] <213> 人工序列
[4981] <220>
[4982] <223> 合成序列
[4983] <400> 238
[4984] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4985] 1 5 10 15
[4986] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
[4987] 20 25 30
[4988] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4989] 35 40 45
[4990] Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
[4991] 50 55 60

[4992] Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4993] 65 70 75 80
[4994] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
[4995] 85 90 95
[4996] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4997] 100 105
[4998] <210> 239
[4999] <211> 111
[5000] <212> PRT
[5001] <213> 人工序列
[5002] <220>
[5003] <223> 合成序列
[5004] <400> 239
[5005] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
[5006] 1 5 10 15
[5007] Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[5008] 20 25 30
[5009] Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[5010] 35 40 45
[5011] Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[5012] 50 55 60
[5013] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[5014] 65 70 75 80
[5015] Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[5016] 85 90 95
[5017] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[5018] 100 105 110
[5019] <210> 240
[5020] <211> 112
[5021] <212> PRT
[5022] <213> 人工序列
[5023] <220>
[5024] <223> 合成序列
[5025] <400> 240
[5026] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[5027] 1 5 10 15
[5028] Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[5029] 20 25 30
[5030] Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

[5031] 35 40 45

[5032] Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

[5033] 50 55 60

[5034] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

[5035] 65 70 75 80

[5036] Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

[5037] 85 90 95

[5038] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

[5039] 100 105 110

[5040] <210> 241

[5041] <211> 117

[5042] <212> PRT

[5043] <213> 人工序列

[5044] <220>

[5045] <223> 合成序列

[5046] <400> 241

[5047] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

[5048] 1 5 10 15

[5049] Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

[5050] 20 25 30

[5051] Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

[5052] 35 40 45

[5053] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

[5054] 50 55 60

[5055] Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[5056] 65 70 75 80

[5057] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[5058] 85 90 95

[5059] Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[5060] 100 105 110

[5061] Val Thr Val Ser Ser

[5062] 115

[5063] <210> 242

[5064] <211> 117

[5065] <212> PRT

[5066] <213> 人工序列

[5067] <220>

[5068] <223> 合成序列

[5069] <400> 242

[5070] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5071] 1 5 10 15
[5072] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
[5073] 20 25 30
[5074] Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
[5075] 35 40 45
[5076] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
[5077] 50 55 60
[5078] Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[5079] 65 70 75 80
[5080] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5081] 85 90 95
[5082] Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[5083] 100 105 110
[5084] Val Thr Val Ser Ser
[5085] 115
[5086] <210> 243
[5087] <211> 117
[5088] <212> PRT
[5089] <213> 人工序列
[5090] <220>
[5091] <223> 合成序列
[5092] <400> 243
[5093] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[5094] 1 5 10 15
[5095] Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
[5096] 20 25 30
[5097] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[5098] 35 40 45
[5099] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
[5100] 50 55 60
[5101] Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[5102] 65 70 75 80
[5103] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5104] 85 90 95
[5105] Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[5106] 100 105 110
[5107] Val Thr Val Ser Ser
[5108] 115

[5109] <210> 244
[5110] <211> 113
[5111] <212> PRT
[5112] <213> 人工序列
[5113] <220>
[5114] <223> 合成序列
[5115] <400> 244
[5116] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5117] 1 5 10 15
[5118] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[5119] 20 25 30
[5120] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[5121] 35 40 45
[5122] Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[5123] 50 55 60
[5124] Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
[5125] 65 70 75 80
[5126] Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5127] 85 90 95
[5128] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5129] 100 105 110
[5130] Lys
[5131] <210> 245
[5132] <211> 113
[5133] <212> PRT
[5134] <213> 人工序列
[5135] <220>
[5136] <223> 合成序列
[5137] <400> 245
[5138] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5139] 1 5 10 15
[5140] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[5141] 20 25 30
[5142] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[5143] 35 40 45
[5144] Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
[5145] 50 55 60
[5146] Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[5147] 65 70 75 80

[5148] Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
[5149] 85 90 95
[5150] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5151] 100 105 110
[5152] Lys
[5153] <210> 246
[5154] <211> 113
[5155] <212> PRT
[5156] <213> 人工序列
[5157] <220>
[5158] <223> 合成序列
[5159] <400> 246
[5160] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5161] 1 5 10 15
[5162] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[5163] 20 25 30
[5164] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
[5165] 35 40 45
[5166] Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[5167] 50 55 60
[5168] Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[5169] 65 70 75 80
[5170] Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5171] 85 90 95
[5172] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5173] 100 105 110
[5174] Lys
[5175] <210> 247
[5176] <211> 113
[5177] <212> PRT
[5178] <213> 人工序列
[5179] <220>
[5180] <223> 合成序列
[5181] <400> 247
[5182] Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[5183] 1 5 10 15
[5184] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[5185] 20 25 30
[5186] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[5187] 35 40 45

[5188] Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

[5189] 50 55 60

[5190] Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

[5191] 65 70 75 80

[5192] Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

[5193] 85 90 95

[5194] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

[5195] 100 105 110

[5196] Lys

[5197] <210> 248

[5198] <211> 113

[5199] <212> PRT

[5200] <213> 人工序列

[5201] <220>

[5202] <223> 合成序列

[5203] <400> 248

[5204] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[5205] 1 5 10 15

[5206] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

[5207] 20 25 30

[5208] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

[5209] 35 40 45

[5210] Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

[5211] 50 55 60

[5212] Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

[5213] 65 70 75 80

[5214] Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

[5215] 85 90 95

[5216] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

[5217] 100 105 110

[5218] Lys

[5219] <210> 249

[5220] <211> 113

[5221] <212> PRT

[5222] <213> 人工序列

[5223] <220>

[5224] <223> 合成序列

[5225] <400> 249

[5226] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
[5227] 1 5 10 15
[5228] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[5229] 20 25 30
[5230] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[5231] 35 40 45
[5232] Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[5233] 50 55 60
[5234] Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[5235] 65 70 75 80
[5236] Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5237] 85 90 95
[5238] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5239] 100 105 110
[5240] Lys
[5241] <210> 250
[5242] <211> 113
[5243] <212> PRT
[5244] <213> 人工序列
[5245] <220>
[5246] <223> 合成序列
[5247] <400> 250
[5248] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5249] 1 5 10 15
[5250] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[5251] 20 25 30
[5252] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[5253] 35 40 45
[5254] Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[5255] 50 55 60
[5256] Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[5257] 65 70 75 80
[5258] Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5259] 85 90 95
[5260] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5261] 100 105 110
[5262] Lys
[5263] <210> 251
[5264] <211> 113

[5265] <212> PRT
[5266] <213> 人工序列
[5267] <220>
[5268] <223> 合成序列
[5269] <400> 251
[5270] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5271] 1 5 10 15
[5272] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[5273] 20 25 30
[5274] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[5275] 35 40 45
[5276] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[5277] 50 55 60
[5278] Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[5279] 65 70 75 80
[5280] Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5281] 85 90 95
[5282] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5283] 100 105 110
[5284] Lys
[5285] <210> 252
[5286] <211> 113
[5287] <212> PRT
[5288] <213> 人工序列
[5289] <220>
[5290] <223> 合成序列
[5291] <400> 252
[5292] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
[5293] 1 5 10 15
[5294] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[5295] 20 25 30
[5296] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
[5297] 35 40 45
[5298] Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[5299] 50 55 60
[5300] Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[5301] 65 70 75 80
[5302] Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5303] 85 90 95

[5304] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5305] 100 105 110
[5306] Lys
[5307] <210> 253
[5308] <211> 118
[5309] <212> PRT
[5310] <213> 人工序列
[5311] <220>
[5312] <223> 合成序列
[5313] <400> 253
[5314] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5315] 1 5 10 15
[5316] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
[5317] 20 25 30
[5318] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5319] 35 40 45
[5320] Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[5321] 50 55 60
[5322] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[5323] 65 70 75 80
[5324] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5325] 85 90 95
[5326] Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[5327] 100 105 110
[5328] Leu Val Thr Val Ser Ala
[5329] 115
[5330] <210> 254
[5331] <211> 108
[5332] <212> PRT
[5333] <213> 人工序列
[5334] <220>
[5335] <223> 合成序列
[5336] <400> 254
[5337] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5338] 1 5 10 15
[5339] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
[5340] 20 25 30
[5341] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5342] 35 40 45

[5343] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5344] 50 55 60
[5345] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5346] 65 70 75 80
[5347] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
[5348] 85 90 95
[5349] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[5350] 100 105
[5351] <210> 255
[5352] <211> 126
[5353] <212> PRT
[5354] <213> 人工序列
[5355] <220>
[5356] <223> 合成序列
[5357] <400> 255
[5358] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5359] 1 5 10 15
[5360] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
[5361] 20 25 30
[5362] Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Ala
[5363] 35 40 45
[5364] Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[5365] 50 55 60
[5366] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe
[5367] 65 70 75 80
[5368] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
[5369] 85 90 95
[5370] Ala Ala Ser Gln Ala Pro Ile Thr Ile Ala Thr Met Met Lys Pro Phe
[5371] 100 105 110
[5372] Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[5373] 115 120 125
[5374] <210> 256
[5375] <211> 123
[5376] <212> PRT
[5377] <213> 人工序列
[5378] <220>
[5379] <223> 合成序列
[5380] <400> 256
[5381] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[5382] 1 5 10 15
[5383] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
[5384] 20 25 30
[5385] Ala Lys Cys Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val
[5386] 35 40 45
[5387] Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[5388] 50 55 60
[5389] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[5390] 65 70 75 80
[5391] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[5392] 85 90 95
[5393] Ala Ala Arg His Gly Gly Pro Leu Thr Val Glu Tyr Phe Phe Asp Tyr
[5394] 100 105 110
[5395] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[5396] 115 120
[5397] <210> 257
[5398] <211> 124
[5399] <212> PRT
[5400] <213> 人工序列
[5401] <220>
[5402] <223> 合成序列
[5403] <400> 257
[5404] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5405] 1 5 10 15
[5406] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Tyr Tyr
[5407] 20 25 30
[5408] Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Arg Glu Gly Val
[5409] 35 40 45
[5410] Ser Cys Ile Ser Gly Gly Asp Asn Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[5411] 50 55 60
[5412] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[5413] 65 70 75 80
[5414] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5415] 85 90 95
[5416] Ala Thr Gly Gly Trp Lys Tyr Cys Ser Gly Tyr Asp Pro Glu Tyr Ile
[5417] 100 105 110
[5418] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[5419] 115 120
[5420] <210> 258

[5421] <211> 115
[5422] <212> PRT
[5423] <213> 人工序列
[5424] <220>
[5425] <223> 合成序列
[5426] <400> 258
[5427] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[5428] 1 5 10 15
[5429] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gln Tyr
[5430] 20 25 30
[5431] Asp Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[5432] 35 40 45
[5433] Ala Phe Ser Ser Ser Gly Gly Arg Thr Ile Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[5434] 50 55 60
[5435] Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[5436] 65 70 75 80
[5437] Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
[5438] 85 90 95
[5439] Ile Asp Trp Tyr Leu Asn Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[5440] 100 105 110
[5441] Val Ser Ser
[5442] 115
[5443] <210> 259
[5444] <211> 114
[5445] <212> PRT
[5446] <213> 人工序列
[5447] <220>
[5448] <223> 合成序列
[5449] <400> 259
[5450] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[5451] 1 5 10 15
[5452] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Asp Ala Ser Asn Ser
[5453] 20 25 30
[5454] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
[5455] 35 40 45
[5456] Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Leu Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys
[5457] 50 55 60
[5458] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu
[5459] 65 70 75 80

[5460] Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
[5461] 85 90 95
[5462] Thr Ile Asn Ser Arg Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
[5463] 100 105 110
[5464] Ser Ser
[5465] <210> 260
[5466] <211> 111
[5467] <212> PRT
[5468] <213> 人工序列
[5469] <220>
[5470] <223> 合成序列
[5471] <400> 260
[5472] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[5473] 1 5 10 15
[5474] Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asp Ser
[5475] 20 25 30
[5476] Ile Val Ser Trp Tyr Arg Arg Ala Arg Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
[5477] 35 40 45
[5478] Ala Gly Ile Ser Asn Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Glu Ser Val Leu
[5479] 50 55 60
[5480] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Val Tyr Leu
[5481] 65 70 75 80
[5482] Gln Met Asn Gly Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Lys
[5483] 85 90 95
[5484] Val Arg Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[5485] 100 105 110
[5486] <210> 261
[5487] <211> 123
[5488] <212> PRT
[5489] <213> 人工序列
[5490] <220>
[5491] <223> 合成序列
[5492] <400> 261
[5493] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5494] 1 5 10 15
[5495] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
[5496] 20 25 30
[5497] Ala Lys Cys Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val
[5498] 35 40 45

[5499] Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[5500] 50 55 60
[5501] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[5502] 65 70 75 80
[5503] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[5504] 85 90 95
[5505] Ala Ala Arg His Gly Gly Pro Leu Thr Val Glu Tyr Phe Phe Asp Tyr
[5506] 100 105 110
[5507] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[5508] 115 120
[5509] <210> 262
[5510] <211> 130
[5511] <212> PRT
[5512] <213> 人工序列
[5513] <220>
[5514] <223> 合成序列
[5515] <400> 262
[5516] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[5517] 1 5 10 15
[5518] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Ser Thr Val Leu Ile Asn
[5519] 20 25 30
[5520] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[5521] 35 40 45
[5522] Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[5523] 50 55 60
[5524] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[5525] 65 70 75 80
[5526] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
[5527] 85 90 95
[5528] Ala Asp Val Tyr Pro Gln Asp Tyr Gly Leu Gly Tyr Val Glu Gly Lys
[5529] 100 105 110
[5530] Val Tyr Tyr Gly His Asp Tyr Trp Gly Thr Gly Thr Leu Val Thr Val
[5531] 115 120 125
[5532] Ser Ser
[5533] 130
[5534] <210> 263
[5535] <211> 119
[5536] <212> PRT
[5537] <213> 人工序列

[5538] <220>

[5539] <223> 合成序列

[5540] <400> 263

[5541] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[5542] 1 5 10 15

[5543] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Asn Tyr

[5544] 20 25 30

[5545] Val Ser Asn Tyr Ala Met Gly Trp Gly Arg Gln Ala Pro Gly Thr Gln

[5546] 35 40 45

[5547] Arg Glu Leu Val Ala Ser Ile Ser Asn Gly Asp Thr Thr Asn Tyr Ala

[5548] 50 55 60

[5549] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

[5550] 65 70 75 80

[5551] Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val

[5552] 85 90 95

[5553] Tyr Tyr Cys Phe Glu His Gln Val Ala Gly Leu Thr Trp Gly Gln Gly

[5554] 100 105 110

[5555] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[5556] 115

[5557] <210> 264

[5558] <211> 118

[5559] <212> PRT

[5560] <213> 人工序列

[5561] <220>

[5562] <223> 合成序列

[5563] <220>

[5564] <221> misc_feature

[5565] <222> (27)..(27)

[5566] <223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

[5567] <220>

[5568] <221> misc_feature

[5569] <222> (32)..(32)

[5570] <223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

[5571] <220>

[5572] <221> misc_feature

[5573] <222> (75)..(75)

[5574] <223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

[5575] <400> 264

[5576] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[5577] 1 5 10 15
[5578] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Xaa Ala Leu Lys Ile Xaa
[5579] 20 25 30
[5580] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[5581] 35 40 45
[5582] Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys
[5583] 50 55 60
[5584] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Ala Xaa Asn Thr Val Tyr Leu
[5585] 65 70 75 80
[5586] Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
[5587] 85 90 95
[5588] Glu Trp Asn Ser Gly Tyr Pro Pro Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[5589] 100 105 110
[5590] Gln Val Thr Val Ser Ser
[5591] 115
[5592] <210> 265
[5593] <211> 120
[5594] <212> PRT
[5595] <213> 人工序列
[5596] <220>
[5597] <223> 合成序列
[5598] <400> 265
[5599] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[5600] 1 5 10 15
[5601] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Gly
[5602] 20 25 30
[5603] Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[5604] 35 40 45
[5605] Ala Ser Ile Pro Trp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[5606] 50 55 60
[5607] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Phe
[5608] 65 70 75 80
[5609] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5610] 85 90 95
[5611] Ala Phe Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln
[5612] 100 105 110
[5613] Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser
[5614] 115 120
[5615] <210> 266

[5616] <211> 127
[5617] <212> PRT
[5618] <213> 人工序列
[5619] <220>
[5620] <223> 合成序列
[5621] <400> 266
[5622] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly
[5623] 1 5 10 15
[5624] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
[5625] 20 25 30
[5626] Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[5627] 35 40 45
[5628] Ser Phe Ile Ser Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[5629] 50 55 60
[5630] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[5631] 65 70 75 80
[5632] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5633] 85 90 95
[5634] Ala Ala Asp Pro Trp Gly Pro Pro Ser Ile Ala Thr Met Thr Ser Tyr
[5635] 100 105 110
[5636] Glu Tyr Lys His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[5637] 115 120 125
[5638] <210> 267
[5639] <211> 113
[5640] <212> PRT
[5641] <213> 人工序列
[5642] <220>
[5643] <223> 合成序列
[5644] <400> 267
[5645] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5646] 1 5 10 15
[5647] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[5648] 20 25 30
[5649] Thr Met Ile Trp Leu Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Phe Glu Trp Val
[5650] 35 40 45
[5651] Ser Thr Ile Asp Lys Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys
[5652] 50 55 60
[5653] Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[5654] 65 70 75 80

[5655] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
[5656] 85 90 95
[5657] Lys His Gly Ser Ser Ala Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser
[5658] 100 105 110
[5659] Ser
[5660] <210> 268
[5661] <211> 114
[5662] <212> PRT
[5663] <213> 人工序列
[5664] <220>
[5665] <223> 合成序列
[5666] <400> 268
[5667] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly
[5668] 1 5 10 15
[5669] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[5670] 20 25 30
[5671] Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5672] 35 40 45
[5673] Ser Thr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Arg Gly Ser Val Lys
[5674] 50 55 60
[5675] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[5676] 65 70 75 80
[5677] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Glu
[5678] 85 90 95
[5679] Asn Gly Gly Ser Ser Tyr Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
[5680] 100 105 110
[5681] Ser Ser
[5682] <210> 269
[5683] <211> 114
[5684] <212> PRT
[5685] <213> 人工序列
[5686] <220>
[5687] <223> 合成序列
[5688] <400> 269
[5689] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[5690] 1 5 10 15
[5691] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[5692] 20 25 30
[5693] Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[5694] 35 40 45
[5695] Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[5696] 50 55 60
[5697] Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5698] 65 70 75 80
[5699] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[5700] 85 90 95
[5701] Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[5702] 100 105 110
[5703] Ser Ser
[5704] <210> 270
[5705] <211> 114
[5706] <212> PRT
[5707] <213> 人工序列
[5708] <220>
[5709] <223> 合成序列
[5710] <400> 270
[5711] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5712] 1 5 10 15
[5713] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[5714] 20 25 30
[5715] Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5716] 35 40 45
[5717] Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[5718] 50 55 60
[5719] Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5720] 65 70 75 80
[5721] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5722] 85 90 95
[5723] Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[5724] 100 105 110
[5725] Ser Ser
[5726] <210> 271
[5727] <211> 114
[5728] <212> PRT
[5729] <213> 人工序列
[5730] <220>
[5731] <223> 合成序列
[5732] <400> 271

[5733] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5734] 1 5 10 15
[5735] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[5736] 20 25 30
[5737] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5738] 35 40 45
[5739] Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[5740] 50 55 60
[5741] Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5742] 65 70 75 80
[5743] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5744] 85 90 95
[5745] Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[5746] 100 105 110
[5747] Ser Ser
[5748] <210> 272
[5749] <211> 114
[5750] <212> PRT
[5751] <213> 人工序列
[5752] <220>
[5753] <223> 合成序列
[5754] <400> 272
[5755] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5756] 1 5 10 15
[5757] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[5758] 20 25 30
[5759] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5760] 35 40 45
[5761] Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[5762] 50 55 60
[5763] Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5764] 65 70 75 80
[5765] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5766] 85 90 95
[5767] Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[5768] 100 105 110
[5769] Ser Ser
[5770] <210> 273
[5771] <211> 114

[5772] <212> PRT
[5773] <213> 人工序列
[5774] <220>
[5775] <223> 合成序列
[5776] <400> 273
[5777] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5778] 1 5 10 15
[5779] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[5780] 20 25 30
[5781] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5782] 35 40 45
[5783] Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[5784] 50 55 60
[5785] Lys Asp Arg Thr Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5786] 65 70 75 80
[5787] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5788] 85 90 95
[5789] Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[5790] 100 105 110
[5791] Ser Ser
[5792] <210> 274
[5793] <211> 113
[5794] <212> PRT
[5795] <213> 人工序列
[5796] <220>
[5797] <223> 合成序列
[5798] <400> 274
[5799] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Thr Pro Gly
[5800] 1 5 10 15
[5801] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[5802] 20 25 30
[5803] Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[5804] 35 40 45
[5805] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[5806] 50 55 60
[5807] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[5808] 65 70 75 80
[5809] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5810] 85 90 95

[5811] Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
[5812] 100 105 110
[5813] Lys
[5814] <210> 275
[5815] <211> 113
[5816] <212> PRT
[5817] <213> 人工序列
[5818] <220>
[5819] <223> 合成序列
[5820] <400> 275
[5821] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
[5822] 1 5 10 15
[5823] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[5824] 20 25 30
[5825] Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[5826] 35 40 45
[5827] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[5828] 50 55 60
[5829] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[5830] 65 70 75 80
[5831] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5832] 85 90 95
[5833] Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
[5834] 100 105 110
[5835] Lys
[5836] <210> 276
[5837] <211> 113
[5838] <212> PRT
[5839] <213> 人工序列
[5840] <220>
[5841] <223> 合成序列
[5842] <400> 276
[5843] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
[5844] 1 5 10 15
[5845] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[5846] 20 25 30
[5847] Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[5848] 35 40 45
[5849] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

[5850] 50 55 60

[5851] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[5852] 65 70 75 80

[5853] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

[5854] 85 90 95

[5855] Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

[5856] 100 105 110

[5857] Lys

[5858] <210> 277

[5859] <211> 113

[5860] <212> PRT

[5861] <213> 人工序列

[5862] <220>

[5863] <223> 合成序列

[5864] <400> 277

[5865] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly

[5866] 1 5 10 15

[5867] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[5868] 20 25 30

[5869] Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[5870] 35 40 45

[5871] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

[5872] 50 55 60

[5873] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[5874] 65 70 75 80

[5875] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

[5876] 85 90 95

[5877] Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

[5878] 100 105 110

[5879] Lys

[5880] <210> 278

[5881] <211> 16

[5882] <212> PRT

[5883] <213> 人工序列

[5884] <220>

[5885] <223> 合成序列

[5886] <400> 278

[5887] Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[5888] 1 5 10 15

[5889] <210> 279
[5890] <211> 5
[5891] <212> PRT
[5892] <213> 人工序列
[5893] <220>
[5894] <223> 合成序列
[5895] <400> 279
[5896] Gly Gly Gly Gly Ser
[5897] 1 5
[5898] <210> 280
[5899] <211> 20
[5900] <212> PRT
[5901] <213> 人工序列
[5902] <220>
[5903] <223> 合成序列
[5904] <220>
[5905] <221> 重复序列
[5906] <222> (1)..(5)
[5907] <223> (GGGGS)n (n=1-4)
[5908] <400> 280
[5909] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[5910] 1 5 10 15
[5911] Gly Gly Gly Ser
[5912] 20
[5913] <210> 281
[5914] <211> 24
[5915] <212> PRT
[5916] <213> 人工序列
[5917] <220>
[5918] <223> 合成序列
[5919] <400> 281
[5920] Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly
[5921] 1 5 10 15
[5922] Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr
[5923] 20
[5924] <210> 282
[5925] <211> 18
[5926] <212> PRT
[5927] <213> 人工序列

[5928] <220>
[5929] <223> 合成序列
[5930] <400> 282
[5931] Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly
[5932] 1 5 10 15
[5933] Leu Tyr
[5934] <210> 283
[5935] <211> 15
[5936] <212> PRT
[5937] <213> 人工序列
[5938] <220>
[5939] <223> 合成序列
[5940] <220>
[5941] <221> 重复序列
[5942] <222> (1)..(5)
[5943] <223> (EAAAK)n (n=1-3)
[5944] <400> 283
[5945] Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
[5946] 1 5 10 15
[5947] <210> 284
[5948] <211> 27
[5949] <212> PRT
[5950] <213> 人工序列
[5951] <220>
[5952] <223> 合成序列
[5953] <220>
[5954] <221> 重复序列
[5955] <222> (2)..(6)
[5956] <223> A(EAAAK)nA (n = 2-5)
[5957] <400> 284
[5958] Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
[5959] 1 5 10 15
[5960] Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
[5961] 20 25
[5962] <210> 285
[5963] <211> 12
[5964] <212> PRT
[5965] <213> 人工序列
[5966] <220>

[5967] <223> 合成序列
[5968] <400> 285
[5969] Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
[5970] 1 5 10
[5971] <210> 286
[5972] <211> 46
[5973] <212> PRT
[5974] <213> 人工序列
[5975] <220>
[5976] <223> 合成序列
[5977] <400> 286
[5978] Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
[5979] 1 5 10 15
[5980] Glu Ala Ala Ala Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
[5981] 20 25 30
[5982] Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
[5983] 35 40 45
[5984] <210> 287
[5985] <211> 5
[5986] <212> PRT
[5987] <213> 人工序列
[5988] <220>
[5989] <223> 合成序列
[5990] <400> 287
[5991] Pro Ala Pro Ala Pro
[5992] 1 5
[5993] <210> 288
[5994] <211> 18
[5995] <212> PRT
[5996] <213> 人工序列
[5997] <220>
[5998] <223> 合成序列
[5999] <400> 288
[6000] Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
[6001] 1 5 10 15
[6002] Leu Asp
[6003] <210> 289
[6004] <211> 14
[6005] <212> PRT

[6006] <213> 人工序列
[6007] <220>
[6008] <223> 合成序列
[6009] <400> 289
[6010] Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
[6011] 1 5 10
[6012] <210> 290
[6013] <211> 12
[6014] <212> PRT
[6015] <213> 人工序列
[6016] <220>
[6017] <223> 合成序列
[6018] <400> 290
[6019] Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe
[6020] 1 5 10
[6021] <210> 291
[6022] <211> 29
[6023] <212> DNA
[6024] <213> 人工序列
[6025] <220>
[6026] <223> 合成序列
[6027] <400> 291
[6028] gatgtgcagc tgcaggagtc tggrggagg 29
[6029] <210> 292
[6030] <211> 35
[6031] <212> DNA
[6032] <213> 人工序列
[6033] <220>
[6034] <223> 合成序列
[6035] <400> 292
[6036] ggactagtgc ggccgctgga gacggtgacc tgggt 35
[6037] <210> 293
[6038] <211> 22
[6039] <212> DNA
[6040] <213> 人工序列
[6041] <220>
[6042] <223> 合成序列
[6043] <400> 293
[6044] tcacacagga aacagctatg ac 22

[6045] <210> 294
[6046] <211> 24
[6047] <212> DNA
[6048] <213> 人工序列
[6049] <220>
[6050] <223> 合成序列
[6051] <400> 294
[6052] cgccagggtt ttcccagtca cgac 24
[6053] <210> 295
[6054] <211> 10
[6055] <212> PRT
[6056] <213> 人工序列
[6057] <220>
[6058] <223> 合成序列
[6059] <400> 295
[6060] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly
[6061] 1 5 10
[6062] <210> 296
[6063] <211> 21
[6064] <212> PRT
[6065] <213> 人工序列
[6066] <220>
[6067] <223> 合成序列
[6068] <400> 296
[6069] Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Ser Pro Phe Ser Arg Val Val His Leu
[6070] 1 5 10 15
[6071] Tyr Arg Asn Gly Lys
[6072] 20

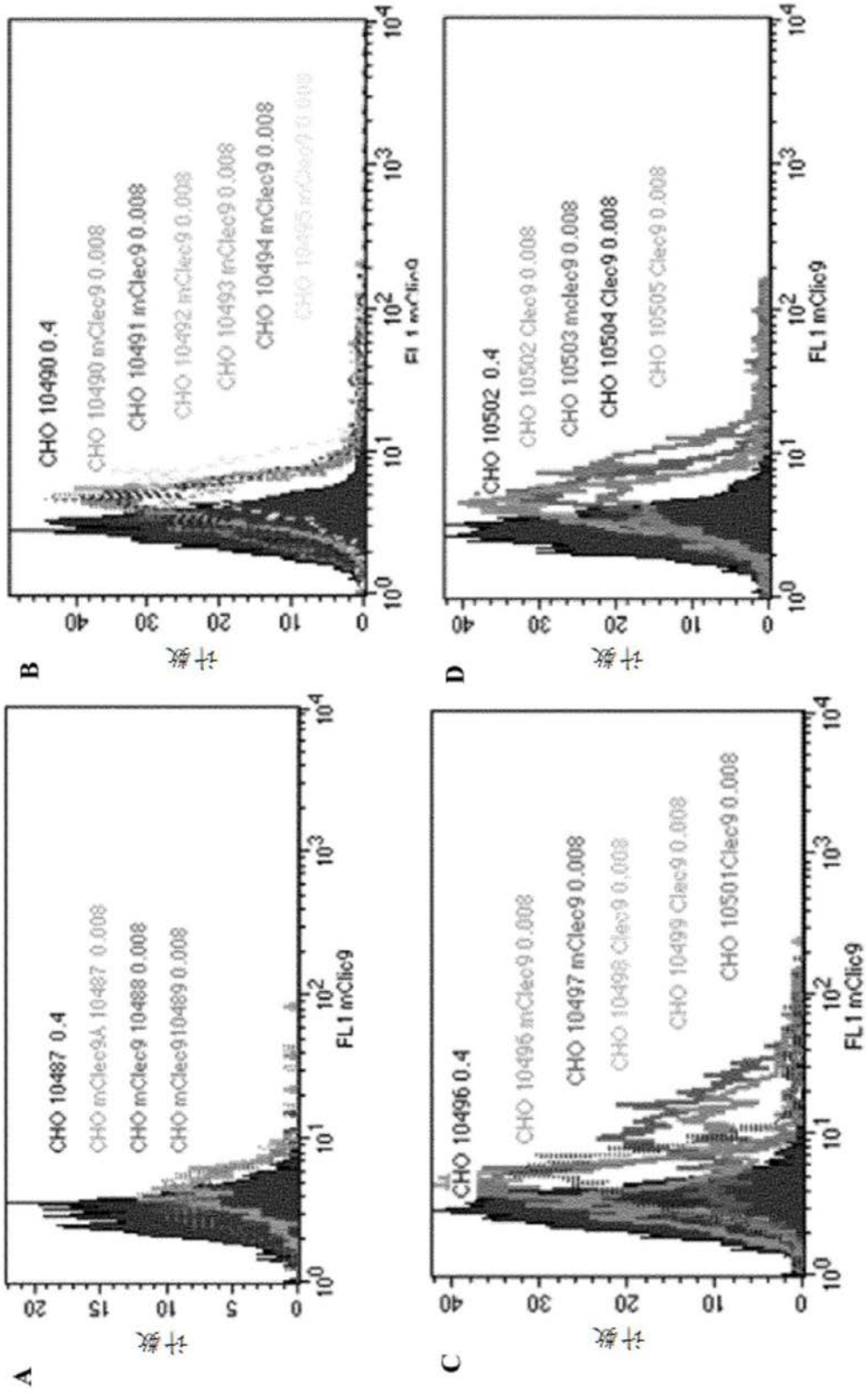
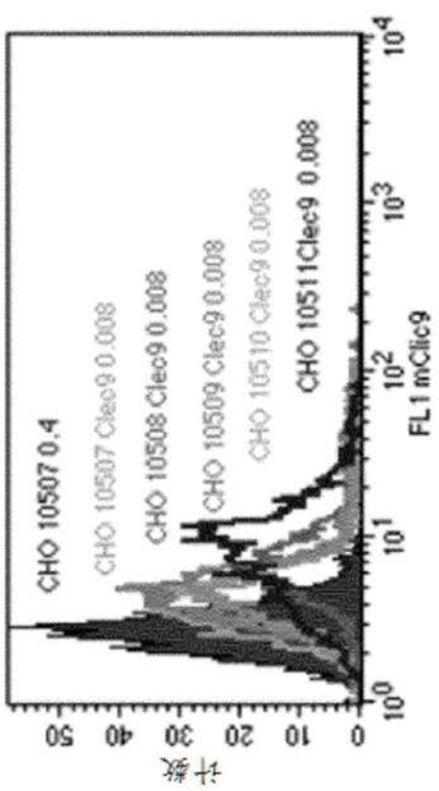
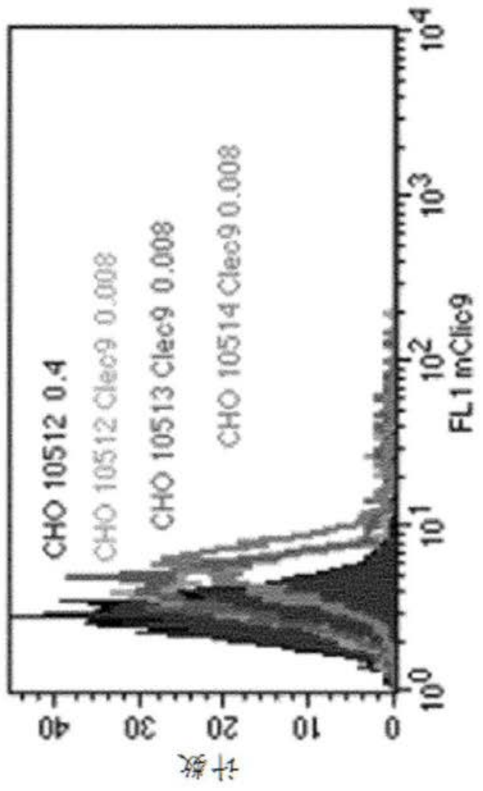

A
B
C
D
计数
FL1 mClic9
CHO 10487 0.4
CHO mClec9A 10487 0.008
CHO mClec9 10488 0.008
CHO mClec9 10489 0.008
CHO 10490 0.4
CHO 10490 mClec9 0.008
CHO 10491 mClec9 0.008
CHO 10492 mClec9 0.008
CHO 10493 mClec9 0.008
CHO 10494 mClec9 0.008
CHO 10496 0.4
CHO 10496 mClec9 0.008
CHO 10497 mClec9 0.008
CHO 10498 Clec9 0.008
CHO 10499 Clec9 0.008
CHO 10501Clec9 0.008
CHO 10502 0.4
CHO 10502 Clec9 0.008
CHO 10503 mclec9 0.008
CHO 10504 Clec9 0.008
CHO 10505 Clec9 0.008

图1

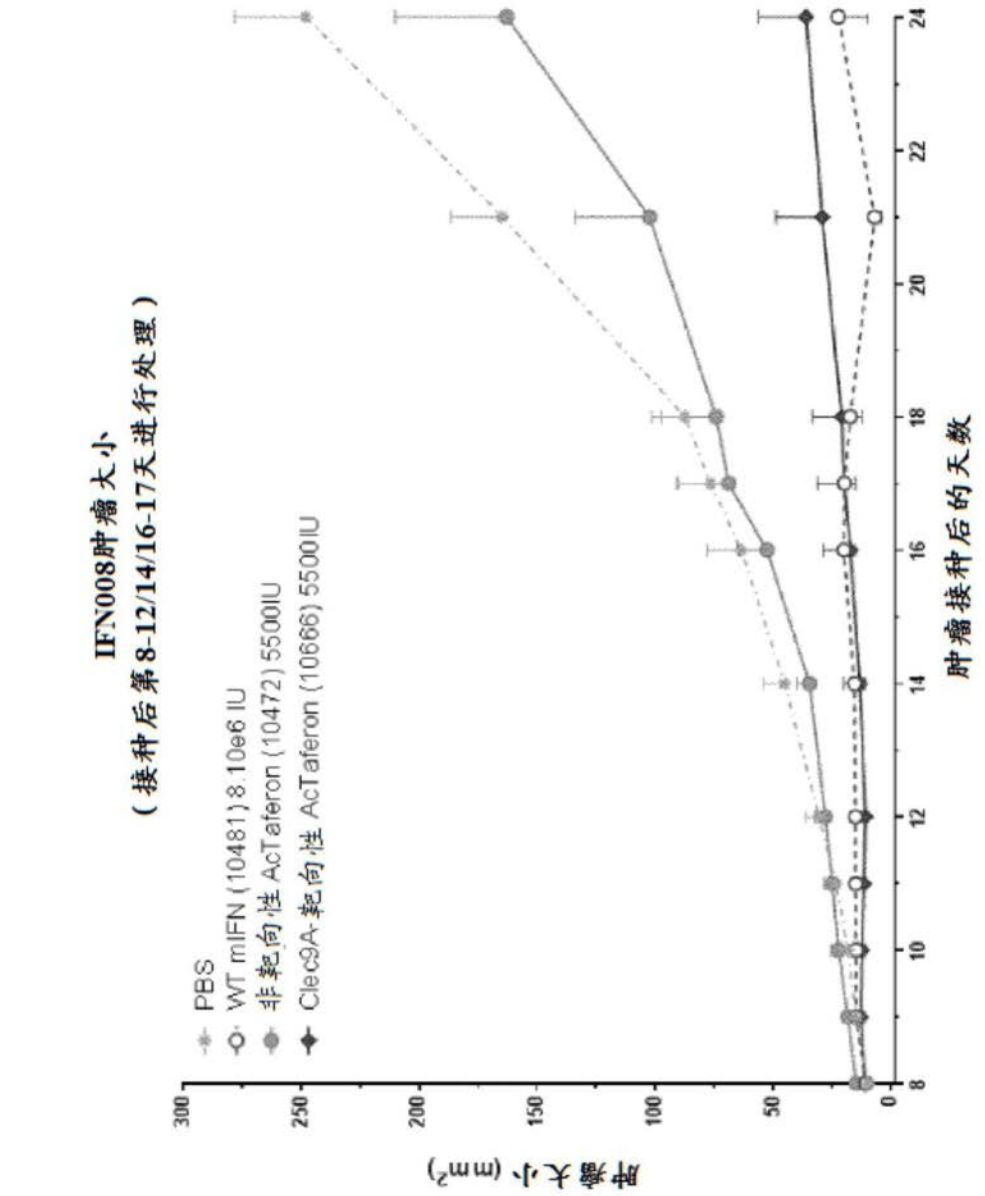

CHO 10507 0.4
CHO 10507 Clec9 0.008
CHO 10508 Clec9 0.008
CHO 10509 Clec9 0.008
CHO 10510 Clec9 0.008
CHO 10511Clec9 0.008
FL1 mClic9
计数

E


CHO 10512 0.4
CHO 10512 Clec9 0.008
CHO 10513 Clec9 0.008
CHO 10514 Clec9 0.008
FL1 mClic9
计数

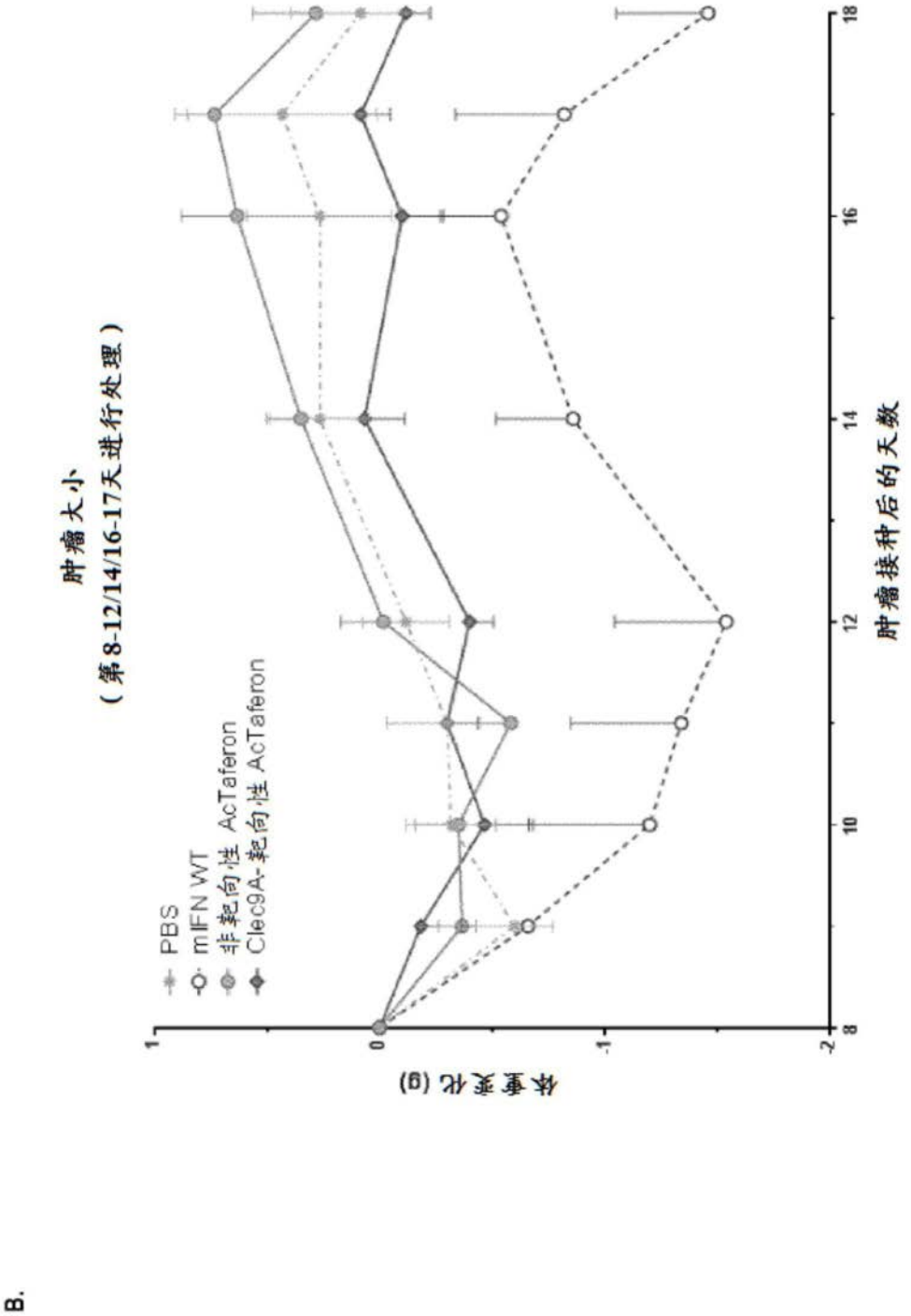
F

图1(续)


IFN008肿瘤大小
（接种后第8-12/14/16-17天进行处理）
PBS
WT mIFN (10481) 8.10e6 IU
非靶向性 AcTaferon (10472) 5500IU
Clec9A-靶向性 AcTaferon (10666) 5500IU
肿瘤大小 (mm²)
肿瘤接种后的天数
0
50
100
150
200
250
300
8
10
12
14
16
18
20
22
24

A.

图2


肿瘤大小
（第8-12/14/16-17天进行处理）
PBS
mIFN WT
非靶向性 AcTaferon
Clec9A-靶向性 AcTaferon
体重变化 (g)
肿瘤接种后的天数
1
0
-1
-2
8
10
12
14
16
18

B.

图2(续)

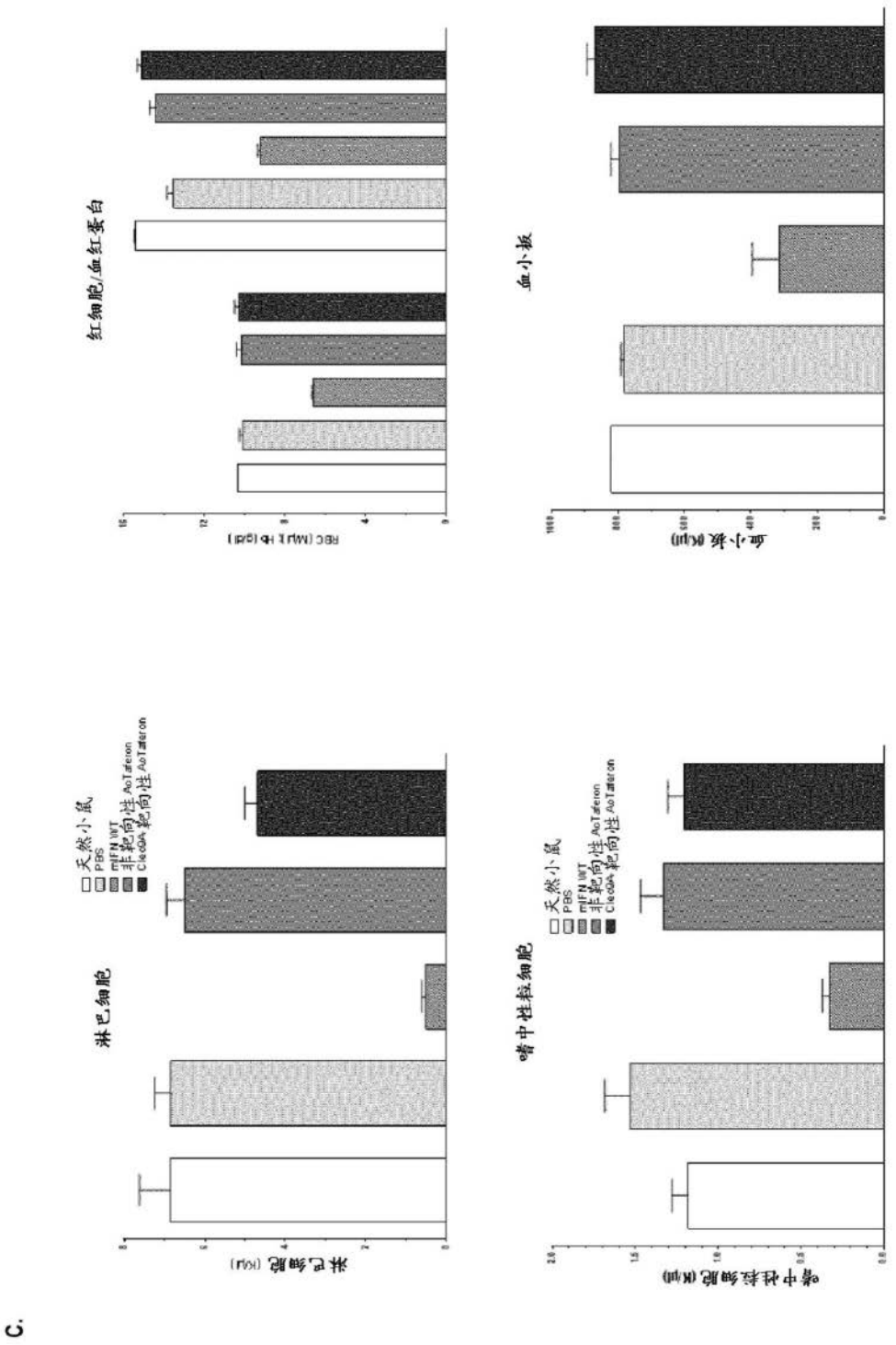

红细胞/血红蛋白
血小板
淋巴细胞
嗜中性粒细胞
天然小鼠
PBS
mIFN WT
非靶向性 AoTaferon
CleoDA靶向性 AoTaferon
C.

图2(续)

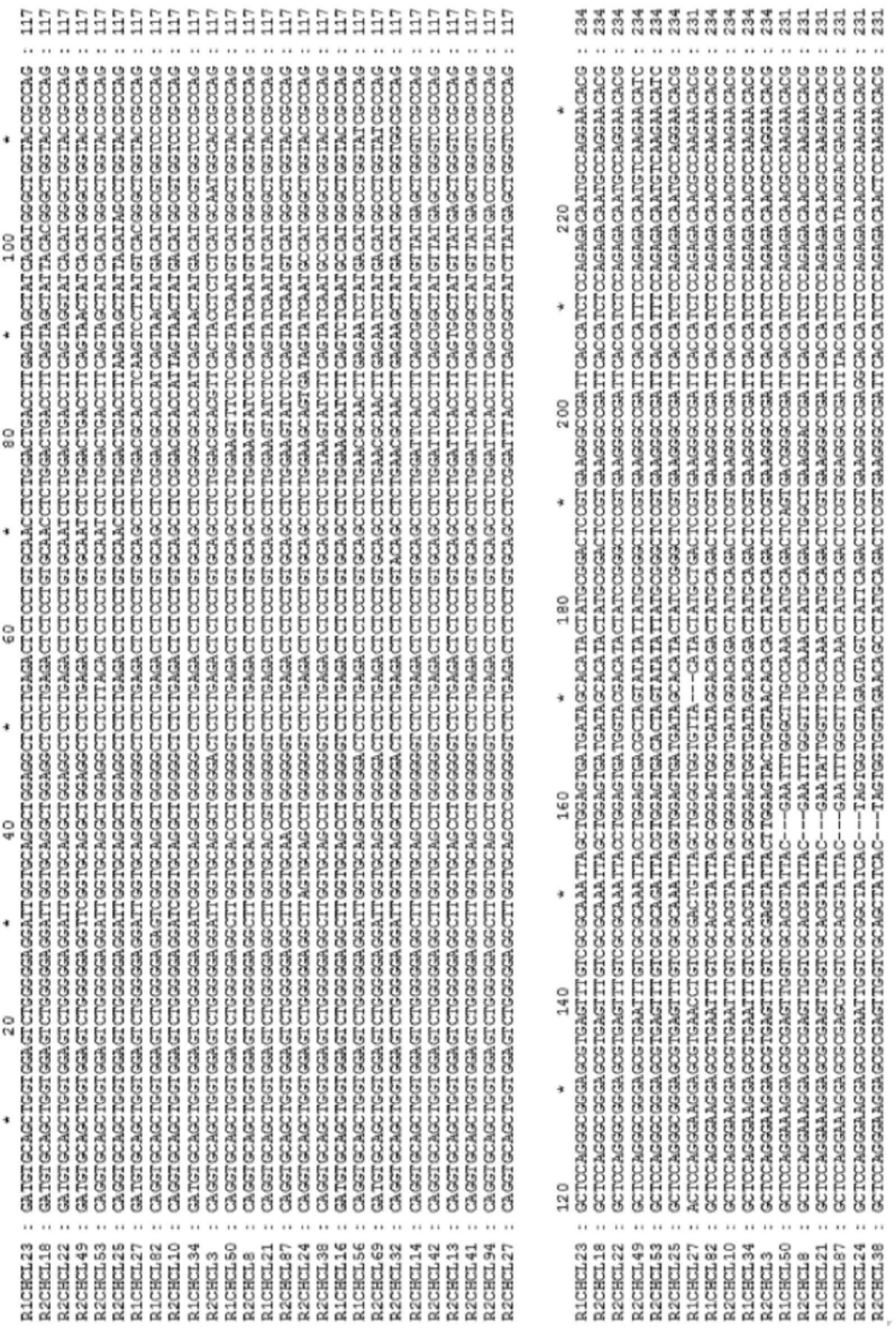


图3

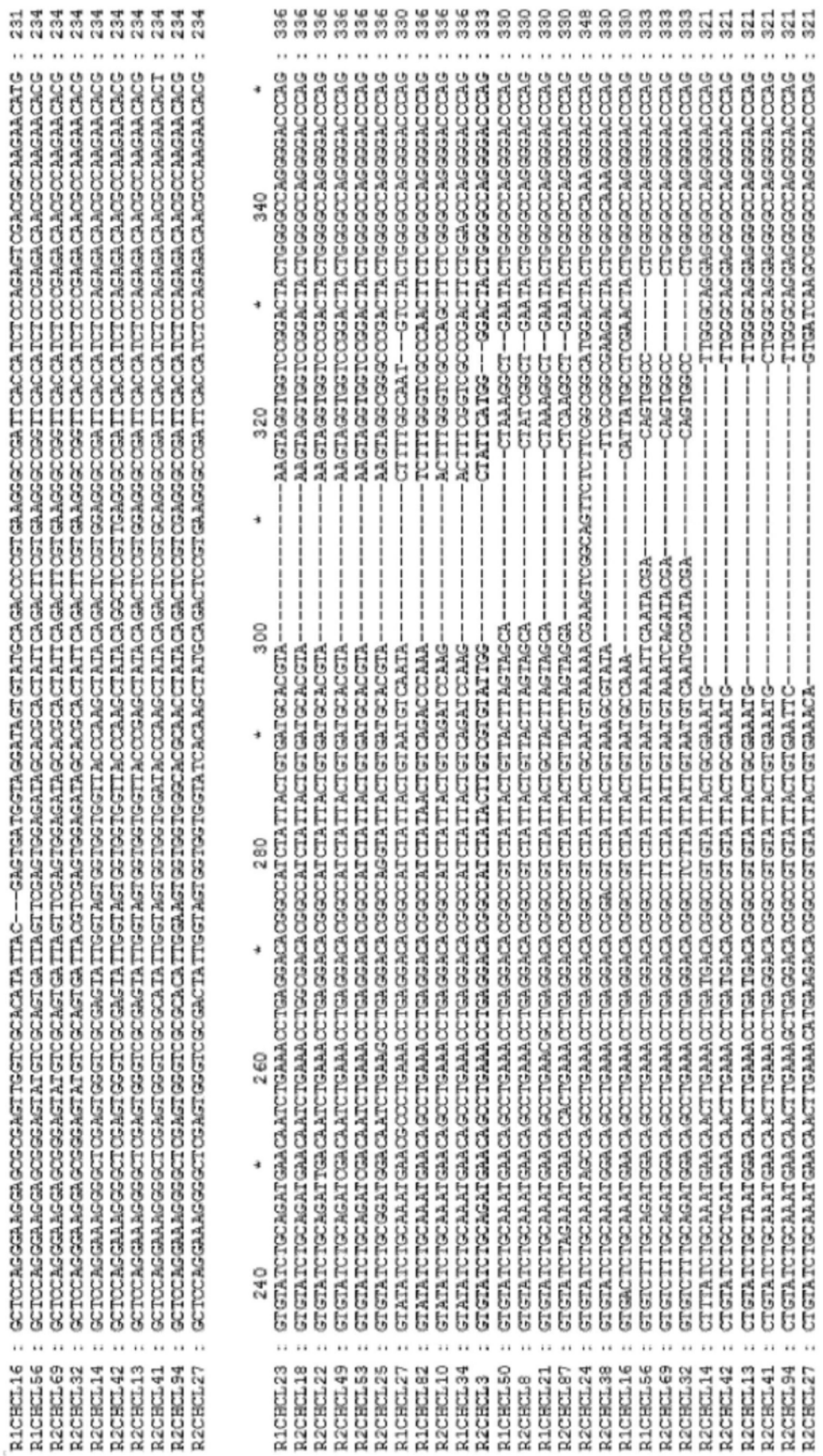


图3(续)

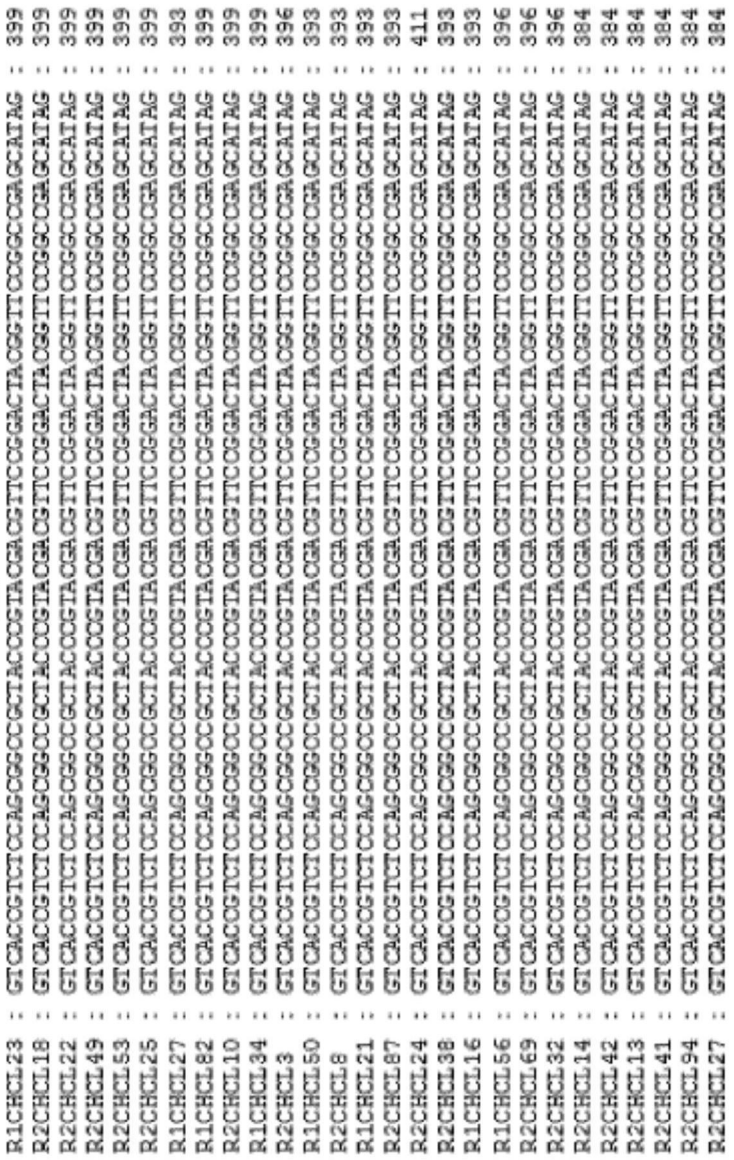

360 * 380 * 400 *
R1CHCL23 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 399
R2CHCL18 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 399
R2CHCL22 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 399
R2CHCL49 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 399
R2CHCL53 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 399
R2CHCL25 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 399
R1CHCL27 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 393
R1CHCL82 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 399
R2CHCL10 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 399
R1CHCL34 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 399
R2CHCL3 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 396
R1CHCL50 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 393
R2CHCL8 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 393
R1CHCL21 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 393
R2CHCL87 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 393
R2CHCL24 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 411
R2CHCL38 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 393
R1CHCL16 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 393
R1CHCL56 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 396
R2CHCL69 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 396
R2CHCL32 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 396
R2CHCL14 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 384
R2CHCL42 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 384
R2CHCL13 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 384
R2CHCL41 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 384
R2CHCL94 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 384
R2CHCL27 :: GTCACCGTCTCCAGCGGCCGCTACCGTACGACGTTCCGGACTACGGTTCCGGCCGCATAG :: 384

图3(续)

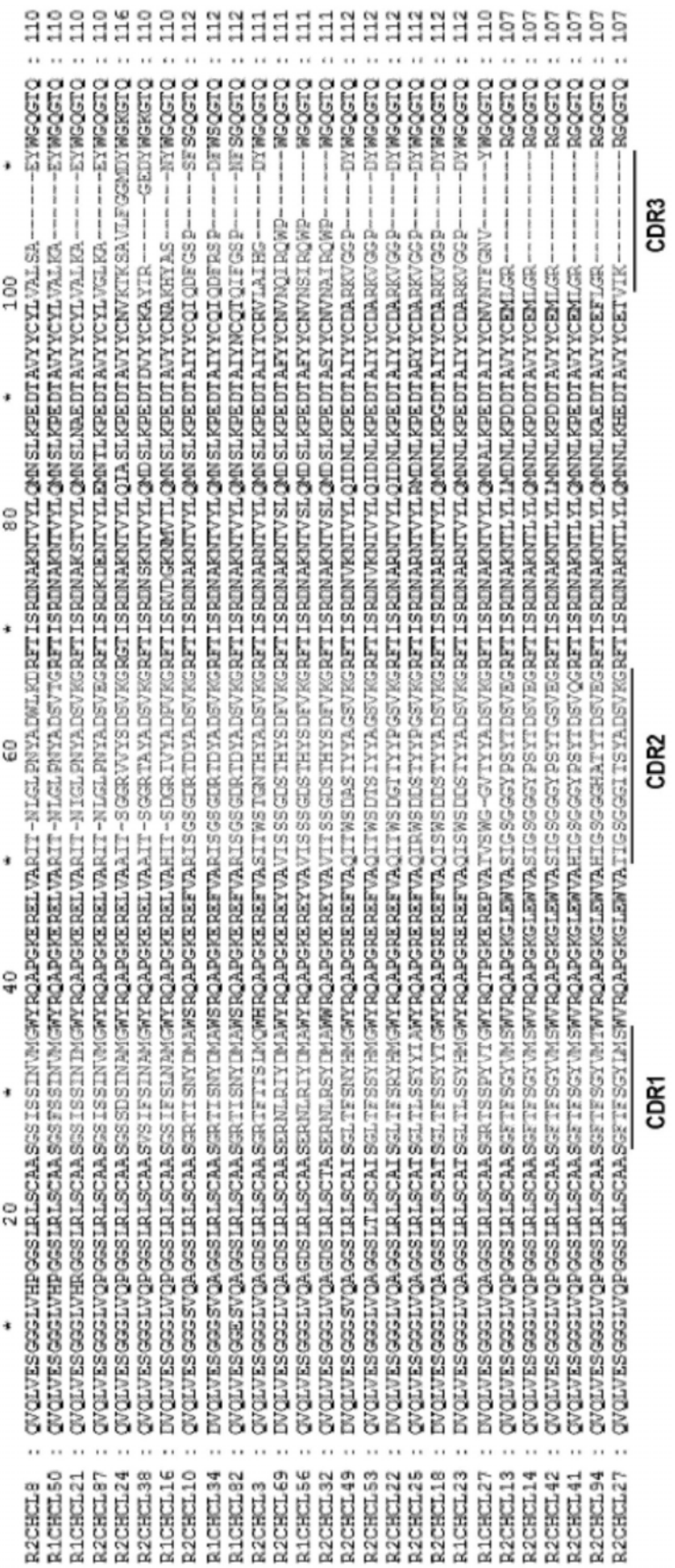


图4



图4(续)

组	成员
1	R1CHCL21, R1CHCL50, R2CHCL8, R2CHCL87
2	R2CHCL24
3	R2CHCL38
4	R1CHCL16
5	R1CHCL34, R1CHCL82, R2CHCL10
6	R2CHCL3
7	R1CHCL56, R2CHCL32, R2CHCL69
8	R1CHCL23, R2CHCL18, R2CHCL22, R2CHCL25, R2CHCL49, R2CHCL53
9	R1CHCL27
10	R2CHCL13, R2CHCL14, R2CHCL41, R2CHCL42, R2CHCL94
11	R2CHCL27

图5

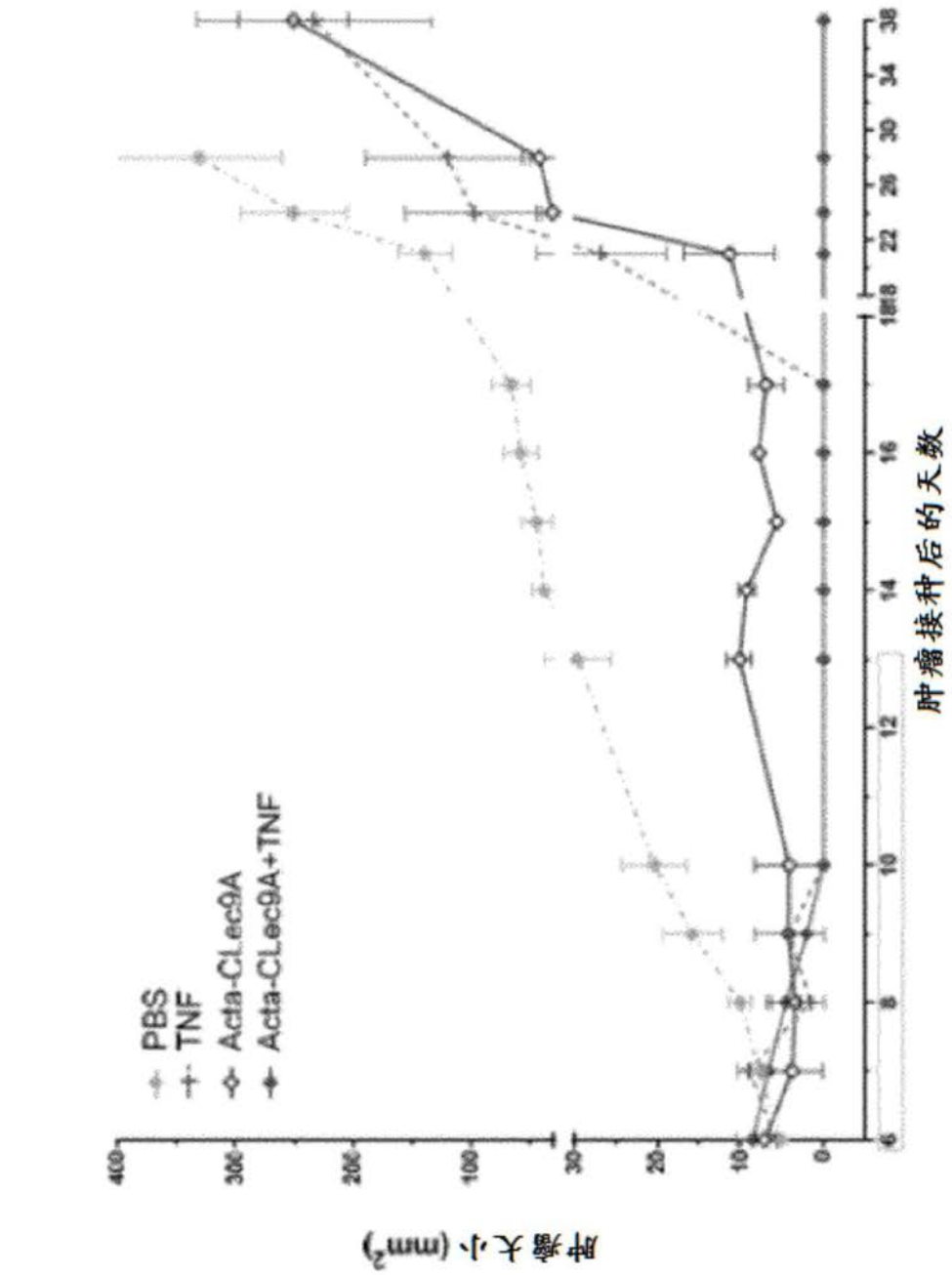
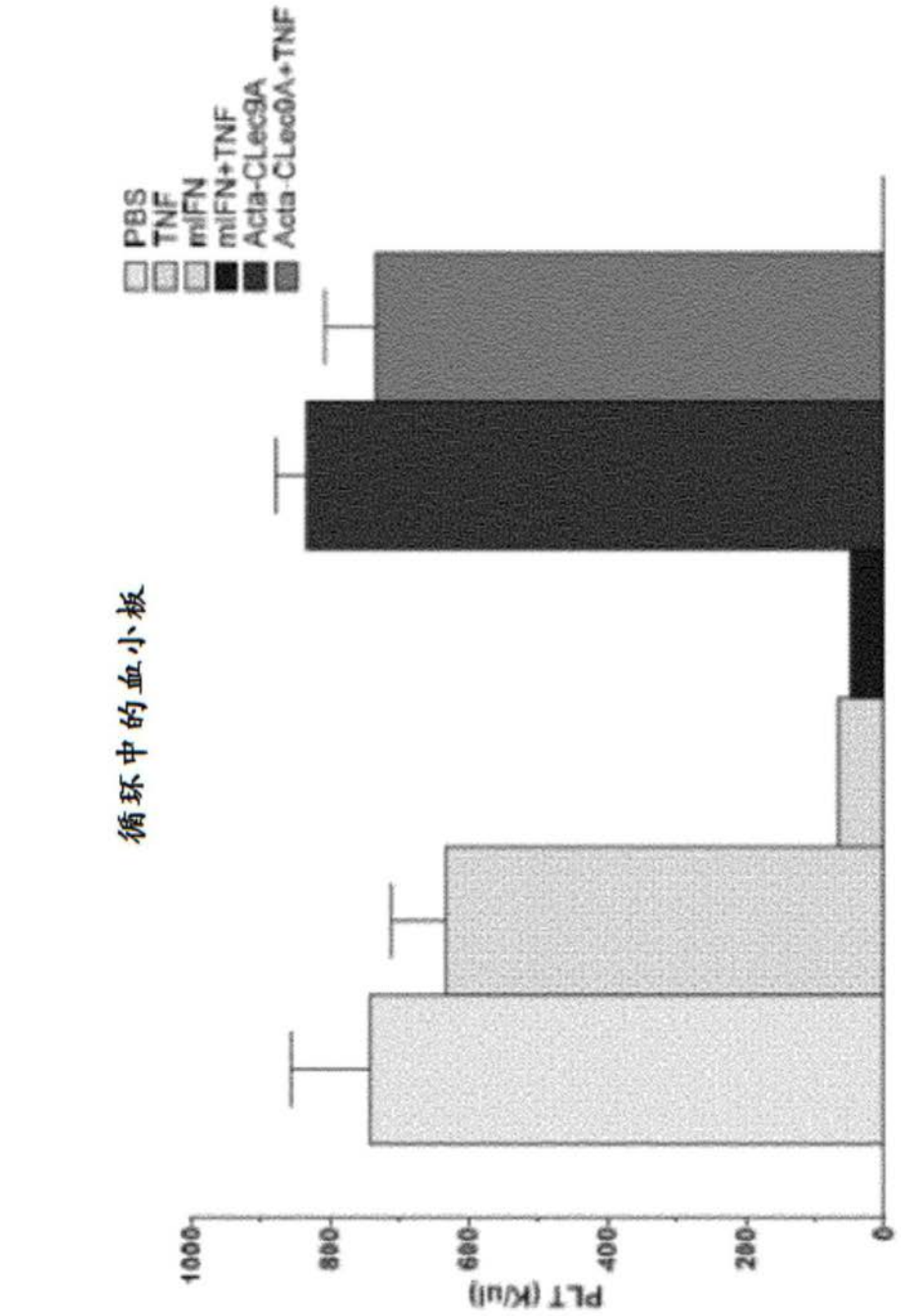


图6


PBS
TNF
mIFN
mIFN+TNF
Acta-CLec9A
Acta-CLec9A+TNF
循环中的血小板
PLT (K/ul)
1000
800
600
400
200
0

B.

图6(续)

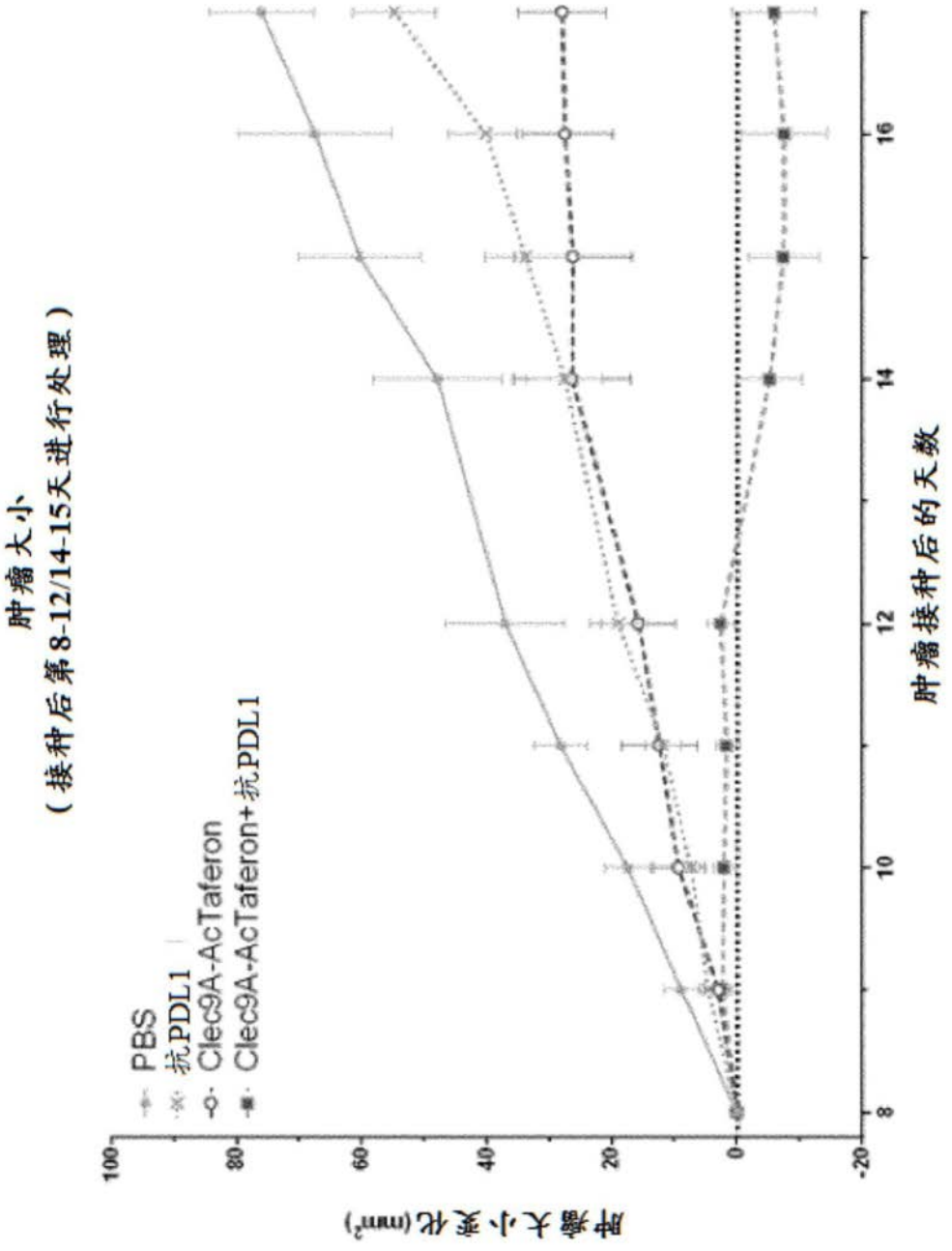

肿瘤大小
（接种后第8-12/14-15天进行处理）
PBS
抗PDL1
Clec9A-AcTaferon
Clec9A-AcTaferon+抗PDL1
肿瘤大小变化(mm²)
肿瘤接种后的天数
100
80
60
40
20
0
-20
8
10
12
14
16

图7

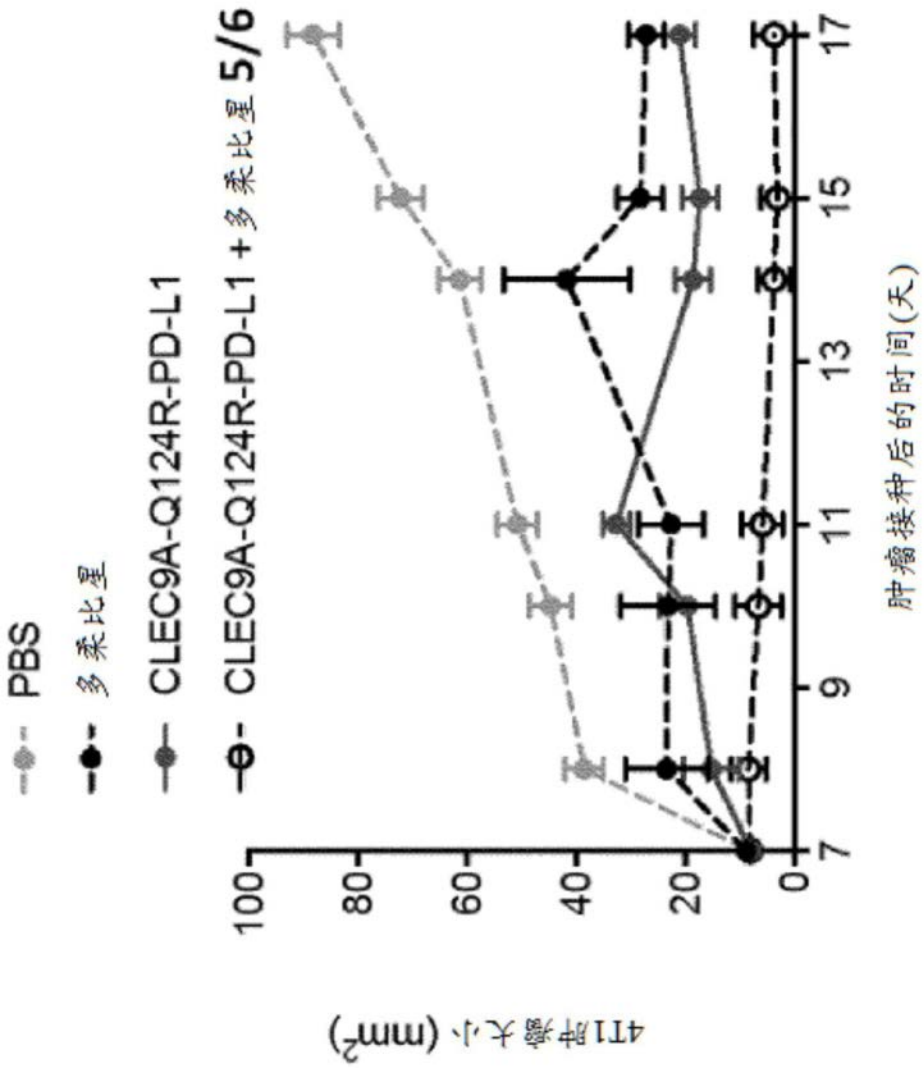

PBS
多柔比星
CLEC9A-Q124R-PD-L1
CLEC9A-Q124R-PD-L1 + 多柔比星 5/6
4T1肿瘤大小 (mm²)
100
80
60
40
20
0
7
9
11
13
15
17
肿瘤接种后的时间(天)

图8

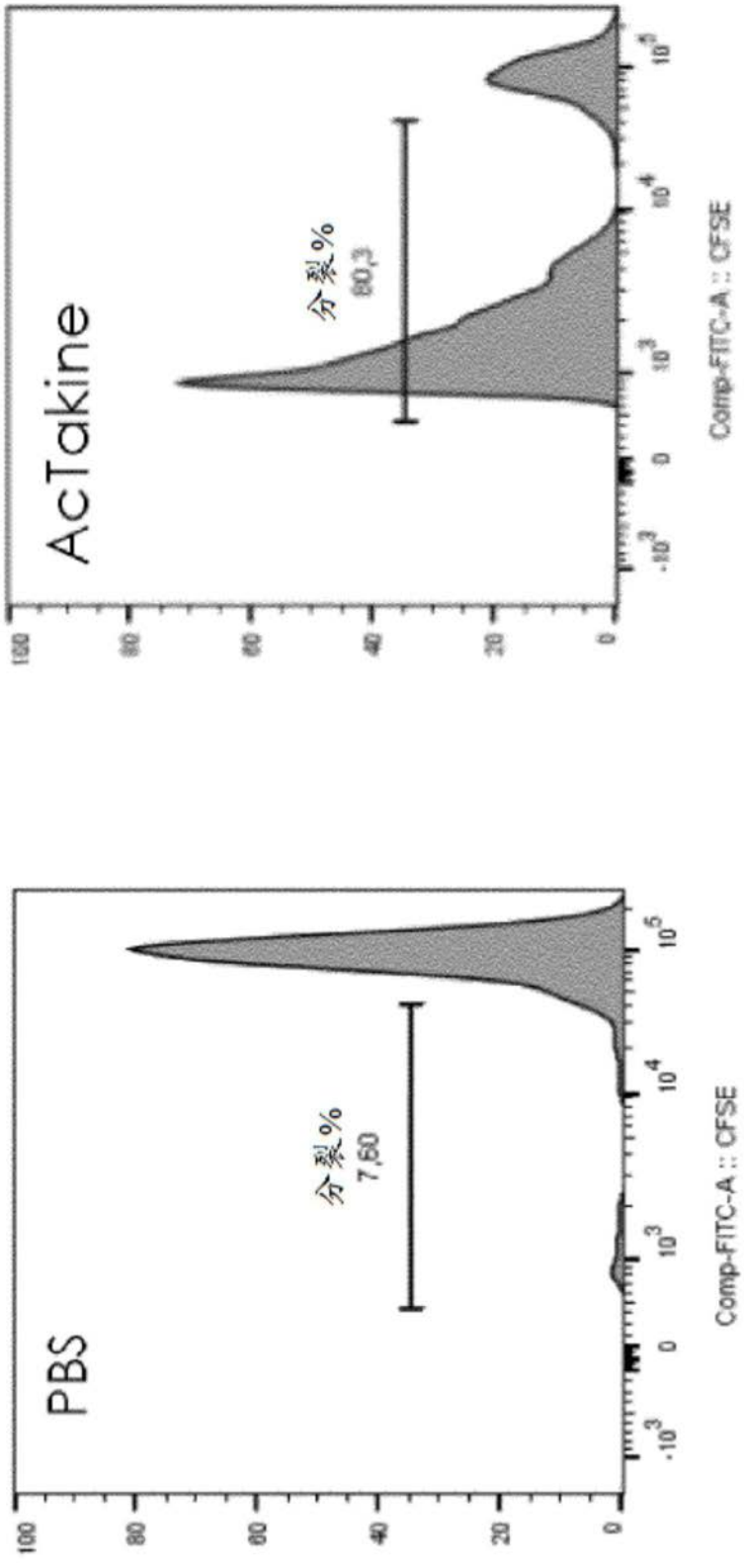


图9

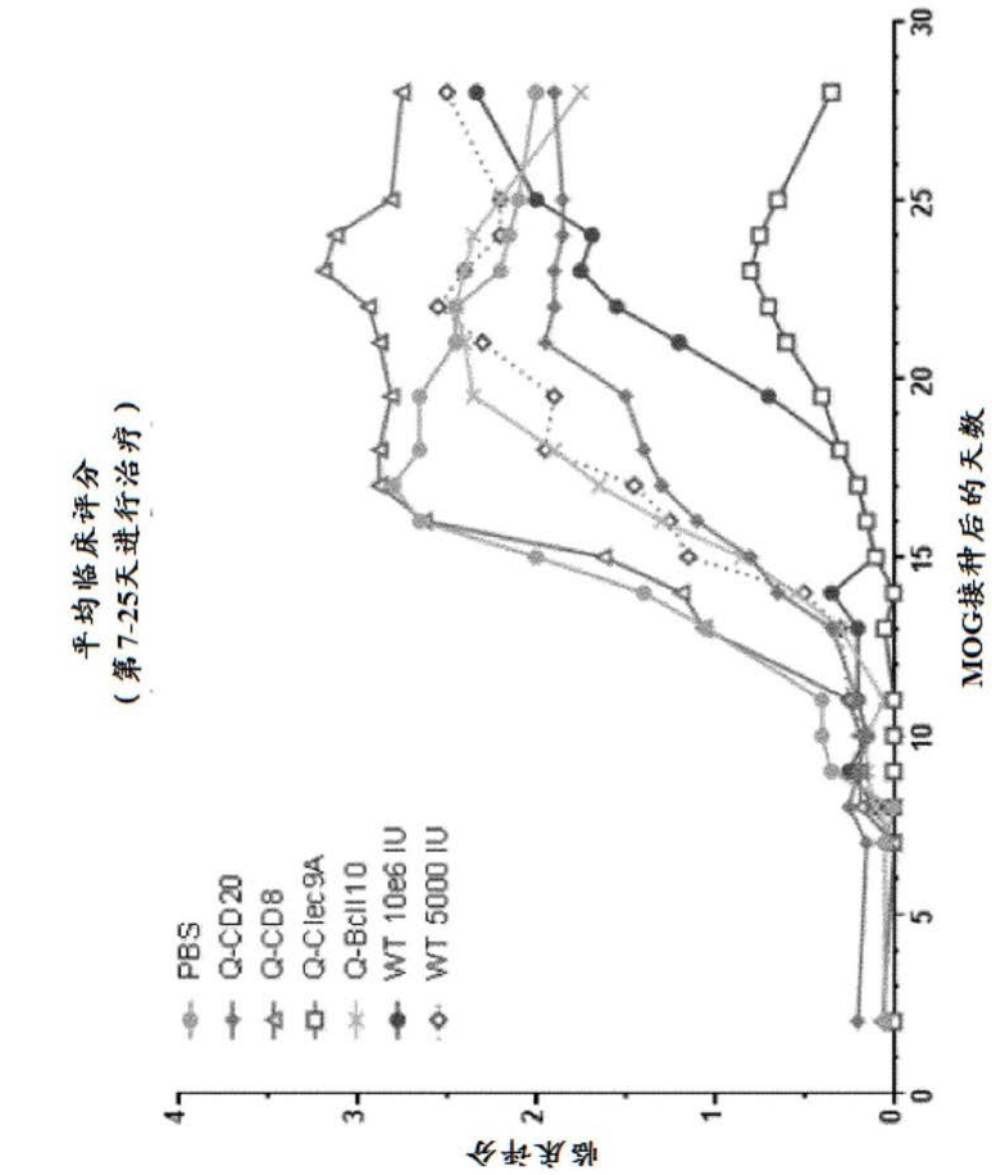

A.
平均临床评分
（第7-25天进行治疗）
PBS
Q-CD20
Q-CD8
Q-Clec9A
Q-Bcll10
WT 10e6 IU
WT 5000 IU
临床评分
MOG接种后的天数
0
1
2
3
4
0
5
10
15
20
25
30

图10

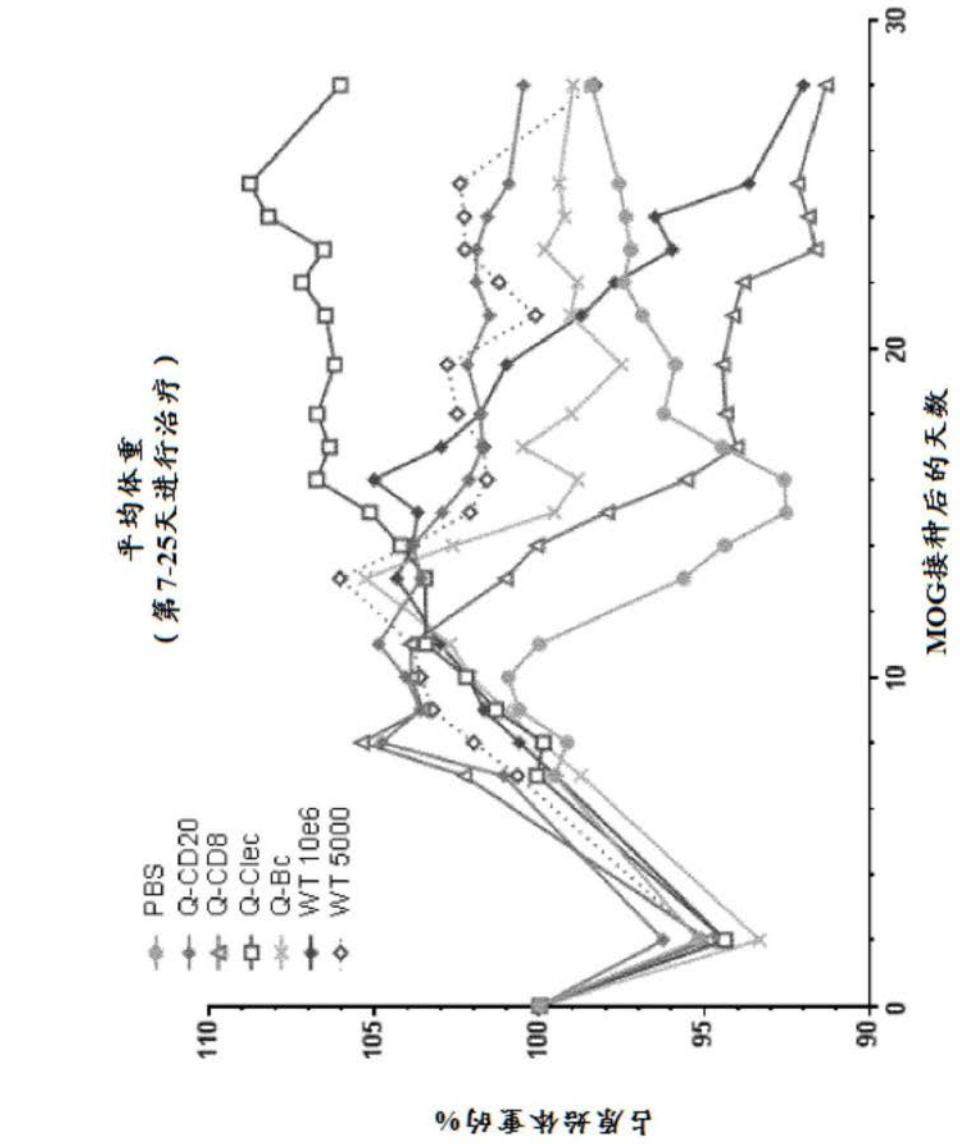

B.
平均体重
（第7-25天进行治疗）
PBS
Q-CD20
Q-CD8
Q-Clec
Q-Bc
WT 10e6
WT 5000
110
105
100
95
90
0
10
20
30
占原始体重的%
MOG接种后的天数

图10(续)

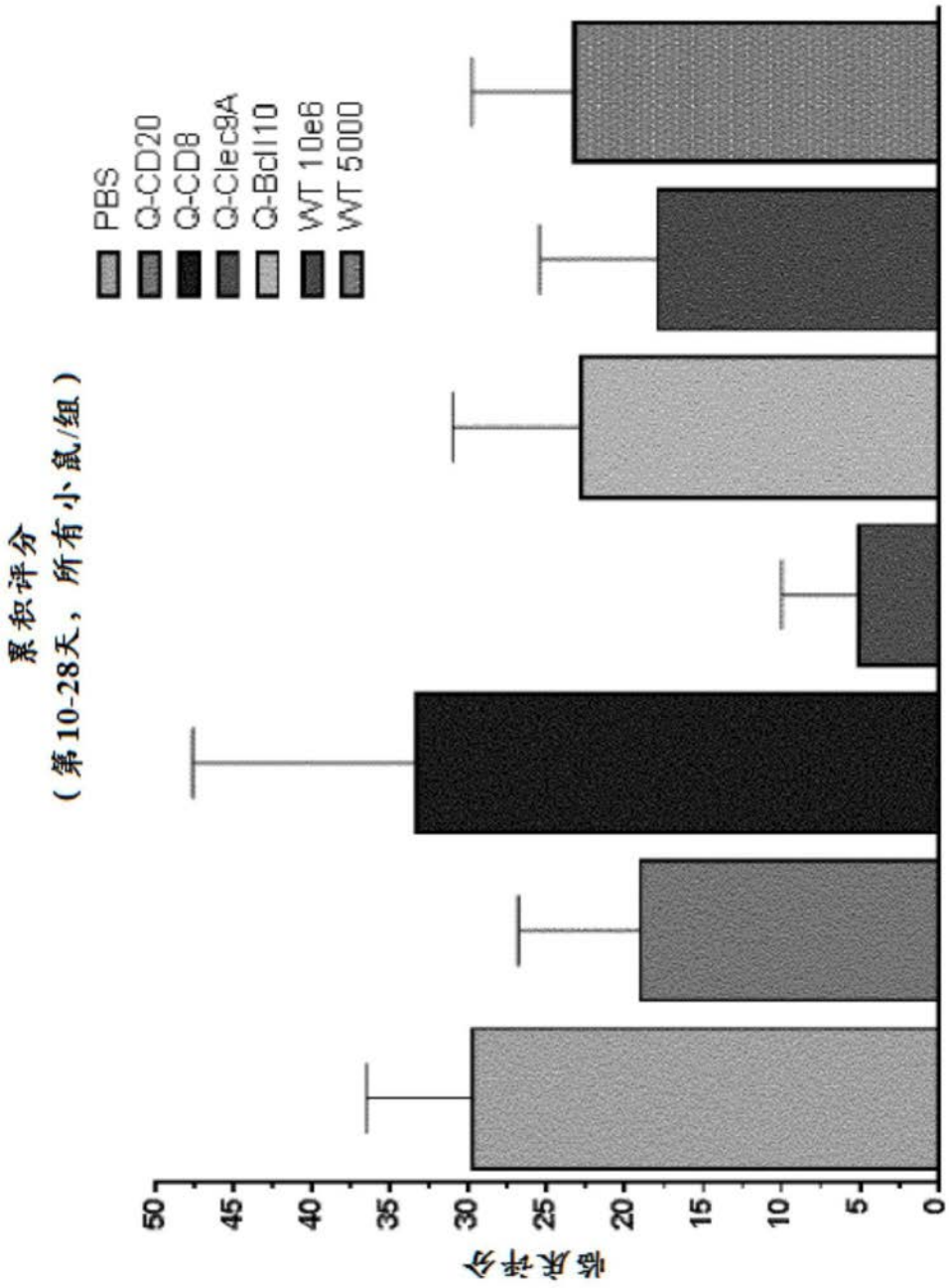

累积评分
（第10-28天，所有小鼠/组）
PBS
Q-CD20
Q-CD8
Q-Clec9A
Q-Bcl10
WT 10e6
WT 5000
临床评分
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

图11

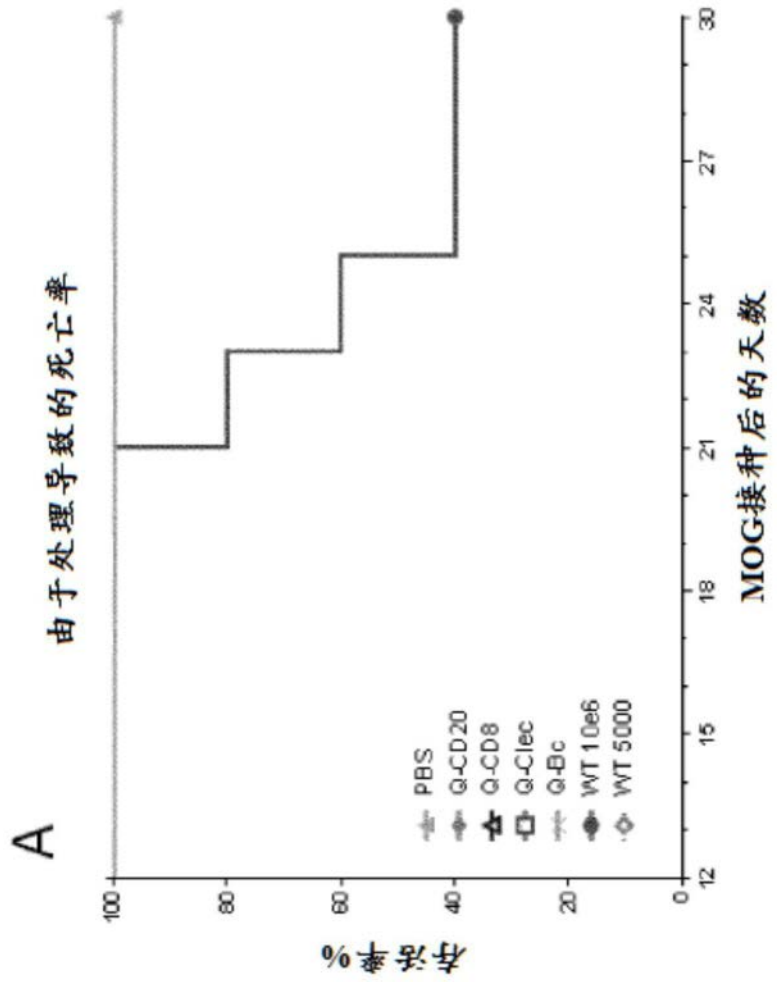

A
由于处理导致的死亡率
存活率%
MOG接种后的天数
PBS
Q-CD20
Q-CD8
Q-Clec
Q-Bc
WT 10e6
WT 5000
100
80
60
40
20
0
12
15
18
21
24
27
30

图12

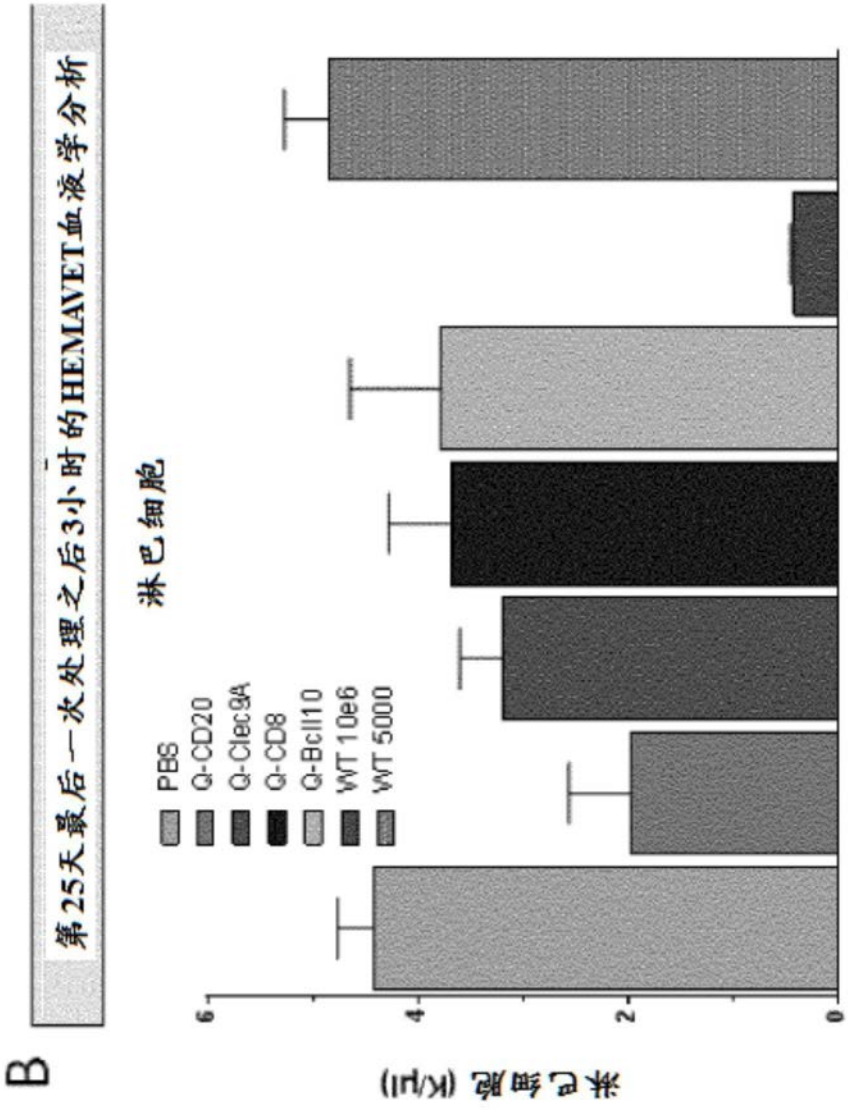

B
第25天最后一次处理之后3小时的HEMAVET血液学分析
淋巴细胞
PBS
Q-CD20
Q-Clec9A
Q-CD8
Q-Bcl11O
WT 10e6
WT 5000
淋巴细胞 (K/µl)
0
2
4
6

图12(续)

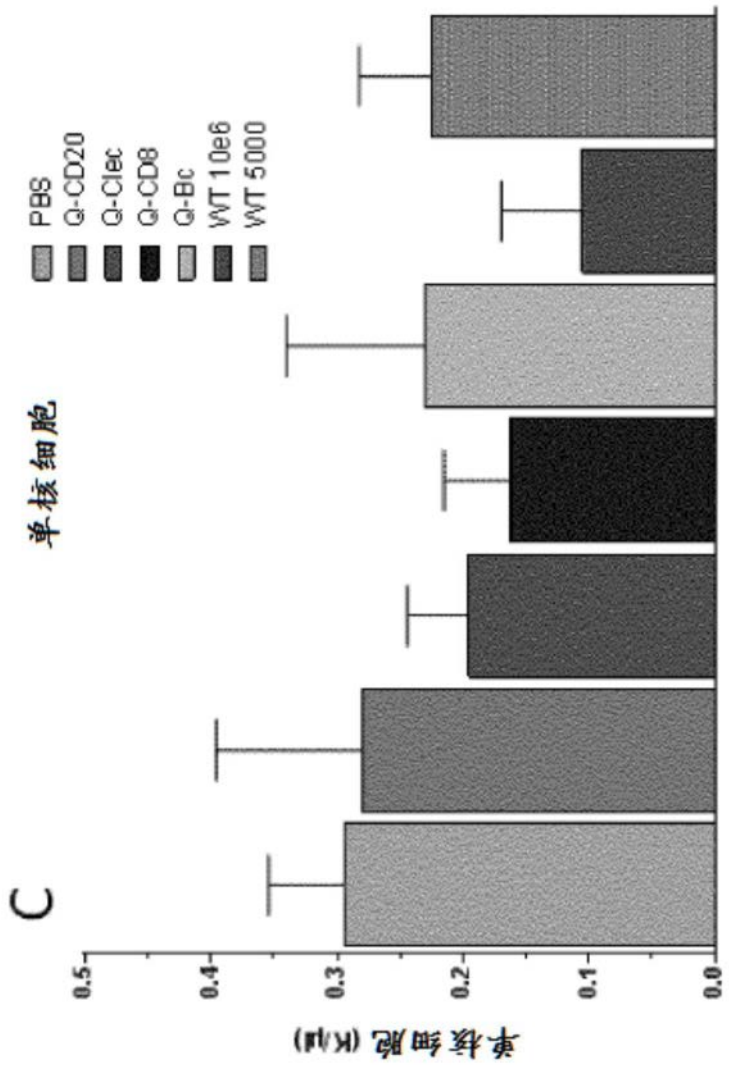

C
单核细胞
PBS
Q-CD20
Q-Clec
Q-CD8
Q-Bc
WT 10e6
WT 5000
单核细胞 (K/μl)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0

图12(续)

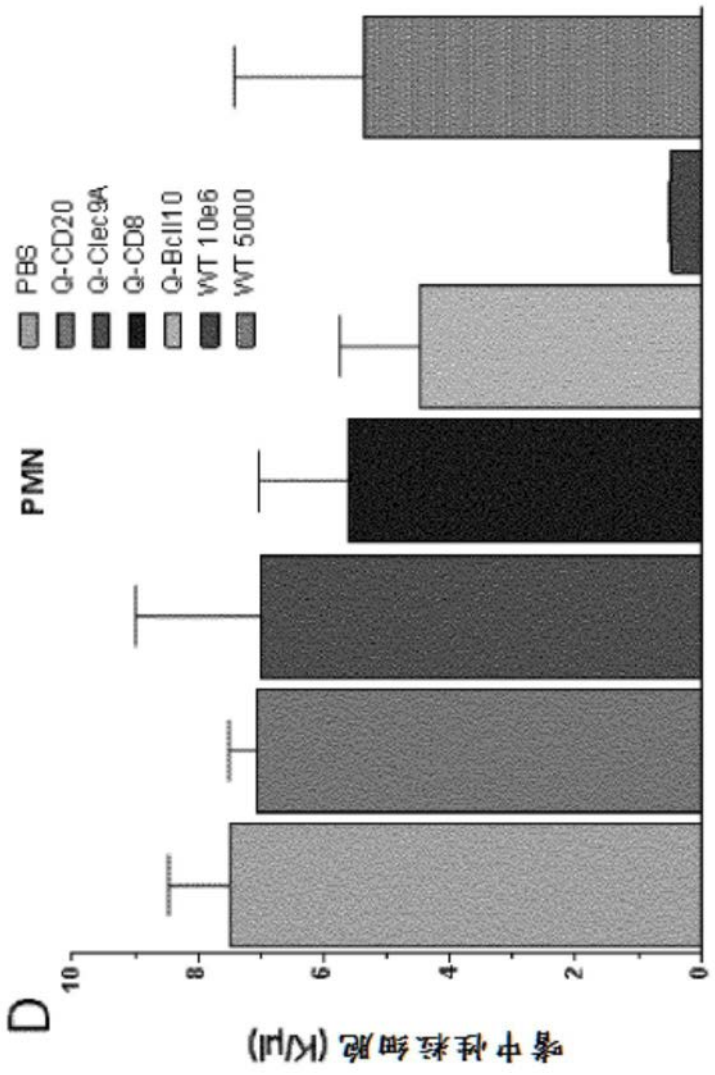


图12(续)

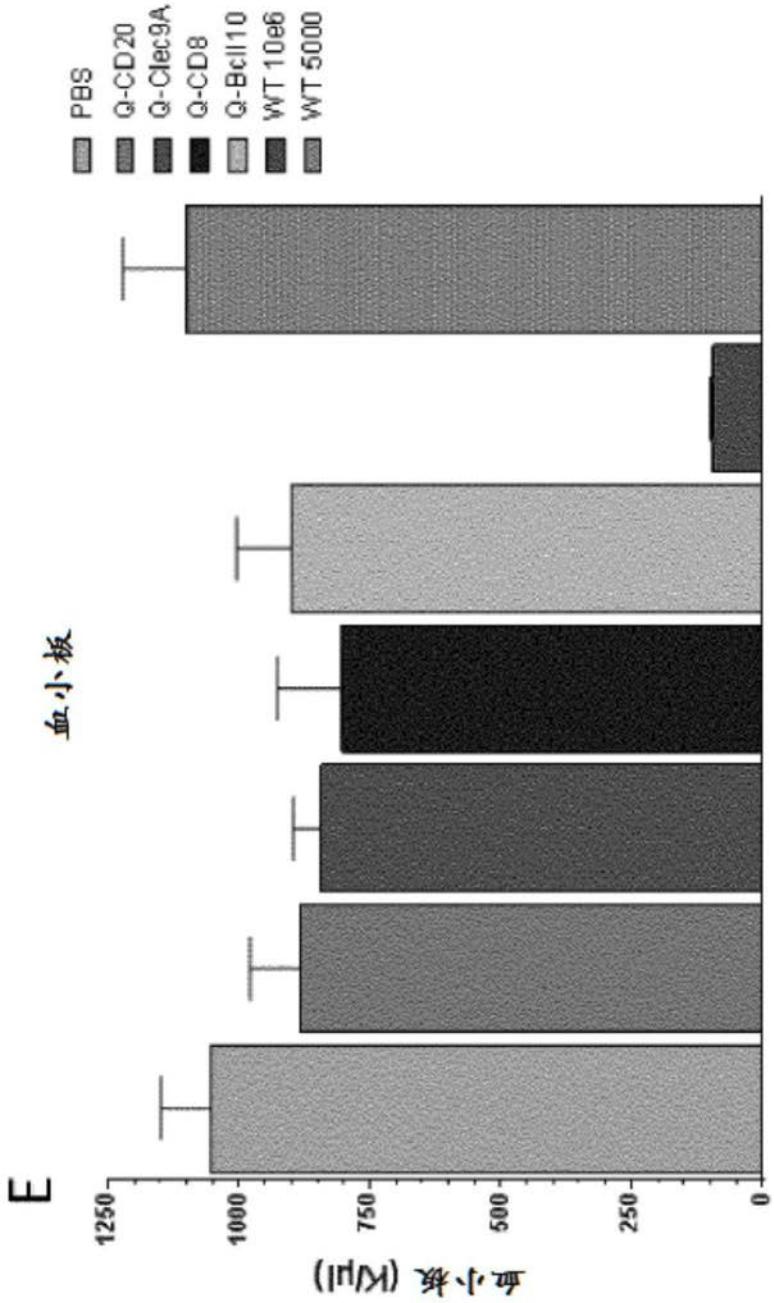

E
血小板
血小板 (K/μl)
1250
1000
750
500
250
0
PBS
Q-CD20
Q-Clec9A
Q-CD8
Q-Bcl10
WT 10e6
WT 5000

图12(续)

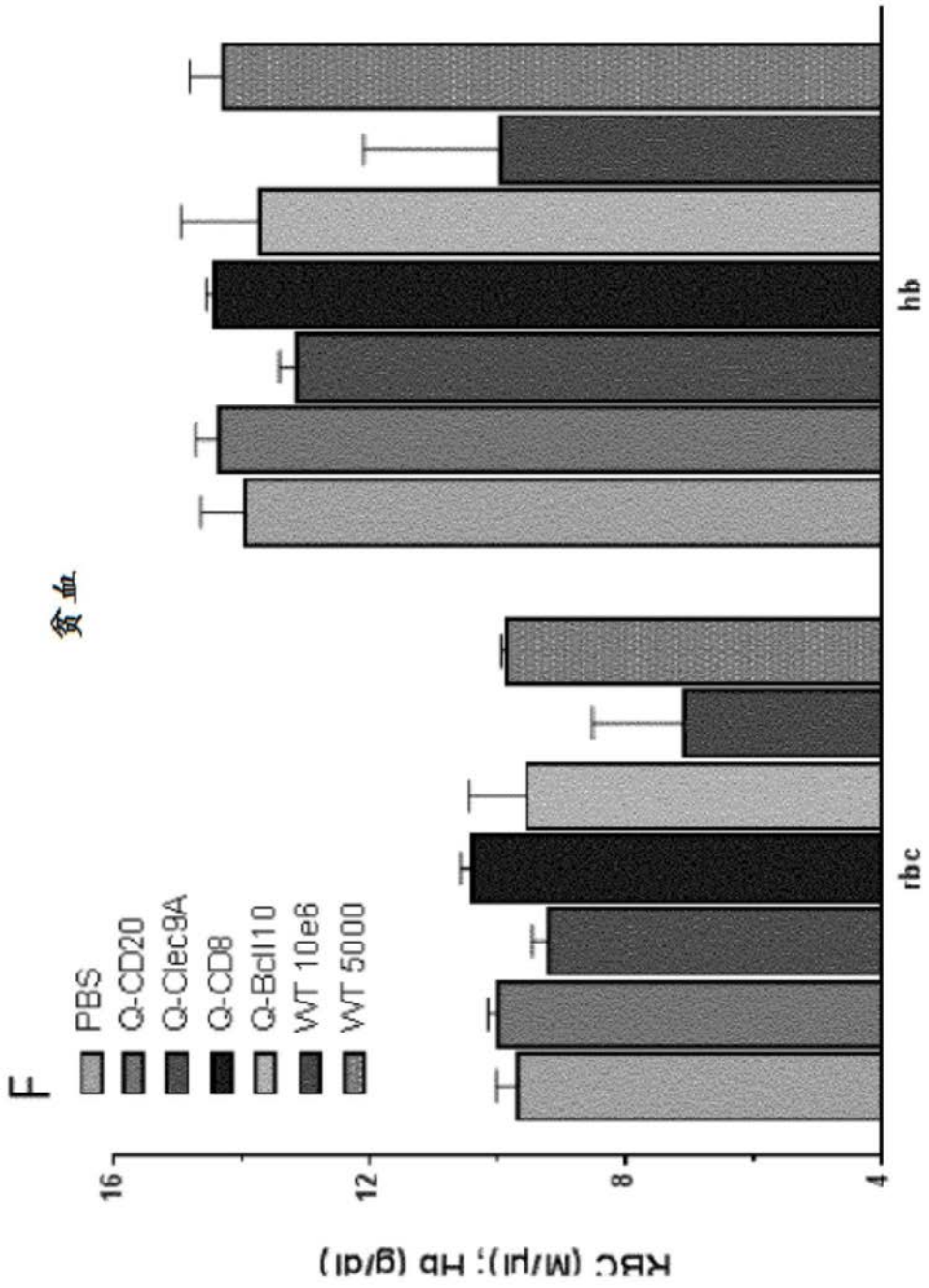

F
PBS
Q-CD20
Q-Clec9A
Q-CD8
Q-Bcl10
WT 10e6
WT 5000
贫血
16
12
8
4
RBC (M/μl); Hb (g/dl)
rbc
hb

图12(续)

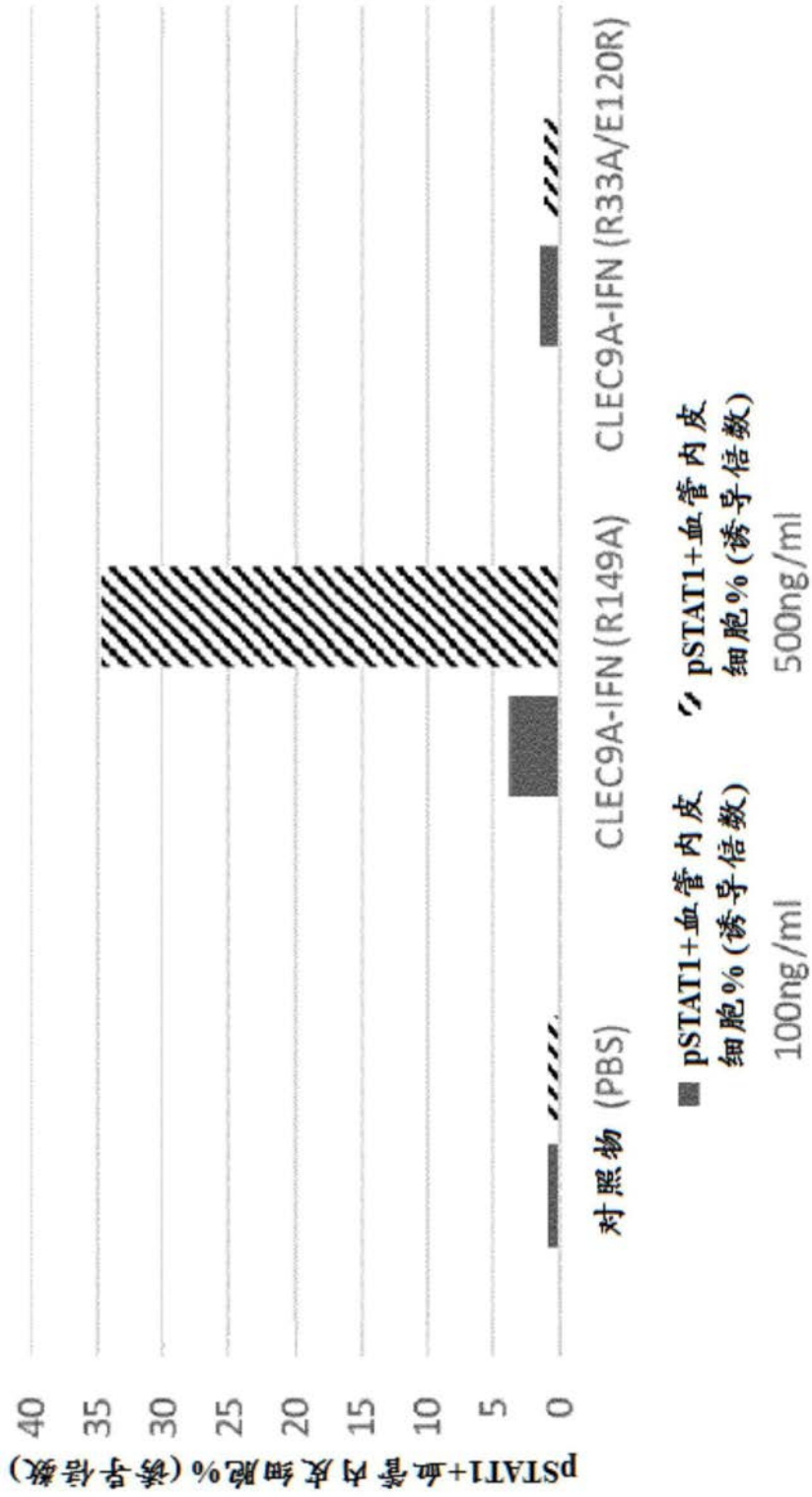

pSTAT1+血管内皮细胞%（诱导倍数）
40
35
30
25
20
15
10
5
0
对照物 (PBS)
CLEC9A-IFN (R149A)
CLEC9A-IFN (R33A/E120R)
pSTAT1+血管内皮细胞%（诱导倍数）
100ng/ml
pSTAT1+血管内皮细胞%（诱导倍数）
500ng/ml

图13

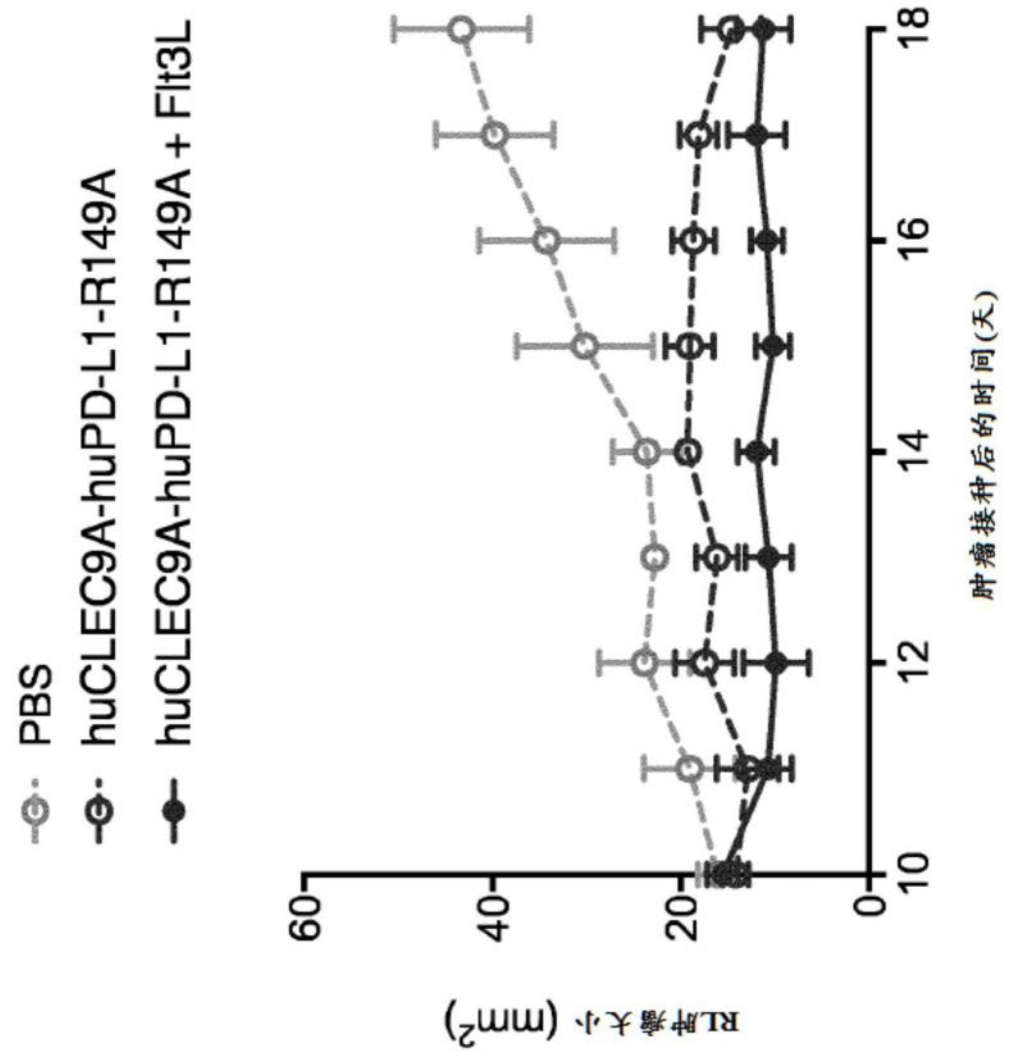

PBS
huCLEC9A-huPD-L1-R149A
huCLEC9A-huPD-L1-R149A + Flt3L
RL肿瘤大小 (mm²)
60
40
20
0
10
12
14
16
18
肿瘤接种后的时间(天)

图14