(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113302207 B
(45)授权公告日 2025.05.13

(21)申请号 201980089423.6
(22)申请日 2019.11.15
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113302207 A
(43)申请公布日 2021.08.24
(30)优先权数据
62/768,566 2018.11.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.07.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/061884 2019.11.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/102777 EN 2020.05.22
(73)专利权人 维尔托索宾科公司
地址 美国加利福尼亚州
专利权人 加利福尼亚大学董事会
(72)发明人 刘滨 陈晓成
斯科特·比德林梅尔
伦纳德·波斯特 苏扬 李南炅
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 王玮玮 郑霞
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2007146968 A2,2007.12.21
审查员 吴志琳

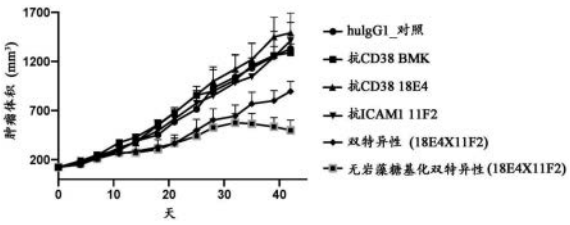
权利要求书6页 说明书151页
序列表292页 附图31页

(54)发明名称

CD38和ICAM1抗体及其用途

(57)摘要

本文公开了抗CD38抗体、抗ICAM1抗体、包含该抗CD38抗体和/或抗ICAM1抗体的药物组合物、以及用于治疗增殖性疾病的方法。在某些实施方案中,本文还公开了包含与CD38特异性结合的第一靶向部分和与ICAM1特异性结合的第二靶向部分的多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、包含该多特异性抗体的药物组合物、以及用于治疗增殖性疾病的方法。



CN 113302207 B

1.一种双特异性蛋白,包含与CD38特异性结合的第一组分和与ICAM1特异性结合的第二组分,其中所述双特异性蛋白包含以下结构:

(a)所述第一组分包含完整抗CD38免疫球蛋白(IgG)分子,并且所述第二组分包含抗ICAM1单链可变片段(scFv);或

(b)所述第一组分包含抗CD38 IgG的Fab片段,并且所述第二组分包含抗ICAM1 scFv;

其中与CD38特异性结合的所述第一组分包含重链和轻链,所述重链包含互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3,所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别由SEQ ID NO: 1、2和7的序列组成,所述轻链包含互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3,所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别由SEQ ID NO: 62、63和64的序列组成;并且

与ICAM1特异性结合的所述第二组分包含重链和轻链,所述重链包含互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3,所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别由SEQ ID NO: 228、229和230的序列组成,所述轻链包含互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3,所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别由SEQ ID NO: 270、260和271的序列组成。

2.根据权利要求1所述的双特异性蛋白,其中所述双特异性蛋白是二价的、三价的或四价的。

3.根据权利要求1-2中任一项所述的双特异性蛋白,还包含Fc区。

4.根据权利要求3所述的双特异性蛋白,其中所述Fc区包含异二聚体Fc区。

5.根据权利要求3或4所述的双特异性蛋白,其中所述Fc区包含增加所述双特异性蛋白的半衰期的一个或多个突变。

6.根据权利要求3-5中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述Fc区包含一个或多个稳定化突变。

7.根据权利要求3-6中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述Fc区包含调节所述Fc区与Fc受体相互作用的一个或多个突变。

8.根据权利要求7所述的双特异性蛋白,其中所述Fc区包含增加所述Fc区与Fc受体结合的一个或多个突变。

9.根据权利要求3-8中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述Fc区包含减少所述Fc区糖基化的一个或多个突变。

10.根据权利要求9所述的双特异性蛋白,其中所述减少所述Fc区糖基化的一个或多个突变包含在对应于人IgG1的第N297位的位置处的突变,其中编号根据Kabat等人的EU索引。

11.根据权利要求3-10中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述Fc区是无岩藻糖基化的。

12.根据权利要求3-11中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述Fc区包含增加ADCC或CDC活性的一个或多个突变。

13.根据权利要求12所述的双特异性蛋白,其中所述Fc区包含增加ADCC的一个或多个突变,其中所述增加ADCC的突变在对应于人IgG1的第239、332和330位的位置处,其中所述突变是S239D、I332E和A330L,并且其中氨基酸编号根据Kabat等人的EU索引。

14.根据权利要求4-13中任一项所述的双特异性蛋白,包含所述异二聚体Fc区,其中所述异二聚体Fc区包含杵链和臼链,形成杵臼(KIH)结构。

15.根据权利要求14所述的双特异性蛋白,其中所述杵链包含突变T366W,并且所述臼

链包含突变T366S、L368A和Y407V,其中氨基酸位置编号根据Kabat等人的EU索引。

16.根据权利要求1所述的双特异性蛋白,其中所述抗CD38 IgG包含两条轻链并且每条轻链与单个抗ICAM1 scFv融合。

17.根据权利要求16所述的双特异性蛋白,其中所述抗CD38 IgG的每条轻链的C末端与单个抗ICAM1 scFv融合。

18.根据权利要求1所述的双特异性蛋白,其中所述抗CD38 IgG包含两条重链并且每条重链的N末端与单个抗ICAM1 scFv融合。

19.根据权利要求1所述的双特异性蛋白,其中所述抗CD38 IgG包含两条重链并且每条重链的C末端与单个抗ICAM1 scFv缀合。

20.根据权利要求1-15中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述第一组分包含抗CD38 IgG并且所述第二组分包含两个抗ICAM1可变重链结构域和两个抗ICAM1可变轻链结构域,并且其中所述抗CD38 IgG的每个可变重链结构域与所述抗ICAM1可变重链结构域中的一个融合,并且所述抗CD38 IgG的每个可变轻链结构域与所述抗ICAM1可变轻链结构域中的一个融合。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述第一组分包含可变重链结构域并且其中所述可变重链结构域包含与SEQ ID No: 107具有至少90%同一性的序列。

22.根据权利要求21所述的双特异性蛋白,其中所述第一组分包含可变轻链结构域并且其中所述可变轻链结构域包含与SEQ ID No: 133具有至少90%同一性的序列。

23.根据权利要求1-22中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述第二组分包含可变重链结构域并且其中所述可变重链结构域包含与SEQ ID No: 298具有至少90%同一性的序列。

24.根据权利要求23所述的双特异性蛋白,其中所述第二组分包含可变轻链结构域,其中所述可变轻链结构域包含与SEQ ID No: 320具有至少90%同一性的序列。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的双特异性蛋白,其中与CD38特异性结合的所述第一组分包含全长抗体,所述全长抗体包含轻链和重链,其中所述重链包含与SEQ ID No: 160具有至少90%同一性的序列。

26.根据权利要求25所述的双特异性蛋白,其中所述轻链包含与SEQ ID No: 186具有至少90%同一性的序列。

27.一种双特异性蛋白,包含与CD38特异性结合的第一组分和与ICAM1特异性结合的第二组分,其中与CD38特异性结合的所述第一组分包含重链和轻链,所述重链包含互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3,所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别由SEQ ID NO: 1、2和7的序列组成,所述轻链包含互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3,所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别由SEQ ID NO: 62、63和64的序列组成;并且

其中与ICAM1特异性结合的所述第二组分包含全长抗体,所述全长抗体包含轻链和重链,所述轻链包含互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3,所述LCDR1、LCDR2和LCDR3分别由SEQ ID NO: 270、260和271的序列组成,所述重链包含互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3,所述HCDR1、HCDR2和HCDR3分别由SEQ ID NO: 228、229和230的序列组成。

28.根据权利要求27所述的双特异性蛋白,其中所述与ICAM1特异性结合的第二组分的

重链包含与SEQ ID No: 338具有至少90%同一性的序列,或者其中所述与ICAM1特异性结合的第二组分的轻链包含与SEQ ID No: 360具有至少90%同一性的序列。

29.根据权利要求1-28中任一项所述的双特异性蛋白,其中与由不包含无岩藻糖基化的Fc区的其他方面相同的双特异性蛋白诱导的对靶细胞的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)效应相比,所述双特异性蛋白诱导对所述靶细胞增强的ADCC效应。

30.根据权利要求1-29中任一项所述的双特异性蛋白,其中与由不包含Fc区的其他方面相同的双特异性蛋白诱导的对靶细胞的ADCC效应相比,所述双特异性蛋白诱导对所述靶细胞增强的ADCC效应,所述Fc区包含在对应于人IgG1的第239、332和330位的位置处的突变,其中所述突变是S239D、I332E和A330L,并且其中氨基酸编号根据Kabat等人的EU索引。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的双特异性蛋白,其中与表达CD38和ICAM1的细胞结合的所述双特异性蛋白的量高于包含与CD38结合的所述第一组分的单特异性蛋白与所述细胞结合的量,其中通过流式细胞术测量与所述细胞的结合。

32.根据权利要求1-31中任一项所述的双特异性蛋白,其中与由包含与CD38特异性结合的所述第一组分或与ICAM1特异性结合的所述第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的ADCC效应相比,所述双特异性蛋白诱导对所述靶细胞增强的ADCC效应。

33.根据权利要求1-32中任一项所述的双特异性蛋白,其中与由包含与CD38特异性结合的所述第一组分或与ICAM1特异性结合的所述第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的CDC效应相比,所述双特异性蛋白诱导对所述靶细胞增强的CDC效应。

34.根据权利要求1-33中任一项所述的双特异性蛋白,其中与包含与CD38特异性结合的所述第一组分或与ICAM1特异性结合的所述第二组分的单特异性蛋白相比,所述双特异性蛋白以增强的亲和力与表达CD38和ICAM1的靶细胞结合。

35.根据权利要求34所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。

36.根据权利要求34所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。

37.根据权利要求1-36中任一项所述的双特异性蛋白,其中与由包含与CD38特异性结合的所述第一组分或与ICAM1特异性结合的所述第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的ADCC效应相比,所述双特异性蛋白诱导对表达ICAM1或CD38的所述靶细胞增强的ADCC效应。

38.根据权利要求37所述的双特异性蛋白,其中所述细胞在其表面上表达至少5000、10000、15000、20000、30000、50000、100000、150000、200000、250000、300000、400000或500000个ICAM1蛋白。

39.根据权利要求38所述的双特异性蛋白,其中所述细胞在其表面上表达至少50,000个ICAM1蛋白。

40.根据权利要求37-39中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述细胞在其表面上表达至少100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000或5000个CD38蛋白。

41.根据权利要求40所述的双特异性蛋白,其中所述细胞在其表面上表达至少300个CD38蛋白。

42.根据权利要求40-41中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述细胞在其表面上表达

少于350000、300000、250000、200000、150000、100000、50000、30000、20000、15000、10000或5000个CD38蛋白。

43.根据权利要求42所述的双特异性蛋白,其中所述细胞在其表面上表达少于350,000个CD38蛋白。

44.根据权利要求37-43中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。

45.根据权利要求44所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少1。

46.根据权利要求44所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少10。

47.根据权利要求37-46中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述细胞在其表面上表达至少与NCI-H2291细胞一样多的ICAM1。

48.根据权利要求37-47中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述细胞在其表面上表达至少与NCI-H2342细胞一样多的CD38。

49.根据权利要求37-48中任一项所述的双特异性蛋白,其中与Daudi细胞相比,所述细胞在其表面上表达更少的CD38。

50.根据权利要求37-49中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。

51.根据权利要求1-50中任一项所述的双特异性蛋白,其中与由包含与CD38特异性结合的所述第一组分或与ICAM1特异性结合的所述第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的补体依赖性细胞毒性(CDC)效应相比,所述双特异性蛋白诱导对表达CD38和ICAM1的所述靶细胞增强的CDC效应。

52.根据权利要求51所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。

53.根据权利要求51所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。

54.根据权利要求1-53中任一项所述的双特异性蛋白,其中与由包含与CD38特异性结合的所述第一组分或与ICAM1特异性结合的所述第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的凋亡效应相比,所述双特异性蛋白诱导对表达CD38和ICAM1的所述靶细胞增强的凋亡效应。

55.根据权利要求54所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。

56.根据权利要求54所述的双特异性蛋白,其中所述细胞的表面上的ICAM与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。

57.根据权利要求1-56中任一项所述的双特异性蛋白,其中与包含与CD38特异性结合的所述第一组分或与ICAM1特异性结合的所述第二组分的单特异性蛋白相比,所述双特异性蛋白杀伤新鲜外周血单核细胞群中的自然杀伤(NK)细胞的能力降低。

58.根据权利要求1-57中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述第一组分以如通过表面等离子共振所确定的0.15 nM至64 nM的K_D与人CD38结合。

59.根据权利要求58所述的双特异性蛋白,其中所述第一组分以如通过表面等离子共振所确定的0.42 nM至13.14 nM的K_D与人CD38结合。

60.根据权利要求58所述的双特异性蛋白,其中所述第一组分以如通过表面等离子共振所确定的0.15 nM至0.45 nM的K_D与人CD38结合。

61.根据权利要求1-60中任一项所述的双特异性蛋白,其中所述第二组分以如通过表面等离子共振所确定的0.2 nM至24.4 nM的K_D与人ICAM1结合。

62.根据权利要求61所述的双特异性蛋白,其中所述第二组分以如通过表面等离振子共振所确定的0.2 nM至0.6 nM的K_D与人ICAM1结合。

63.一种药物组合物,包含根据权利要求1-62中任一项所述的双特异性蛋白。

64.根据权利要求63所述的药物组合物,还包含药学上可接受的承载体、赋形剂或其任何组合。

65.双特异性蛋白或药物组合物在制备用于杀伤有相应需要的受试者的细胞的药物中的用途,其中所述双特异性蛋白是根据权利要求1-62中任一项所述的双特异性蛋白,并且所述药物组合物是根据权利要求63或64所述的药物组合物,其中所述细胞表达CD38和ICAM1,其中所述细胞是来自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌或前列腺癌的细胞。

66.根据权利要求65所述的用途,其中所述细胞被裂解。

67.双特异性蛋白或药物组合物在制备用于治疗有相应需要的受试者的癌症的药物中的用途,其中所述双特异性蛋白是根据权利要求1-62中任一项所述的双特异性蛋白,并且所述药物组合物是根据权利要求63或64所述的药物组合物,其中所述癌症包含表达CD38和ICAM1的细胞,其中所述癌症选自由以下组成的组:多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌和前列腺癌。

68.根据权利要求65-67中任一项所述的用途,其中所述细胞在其表面上表达至少与NCI-H2291细胞一样多的ICAM1。

69.根据权利要求68所述的用途,其中所述细胞在其表面上表达至少与NCI-H2342细胞一样多的CD38。

70.根据权利要求65-69中任一项所述的用途,其中与Daudi细胞相比,所述细胞在其表面上表达更少的CD38。

71.根据权利要求70所述的用途,其中所述细胞的表面上的CD38的量小于或等于Raji细胞的表面上的CD38的量。

72.根据权利要求65-71中任一项所述的用途,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于Daudi细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。

73.根据权利要求72所述的用途,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。

74.根据权利要求65-73中任一项所述的用途,其中所述细胞在其表面上表达至少5000、10000、15000、20000、30000、50000、100000、150000、200000、250000、300000、400000或500000个ICAM1蛋白。

75.根据权利要求74所述的用途,其中所述细胞在其表面上表达至少50,000个ICAM1蛋白。

76.根据权利要求65-75中任一项所述的用途,其中所述细胞在其表面上表达至少100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000或5000个CD38蛋白。

77.根据权利要求76所述的用途,其中所述细胞在其表面上表达至少300个CD38蛋白。

78.根据权利要求76或77所述的用途,其中所述细胞在其表面上表达少于350000、300000、250000、200000、150000、100000、50000、30000、20000、15000、10000或5000个CD38蛋白。

79.根据权利要求78所述的用途,其中所述细胞在其表面上表达少于350,000个CD38蛋白。

80.根据权利要求65-79中任一项所述的用途,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。

81.根据权利要求80所述的用途,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少1。

82.根据权利要求80所述的用途,其中所述细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少10。

83.根据权利要求65-82中任一项所述的用途,其中另外的治疗剂被施用。

84.根据权利要求83所述的用途,其中所述另外的治疗剂包括化学治疗剂、免疫治疗剂、靶向治疗剂、基于激素的治疗剂、基于干细胞的治疗剂或放射物。

85.根据权利要求84所述的用途,其中所述另外的治疗剂包括来那度胺、地塞米松、硼替佐米或其任何组合中的至少一种。

86.根据权利要求83-85中任一项所述的用途,其中所述另外的治疗剂和所述双特异性蛋白被用于同时施用。

87.根据权利要求83-85中任一项所述的用途,其中所述另外的治疗剂和所述双特异性蛋白被用于序贯施用。

88.根据权利要求83-87中任一项所述的用途,其中所述受试者已接受既往治疗。

89.根据权利要求88所述的用途,其中所述既往治疗包含蛋白酶体抑制剂(PI)疗法和免疫调节剂。

90.根据权利要求83-89中任一项所述的用途,其中所述受试者对包含蛋白酶体抑制剂(PI)疗法和免疫调节剂的疗法具有双重难治性。

91.根据权利要求83-90中任一项所述的用途,其中所述受试者是人。

92.一种试剂盒,包含根据权利要求1-62中任一项所述的双特异性蛋白或者根据权利要求63或64所述的药物组合物。

CD38和ICAM1抗体及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年11月16日提交的美国临时申请号62/768,566的权益,其通过引用以其全文并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含已以ASCII格式以电子方式提交的序列表,该序列表在此通过引用以其全文并入。所述ASCII副本创建于2019年11月14日,名称为55429-701_601_SL.txt,大小为590,037字节。

背景技术

[0005] 与CD38结合的抗体可用于治疗表达CD38的癌症。抗CD38抗体被认为通过各种机制杀伤癌细胞,包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和补体依赖性细胞毒性。一种此类抗体达雷妥尤单抗获批用于治疗成人多发性骨髓瘤。CD38表达降低可限制抗CD38抗体的疗效。克服这种限制的建议包括使用对CD38具有更高亲和力的抗体进行治疗、使用与CD38上不同表位结合的抗体进行治疗、使用更有效地抑制CD38酶活性的抗体进行治疗、使用四价抗CD38抗体进行治疗,并且同时使用全反式视黄酸进行治疗以增加CD38表达。

[0006] 援引并入

[0007] 本文中的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指明通过引用并入。如果本文中的术语与并入的参考文献中的术语有抵触,则以本文中的术语为准。

发明内容

[0008] 一个实施方案提供了一种多特异性蛋白,其包含与CD38特异性结合的第一组分和与ICAM1特异性结合的第二组分。在一些实施方案中,该多特异性蛋白是二价的、三价的或四价的。在一些实施方案中,该第一组分包含与CD38特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,该第二组分包含与ICAM1特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,与CD38特异性结合的抗体或其抗原结合片段包含IgG重链的可变结构域和IgG轻链的可变结构域。在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的抗体或其抗原结合片段包含IgG重链的可变结构域和IgG轻链的可变结构域。在一些实施方案中,该多特异性蛋白还包含Fc区。在一些实施方案中,该Fc区包含异二聚体Fc区。在一些实施方案中,该Fc区包含增加该多特异性蛋白的半衰期的一个或多个突变。在一些实施方案中,该Fc区包含一个或多个稳定化突变。在一些实施方案中,该Fc区包含调节其与Fc受体相互作用的一个或多个突变。

[0009] 在一些实施方案中,提供了多特异性蛋白,其中该Fc区包含增加该Fc区与Fc受体结合的一个或多个突变。在一些实施方案中,该Fc区包含减少该Fc区糖基化的一个或多个突变。在一些实施方案中,减少该Fc区糖基化的一个或多个突变包含在对应于人IgG1的第N297位的位置处的突变,其中编号根据Kabat等人的EU索引。在一些实施方案中,该Fc区是

无岩藻糖基化的。在一些实施方案中,该Fc区包含增加ADCC或CDC活性的一个或多个突变。在一些实施方案中,该Fc区包含增加ADCC的一个或多个突变,其中增加ADCC的突变在对应于人IgG1的第239、332和330位的位置处,其中该突变是S239D、I332E和A330L,并且其中氨基酸编号根据Kabat等人的EU索引。在一些实施方案中,异二聚体Fc区,其中该异二聚体Fc区包含杵链和臼链,该杵链和臼链形成杵臼(knob-in-hole,KIH)结构。在一些实施方案中,该杵链包含突变T366W,并且该臼链包含突变T366S、L368A和Y407V,其中氨基酸位置编号根据Kabat等人的EU索引。在一些实施方案中,与CD38特异性结合的抗体或其抗原结合片段包含抗CD38 IgG,并且与ICAM1特异性结合的抗体或其抗原结合片段包含抗ICAM1单链可变片段(抗ICAM1 scFv)。在一些实施方案中,该抗CD38 IgG包含两条轻链并且每条轻链与单个抗ICAM1scFv融合。在一些实施方案中,该抗CD38 IgG的每条轻链的C末端与单个抗ICAM1 scFv融合。在一些实施方案中,该抗CD38 IgG的每条重链的N末端与单个抗ICAM1 scFv融合。在一些实施方案中,该抗CD38 IgG包含两条重链并且每条重链的C末端与单个抗ICAM1scFv缀合。

[0010] 在一些实施方案中,该第一组分包含抗CD38 IgG并且该第二组分包含两个抗ICAM1可变重链结构域和两个抗ICAM-1可变轻链结构域,并且其中抗CD38 IgG的每个可变重链结构域与抗ICAM1可变重链结构域中的一个融合,并且抗CD38 IgG的每个可变轻链结构域与抗ICAM1可变轻链结构域中的一个融合。在一些实施方案中,与CD38特异性结合的抗体或其抗原结合片段是单价抗CD38抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的抗体或其抗原结合片段是单价抗ICAM1抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,该单价抗CD38抗体或其抗原结合片段包含抗CD38 Fab。在一些实施方案中,该单价抗ICAM1抗体或其抗原结合片段包含抗ICAM1 scFv。在一些实施方案中,该多特异性蛋白包含抗CD38 Fab、抗ICAM1 scFv和Fc区。在一些实施方案中,该Fc区是包含KIH结构的异二聚体Fc区。在一些实施方案中,该单价抗CD38抗体或其抗原结合片段包含一个可变重链结构域(VH)和可变轻链结构域(VL),并且其中该单价抗ICAM1抗体或其抗原结合片段包含一个可变重链结构域(VH)。

[0011] 在一些实施方案中,该多特异性蛋白还包含Fc区。在一些实施方案中,该Fc区是包含KIH结构的异二聚体Fc区,并且其中该多特异性蛋白具有共同的轻链双特异性形式。在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一组分包含重链,该重链包含互补决定区CDR1、CDR2和CDR3,其中该重链的CDR1、CDR2和CDR3包含选自由以下组的序列组成的组中的一组序列:

[0012] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.1:SEQ ID No:2:SEQ ID No.3);

[0013] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.4:SEQ ID No.5:SEQ ID No.3);

[0014] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.6:SEQ ID No.2:SEQ ID No.7);

[0015] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.1:SEQ ID No.2:SEQ ID No.7);

[0016] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.4:SEQ ID No.5:SEQ ID No.7);

[0017] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.4:SEQ ID No.2:SEQ ID No.7);

[0018] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.6:SEQ ID No.2:SEQ ID No.3);

[0019] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.8:SEQ ID No.5:SEQ ID No.3);

[0020] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.9:SEQ ID No.2:SEQ ID No.10);

[0021] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.11:SEQ ID No.12:SEQ ID No.13);

[0022] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.14:SEQ ID No.15:SEQ ID No.16)；

[0023] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.17:SEQ ID No.18:SEQ ID No.19)；

[0024] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.20:SEQ ID No.21:SEQ ID No.22)；

[0025] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.23:SEQ ID No.24:SEQ ID No.25)；

[0026] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.26:SEQ ID No.27:SEQ ID No.28)；

[0027] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.29:SEQ ID No.30:SEQ ID No.31)；

[0028] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.32:SEQ ID No.33:SEQ ID No.34)；

[0029] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.35:SEQ ID No.36:SEQ ID No.37)；

[0030] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.38:SEQ ID No.39:SEQ ID No.40)；

[0031] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.41:SEQ ID No.42:SEQ ID No.43)；

[0032] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.44:SEQ ID No.45:SEQ ID No.46)；

[0033] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.47:SEQ ID No.48:SEQ ID No.49)；

[0034] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.50:SEQ ID No.51:SEQ ID No.52)；

[0035] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.53:SEQ ID No.54:SEQ ID No.55)；

[0036] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.56:SEQ ID No.57:SEQ ID No.58)；和

[0037] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.59:SEQ ID No.60:SEQ ID No.61)。

[0038] 在一些实施方案中，该第一组分的重链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列：CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.14:SEQ ID No.15:SEQ ID No.16)。在一些实施方案中，该第一组分的重链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列：CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.17:SEQ ID No.18:SEQ ID No.19)。在一些实施方案中，该第一组分的重链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下序列：CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.1:SEQ ID No.2:SEQ ID No.7)。在一些实施方案中，与CD38特异性结合的该第一组分包含轻链，该轻链包含互补决定区CDR1、CDR2和CDR3，其中该轻链的CDR1、CDR2和CDR3包含选自由以下组的序列组成的组中的序列：

[0039] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64)；

[0040] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.65:SEQ ID No.66:SEQ ID No.67)；

[0041] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.68:SEQ ID No.69:SEQ ID No.70)；

[0042] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.71:SEQ ID No.72:SEQ ID No.73)；

[0043] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.74:SEQ ID No.75:SEQ ID No.76)；

[0044] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.77:SEQ ID No.78:SEQ ID No.79)；

[0045] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.80:SEQ ID No.81:SEQ ID No.82)；

[0046] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.83:SEQ ID No.84:SEQ ID No.85)；

[0047] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.86:SEQ ID No.78:SEQ ID No.87)；

[0048] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.86:SEQ ID No.78:SEQ ID No.88)；

[0049] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.89:SEQ ID No.90:SEQ ID No.91)；

[0050] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.92:SEQ ID No.78:SEQ ID No.93)；

[0051] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.94:SEQ ID No.84:SEQ ID No.95)；

[0052] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.96:SEQ ID No.81:SEQ ID No.97)；

[0053] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.98:SEQ ID No.99:SEQ ID No.100)；

[0054] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.77:SEQ ID No.72:SEQ ID No.101)；和

[0055] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.102:SEQ ID No.84:SEQ ID No.103)。

[0056] 在一些实施方案中,该第一组分的轻链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列:CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.68:SEQ ID No.69:SEQ ID No.70)。在一些实施方案中,该第一组分的轻链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列:CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.71:SEQ ID No.72:SEQ ID No.73)。在一些实施方案中,该第一组分的轻链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列:CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.62:SEQ ID No.63:SEQ ID No.64)。

[0057] 在一些实施方案中,该第一组分包含六个CDR,该六个CDR包含如以下组的序列中的任何一组序列中所示的序列:

[0058] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.1:SEQ ID No:2:SEQ ID No.3)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0059] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.4:SEQ ID No:5:SEQ ID No.3)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0060] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.6:SEQ ID No:2:SEQ ID No.7)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0061] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.1:SEQ ID No:2:SEQ ID No.7)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0062] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.4:SEQ ID No:5:SEQ ID No.7)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0063] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.4:SEQ ID No:2:SEQ ID No.7)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0064] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.6:SEQ ID No:2:SEQ ID No.3)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0065] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.8:SEQ ID No:5:SEQ ID No.3)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0066] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.9:SEQ ID No:2:SEQ ID No.10)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0067] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.59:SEQ ID No:60:SEQ ID No.61)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64);

[0068] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.11:SEQ ID No:12:SEQ ID No.13)-(SEQ ID No.65:SEQ ID No:66:SEQ ID No.67);

[0069] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.14:SEQ ID No:15:SEQ ID No.16)-(SEQ ID No.68:SEQ ID No:69:SEQ ID No.70);

[0070] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.17:SEQ ID No:18:SEQ ID No.19)-(SEQ ID No.71:SEQ ID No:72:SEQ ID No.73);

[0071] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.20:SEQ ID No:21:SEQ ID No.22)-(SEQ ID No.74:SEQ ID No:75:SEQ ID No.76);

[0072] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.23:SEQ ID No:24:SEQ ID No.25)-(SEQ ID No.77:SEQ ID No:78:SEQ ID No.79);

[0073] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.26:SEQ ID No:27:SEQ

ID No.28)-(SEQ ID No.80:SEQ ID No:81:SEQ ID No.82);

[0074] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.29:SEQ ID No:30:SEQ ID No.31)-(SEQ ID No.83:SEQ ID No:84:SEQ ID No.85);

[0075] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.32:SEQ ID No:33:SEQ ID No.34)-(SEQ ID No.86:SEQ ID No:78:SEQ ID No.87);

[0076] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.35:SEQ ID No:36:SEQ ID No.37)-(SEQ ID No.86:SEQ ID No:78:SEQ ID No.88);

[0077] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.38:SEQ ID No:39:SEQ ID No.40)-(SEQ ID No.89:SEQ ID No:90:SEQ ID No.91);

[0078] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.41:SEQ ID No:42:SEQ ID No.43)-(SEQ ID No.92:SEQ ID No:78:SEQ ID No.93);

[0079] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.44:SEQ ID No:45:SEQ ID No.46)-(SEQ ID No.94:SEQ ID No:84:SEQ ID No.95);

[0080] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.47:SEQ ID No:48:SEQ ID No.49)-(SEQ ID No.96:SEQ ID No:81:SEQ ID No.97);

[0081] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.50:SEQ ID No:51:SEQ ID No.52)-(SEQ ID No.98:SEQ ID No:99:SEQ ID No.100);

[0082] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.53:SEQ ID No:54:SEQ ID No.55)-(SEQ ID No.77:SEQ ID No:72:SEQ ID No.101);和

[0083] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.56:SEQ ID No:57:SEQ ID No.58)-(SEQ ID No.102:SEQ ID No:84:SEQ ID No.103)。

[0084] 在一些实施方案中,该第一组分包含六个CDR,该六个CDR包含以下组的序列:HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.14:SEQ ID No:15:SEQ ID No.16)-(SEQ ID No.68:SEQ ID No:69:SEQ ID No.70)。在一些实施方案中,该第一组分包含具有以下序列的六个CDR:HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.17:SEQ ID No:18:SEQ ID No.19)-(SEQ ID No.71:SEQ ID No:72:SEQ ID No.73)。在一些实施方案中,该第一组分包含六个CDR,该六个CDR包含以下组的序列中的一组序列:HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.1:SEQ ID No:2:SEQ ID No.7)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64)。

[0085] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的该第二组分包含重链,该重链包含互补决定区CDR1、CDR2和CDR3,其中该重链的CDR1、CDR2和CDR3包含选自由以下组的序列组成的组中的序列:

[0086] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.208:SEQ ID No.209:SEQ ID No.210);

[0087] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.211:SEQ ID No.212:SEQ ID No.213);

[0088] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.214:SEQ ID No.215:SEQ ID No.216);

[0089] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.217:SEQ ID No.218:SEQ ID No.219);

[0090] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.214:SEQ ID No.220:SEQ ID No.221);

[0091] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.222:SEQ ID No.223:SEQ ID No.224);

[0092] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.225:SEQ ID No.223:SEQ ID No.224);

[0093] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.222:SEQ ID No.223:SEQ ID No.226)；

[0094] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.222:SEQ ID No.227:SEQ ID No.224)；

[0095] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.228:SEQ ID No.229SEQ ID No.230)；

[0096] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.228:SEQ ID No.220:SEQ ID No.231)；

[0097] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.232:SEQ ID No.229:SEQ ID No.233)；

[0098] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.208:SEQ ID No.234:SEQ ID No.210)；

[0099] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.235:SEQ ID No.236:SEQ ID No.237)；

[0100] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.238:SEQ ID No.239SEQ ID No.240)；

[0101] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.241:SEQ ID No.242:SEQ ID No.243)；

[0102] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.241:SEQ ID No.244:SEQ ID No.245)；

[0103] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.241:SEQ ID No.246:SEQ ID No.245)；

[0104] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.247:SEQ ID No.248:SEQ ID No.249)；

[0105] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.250:SEQ ID No.251:SEQ ID No.252)；和

[0106] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.404:SEQ ID No.405:SEQ ID No.406)。

[0107] 在一些实施方案中,该第二组分的重链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下序列:(CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.228:SEQ ID No.229:SEQ ID No.230)。在一些实施方案中,该第二组分的重链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下序列:CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.222:SEQ ID No.223:SEQ ID No.224)。在一些实施方案中,该第二组分的重链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列:CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.232:SEQ ID No.229:SEQ ID No.233)。在一些实施方案中,该第二组分的重链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列:CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.404:SEQ ID No.405:SEQ ID No.406)。

[0108] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的该第二组分包含轻链,该轻链包含互补决定区CDR1、CDR2和CDR3,其中该轻链的CDR1、CDR2和CDR3包含选自由以下组的序列组成的组中的一组序列:

[0109] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.253:SEQ ID No.254:SEQ ID No.255)；

[0110] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.256:SEQ ID No.257:SEQ ID No.258)；

[0111] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.259:SEQ ID No.260:SEQ ID No.261)；

[0112] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.262:SEQ ID No.263:SEQ ID No.264)；

[0113] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.265:SEQ ID No.260:SEQ ID No.266)；

[0114] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.267:SEQ ID No.263:SEQ ID No.264)；

[0115] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.268:SEQ ID No.263:SEQ ID No.264)；

[0116] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.269:SEQ ID No.263:SEQ ID No.264)；

[0117] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.270:SEQ ID No.260:SEQ ID No.271)；

[0118] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.272:SEQ ID No.260:SEQ ID No.266)；

[0119] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.259:SEQ ID No.273:SEQ ID No.266)；

[0120] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.274:SEQ ID No.275:SEQ ID No.276)；

[0121] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.277:SEQ ID No.275:SEQ ID No.278)；

[0122] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.279:SEQ ID No.280:SEQ ID No.281)；

[0123] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.282:SEQ ID No.283:SEQ ID No.284)；

[0124] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.62:SEQ ID No.63:SEQ ID No.64);和

[0125] CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.407:SEQ ID No.408:SEQ ID No.409)。

[0126] 在一些实施方案中,该第二组分的轻链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列:CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.270:SEQ ID No.260:SEQ ID No.271)。在一些实施方案中,该第二组分的轻链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列:CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.267:SEQ ID No.263:SEQ ID No.264)。在一些实施方案中,该第二组分的轻链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列:CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.259:SEQ ID No.273:SEQ ID No.266)。在一些实施方案中,该第二组分的轻链的CDR1、CDR2和CDR3包含以下组的序列:(i)CDR1:CDR2:CDR3(SEQ ID No.407:SEQ ID No.408:SEQ ID No.409)。在一些实施方案中,该第二组分包含六个CDR,该六个CDR包含选自由以下组的序列组成的组中的一组序列:

[0127] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.208:SEQ ID No:209:SEQ ID No.210)-(SEQ ID No.253:SEQ ID No:254:SEQ ID No.255);

[0128] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.211:SEQ ID No:212:SEQ ID No.213)-(SEQ ID No.256:SEQ ID No:257:SEQ ID No.258);

[0129] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.214:SEQ ID No:215:SEQ ID No.216)-(SEQ ID No.259:SEQ ID No:260:SEQ ID No.261);

[0130] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.217:SEQ ID No:218:SEQ ID No.219)-(SEQ ID No.262:SEQ ID No:263:SEQ ID No.264);

[0131] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.214:SEQ ID No:220:SEQ ID No.221)-(SEQ ID No.265:SEQ ID No:260:SEQ ID No.266);

[0132] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.222:SEQ ID No:223:SEQ ID No.224)-(SEQ ID No.267:SEQ ID No:263:SEQ ID No.264);

[0133] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.225:SEQ ID No:223:SEQ ID No.224)-(SEQ ID No.268:SEQ ID No:263:SEQ ID No.264);

[0134] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.222:SEQ ID No:223:SEQ ID No.226)-(SEQ ID No.268:SEQ ID No:263:SEQ ID No.264);

[0135] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.222:SEQ ID No:227:SEQ ID No.224)-(SEQ ID No.269:SEQ ID No:263:SEQ ID No.264);

[0136] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.228:SEQ ID No:229:SEQ ID No.230)-(SEQ ID No.270:SEQ ID No:260:SEQ ID No.271);

[0137] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.228:SEQ ID No:220:SEQ ID No.231)-(SEQ ID No.272:SEQ ID No:260:SEQ ID No.266);

[0138] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.232:SEQ ID No:229:SEQ ID No.233)-(SEQ ID No.259:SEQ ID No:273:SEQ ID No.266);

[0139] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.208:SEQ ID No:234:SEQ ID No.210)-(SEQ ID No.274:SEQ ID No:275:SEQ ID No.276);

[0140] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.208:SEQ ID No:234:SEQ ID No.210)-(SEQ ID No.277:SEQ ID No:275:SEQ ID No.278);

[0141] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.235:SEQ ID No:236:SEQ

ID No.237)-(SEQ ID No.279:SEQ ID No:280:SEQ ID No.281)；

[0142] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.238:SEQ ID No:239:SEQ ID No.240)-(SEQ ID No.282:SEQ ID No:283:SEQ ID No.284)；

[0143] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.241:SEQ ID No:244:SEQ ID No.245)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64)；

[0144] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.241:SEQ ID No:246:SEQ ID No.245)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64)；

[0145] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.247:SEQ ID No:248:SEQ ID No.249)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64)；

[0146] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.250:SEQ ID No:251:SEQ ID No.252)-(SEQ ID No.62:SEQ ID No:63:SEQ ID No.64)；和

[0147] HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.404:SEQ ID No.405:SEQ ID No.406)-(SEQ ID No.407:SEQ ID No:408:SEQ ID No.409)。

[0148] 在一些实施方案中,该第二组分包含六个CDR,该六个CDR包含以下序列:HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.228:SEQ ID No.229:SEQ ID No.230)-(SEQ ID No.270:SEQ ID No.260:SEQ ID No.271)。在一些实施方案中,该第二组分包含六个CDR,该六个CDR包含以下序列:HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.222:SEQ ID No:223:SEQ ID No.224)-(SEQ ID No.267:SEQ ID No:263:SEQ ID No.264)。在一些实施方案中,该第二组分包含六个CDR,该六个CDR包含以下序列:HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.232:SEQ ID No:229:SEQ ID No.233)-(SEQ ID No.259:SEQ ID No:273:SEQ ID No.266)。在一些实施方案中,该第二组分包含六个CDR,该六个CDR包含以下组的序列:HC(CDR1:CDR2:CDR3)-LC(CDR1:CDR2:CDR3)(SEQ ID No.404:SEQ ID No.405:SEQ ID No.406)-(SEQ ID No.407:SEQ ID No.408:SEQ ID No.409。在一些实施方案中,该第一组分包含可变重链结构域并且其中该可变重链结构域包含与选自由SEQ ID No.104-129组成的组中的序列具有至少约90％同一性的序列。在一些实施方案中,该第一组分包含可变轻链结构域并且其中该可变轻链结构域包含与选自由SEQ ID No.130-155组成的组中的序列具有至少约90％同一性的序列。在一些实施方案中,该第二组分包含可变重链结构域并且其中该可变重链结构域包含与选自由SEQ ID No.288-309组成的组中的序列具有至少约90％同一性的序列。在一些实施方案中,该第二组分包含可变轻链结构域,其中其可变轻链结构域包含与选自由SEQ ID No.310-326组成的组中的序列具有至少约90％同一性的序列。在一些实施方案中,与CD38特异性结合的该第一组分包含全长抗体,该全长抗体包含轻链和重链,其中该重链包含与选自由SEQ ID No.156-181组成的组中的序列具有至少约90％同一性的序列。在一些实施方案中,该轻链包含与选自由SEQ ID No.182-207组成的组中的序列具有至少约90％同一性的序列。在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的该第二组分包含全长抗体,该全长抗体包含轻链和重链,其中该重链包含与选自由SEQ ID No.328-349组成的组中的序列具有至少约90％同一性的序列。在一些实施方案中,该轻链包含与选自由SEQ ID No.183和350-366组成的组中的序列具有至少约90％同一性的序列。

[0149] 一个实施方案提供了一种多特异性蛋白,其包含有包含VH的重链多肽(HC)和包含

VL的轻链多肽(LC),其中该重链多肽和该轻链多肽包含与选自以下组的序列的序列具有至少约90%同一性的序列:

[0150] HC:LC(SEQ ID No.160:SEQ ID No.397);

[0151] HC:LC(SEQ ID No.389:SEQ ID No.186);

[0152] HC:LC(SEQ ID No.163:SEQ ID No.395);

[0153] HC:LC(SEQ ID No.387:SEQ ID No.189);

[0154] HC:LC(SEQ ID No.164:SEQ ID No.396);

[0155] HC:LC(SEQ ID No.388:SEQ ID No.190);

[0156] HC:LC(SEQ ID No.156:SEQ ID No.393);

[0157] HC:LC(SEQ ID No.384:SEQ ID No.182);

[0158] HC:LC(SEQ ID No.385:SEQ ID No.182);和

[0159] HC:LC(SEQ ID No.386:SEQ ID No.394)。

[0160] 一个实施方案提供了一种多特异性蛋白,其包含第一重链多肽(HC1)、轻链多肽(LC)和第二重链多肽(HC2),其中该HC1、LC和HC2包含与选自由以下组的序列组成的组中的序列具有至少约90%同一性的序列::

[0161] HC1:LC:HC2(SEQ ID No.391:SEQ ID No.186:SEQ ID No.383);

[0162] HC1:LC:HC2(SEQ ID No.392:SEQ ID No.190:SEQ ID No.383);和

[0163] HC1:LC:HC2(SEQ ID No.156:SEQ ID No.182:SEQ ID No.383)。

[0164] 一个实施方案提供了一种多特异性蛋白,其包含第一重链多肽(HC1)、第一轻链多肽(LC1)、第二重链多肽(HC2)和第二轻链多肽(LC2),并且其中该HC1、LC1、HC2和LC2包含与选自由以下组的序列组成的组中的序列具有至少约90%同一性的序列:

[0165] HC1:LC1:HC2:HC3(SEQ ID No.390:SEQ I No.189:SEQ ID No.348:SEQ ID No.189);

[0166] HC1:LC1:HC2:HC3(SEQ ID No.390:SEQ ID No.189:SEQ ID No.349:SEQ ID No.189);

[0167] HC1:LC1:HC2:HC3(SEQ ID No.391:SEQ ID No.186:SEQ ID No.348:SEQ ID No.186);和

[0168] HC1:LC1:HC2:HC3(SEQ ID No.391:SEQ ID No.186:SEQ ID No.349:SEQ ID No.186)。

[0169] 一个实施方案提供了一种多特异性蛋白,其包含与SEQ ID No.410所示序列具有至少约95%同一性的重链序列和与SEQ ID No.411所示序列具有至少约95%同一性的轻链序列。

[0170] 在一些实施方案中,该重链包含CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1具有SEQ ID No.412(GFSLSZ$_1$Z$_2$AMG)的序列,CDR2具有SEQ ID No.413(GIIGSSZ$_3$Z$_4$TYYAZ$_5$WAKG)的序列,并且CDR3具有SEQ ID No.414(VRDPYDSZ$_6$Z$_7$Z$_8$Z$_9$YRL)的序列。在一些实施方案中,该轻链包含CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1具有SEQ ID No.415(QASZ$_{10}$Z$_{11}$IYZ$_{12}$YZ$_{13}$Z$_{14}$)的序列,CDR2具有SEQ ID No.416(DASKZ$_{15}$AS)的序列,并且CDR3具有SEQ ID No.417(QQAYSSZ$_{16}$Z$_{17}$Z$_{18}$DNZ$_{19}$)的序列。在一些实施方案中,Z$_1$是丝氨酸或苏氨酸;Z$_2$是组氨酸或酪氨酸;Z$_3$是天冬氨酸或甘氨酸;Z$_4$是精氨酸或丝氨酸;Z$_5$是丝氨酸或苏氨酸;Z$_6$是苯丙氨酸或酪氨酸;Z$_7$是天冬氨酸或甘氨酸;Z$_8$

是天冬氨酸或丙氨酸;Z_9是甘氨酸或丙氨酸;Z_{10}是谷氨酰胺或谷氨酸;Z_{11}是丝氨酸或天冬酰胺;Z_{12}是丝氨酸或精氨酸;Z_{13}是半胱氨酸或亮氨酸;Z_{14}是丝氨酸或亮氨酸;Z_{15}是缬氨酸或亮氨酸;Z_{16}是丝氨酸或甘氨酸;Z_{17}是丝氨酸或天冬酰胺;Z_{18}是缬氨酸或异亮氨酸;以及Z_{19}是缬氨酸或丙氨酸。

[0171] 在一些实施方案中,与由不包含无岩藻糖基化的Fc区的其他方面相同的多特异性蛋白诱导的对靶细胞的抗原依赖性细胞毒性(ADCC)效应相比,该多特异性蛋白诱导对靶细胞增强的ADCC效应。

[0172] 在一些实施方案中,与由不包含Fc区的其他方面相同的多特异性蛋白诱导的对靶细胞的ADCC效应相比,该多特异性蛋白诱导对靶细胞增强的ADCC效应,该Fc区包含在对应于人IgG1的第239、332和330位的位置处的突变,其中该突变是S239D、I332E和A330L,并且其中氨基酸编号根据Kabat等人的EU索引。

[0173] 在一些实施方案中,与表达CD38和ICAM1的细胞结合的多特异性蛋白的量高于包含与CD38结合的第一组分的单特异性蛋白与细胞结合的量,其中通过流式细胞术测量与细胞的结合。在一些实施方案中,与由包含与CD38特异性结合的第一组分或与ICAM1特异性结合的第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的ADCC效应相比,该多特异性蛋白诱导对靶细胞增强的ADCC效应。在一些实施方案中,与由包含与CD38特异性结合的第一组分或与ICAM1特异性结合的第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的CDC效应相比,该多特异性蛋白诱导对靶细胞增强的CDC效应。在一些实施方案中,与包含与CD38特异性结合的第一组分或与ICAM1特异性结合的第二组分的单特异性蛋白相比,该多特异性蛋白以增强的亲和力与表达CD38和ICAM1的靶细胞结合。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少约1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。在一些实施方案中,与由包含与CD38特异性结合的第一组分或与ICAM1特异性结合的第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的ADCC效应相比,该多特异性蛋白诱导对表达ICAM1或CD38的靶细胞增强的ADCC效应。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少5000、10000、15000、20000、30000、50000、100000、150000、200000、250000、300000、400000或500000个ICAM1蛋白。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少50,000个ICAM1蛋白。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000或5000个CD38蛋白。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少300个CD38蛋白。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达少于约350000、300000、250000、200000、150000、100000、50000、30000、20000、15000、10000或5000个CD38蛋白。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达少于约350,000个CD38蛋白。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少约1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少约1。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少约10。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少与NCI-H2291细胞一样多的ICAM1。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少与NCI-H2342细胞一样多的CD38。在一些实施方案中,与Daudi细胞相比,该细胞在其表面上表达更少的CD38。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。在一些实施方案中,与由包含与CD38特异性结合的第一组分或

与ICAM1特异性结合的第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的补体依赖性细胞毒性(CDC)效应相比,该多特异性蛋白诱导对表达CD38和ICAM1的靶细胞增强的CDC效应。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少约1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。在一些实施方案中,与由包含与CD38特异性结合的第一组分或与ICAM1特异性结合的第二组分的单特异性蛋白诱导的对靶细胞的凋亡效应相比,该多特异性蛋白诱导对表达CD38和ICAM1的靶细胞增强的凋亡效应。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少约1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。在一些实施方案中,与包含与CD38特异性结合的第一组分或与ICAM1特异性结合的第二组分的单特异性蛋白相比,该多特异性蛋白杀伤新鲜外周血单核细胞群中的NK(自然杀伤)细胞的能力降低。在一些实施方案中,该第一组分以如通过表面等离子共振所确定的约0.15nM至约64nM的K_D与人CD38结合。在一些实施方案中,该第一组分以如通过表面等离子共振所确定的约0.42nM至约13.14nM的K_D与人CD38结合。在一些实施方案中,该第一组分以如通过表面等离子共振所确定的约0.15nM至约0.45nM的K_D与人CD38结合。在一些实施方案中,该第二组分以如通过表面等离子共振所确定的约0.2nM至约24.4nM的K_D与人ICAM1结合。在一些实施方案中,该第二组分以如通过表面等离振子共振所确定的约0.2nM至约0.6nM的K_D与人ICAM1结合。

[0174] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含本公开内容的多特异性蛋白。在一些实施方案中,该药物组合物还包含药学上可接受的承载体、赋形剂或其任何组合。

[0175] 一个实施方案提供了一种杀伤受试者的细胞的方法,包括向受试者施用本公开内容的多特异性蛋白或本公开内容的药物组合物,其中该细胞表达CD38和ICAM1。在一些实施方案中,该细胞被裂解。在一些实施方案中,该细胞是肿瘤细胞。一个实施方案提供了一种治疗受试者的癌症的方法,包括向受试者施用本公开内容的多特异性蛋白或本公开内容的药物组合物,其中该癌症包含表达CD38和ICAM1的细胞。在一些实施方案中,该癌症包含实体瘤或血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,该癌症包含血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,该癌症是肺癌或前列腺癌。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少与NCI-H2291细胞一样多的ICAM1。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少与NCI-H2342细胞一样多的CD38。在一些实施方案中,与Daudi细胞相比,该细胞在其表面上表达更少的CD38。在一些实施方案中,该细胞的表面上的CD38的量小于或等于Raji细胞的表面上的CD38的量。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于Daudi细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。

[0176] 在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率大于或等于Raji细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少5000、10000、15000、20000、30000、50000、100000、150000、200000、250000、300000、400000或500000个ICAM1蛋白。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少50,000个ICAM1蛋白。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000或5000个CD38蛋白。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达至少300个CD38蛋白。

在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达少于约350000、300000、250000、200000、150000、100000、50000、30000、20000、15000、10000或5000个CD38蛋白。在一些实施方案中,该细胞在其表面上表达少于约350,000个CD38蛋白。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少约1、1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少约1。在一些实施方案中,该细胞的表面上的ICAM1与CD38的比率为至少约10。在一些实施方案中,该方法还包括施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,该另外的治疗剂包括化学治疗剂、免疫治疗剂、靶向治疗剂、基于激素的治疗剂、基于干细胞的治疗剂或放射物。在一些实施方案中,该另外的治疗剂包括来那度胺、地塞米松、硼替佐米或其任何组合中的至少一种。在一些实施方案中,该另外的治疗剂和该多特异性蛋白同时施用。在一些实施方案中,该另外的治疗剂和该多特异性蛋白序贯施用。在一些实施方案中,该受试者已接受既往治疗。在一些实施方案中,该既往治疗包含蛋白酶体抑制剂(PI)疗法和免疫调节剂。在一些实施方案中,该受试者对包含蛋白酶体抑制剂(PI)疗法和免疫调节剂的疗法具有双重难治性。在一些实施方案中,该受试者是人。一个实施方案提供了一种试剂盒,其包含根据本公开内容的多特异性蛋白或包含其的药物组合物。

[0177] 在某些实施方案中,本文公开了抗CD38抗体、抗ICAM1抗体、包含抗CD38抗体和/或抗ICAM1抗体的药物组合物、以及用于治疗增殖性疾病的方法。在某些实施方案中,本文还公开了包含与CD38特异性结合的第一靶向部分和与ICAM1特异性结合的第二靶向部分的多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、包含多特异性抗体的药物组合物、以及用于治疗增殖性疾病的方法。

[0178] 在某些实施方案中,本文公开了一种双特异性抗体,其包含与CD38或ICAM1特异性结合的第一靶向部分,并且与参考抗体达雷妥尤单抗的补体依赖性细胞毒性(CDC)效应相比,具有增强的CDC效应。在某些实施方案中,本文还描述了一种双特异性抗体,其包含与CD38或ICAM1特异性结合的第一靶向部分,并且与参考抗体达雷妥尤单抗的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)效应相比,具有增强的ADCC效应。在某些实施方案中,本文另外描述了一种双特异性抗体,其包含与CD38或ICAM1特异性结合的第一靶向部分,并且与参考抗体达雷妥尤单抗的免疫细胞杀伤效应相比,具有降低的免疫细胞杀伤效应。在一些实施方案中,该双特异性抗体还包含与CD38或ICAM1特异性结合的第二靶向部分。在一些实施方案中,增强的CDC是参考抗体达雷妥尤单抗的CDC效应的至少2倍、3倍、4倍或更高倍。在一些实施方案中,增强的CDC比参考抗体达雷妥尤单抗的CDC效应至少高30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。在一些实施方案中,增强的ADCC是参考抗体达雷妥尤单抗的ADCC效应的至少2倍、3倍、4倍、5倍或更高倍。在一些实施方案中,增强的ADCC比参考抗体达雷妥尤单抗的ADCC效应至少高30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。在一些实施方案中,免疫细胞是自然杀伤细胞。在一些实施方案中,与存在参考抗体达雷妥尤单抗的情况下的免疫细胞活力相比,免疫细胞活力提高约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。在一些实施方案中,该双特异性抗体是二价抗体或其结合片段。在一些实施方案中,该二价抗体或其结合片段包含IgG-scFv(LC)C末端融合形式、IgG-HC-scFv C末端融合形式、scFv-HC-IgG N末端融合形式、或DVD-Ig形式。在一些实施方案中,该双特异性抗体是单价抗体或其结合片段。在一些实施方案中,该单价抗体或其结合片段包含Fab-scFv-Fc

(KIH)形式或Biclonics共同LC形式。在一些实施方案中,该双特异性抗体的scFv部分与ICAM1特异性结合。在一些实施方案中,该第一靶向部分与CD38特异性结合并且该第二靶向部分与ICAM1特异性结合。在一些实施方案中,该第一靶向部分具有约1nM至约100nM的K_D。在一些实施方案中,该第一靶向部分具有至少1nM、2nM、3nM、3.15nM、3.2nM、3.39nM、3.5nM、4nM、4.5nM、5nM、5.32nM、5.5nM、6nM、6.5nM、7nM、7.5nM、8nM、8.5nM、9nM、9.5nM、10nM、15nM、18nM、20nM、25nM、30nM、35nM、40nM、45nM、50nM、60nM、70nM、80nM、90nM或100nM的K_D。在一些实施方案中,该第二靶向部分具有约0.1至约20nM的K_D。在一些实施方案中,该第二靶向部分具有约0.15nM、0.2nM、0.24nM、0.25nM、0.29nM、0.3nM、0.4nM、0.5nM、0.6nM、0.7nM、0.8nM、0.9nM、1nM、1.5nM、1.72nM、2nM、2.28nM、2.5nM、3nM、3.5nM、4nM、4.5nM、5nM、6nM、7nM、8nM、9nM、10nM、11nM、12nM、13nM、14nM、15nM、16nM、17nM、18nM、19nM或20nM的K_D。在一些实施方案中,该双特异性抗体诱导的细胞凋亡与参考抗体达雷妥尤单抗诱导的细胞凋亡类似。在一些实施方案中,该第一靶向部分包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中VH区包含:CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$;其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自P、S或D;$X_4$选自F、L或A;$X_5$选自D、G、S、N或T;$X_6$选自V、A、T、R、S、I或N;$X_7$选自Y、I、N、R、A、G或D;$X_8$选自A、Y、D、G、W、C或T;$X_9$选自M、V、I、W、D或Y;$X_{10}$选自S、T、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自S、I、L、T或M;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P、V或Y;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自F、Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自D、T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自V、A、W、N或S;$X_{28}$选自K、R、Q、A或W;$X_{29}$选自G、K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;并且其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自K、A、R、T、G或S;$X_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;$X_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、V或E;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、A、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自Y、T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自P、L、Y、F、G或T;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X49存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列GFPFX$_5$X$_6$YAMS,其中X_5选自D或G;X_6选自V、A或T。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$;其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自S或D;$X_4$选自L、F或A;$X_5$选自S、N或T;$X_6$选自R、S、N、I或T;$X_7$选自Y、I、N、R、A、D或G;$X_8$选自Y、D、G、A、W、T或C;$X_9$选自V、M、I、W、Y或D;$X_{10}$选自T、S、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列GFSLX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$;其中X_5选自S或N;X_6选自R、S或N;X_7选自Y、I或N;X_8选自Y、D、G或A;X_9选自V、M或I;X_{10}选自T、S或M;并且X_{11}存在或不存在,如果存在,则是C。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列$GFSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$;其中$X_4$选自F或A;$X_5$选自S、T或N;$X_6$选自S、T或N;$X_7$选自Y、R、A或G;$X_8$选自W、Y或C;$X_9$选自I、W、Y或D;$X_{10}$选自C、I、Y或M;$X_{11}$存在或不存

在,如果存在,则选自C或M;并且X_{12}存在或不存在,如果存在,则是C。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列AISGSGGSTX$_{22}$YADSVKG,其中X_{22}选自F或Y。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自I、L、M或T;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P或V;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自A、W、N或S;$X_{28}$选自K、R、Q、A或W;$X_{29}$选自G、K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列$X_{13}X_{14}IX_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$;其中$X_{13}$选自A或G;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{16}$选自G、Y、S、T或L;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;$X_{18}$选自G、S或T;$X_{19}$选自G、A、D或S;$X_{20}$选自T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I或D;$X_{22}$选自Y、N或T;$X_{23}$选自Y或D;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R或A;$X_{26}$选自W或T;$X_{27}$选自A或W;$X_{28}$选自K、R、Q或A;$X_{29}$选自G或K;并且$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列$X_{13}CX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}YX_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A或S;$X_{15}$选自I、L或T;$X_{16}$选自Y或V;$X_{17}$选自S、T或A;$X_{18}$选自G、P或V;$X_{19}$选自D、S或T;$X_{20}$选自S、T或G;$X_{21}$选自D、N、S或A;$X_{22}$选自T、I或S;$X_{23}$选自Y、K或I;$X_{25}$选自A或Y;$X_{26}$选自S、T、A或N;$X_{27}$选自W、N或S;$X_{28}$选自A或W;$X_{29}$选自K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G。在一些实施方案中,VH区包含CDR3序列AKRGTYX$_{38}$YSX$_{41}$PTGFDY,其中X_{38}选自A或G;X_{41}选自F或Y。在一些实施方案中,VH区包含CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ $X_{47}X_{48}X_{49}$;其中X_{32}选自A、G或V;X_{33}选自A、R、T、S或G;X_{34}选自A、V、T、P、I、E、D或S;X_{35}选自G、W、D、L、K、P、S、R或A;X_{36}选自P、A、Y、D、G、S、R、V、E或T;X_{37}选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;X_{38}选自G、S、D、K、F、L或Y;X_{39}选自T、A、G、S、I或Y;X_{40}选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;X_{41}存在或不存在,如果存在,则选自V、D、Y、A、N、G、L或E;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F、T或G;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V、N、S或Y;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S、T、G或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、F、E、S或N;并且X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则是L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,VH区包含CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}$;其中$X_{32}$选自A或G;$X_{33}$选自A、R或T;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E或D;$X_{35}$选自G、W、D、L、K或P;$X_{36}$选自P、A、Y、D或G;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A或G;$X_{38}$选自G、S、D或K;$X_{39}$选自T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R或W;$X_{41}$选自V、D、Y、A、N或G;$X_{42}$选自L、Y或F;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L或F。在一些实施方案中,VH区包含CDR3序列$AX_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$;其中$X_{33}$选自R或G;$X_{34}$选自E、D或S;$X_{35}$选自G、L、P、S或A;$X_{36}$选自D、S或R;$X_{37}$选自Y、T、N或G;$X_{38}$选自G、S、F或L;$X_{39}$选自A、G、S或I;$X_{40}$选自Y、N或L;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;$X_{42}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则是Y;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则是F;$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且$X_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自S或L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列GFPFX$_5$X$_6$YAMS、CDR2序列AISGSGGSTX$_{22}$YADSVKG和CDR3序列AKRGTYX$_{38}$YSX$_{41}$PTGFDY;其中X_5选自D或G;X_6选自V、A或T;X_{22}选自F或Y;X_{38}选自A或G;并且X_{41}选自F或Y。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列GFSL$X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$、CDR2序列$X_{13}X_{14}IX_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_2$

$_5X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$和CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}$;其中$X_5$选自S或N;$X_6$选自R、S或N;$X_7$选自Y、I或N;$X_8$选自Y、D、G或A;$X_9$选自V、M或I;$X_{10}$选自T、S或M;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;$X_{13}$选自A或G;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{16}$选自G、Y、S、T或L;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;$X_{18}$选自G、S或T;$X_{19}$选自G、A、D或S;$X_{20}$选自T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I或D;$X_{22}$选自Y、N或T;$X_{23}$选自Y或D;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R或A;$X_{26}$选自W或T;$X_{27}$选自A或W;$X_{28}$选自K、R、Q或A;$X_{29}$选自G或K;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{32}$选自A或G;$X_{33}$选自A、R或T;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E或D;$X_{35}$选自G、W、D、L、K或P;$X_{36}$选自P、A、Y、D或G;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A或G;$X_{38}$选自G、S、D或K;$X_{39}$选自T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R或W;$X_{41}$选自V、D、Y、A、N或G;$X_{42}$选自L、Y或F;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L或F。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列$GFSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$、CDR2序列$X_{13}CX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}YX_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$和CDR3序列$AX_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$;其中$X_4$选自F或A;$X_5$选自S、T或N;$X_6$选自S、T或N;$X_7$选自Y、R、A或G;$X_8$选自W、Y或C;$X_9$选自I、W、Y或D;$X_{10}$选自C、I、Y或M;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;$X_{13}$选自A或S;$X_{15}$选自I、L或T;$X_{16}$选自Y或V;$X_{17}$选自S、T或A;$X_{18}$选自G、P或V;$X_{19}$选自D、S或T;$X_{20}$选自S、T或G;$X_{21}$选自D、N、S或A;$X_{22}$选自T、I或S;$X_{23}$选自Y、K或I;$X_{25}$选自A或Y;$X_{26}$选自S、T、A或N;$X_{27}$选自W、N或S;$X_{28}$选自A或W;$X_{29}$选自K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{33}$选自R或G;$X_{34}$选自E、D或S;$X_{35}$选自G、L、P、S或A;$X_{36}$选自D、S或R;$X_{37}$选自Y、T、N或G;$X_{38}$选自G、S、F或L;$X_{39}$选自A、G、S或I;$X_{40}$选自Y、N或L;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;$X_{42}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则是Y;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则是F;$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且$X_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自S或L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自K、A、R、T、G或S;$X_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;$X_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、V或E;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、A、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自Y、T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自P、L、Y、F、G或T;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、

33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58。在一些实施方案中,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。在一些实施方案中,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、81、78、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。在一些实施方案中,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:73、79、85、95和103。在一些实施方案中,该第一靶向部分包含选自SEQ ID NO:104-128的VH序列和选自SEQ ID NO:130-154的VL序列。在一些实施方案中,该第二靶向部分包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中VH区包含:CDR1序列$X^1X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}$;其中$X^1$选自G或E;$X^2$选自F或Y;$X^3$选自S或T;$X^4$选自L、F或S;$X^5$选自S或N;$X^6$选自S、N、T或D;$X^7$选自Y、H或G;$X^8$选自G、A、Y、W或F;$X^9$选自M、W、Y或I;$X^{10}$选自S、G、N、M或I;并且$X^{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列$X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}X^{21}X^{22}X^{23}X^{24}X^{25}X^{26}X^{27}X^{28}X^{29}X^{30}$;其中$X^{12}$选自G、T、A、I或Y;$X^{13}$选自W、I、Y或C;$X^{14}$选自I、S或Y;$X^{15}$选自S、G、T、D或P;$X^{16}$选自F、S、D、T或A;$X^{17}$选自S、R、G或D;$X^{18}$选自G、D或S;$X^{19}$选自S、R、T、N、Y、A、D或P;$X^{20}$选自T、A、G或Y;$X^{21}$选自Y、H、A、S或T;$X^{22}$选自Y或N;$X^{23}$选自A、P、Y或S;$X^{24}$选自S、T、N、D、Y、A或P;$X^{25}$选自W、S、A或D;$X^{26}$选自A、V、T、W、F或S;$X^{27}$选自K、W、A、Q或V;$X^{28}$选自G、A或K;$X^{29}$存在或不存在,如果存在,则选自K或G;并且$X^{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列$X^{31}X^{32}X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$;其中$X^{31}$选自A或V;$X^{32}$选自R或I;$X^{33}$选自G、D、P、A或V;$X^{34}$选自G、P、W、D、N或R;$X^{35}$选自D、Y、S、L、G、F或W;$X^{36}$选自Y、D、V、L、S、G或P;$X^{37}$选自G、S、D、V或E;$X^{38}$选自G、Y、F、S或D;$X^{39}$选自S、D、G、T、N、A或V;$X^{40}$选自T、A、D、S、Y、L或F;$X^{41}$存在或不存在,如果存在,则选自Y、A、G、I或D;X^{42}存在或不存在,如果存在,则选自I、Y、R、P、V或G;X^{43}存在或不存在,如果存在,则选自L、R、Y、G或A;X^{44}存在或不存在,如果存在,则选自N、L、Y、S或W;X^{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F或C;X^{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、A或F;X^{47}存在或不存在,如果存在,则选自M、P、Y或N;X^{48}存在或不存在,如果存在,则选自D或L;并且X^{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列$GFSLX^5X^6X^7X^8MX^{10}$,其中X^5选自S或N;X^6选自S、N、T或D;X^7选自Y或H;X^8选自G、A或Y;并且X^{10}选自S、G或N。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列$GX^{13}IX^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}YYAX^{24}WAKG$,其中$X^{13}$选自W、I或Y;$X^{15}$选自S或G;$X^{16}$选自F、S、D或T;$X^{17}$选自S或R;$X^{18}$选自G或D;$X^{19}$选自S、R、T或N;$X^{20}$选自T或A;并且$X^{24}$选自S、T或N。在一些实施方案中,VH区包含CDR3序列$X^{31}RX^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$,其中$X^{31}$选自A或V;$X^{33}$选自G或D;$X^{34}$选自G、P、W或D;$X^{35}$选自D、Y、S或L;$X^{36}$选自Y、D、V或L;$X^{37}$选自G、S或D;$X^{38}$选自G、Y、F或S;$X^{39}$选自S、D、G或T;$X^{40}$选自T、A、D、S或Y;$X^{41}$选自Y、A、G或I;$X^{42}$选自I、Y或R;$X^{43}$选自L、R、Y或G;$X^{44}$选自N、L、Y或S;$X^{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L、Y或F;$X^{46}$存在或不存在,如

果存在,则是D;X^{47}存在或不存在,如果存在,则选自M或P;X^{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X^{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:243、245、249和252。在一些实施方案中,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。在一些实施方案中,该第二靶向部分包含选自SEQ ID NO:289-309的VH序列以及选自SEQ ID NO:311-326和155的VL序列。在一些实施方案中,该双特异性抗体包含人源化抗体或其结合片段或者嵌合抗体或其结合片段。在一些实施方案中,该双特异性抗体包含IgG-scFv、纳米抗体、BiTE、双抗体(diabody)、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、三抗体(triple body)、微型抗体(mini-antibody)、微抗体(minibody)、TriBi微抗体、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv-Fc KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2、F(ab')2-scFv2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCAb、scDiabody-Fc、双抗体-Fc、串联scFv-Fc或胞内抗体(intrabody)。在一些实施方案中,该双特异性抗体包含IgG1框架序列。在一些实施方案中,该双特异性抗体包含IgG2框架序列。在一些实施方案中,该双特异性抗体包含IgG4框架序列。在一些实施方案中,该双特异性抗体还包含有效载荷(payload)。在一些实施方案中,该有效载荷包含小分子、肽或蛋白。

[0179] 在某些实施方案中,本文公开了包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区的抗CD38抗体,其中该VH区包含:CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$,其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自P、S或D;$X_4$选自F、L或A;$X_5$选自D、G、S、N或T;$X_6$选自V、A、T、R、S、I或N;$X_7$选自Y、I、N、R、A、G或D;$X_8$选自A、Y、D、G、W、C或T;$X_9$选自M、V、I、W、D或Y;$X_{10}$选自S、T、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自S、I、L、T或M;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P、V或Y;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自F、Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;X24选自A或Y;$X_{25}$选自D、T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自V、A、W、N或S;$X_{28}$选自K、R、Q、A或W;$X_{29}$选自G、K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自K、A、R、T、G或S;$X_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;$X_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、V或E;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、A、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自Y、T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X_{42}存在或不存在,如果存在,则

选自P、L、Y、F、G或T;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列GFPFX$_5$X$_6$YAMS,其中X_5选自D或G;并且X_6选自V、A或T。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列X_1G$X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$;其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自S或D;$X_4$选自L、F或A;$X_5$选自S、N或T;$X_6$选自R、S、N、I或T;$X_7$选自Y、I、N、R、A、D或G;$X_8$选自Y、D、G、A、W、T或C;$X_9$选自V、M、I、W、Y或D;$X_{10}$选自T、S、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列GFSL$X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$;其中$X_5$选自S或N;$X_6$选自R、S或N;$X_7$选自Y、I或N;$X_8$选自Y、D、G或A;$X_9$选自V、M或I;$X_{10}$选自T、S或M;并且$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则是C。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列GFS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$;其中$X_4$选自F或A;$X_5$选自S、T或N;$X_6$选自S、T或N;$X_7$选自Y、R、A或G;$X_8$选自W、Y或C;$X_9$选自I、W、Y或D;$X_{10}$选自C、I、Y或M;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列AISGSGGSTX$_{22}$YADSVKG,其中X_{22}选自F或Y。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A、G或S;X14选自I、F、Y、V、S或C;X_{15}选自I、L、M或T;X_{16}选自G、Y、S、T、L或V;X_{17}选自S、I、K、Y、T、G或A;X_{18}选自G、S、T、P或V;X_{19}选自G、A、D、S或T;X_{20}选自S、T、I、N或G;X_{21}选自T、I、D、N、S或A;X_{22}选自Y、N、T、I或S;X_{23}选自Y、D、K或I;X_{24}选自A或Y;X_{25}选自T、S、N、R、A或Y;X_{26}选自S、W、T、A或N;X_{27}选自A、W、N或S;X_{28}选自K、R、Q、A或W;X_{29}选自G、K或A;X_{30}存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且X_{31}存在或不存在,如果存在,则是G。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列$X_{13}X_{14}$I$X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$;其中$X_{13}$选自A或G;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{16}$选自G、Y、S、T或L;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;$X_{18}$选自G、S或T;$X_{19}$选自G、A、D或S;$X_{20}$选自T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I或D;$X_{22}$选自Y、N或T;$X_{23}$选自Y或D;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R或A;$X_{26}$选自W或T;$X_{27}$选自A或W;$X_{28}$选自K、R、Q或A;$X_{29}$选自G或K;并且$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列X_{13}C$X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}YX_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A或S;$X_{15}$选自I、L或T;$X_{16}$选自Y或V;$X_{17}$选自S、T或A;$X_{18}$选自G、P或V;$X_{19}$选自D、S或T;$X_{20}$选自S、T或G;$X_{21}$选自D、N、S或A;$X_{22}$选自T、I或S;$X_{23}$选自Y、K或I;$X_{25}$选自A或Y;$X_{26}$选自S、T、A或N;$X_{27}$选自W、N或S;$X_{28}$选自A或W;$X_{29}$选自K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G。在一些实施方案中,VH区包含CDR3序列AKRGTYX$_{38}$YSX$_{41}$PTGFDY,其中X_{38}选自A或G;并且X_{41}选自F或Y。在一些实施方案中,VH区包含CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自A、R、T、S或G;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、R或A;$X_{36}$选自P、A、Y、D、G、S、R、V、E或T;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自T、A、G、S、I或Y;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、D、Y、A、N、G、L或E;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F、T或G;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V、N、S或Y;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S、T、G、F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、F、E、S或N;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则是L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方

案中,VH区包含CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}$;其中$X_{32}$选自A或G;$X_{33}$选自A、R或T;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E或D;$X_{35}$选自G、W、D、L、K或P;$X_{36}$选自P、A、Y、D或G;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A或G;$X_{38}$选自G、S、D或K;$X_{39}$选自T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R或W;$X_{41}$选自V、D、Y、A、N或G;$X_{42}$选自L、Y或F;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L或F。在一些实施方案中,VH区包含CDR3序列$AX_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$;其中$X_{33}$选自R或G;$X_{34}$选自E、D或S;$X_{35}$选自G、L、P、S或A;$X_{36}$选自D、S或R;$X_{37}$选自Y、T、N或G;$X_{38}$选自G、S、F或L;$X_{39}$选自A、G、S或I;$X_{40}$选自Y、N或L;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;$X_{42}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则是Y;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则是F;$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且$X_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自S或L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列$GFPFX_5X_6YAMS$、CDR2序列$AISGSGGSTX_{22}YADSVKG$和CDR3序列$AKRGTYX_{38}YSX_{41}PTGFDY$;其中$X_5$选自D或G;$X_6$选自V、A或T;$X_{22}$选自F或Y;$X_{38}$选自A或G;并且$X_{41}$选自F或Y。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列$GFSLX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$、CDR2序列$X_{13}X_{14}IX_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$和CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}$;其中$X_5$选自S或N;$X_6$选自R、S或N;$X_7$选自Y、I或N;$X_8$选自Y、D、G或A;$X_9$选自V、M或I;$X_{10}$选自T、S或M;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;$X_{13}$选自A或G;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{16}$选自G、Y、S、T或L;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;$X_{18}$选自G、S或T;$X_{19}$选自G、A、D或S;$X_{20}$选自T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I或D;$X_{22}$选自Y、N或T;$X_{23}$选自Y或D;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R或A;$X_{26}$选自W或T;$X_{27}$选自A或W;$X_{28}$选自K、R、Q或A;$X_{29}$选自G或K;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{32}$选自A或G;$X_{33}$选自A、R或T;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E或D;$X_{35}$选自G、W、D、L、K或P;$X_{36}$选自P、A、Y、D或G;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A或G;$X_{38}$选自G、S、D或K;$X_{39}$选自T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R或W;$X_{41}$选自V、D、Y、A、N或G;$X_{42}$选自L、Y或F;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L或F。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列$GFSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$、CDR2序列$X_{13}CX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}YX_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$和CDR3序列$AX_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$;其中$X_4$选自F或A;$X_5$选自S、T或N;$X_6$选自S、T或N;$X_7$选自Y、R、A或G;$X_8$选自W、Y或C;$X_9$选自I、W、Y或D;$X_{10}$选自C、I、Y或M;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;$X_{13}$选自A,或S;$X_{15}$选自I、L或T;$X_{16}$选自Y或V;$X_{17}$选自S、T或A;$X_{18}$选自G、P或V;$X_{19}$选自D、S或T;$X_{20}$选自S、T或G;$X_{21}$选自D、N、S或A;$X_{22}$选自T、I或S;$X_{23}$选自Y、K或I;$X_{25}$选自A或Y;$X_{26}$选自S、T、A或N;$X_{27}$选自W、N或S;$X_{28}$选自A或W;$X_{29}$选自K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{33}$选自R或G;$X_{34}$选自E、D或S;$X_{35}$选自G、L、P、S或A;$X_{36}$选自D、S或R;$X_{37}$选自Y、T、N或G;$X_{38}$选自G、S、F或L;$X_{39}$选自A、G、S或I;$X_{40}$选自Y、N或L;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;$X_{42}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则是Y;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则是F;$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且$X_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自S或L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自K、A、R、T、G或S;$X_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;$X_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、

V或E;X_{37}选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;X_{38}选自G、A、S、D、K、F、L或Y;X_{39}选自Y、T、A、G、S或I;X_{40}选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;X_{41}存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自P、L、Y、F、G或T;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58。在一些实施方案中,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。在一些实施方案中,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、81、78、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。在一些实施方案中,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:73、79、85、95和103。在一些实施方案中,抗CD38抗体包含选自SEQ ID NO:104-128的VH序列和选自SEQ ID NO:130-154的VL序列。在一些实施方案中,该抗CD38抗体是包含第二靶向部分的多特异性抗体。在一些实施方案中,该第二靶向部分与ICAM1特异性结合。在一些实施方案中,该第二靶向部分包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中VH区包含:CDR1序列$X^1X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}$;其中$X^1$选自G或E;$X^2$选自F或Y;$X^3$选自S或T;$X^4$选自L、F或S;$X^5$选自S或N;$X^6$选自S、N、T或D;$X^7$选自Y、H或G;$X^8$选自G、A、Y、W或F;$X^9$选自M、W、Y或I;$X^{10}$选自S、G、N、M或I;并且$X^{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列$X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}X^{21}X^{22}X^{23}X^{24}X^{25}X^{26}X^{27}X^{28}X^{29}X^{30}$;其中$X^{12}$选自G、T、A、I或Y;$X^{13}$选自W、I、Y或C;$X^{14}$选自I、S或Y;$X^{15}$选自S、G、T、D或P;$X^{16}$选自F、S、D、T或A;$X^{17}$选自S、R、G或D;$X^{18}$选自G、D或S;$X^{19}$选自S、R、T、N、Y、A、D或P;$X^{20}$选自T、A、G或Y;$X^{21}$选自Y、H、A、S或T;$X^{22}$选自Y或N;$X^{23}$选自A、P、Y或S;$X^{24}$选自S、T、N、D、Y、A或P;$X^{25}$选自W、S、A或D;$X^{26}$选自A、V、T、W、F或S;$X^{27}$选自K、W、A、Q或V;$X^{28}$选自G、A或K;$X^{29}$存在或不存在,如果存在,则选自K或G;并且$X^{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列$X^{31}X^{32}X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$;其中$X^{31}$选自A或V;$X^{32}$选自R或I;$X^{33}$选

自G、D、P、A或V;X^{34}选自G、P、W、D、N或R;X^{35}选自D、Y、S、L、G、F或W;X^{36}选自Y、D、V、L、S、G或P;X^{37}选自G、S、D、V或E;X^{38}选自G、Y、F、S或D;X^{39}选自S、D、G、T、N、A或V;X^{40}选自T、A、D、S、Y、L或F;X^{41}存在或不存在,如果存在,则选自Y、A、G、I或D;X^{42}存在或不存在,如果存在,则选自I、Y、R、P、V或G;X^{43}存在或不存在,如果存在,则选自L、R、Y、G或A;X^{44}存在或不存在,如果存在,则选自N、L、Y、S或W;X^{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F或C;X^{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、A或F;X^{47}存在或不存在,如果存在,则选自M、P、Y或N;X^{48}存在或不存在,如果存在,则选自D或L;并且X^{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列GFSL$X^{5}X^{6}X^{7}X^{8}$MX^{10},其中X^{5}选自S或N;X^{6}选自S、N、T或D;X^{7}选自Y或H;X^{8}选自G、A或Y;并且X^{10}选自S、G或N。在一些实施方案中,VH区包含CDR2序列GX^{13}I$X^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}YYAX^{24}$WAKG,其中$X^{13}$选自W、I或Y;$X^{15}$选自S或G;$X^{16}$选自F、S、D或T;$X^{17}$选自S或R;$X^{18}$选自G或D;$X^{19}$选自S、R、T或N;$X^{20}$选自T或A;并且$X^{24}$选自S、T或N。在一些实施方案中,VH区包含CDR3序列X^{31}R$X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$,其中$X^{31}$选自A或V;$X^{33}$选自G或D;$X^{34}$选自G、P、W或D;$X^{35}$选自D、Y、S或L;$X^{36}$选自Y、D、V或L;$X^{37}$选自G、S或D;$X^{38}$选自G、Y、F或S;$X^{39}$选自S、D、G或T;$X^{40}$选自T、A、D、S或Y;$X^{41}$选自Y、A、G或I;$X^{42}$选自I、Y或R;$X^{43}$选自L、R、Y或G;$X^{44}$选自N、L、Y或S;$X^{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L、Y或F;$X^{46}$存在或不存在,如果存在,则是D;$X^{47}$存在或不存在,如果存在,则选自M或P;$X^{48}$存在或不存在,如果存在,则是D;并且$X^{49}$存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240。在一些实施方案中,VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:243、245、249和252。在一些实施方案中,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。在一些实施方案中,该第二靶向部分包含选自SEQ ID NO:289-309的VH序列和选自SEQ ID NO:311-326和155的VL序列。在一些实施方案中,该抗CD38抗体包含人源化抗体或其结合片段或者嵌合抗体或其结合片段。在一些实施方案中,该抗CD38抗体包含双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,该双特异性抗体或其结合片段包含IgG-scFv、纳米抗体、BiTE、双抗体、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、三抗体、微型抗体、微抗体、TriBi微抗体、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv-Fc KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2、F(ab')2-scFv2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCAb、scDiabody-Fc、双抗体-Fc、串联scFv-Fc或胞内抗体。在一些实施方案中,该抗CD38抗体包含IgG1框架序列。在一些实施方案中,该抗CD38抗体包含IgG2框架序列。在一些实施方案中,该抗CD38抗体包含IgG4框架序列。在一些实施方案中,该抗CD38抗体包含选自SEQ ID NO:157-181的HC序列和选自SEQ ID NO:183-207的LC序列。在一些实施方案中,该抗CD38抗体还包含有效载荷。在一些实施

方案中,该有效载荷包括小分子、肽或蛋白。

[0180] 在某些实施方案中,本文公开了包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区的抗ICAM1抗体,其中该VH区包含:CDR1序列$X^1X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}$;其中$X^1$选自G或E;$X^2$选自F或Y;$X^3$选自S或T;$X^4$选自L、F或S;$X^5$选自S或N;$X^6$选自S、N、T或D;$X^7$选自Y、H或G;$X^8$选自G、A、Y、W或F;$X^9$选自M、W、Y或I;$X^{10}$选自S、G、N、M或I;并且$X^{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列$X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}X^{21}X^{22}X^{23}X^{24}X^{25}X^{26}X^{27}X^{28}X^{29}X^{30}$;其中$X^{12}$选自G、T、A、I或Y;$X^{13}$选自W、I、Y或C;$X^{14}$选自I、S或Y;$X^{15}$选自S、G、T、D或P;$X^{16}$选自F、S、D、T或A;$X^{17}$选自S、R、G或D;$X^{18}$选自G、D或S;$X^{19}$选自S、R、T、N、Y、A、D或P;$X^{20}$选自T、A、G或Y;$X^{21}$选自Y、H、A、S或T;$X^{22}$选自Y或N;$X^{23}$选自A、P、Y或S;$X^{24}$选自S、T、N、D、Y、A或P;$X^{25}$选自W、S、A或D;$X^{26}$选自A、V、T、W、F或S;$X^{27}$选自K、W、A、Q或V;$X^{28}$选自G、A或K;$X^{29}$存在或不存在,如果存在,则选自K或G;并且$X^{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列$X^{31}X^{32}X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$;其中$X^{31}$选自A或V;$X^{32}$选自R或I;$X^{33}$选自G、D、P、A或V;$X^{34}$选自G、P、W、D、N或R;$X^{35}$选自D、Y、S、L、G、F或W;$X^{36}$选自Y、D、V、L、S、G或P;$X^{37}$选自G、S、D、V或E;$X^{38}$选自G、Y、F、S或D;$X^{39}$选自S、D、G、T、N、A或V;$X^{40}$选自T、A、D、S、Y、L或F;$X^{41}$存在或不存在,如果存在,则选自Y、A、G、I或D;X^{42}存在或不存在,如果存在,则选自I、Y、R、P、V或G;X^{43}存在或不存在,如果存在,则选自L、R、Y、G或A;X^{44}存在或不存在,如果存在,则选自N、L、Y、S或W;X^{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F或C;X^{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、A或F;X^{47}存在或不存在,如果存在,则选自M、P、Y或N;X^{48}存在或不存在,如果存在,则选自D或L;并且X^{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列$GFSLX^5X^6X^7X^8MX^{10}$,其中X^5选自S或N;X^6选自S、N、T或D;X^7选自Y或H;X^8选自G、A或Y;并且X^{10}选自S、G或N。在一些实施方案中,该VH区包含CDR2序列$GX^{13}IX^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}YYAX^{24}WAKG$,其中$X^{13}$选自W、I或Y;$X^{15}$选自S或G;$X^{16}$选自F、S、D或T;$X^{17}$选自S或R;$X^{18}$选自G或D;$X^{19}$选自S、R、T或N;$X^{20}$选自T或A;并且$X^{24}$选自S、T或N。在一些实施方案中,该VH区包含CDR3序列$X^{31}RX^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$,其中$X^{31}$选自A或V;$X^{33}$选自G或D;$X^{34}$选自G、P、W或D;$X^{35}$选自D、Y、S或L;$X^{36}$选自Y、D、V或L;$X^{37}$选自G、S或D;$X^{38}$选自G、Y、F或S;$X^{39}$选自S、D、G或T;$X^{40}$选自T、A、D、S或Y;$X^{41}$选自Y、A、G或I;$X^{42}$选自I、Y或R;$X^{43}$选自L、R、Y或G;$X^{44}$选自N、L、Y或S;$X^{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L、Y或F;$X^{46}$存在或不存在,如果存在,则是D;$X^{47}$存在或不存在,如果存在,则选自M或P;$X^{48}$存在或不存在,如果存在,则是D;并且$X^{49}$存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列$X^{31}X^{32}X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$,其中$X^{31}$选自A或V;$X^{32}$选自R或I;$X^{33}$选自G、D、P、A或V;$X^{34}$选自G、P、W、D、N或R;$X^{35}$选自D、Y、S、L、G、F或W;$X^{36}$选自Y、D、V、L、S、G或P;$X^{37}$选自G、S、D、V或E;$X^{38}$选自G、Y、F、S或D;$X^{39}$选自S、D、G、T、N、A或V;$X^{40}$选自T、A、D、S、Y、L或F;$X^{41}$存在或不存在,如果存在,则选自Y、A、G、I或D;X^{42}存在或不存在,如果存在,则选自I、Y、R、P、V或G;X^{43}存在或不存在,如果存在,则选自L、R、Y、G或A;X^{44}存在或不存在,如果存在,则选自N、L、Y、S或W;X^{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F或C;X^{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、A或F;X^{47}存在或不存在,如果存在,则选自M、P、Y或N;X^{48}存在或不存在,如果存在,则选自D或L;并且X^{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、

247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:243、245、249和252。在一些实施方案中,该VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。在一些实施方案中,该第二靶向部分包含选自SEQ ID NO:289-309的VH序列以及选自SEQ ID NO:311-326和155的VL序列。在一些实施方案中,该抗ICAM1抗体是包含另外的靶向部分的多特异性抗体。在一些实施方案中,该另外的靶向部分与CD38特异性结合。在一些实施方案中,该另外的靶向部分包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中该VH区包含:CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$;其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自P、S或D;$X_4$选自F、L或A;$X_5$选自D、G、S、N或T;$X_6$选自V、A、T、R、S、I或N;$X_7$选自Y、I、N、R、A、G或D;$X_8$选自A、Y、D、G、W、C或T;$X_9$选自M、V、I、W、D或Y;$X_{10}$选自S、T、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自S、I、L、T或M;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P、V或Y;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自F、Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自D、T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自V、A、W、N或S;$X_{28}$选自K、R、Q、A或W;$X_{29}$选自G、K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;并且其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自K、A、R、T、G或S;$X_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;$X_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、V或E;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、A、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自Y、T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自P、L、Y、F、G或T;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列$GFPFX_5X_6YAMS$,其中X_5选自D或G;并且X_6选自V、A或T。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$;其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自S或D;$X_4$选自L、F或A;$X_5$选自S、N或T;$X_6$选自R、S、N、I或T;$X_7$选自Y、I、N、R、A、D或G;$X_8$选自Y、D、G、A、W、T或C;$X_9$选自V、M、I、W、Y或D;$X_{10}$选自T、S、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列$GFSLX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$;其中$X_5$选自S或N;$X_6$选自R、S或N;$X_7$选自Y、I或N;$X_8$选自Y、D、G或A;

X_9选自V、M或I;X_{10}选自T、S或M;并且X_{11}存在或不存在,如果存在,则是C。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列GFSX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$;其中X_4选自F或A;X_5选自S、T或N;X_6选自S、T或N;X_7选自Y、R、A或G;X_8选自W、Y或C;X_9选自I、W、Y或D;X_{10}选自C、I、Y或M;X_{11}存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且X_{12}存在或不存在,如果存在,则是C。在一些实施方案中,该VH区包含CDR2序列AISGSGGSTX$_{22}$YADSVKG,其中X_{22}选自F或Y。在一些实施方案中,该VH区包含CDR2序列X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$X$_{24}$X$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$X$_{30}$X$_{31}$;其中X_{13}选自A、G或S;X_{14}选自I、F、Y、V、S或C;X_{15}选自I、L、M或T;X_{16}选自G、Y、S、T、L或V;X_{17}选自S、I、K、Y、T、G或A;X_{18}选自G、S、T、P或V;X_{19}选自G、A、D、S或T;X_{20}选自S、T、I、N或G;X_{21}选自T、I、D、N、S或A;X_{22}选自Y、N、T、I或S;X_{23}选自Y、D、K或I;X_{24}选自A或Y;X_{25}选自T、S、N、R、A或Y;X_{26}选自S、W、T、A或N;X_{27}选自A、W、N或S;X_{28}选自K、R、Q、A或W;X_{29}选自G、K或A;X_{30}存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且X_{31}存在或不存在,如果存在,则是G。在一些实施方案中,该VH区包含CDR2序列X$_{13}$X$_{14}$IX$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$X$_{24}$X$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$X$_{30}$;其中X_{13}选自A或G;X_{14}选自I、F、Y、V、S或C;X_{16}选自G、Y、S、T或L;X_{17}选自S、I、K、Y、T或G;X_{18}选自G、S或T;X_{19}选自G、A、D或S;X_{20}选自T、I、N或G;X_{21}选自T、I或D;X_{22}选自Y、N或T;X_{23}选自Y或D;X_{24}选自A或Y;X_{25}选自T、S、N、R或A;X_{26}选自W或T;X_{27}选自A或W;X_{28}选自K、R、Q或A;X_{29}选自G或K;并且X_{30}存在或不存在,如果存在,则是G。在一些实施方案中,该VH区包含CDR2序列X$_{13}$CX$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$YX$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$X$_{30}$X$_{31}$;其中X_{13}选自A或S;X_{15}选自I、L或T;X_{16}选自Y或V;X_{17}选自S、T或A;X_{18}选自G、P或V;X_{19}选自D、S或T;X_{20}选自S、T或G;X_{21}选自D、N、S或A;X_{22}选自T、I或S;X_{23}选自Y、K或I;X_{25}选自A或Y;X_{26}选自S、T、A或N;X_{27}选自W、N或S;X_{28}选自A或W;X_{29}选自K或A;X_{30}存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且X_{31}存在或不存在,如果存在,则是G。在一些实施方案中,该VH区包含CDR3序列AKRGTYX$_{38}$YSX$_{41}$PTGFDY,其中X_{38}选自A或G;并且X_{41}选自F或Y。在一些实施方案中,该VH区包含CDR3序列X$_{32}$X$_{33}$X$_{34}$X$_{35}$X$_{36}$X$_{37}$X$_{38}$X$_{39}$X$_{40}$X$_{41}$X$_{42}$X$_{43}$X$_{44}$X$_{45}$X$_{46}$X$_{47}$X$_{48}$X$_{49}$;其中X_{32}选自A、G或V;X_{33}选自A、R、T、S或G;X_{34}选自A、V、T、P、I、E、D或S;X_{35}选自G、W、D、L、K、P、S、R或A;X_{36}选自P、A、Y、D、G、S、R、V、E或T;X_{37}选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;X_{38}选自G、S、D、K、F、L或Y;X_{39}选自T、A、G、S、I或Y;X_{40}选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;X_{41}存在或不存在,如果存在,则选自V、D、Y、A、N、G、L或E;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F、T或G;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V、N、S或Y;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S、T、G或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、F、E、S或N;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则是L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,该VH区包含CDR3序列X$_{32}$X$_{33}$X$_{34}$X$_{35}$X$_{36}$X$_{37}$X$_{38}$X$_{39}$X$_{40}$X$_{41}$X$_{42}$X$_{43}$X$_{44}$X$_{45}$;其中X_{32}选自A或G;X_{33}选自A、R或T;X_{34}选自A、V、T、P、I、E或D;X_{35}选自G、W、D、L、K或P;X_{36}选自P、A、Y、D或G;X_{37}选自Y、V、T、S、N、A或G;X_{38}选自G、S、D或K;X_{39}选自T、A、G、S或I;X_{40}选自S、Y、G、R或W;X_{41}选自V、D、Y、A、N或G;X_{42}选自L、Y或F;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L或F。在一些实施方案中,该VH区包含CDR3序列AX$_{33}$X$_{34}$X$_{35}$X$_{36}$X$_{37}$X$_{38}$X$_{39}$X$_{40}$X$_{41}$X$_{42}$X$_{43}$X$_{44}$X$_{45}$X$_{46}$;其中X_{33}选自R或G;X_{34}选自E、D或S;X_{35}选自G、L、P、S或A;X_{36}选自D、S或R;X_{37}选自Y、T、N或G;X_{38}选自G、S、F或L;X_{39}选自A、G、S或I;X_{40}选自Y、N或L;X_{41}存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;X_{42}存在或不存在,如果存在,则是G;X_{43}存在或不存在,如果存在,则是Y;X_{44}存在或不存在,如果存在,则是F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自S或L。在一些实施方

案中,该VH区包含CDR1序列GFPFX$_5$X$_6$YAMS、CDR2序列AISGSGGSTX$_{22}$YADSVKG以及CDR3序列AKRGTYX$_{38}$YSX$_{41}$PTGFDY;其中X$_5$选自D或G;X$_6$选自V、A或T;X$_{22}$选自F或Y;X$_{38}$选自A或G;并且X$_{41}$选自F或Y。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列GFSLX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$、CDR2序列X$_{13}$X$_{14}$IX$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$X$_{24}$X$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$X$_{30}$以及CDR3序列X$_{32}$X$_{33}$X$_{34}$X$_{35}$X$_{36}$X$_{37}$X$_{38}$X$_{39}$X$_{40}$X$_{41}$X$_{42}$X$_{43}$X$_{44}$X$_{45}$;其中X$_5$选自S或N;X$_6$选自R、S或N;X$_7$选自Y、I或N;X$_8$选自Y、D、G或A;X$_9$选自V、M或I;X$_{10}$选自T、S或M;X$_{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;X$_{13}$选自A或G;X$_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;X$_{16}$选自G、Y、S、T或L;X$_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;X$_{18}$选自G、S或T;X$_{19}$选自G、A、D或S;X$_{20}$选自T、I、N或G;X$_{21}$选自T、I或D;X$_{22}$选自Y、N或T;X$_{23}$选自Y或D;X$_{24}$选自A或Y;X$_{25}$选自T、S、N、R或A;X$_{26}$选自W或T;X$_{27}$选自A或W;X$_{28}$选自K、R、Q或A;X$_{29}$选自G或K;X$_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;X$_{32}$选自A或G;X$_{33}$选自A、R或T;X$_{34}$选自A、V、T、P、I、E或D;X$_{35}$选自G、W、D、L、K或P;X$_{36}$选自P、A、Y、D或G;X$_{37}$选自Y、V、T、S、N、A或G;X$_{38}$选自G、S、D或K;X$_{39}$选自T、A、G、S或I;X$_{40}$选自S、Y、G、R或W;X$_{41}$选自V、D、Y、A、N或G;X$_{42}$选自L、Y或F;X$_{43}$存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;X$_{44}$存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且X$_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L或F。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列GFSX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$、CDR2序列X$_{13}$CX$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$YX$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$X$_{30}$X$_{31}$以及CDR3序列AX$_{33}$X$_{34}$X$_{35}$X$_{36}$X$_{37}$X$_{38}$X$_{39}$X$_{40}$X$_{41}$X$_{42}$X$_{43}$X$_{44}$X$_{45}$X$_{46}$;其中X$_4$选自F或A;X$_5$选自S、T或N;X$_6$选自S、T或N;X$_7$选自Y、R、A或G;X$_8$选自W、Y或C;X$_9$选自I、W、Y或D;X$_{10}$选自C、I、Y或M;X$_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;X$_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;X$_{13}$选自A或S;X$_{15}$选自I、L或T;X$_{16}$选自Y或V;X$_{17}$选自S、T或A;X$_{18}$选自G、P或V;X$_{19}$选自D、S或T;X$_{20}$选自S、T或G;X$_{21}$选自D、N、S或A;X$_{22}$选自T、I或S;X$_{23}$选自Y、K或I;X$_{25}$选自A或Y;X$_{26}$选自S、T、A或N;X$_{27}$选自W、N或S;X$_{28}$选自A或W;X$_{29}$选自K或A;X$_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;X$_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;X$_{33}$选自R或G;X$_{34}$选自E、D或S;X$_{35}$选自G、L、P、S或A;X$_{36}$选自D、S或R;X$_{37}$选自Y、T、N或G;X$_{38}$选自G、S、F或L;X$_{39}$选自A、G、S或I;X$_{40}$选自Y、N或L;X$_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;X$_{42}$存在或不存在,如果存在,则是G;X$_{43}$存在或不存在,如果存在,则是Y;X$_{44}$存在或不存在,如果存在,则是F;X$_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且X$_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自S或L。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列X$_{32}$X$_{33}$X$_{34}$X$_{35}$X$_{36}$X$_{37}$X$_{38}$X$_{39}$X$_{40}$X$_{41}$X$_{42}$X$_{43}$X$_{44}$X$_{45}$X$_{46}$X$_{47}$X$_{48}$X$_{49}$;其中X$_{32}$选自A、G或V;X$_{33}$选自K、A、R、T、G或S;X$_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;X$_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;X$_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、V或E;X$_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;X$_{38}$选自G、A、S、D、K、F、L或Y;X$_{39}$选自Y、T、A、G、S或I;X$_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;X$_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X$_{42}$存在或不存在,如果存在,则选自P、L、Y、F、G或T;X$_{43}$存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X$_{44}$存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X$_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X$_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X$_{47}$存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X$_{48}$存在或不存在,如果存在,则是D;并且X$_{49}$存在或不存在,如果存在,则是L。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。在一些实

施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52。在一些实施方案中,该VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58。在一些实施方案中,该VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。在一些实施方案中,该VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、81、78、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。在一些实施方案中,该VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:73、79、85、95和103。在一些实施方案中,该抗CD38抗体包含选自SEQ ID NO:104-128的VH序列和选自SEQ ID NO:130-154的VL序列。在一些实施方案中,该抗ICAM1抗体包含人源化抗体或其结合片段或者嵌合抗体或其结合片段。在一些实施方案中,该抗ICAM1抗体包含双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,该双特异性抗体或其结合片段包含IgG-scFv、纳米抗体、BiTE、双抗体、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、三抗体、微型抗体、微抗体、TriBi微抗体、scFv-CH3KIH、Fab-scFv-Fc KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2、F(ab')2-scFv2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCAb、scDiabody-Fc、双抗体-Fc、串联scFv-Fc或胞内抗体。在一些实施方案中,该抗ICAM1抗体包含IgG1框架序列。在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含IgG2框架序列。在一些实施方案中,该抗ICAM1抗体包含IgG4框架序列。在一些实施方案中,该抗ICAM1抗体包含选自SEQ ID NO:329-349的HC序列以及选自SEQ ID NO:351-366和182的LC序列。在一些实施方案中,该抗ICAM1抗体还包含有效载荷。在一些实施方案中,有效载荷包括小分子、肽或蛋白。

[0181] 在某些实施方案中,本文公开了编码本文所述的双特异性抗体、本文所述的抗CD38抗体或本文所述的抗ICAM1抗体的核酸聚合物。

[0182] 在某些实施方案中,本文公开了包含核酸聚合物的载体,该核酸聚合物编码本文所述的双特异性抗体、本文所述的抗CD38抗体或本文所述的抗ICAM1抗体。

[0183] 在某些实施方案中,本文公开了一种药物组合物,其包含:本文所述的双特异性抗体、本文所述的抗CD38抗体或本文所述的抗ICAM1抗体;和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,该药物组合物被配制用于全身施用。在一些实施方案中,该药物组合物被配制用于肠胃外施用。

[0184] 在某些实施方案中,本文公开了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,包括:向受试者施用本文所述的双特异性抗体、本文所述的抗CD38抗体、本文所述的抗ICAM1抗体或

本文所述的药物组合物,从而治疗受试者的癌症。在一些实施方案中,该受试者患有实体瘤。在一些实施方案中,该实体瘤是膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、结肠直肠癌、眼癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、甲状腺癌或子宫癌。在一些实施方案中,该癌症是血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是B细胞淋巴瘤或T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、Waldenstrom巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、Burkitt淋巴瘤、非Burkitt高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿。在一些实施方案中,该癌症是转移性癌症。在一些实施方案中,该癌症是复发性或难治性癌症。在一些实施方案中,该方法还包括施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,该另外的治疗剂包括化学治疗剂、免疫治疗剂、靶向治疗剂、基于激素的治疗剂、基于干细胞的治疗剂或放射物。在一些实施方案中,该另外的治疗剂包括一线治疗剂。在一些实施方案中,该另外的治疗剂和抗体同时施用。在一些实施方案中,该另外的治疗剂和抗体序贯施用。在一些实施方案中,该另外的治疗剂在抗体之前施用。在一些实施方案中,该另外的治疗剂在抗体施用之后施用。在一些实施方案中,该另外的治疗剂和抗体作为单独的剂量施用。在一些实施方案中,该受试者已接受手术。在一些实施方案中,该受试者是人。

[0185] 在某些实施方案中,本文公开了一种试剂盒,其包含本文所述的双特异性抗体、本文所述的抗CD38抗体、本文所述的抗ICAM1抗体或本文所述的药物组合物。

附图说明

[0186] 本发明的新颖特征在所附权利要求中具体阐述。参考以下对其中利用了本发明的原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述,将更好地理解本发明的特征和优点,其中:

[0187] 图1A-图1B示出了本文预期的示例性双特异性抗体形式。图1A和图1B改编自Brinkmann和Kontermann,“The making of bispecific antibodies,”MABS 9(2):182-212(2017)的图2。

[0188] 图2示出了本文所述的示例性双特异性形式。图2A:轻链C末端融合;图2B:重链C末端融合;图2C:重链N末端融合;图2D:DVD形式;图2E:三链杵臼结构(KIH);以及图2F:共同轻链双特异性。

[0189] 图3A-3B显示了通过流式细胞术用PE标记的抗hCD38(Biolegend)或AlexaFluor488标记的抗hCD54(Biolegend)测量的各种细胞系表面上的CD38(图3A)和ICAM1(图3B)的水平。

[0190] 图4A-图4B显示了选择的单克隆和双特异性抗体对Daudi细胞(图4A)和Raji细胞(图4B)的补体依赖性细胞毒性(CDC)介导的裂解。

[0191] 图5A-图5F示出了使用NK92/CD16A作为效应细胞,Daudi细胞(图5A)、DU145细胞(图5B)、NCI-H2444细胞(图5C)、HCC44细胞(图5D)、NCI-H2291细胞(图5E)和NCI-H2342(图

5F)细胞的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)介导的裂解。

[0192] 图6A-图6D显示了使用新鲜PBMC作为效应细胞,Daudi细胞(图6A)、DU145细胞(图6B)、HCC44细胞(图6C)和NCI-H2444细胞(图6D)的ADCC介导的的裂解。

[0193] 图7示出了在Daudi细胞中通过选择的单克隆和双特异性抗体在存在(灰色柱)或不存在(黑色柱)交联剂的情况下诱导细胞死亡和凋亡。

[0194] 图8A-图8B显示了NK92/CD16a细胞(图8A)和新鲜PBMC中的NK细胞(图8B)的抗体诱导的细胞死亡。与抗CD38 BMK克隆物(或参比抗体达雷妥尤单抗)相比,HC N融合和三链KIH抗体显示出NK杀伤降低。

[0195] 图9A-图9B显示了示例性抗CD38兔人嵌合克隆物与重组人CD38 ECD(图9A)和食蟹猴CD38 ECD(图9B)的ELISA结合。

[0196] 图10A-图10B显示了示例性抗ICAM1兔人嵌合克隆物与重组人ICAM1 ECD(图10A)和恒河猴ICAM1 ECD(图10B)的ELISA结合。

[0197] 图11显示了通过流式细胞术测定的示例性抗CD38兔人嵌合克隆物与Daudi细胞的结合。

[0198] 图12显示了通过流式细胞术测定的抗ICAM1兔人嵌合克隆物与DU145细胞的结合。

[0199] 图13显示了基准和示例性兔人嵌合抗CD38抗体对Daudi细胞的CDC介导的裂解。

[0200] 图14A-图14B显示了使用NK92/CD16A作为效应细胞,抗CD38抗体对Daudi细胞(图14A)和HuNS1细胞(图14B)的ADCC介导的裂解。

[0201] 图15A-图15B显示了使用NK92/CD16A作为效应细胞,基准和示例性兔人嵌合抗CD38抗体对Daudi细胞(图15A)和HuNS1细胞(图15B)的ADCC介导的裂解。

[0202] 图16A-图16C显示了使用NK92/CD16A作为效应细胞,抗ICAM1克隆物G12和示例性兔人嵌合抗ICAM1抗体对DU145(图16A)、Daudi细胞(图16B)和HuNS1细胞(图16C)的ADCC介导的裂解。

[0203] 图17A-图17C显示了使用新鲜PBMC作为效应细胞,示例性高亲和力抗CD38 4618_1_12双特异性抗体(图17A)、示例性中等亲和力抗CD38 32218_1双特异性抗体(图17B)和示例性低亲和力抗CD3833218_2双特异性抗体(图17C)对DU145细胞的ADCC介导的裂解。

[0204] 图18A-图18C显示了使用示例性单价抗CD38(中等亲和力,32218_1)、单价抗ICAM1和抗CD38/ICAM1双特异性抗体对Raji(图18A)、DU145(图18B)和HCC44(图18C)的ADCC介导的裂解。

[0205] 图19A-图19B显示了使用具有Fc突变(ADCC-高)的CD38/ICAM1 KIH双特异性抗体对Raji(图19A)和KMS26(图19B)细胞的增加的ADCC介导的裂解。

[0206] 图20A-图20B显示了使用无岩藻糖基化的CD38/ICAM1 KIH双特异性抗体对Raji(图20A)和KMS26(图20B)细胞的增加的ADCC介导的裂解。

[0207] 图21显示了使用单特异性CD38或ICAM1抗体或三链KIH CD38/ICAM1双特异性抗体处理的Raji细胞源性的异种移植肿瘤的平均体积。

[0208] 图22显示了使用单特异性CD38抗体、具有来自抗CD38 BMK的抗CD38结合结构域的三链KIH CD38/ICAM1双特异性抗体、或具有来自32218_1的CD38结合结构域的三链KIH CD38/ICAM1双特异性抗体(三链KIH(中等))处理的Raji细胞源性的异种移植肿瘤的平均体积。

[0209] 图23显示了使用单特异性CD38或ICAM1抗体或者三链KIH CD38/ICAM1双特异性抗体处理的HuNS1细胞源性的异种移植肿瘤的平均体积。

[0210] 图24显示了使用具有源自18E4的CD38结合结构域和源自11F2的ICAM1结合结构域的岩藻糖基化和无岩藻糖基化形式的双特异性抗体、具有相同结合结构域的单特异性抗体以及单特异性抗CD38参比抗体(抗CD38 BMK)处理的HCC44细胞源性的异种移植肿瘤的平均体积。

具体实施方式

[0211] 由于抗体对靶标结合的特异性和亲和力以及易于进行化学和分子修饰,基于抗体的疗法已成为有效的癌症治疗选择。例如,批准的基于抗体的疗法包括单克隆抗体,例如利妥昔单抗、托西莫单抗和曲妥珠单抗;以及双特异性T细胞衔接子(engager),例如贝林妥欧单抗。

[0212] 在一些情况下,靶细胞上的低受体拷贝数或对抗原的低亲和力已阻碍基于抗体的疗法的疗效。在一些情况下,抗体对靶抗原具有非特异性,或在癌症和非癌细胞两者中存在靶标进一步限制了基于抗体的疗法的用途。

[0213] CD38,也称为环状ADP核糖水解酶,是一种II型跨膜糖蛋白,具有长C末端胞外结构域和短N末端胞质结构域。CD38介导细胞因子分泌以及淋巴细胞的活化和增殖(Funaro等人,J Immunology145:2390-6,1990;Guse等人,Nature 398:70-3,1999),并通过其NAD糖水解酶活性调节细胞外NAD+水平,其与调节调节性T细胞区室有关(Adriouch等人,14:1284-92,2012;Chiarugi等人,Nature Reviews12:741-52,2012)。在一些情况下,CD38在不同类型的癌症中上调,特别是在血液恶性肿瘤如多发性骨髓瘤中。

[0214] ICAM1,也称为CD54,是一种Ig样细胞粘附分子。ICAM1是一种内皮和白细胞相关跨膜蛋白,参与稳定细胞间相互作用和促进白细胞内皮迁移。ICAM1在多种细胞类型中表达,包括内皮细胞和白细胞,并且可以在不同的癌细胞(例如骨髓瘤、胰腺癌、神经胶质瘤、肺癌、黑色素瘤、结直肠癌和淋巴瘤)中表达和/或过表达。

[0215] 在一些实施方案中,本文公开了抗CD38抗体、抗ICAM1抗体和多特异性抗体,其包含靶向CD38部分、靶向ICAM1部分或其组合。在一些实施方案中,本文还描述了双特异性抗体,其包含第一靶向CD38部分和第二靶向ICAM1部分。在另外的实施方案中,本文还描述了使用抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性CD38/ICAM1抗体)治疗癌症的方法。

[0216] 多特异性蛋白

[0217] 在某些实施方案中,本文公开了多特异性蛋白,其包含与CD38结合的第一组分和与ICAM1结合的第二组分。在一些情况下,第一组分是CD38结合蛋白,例如抗CD38抗体或抗CD38抗体模拟物。在一些情况下,第二组分是ICAM1结合蛋白,例如抗ICAM1抗体或抗ICAM1抗体模拟物。参见,例如,Yu等人,Annu Rev Anal Chem(Palo Alto Calif).2017年6月12日;10(1):293-320。

[0218] 在一些情况下,多特异性蛋白是双特异性的、三特异性的或四特异性的。在一些情况下,多特异性蛋白是二价的、三价的、四价的或多于四价的。在一些情况下,多特异性蛋白具有多于一个与CD38结合的结合位点。在一些情况下,多特异性蛋白具有多于一个与ICAM1

结合的结合位点。在一些情况下,多特异性蛋白对于1、2、3或4种不同靶蛋白中的每一种具有多于一个结合位点。在一些情况下,多特异性蛋白与CD38和/或ICAM1上的多于一个表位结合。在一些情况下,多特异性蛋白对于CD38是二价的,并且对于ICAM1是单价的。在一些情况下,多特异性蛋白对于ICAM1是二价的,并且对于CD38是单价的。

[0219] 在一些实施方案中,第一组分包含含有CD38特异性结合位点的抗体模拟物并且是亲和体(affibody)、adnectin(也称为单体(monobody))、affimer、affitin(也称为nanofitin)、anticalin、atrimer、avimer、fyonmer、包含犰狳重复结构域的抗体模拟物、kuntiz结构域、打结素(knottin)、DARpin或其任何组合。在一些实施方案中,第二组分包含含有ICAM1特异性结合位点的抗体模拟物并且是亲和体、adnectin(也称为单体)、affimer、adnectin(也称为单体(monobody))、affimer、affitin(也称为nanofitin)、anticalin、atrimer、avimer、fyonmer、包含犰狳重复结构域的抗体模拟物、kuntiz结构域、打结素、DARpin或其任何组合。

[0220] 在一些实施方案中,第一组分包含抗CD38抗体或其抗原结合片段。抗CD38抗体的非限制性示例包括:包含两个多肽(各自包含重链(HC)和轻链(LC))的抗CD38 IgG抗体、单结构域抗体(sdAb)、VHH结构域(或骆驼化)抗体、可变重链结构域(VH)、可变轻链结构域(VL)、Fab、$F(ab')_2$、单链可变片段(scFv)、包含Fc区的scFv(scFv Fc)、单价IgG、V-NAR、IgGNAR、骆驼重链IgG(hcIgG)、与CH3结构域融合的scFv(scFv-CH3)。

[0221] 在一些实施方案中,第二组分包含抗ICAM1抗体或其抗原结合片段。抗ICAM1抗体的非限制性示例包括:包含两个多肽(各自包含重链(HC)和轻链(LC))的抗ICAM1 IgG抗体、单结构域抗体(sdAb)、VHH结构域(或骆驼化)抗体、可变重链结构域(VH)、可变轻链结构域(VL)、Fab、$F(ab')_2$、单链可变片段(scFv)、包含Fc区的scFv(scFv Fc)、单价IgG、V-NAR、IgGNAR、骆驼重链IgG(hcIgG)、与CH3结构域融合的scFv(scFv-CH3)。

[0222] 在一些实施方案中,包含CD38结合型第一组分和ICAM1结合型第二组分的多特异性蛋白对于它们各自的靶抗原具有不同的亲和力(K_D),如通过表面等离子体共振所测量的。在一些情况下,第一组分以以下K_D与人CD38结合:约0.1nM至约100nM、约0.15nM至约95nM、约0.2nM至约90nM、from 0.25nM至约85nM、约0.3nM至约80nM、约0.35nM至约75nM、约0.4nM至约70nM、约0.5nM至约70nM、约0.6nM至约60nM、约0.7nM至约50nM、约0.8nM至约40nM、约0.9nM至约30nM、约1nM至约20nM、约1.5nM至约10nM、约0.01nM至约25nM、约0.01nM至约20nM、约0.01nM至约10nM、约0.01nM至约5nM、约0.02nM至约20nM、约0.04nM至约20nM、约0.06nM至约20nM、约0.08nM至约20nM、或约0.1nM至约20nM。

[0223] 在一些情况下,第二组分以以下K_D与人ICAM1结合:约0.1nM至约100nM、约0.15nM至约95nM、约0.2nM至约90nM、from 0.25nM至约85nM、约0.3nM至约80nM、约0.35nM至约75nM、约0.4nM至约70nM、约0.5nM至约70nM、约0.6nM至约60nM、约0.7nM至约50nM、约0.8nM至约40nM、约0.9nM至约30nM、约1nM至约20nM、约1.5nM至约10nM、约0.15nM至约30nM、约0.16nM至约25nM、约0.17nM至约20nM、0.18nM至约15nM、约0.19nM至约10nM、约0.1nM至约6nM、约0.2nM至约6nM、约0.2nM至约4nM、约0.2nM至约2nM、约0.2nM至约1.5nM、约0.2nM至约1nM、约0.2nM至约0.8nM、约0.2nM至约0.6nM、或约0.2nM至约0.4nM。

[0224] 在一些实施方案中,本文提供的多特异性蛋白与在靶细胞表面上表达比CD38更高水平的ICAM1的靶细胞结合。例如,靶细胞表面上的ICAM1与CD38蛋白表达的比率为约1、

1.5、2.0、2.5、5、10、15、20、50、100或200,如通过流式细胞术测量的。例如,基于蛋白的表面表达的定量,靶细胞的表面上ICAM1与CD38蛋白表达的比率为约1.1至700,例如约2.5、14.2、29.1、64.5、34.0、50.3、357.1、666.7。

[0225] 在一些情况下,靶细胞在其表面上表达至少500、1000、2000、3000、5000、10000、15000、20000、30000、50000、100000、150000、200000、250000、300000、400000或500000个ICAM1蛋白,如通过流式细胞术测量的。

[0226] 在一些情况下,靶细胞在其表面上表达至少100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000或5000个CD38蛋白,如通过流式细胞术测量的。在一些情况下,靶细胞在其表面上表达少于350,000、300,000、250,000、200,000、150,000、100,000、50,000、25,000个CD38蛋白,如通过流式细胞术测量的。在一些情况下,靶细胞表面上的CD38蛋白数量为100至350,000、100至300,000、100至250,000、100至200,000、100至150,000、100至100,000、100至80,000、100至60,000、100至50,000、100至40,000、100至30,000、100至20,000、100至10,000、300至350,000、300至300,000、300至250,000、300至200,000、300至150,000、300至100,000、300至80,000、300至60,000、300至50,000、300至40,000、300至30,000、300至20,000、或300至10,000个。在一些情况下,与Daudi细胞、Raji细胞、KMS-26细胞、HuNS1细胞、HCC44细胞、NCI-H2444细胞或DU145细胞相比,靶细胞在其表面上具有更少的CD38蛋白。在一些情况下,靶细胞在其表面具有至少200个CD38蛋白,但与Daudi细胞、Raji细胞、KMS-26细胞、HuNS1细胞、HCC44细胞、NCI-H2444细胞或DU145细胞相比,在其表面上具有更少的CD38蛋白。

[0227] 在一些实施方案中,靶细胞是转化细胞,其中ICAM1与CD38蛋白的比率为至少1、2、5、10、15、20、35、40、50或200。在一些情况下,转化细胞在其表面上表达至少100、200、300、400、500、750、1000、1250、1500、2000、3000个CD38细胞。在一些情况下,靶细胞是骨髓瘤细胞、淋巴瘤细胞、胰腺癌细胞、肺腺癌细胞或前列腺癌细胞,其中,ICAM1与CD38蛋白的比率为至少0.15、0.20、0.3、0.4、0.5、1.0、2.5或5.0。在其他情况下,靶细胞源自肺腺癌,其中ICAM1与CD38蛋白的比率为至少1、2、5、10、15、20、35、40、50或200。在一些情况下,骨髓瘤细胞、淋巴瘤细胞、胰腺癌细胞、肺腺癌细胞或前列腺癌细胞在其表面上表达至少100、200、300、400、500、750、1000、1250、1500、2000、3000个CD38细胞。

[0228] 在一些实施方案中,与具有CD38结合结构域的单特异性蛋白和/或具有ICAM1结合结构域的单特异性蛋白相比,具有CD38结合结构域和ICAM1结合结构域的多特异性蛋白对表达CD38和ICAM1的细胞具有增强的亲和力。在一些情况下,和与CD38结合的单特异性蛋白或与ICAM1结合的单特异性蛋白相比,多特异性蛋白对表达CD38的细胞具有1.5、2、3、4、5或10倍高的亲和力。在一些实施方案中,与具有CD38结合结构域的单特异性蛋白相比,具有CD38结合结构域和ICAM1结合结构域的多特异性蛋白对表达CD38的水平高于ICAM1的细胞具有增强的亲和力。在一些情况下,和与CD38结合的单特异性蛋白相比,多特异性蛋白对具有ICAM1表达高于CD38表达的细胞具有1.5、2、3、4、5或10倍高的亲和力。

[0229] 在一些实施方案中,与具有CD38结合结构域的单特异性蛋白和/或具有ICAM1结合结构域的单特异性蛋白相比,更大量的具有CD38结合结构域和ICAM1结合结构域的多特异性蛋白与表达CD38和ICAM的细胞表面结合。在一些情况下,与表达CD38的细胞结合的多特异性蛋白是与CD38结合的单特异性蛋白或与ICAM1结合的单特异性蛋白的1.5、2、3、4、5或

10倍多。在一些实施方案中,与具有CD38结合结构域的单特异性蛋白相比,更大量的具有CD38结合结构域和ICAM1结合结构域的多特异性蛋白与具有ICAM1表达高于CD38表达的细胞表面结合。在一些情况下,和与CD38结合的单特异性蛋白相比,与表达ICAM1多于CD38的细胞结合的多特异性蛋白为1.5、2、3、4、5或10倍多。

[0230] 在一些实施方案中,与具有CD38结合结构域的单特异性蛋白和/或具有ICAM1结合结构域的单特异性蛋白相比,具有CD38结合结构域和ICAM1结合结构域的多特异性蛋白对表达CD38的细胞具有更高的免疫活性。在一些情况下,多特异性蛋白具有的免疫活性是具有CD38结合结构域的单特异性蛋白和/或具有ICAM1结合结构域的单特异性蛋白1.5、2、3、4、5或10倍高。多特异性蛋白的各种免疫学活性可以通过体外测定(例如ADCC测定和CDC测定)测量。在一些情况下,多特异性蛋白具有的ADCC活性是具有CD38结合结构域的单特异性蛋白和/或具有ICAM1结合结构域的单特异性蛋白的1.5、2、3、4、5或10倍高。在一些情况下,多特异性蛋白具有的CDC活性是具有CD38结合结构域的单特异性蛋白和/或具有ICAM1结合结构域的单特异性蛋白的1.5、2、3、4、5或10倍高。

[0231] 免疫活性也可以在细胞系来源的异种移植测定中测量,其中将转化的细胞注射到小鼠体内并形成肿瘤。在一些情况下,与具有CD38结合结构域的单特异性蛋白和/或具有ICAM1结合结构域的单特异性蛋白相比,具有CD38结合结构域和ICAM1结合结构域的多特异性蛋白在更大程度上抑制包含表达CD38的细胞的肿瘤的生长。在一些情况下,与具有CD38结合结构域的单特异性蛋白和/或具有ICAM1结合结构域的单特异性蛋白相比,多特异性蛋白表现出1.5、2、3、4、5或10倍高的异种移植肿瘤生长抑制作用。

[0232] 如本文所用,“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”和“ADCC”是指细胞介导的反应,其中非特异性细胞毒性细胞(例如,自然杀伤(NK)细胞、中性粒细胞和巨噬细胞)识别靶细胞上的结合抗体,随后导致靶细胞裂解。在一个实施方案中,靶细胞是人细胞,例如肿瘤细胞(例如,骨髓瘤细胞)。虽然不希望受任何特定作用机制的束缚,但介导ADCC的细胞毒性细胞通常表达Fc受体(FcR)。介导ADCC的细胞,NK细胞,表达FcγRIII,而单核细胞表达FcγRI、FcγRII、FcγRIII和/或FcγRIV。造血细胞上的FcR表达总结于Ravetch和Kinet,Annu.Rev.Immunol.,9:457-92(1991)中。

[0233] 为了评估如本文所述的多特异性蛋白的ADCC活性,在一些实施方案中进行体外ADCC测定,例如使用癌细胞系的细胞毒性测定。用于此类测定的有用效应细胞包括但不限于外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。可选地,或另外地,在一些实施方案中,在体内(例如在动物体内)评估目标多特异性蛋白的ADCC活性。

[0234] “补体依赖性细胞毒性”或“CDC”是指分子在存在补体的情况下启动补体激活和裂解靶标的能力。补体激活途径通过补体系统的第一组分(C1q)和与同源抗原复合的分子(例如抗体)结合而启动。为了评估补体激活,在一些实施方案中进行CDC测定,例如,如Gazzano-Santaro等人,J.Immunol.Methods,202:163(1996)所述。

[0235] 在一些实施方案中,结合CD38和ICAM1的如本文所述的多特异性蛋白在约2nM的浓度下在指数生长的Raji细胞群中介导至少50%的细胞的补体依赖性裂解。在一些实施方案中,结合CD38和ICAM1的如本文所述的多特异性蛋白在约1nM的浓度下在指数生长的NCI-H2444细胞群中介导40%的细胞的PBMC细胞的ADCC。在某些实施方案中,结合CD38和ICAM1的如本文所述的多特异性(例如双特异性)、多价(例如二价、三价、四价)蛋白在没有交联的

情况下未诱导凋亡。

[0236] 抗CD38抗体

[0237] 在某些实施方案中,本文公开了一种抗CD38抗体。在一些情况下,抗CD38抗体包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中VH区包含CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$;其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自P、S或D;$X_4$选自F、L或A;$X_5$选自D、G、S、N或T;$X_6$选自V、A、T、R、S、I或N;$X_7$选自Y、I、N、R、A、G或D;$X_8$选自A、Y、D、G、W、C或T;$X_9$选自M、V、I、W、D或Y;$X_{10}$选自S、T、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自S、I、L、T或M;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P、V或Y;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自F、Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自D、T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自V、A、W、N或S;$X_{28}$选自K、R、Q、A或W;$X_{29}$选自G、K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自K、A、R、T、G或S;$X_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;$X_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、V或E;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、A、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自Y、T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自P、L、Y、F、G或T;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L

[0238] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列$GFPFX_5X_6YAMS$(SEQ ID No.423),其中X_5选自D或G;X_6选自V、A或T。

[0239] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$;其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自S或D;$X_4$选自L、F或A;$X_5$选自S、N或T;$X_6$选自R、S、N、I或T;$X_7$选自Y、I、N、R、A、D或G;$X_8$选自Y、D、G、A、W、T或C;$X_9$选自V、M、I、W、Y或D;$X_{10}$选自T、S、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C。

[0240] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列$GFSLX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID No.426);其中$X_5$选自S或N;$X_6$选自R、S或N;$X_7$选自Y、I或N;$X_8$选自Y、D、G或A;$X_9$选自V、M或I;$X_{10}$选自T、S或M;并且$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则是C。

[0241] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列$GFSX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$(SEQ ID No.419);其中$X_4$选自F或A;$X_5$选自S、T或N;$X_6$选自S、T或N;$X_7$选自Y、R、A或G;$X_8$选自W、Y或C;$X_9$选自I、W、Y或D;$X_{10}$选自C、I、Y或M;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C。

[0242] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR2序列$AISGSGGSTX_{22}YADSVKG$(SEQ ID No.418),其中X_{22}选自F或Y。

[0243] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_2$

$_4X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自I、L、M或T;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P或V;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自A、W、N或S;$X_{28}$选自K、R、Q、A或W;$X_{29}$选自G、K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G。

[0244] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR2序列$X_{13}X_{14}IX_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{2}$ $_4X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$;其中$X_{13}$选自A或G;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{16}$选自G、Y、S、T或L;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;$X_{18}$选自G、S或T;$X_{19}$选自G、A、D或S;$X_{20}$选自T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I或D;$X_{22}$选自Y、N或T;$X_{23}$选自Y或D;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R或A;$X_{26}$选自W或T;$X_{27}$选自A或W;$X_{28}$选自K、R、Q或A;$X_{29}$选自G或K;并且$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G。

[0245] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR2序列$X_{13}CX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}YX_{2}$ $_5X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$;其中$X_{13}$选自A或S;$X_{15}$选自I、L或T;$X_{16}$选自Y或V;$X_{17}$选自S、T或A;$X_{18}$选自G、P或V;$X_{19}$选自D、S或T;$X_{20}$选自S、T或G;$X_{21}$选自D、N、S或A;$X_{22}$选自T、I或S;$X_{23}$选自Y、K或I;$X_{25}$选自A或Y;$X_{26}$选自S、T、A或N;$X_{27}$选自W、N或S;$X_{28}$选自A或W;$X_{29}$选自K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G。

[0246] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR3序列AKRGTYX$_{38}$YSX$_{41}$PTGFDY(SEQ ID No.421),其中X_{38}选自A或G;并且X_{41}选自F或Y。

[0247] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{4}$ $_3X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自A、R、T、S或G;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、R或A;$X_{36}$选自P、A、Y、D、G、S、R、V、E或T;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自T、A、G、S、I或Y;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、D、Y、A、N、G、L或E;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F、T或G;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V、N、S或Y;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S、T、G、F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、F、E、S或N;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则是L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。

[0248] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{4}$ $_3X_{44}X_{45}$;其中X_{32}选自A或G;X_{33}选自A、R或T;X_{34}选自A、V、T、P、I、E或D;X_{35}选自G、W、D、L、K或P;X_{36}选自P、A、Y、D或G;X_{37}选自Y、V、T、S、N、A或G;X_{38}选自G、S、D或K;X_{39}选自T、A、G、S或I;X_{40}选自S、Y、G、R或W;X_{41}选自V、D、Y、A、N或G;X_{42}选自L、Y或F;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L或F。

[0249] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR3序列A$X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{4}$ $_3X_{44}X_{45}X_{46}$(SEQ ID NO:422);其中X_{33}选自R或G;X_{34}选自E、D或S;X_{35}选自G、L、P、S或A;X_{36}选自D、S或R;X_{37}选自Y、T、N或G;X_{38}选自G、S、F或L;X_{39}选自A、G、S或I;X_{40}选自Y、N或L;X_{41}存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;X_{42}存在或不存在,如果存在,则是G;X_{43}存在或不存在,如果存在,则是Y;X_{44}存在或不存在,如果存在,则是F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自S或L。

[0250] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列GFPFX$_5$X$_6$YAMS(SEQ ID NO:423)、

CDR2序列AISGSGGSTX$_{22}$YADSVKG(SEQ ID NO:418)以及CDR3序列AKRGTYX$_{38}$YSX$_{41}$PTGFDY(SEQ ID NO:421);其中X$_5$选自D或G;X$_6$选自V、A或T;X$_{22}$选自F或Y;X$_{38}$选自A或G;并且X$_{41}$选自F或Y。

[0251] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列GFSLX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$(SEQ ID NO:426)、CDR2序列X$_{13}$X$_{14}$IX$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$X$_{24}$X$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$X$_{30}$以及CDR3序列X$_{32}$X$_{33}$X$_{34}$X$_{35}$X$_{36}$X$_{37}$X$_{38}$X$_{39}$X$_{40}$X$_{41}$X$_{42}$X$_{43}$X$_{44}$X$_{45}$;其中X$_5$选自S或N;X$_6$选自R、S或N;X$_7$选自Y、I或N;X$_8$选自Y、D、G或A;X$_9$选自V、M或I;X$_{10}$选自T、S或M;X$_{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;X$_{13}$选自A或G;X$_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;X$_{16}$选自G、Y、S、T或L;X$_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;X$_{18}$选自G、S或T;X$_{19}$选自G、A、D或S;X$_{20}$选自T、I、N或G;X$_{21}$选自T、I或D;X$_{22}$选自Y、N或T;X$_{23}$选自Y或D;X$_{24}$选自A或Y;X$_{25}$选自T、S、N、R或A;X$_{26}$选自W或T;X$_{27}$选自A或W;X$_{28}$选自K、R、Q或A;X$_{29}$选自G或K;X$_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;X$_{32}$选自A或G;X$_{33}$选自A、R或T;X$_{34}$选自A、V、T、P、I、E或D;X$_{35}$选自G、W、D、L、K或P;X$_{36}$选自P、A、Y、D或G;X$_{37}$选自Y、V、T、S、N、A或G;X$_{38}$选自G、S、D或K;X$_{39}$选自T、A、G、S或I;X$_{40}$选自S、Y、G、R或W;X$_{41}$选自V、D、Y、A、N或G;X$_{42}$选自L、Y或F;X$_{43}$存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;X$_{44}$存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且X$_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L或F。

[0252] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列GFSX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$(SEQ ID NO:419)、CDR2序列X$_{13}$CX$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$YX$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$X$_{30}$X$_{31}$以及CDR3序列AX$_{33}$X$_{34}$X$_{35}$X$_{36}$X$_{37}$X$_{38}$X$_{39}$X$_{40}$X$_{41}$X$_{42}$X$_{43}$X$_{44}$X$_{45}$X$_{46}$(SEQ ID NO:422);其中X$_4$选自F或A;X$_5$选自S、T或N;X$_6$选自S、T或N;X$_7$选自Y、R、A或G;X$_8$选自W、Y或C;X$_9$选自I、W、Y或D;X$_{10}$选自C、I、Y或M;X$_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;X$_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;X$_{13}$选自A或S;X$_{15}$选自I、L或T;X$_{16}$选自Y或V;X$_{17}$选自S、T或A;X$_{18}$选自G、P或V;X$_{19}$选自D、S或T;X$_{20}$选自S、T或G;X$_{21}$选自D、N、S或A;X$_{22}$选自T、I或S;X$_{23}$选自Y、K或I;X$_{25}$选自A或Y;X$_{26}$选自S、T、A或N;X$_{27}$选自W、N或S;X$_{28}$选自A或W;X$_{29}$选自K或A;X$_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;X$_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;X$_{33}$选自R或G;X$_{34}$选自E、D或S;X$_{35}$选自G、L、P、S或A;X$_{36}$选自D、S或R;X$_{37}$选自Y、T、N或G;X$_{38}$选自G、S、F或L;X$_{39}$选自A、G、S或I;X$_{40}$选自Y、N或L;X$_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;X$_{42}$存在或不存在,如果存在,则是G;X$_{43}$存在或不存在,如果存在,则是Y;X$_{44}$存在或不存在,如果存在,则是F;X$_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且X$_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自S或L。

[0253] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含选自表1的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0254] 表1.示例性抗CD38抗体的重链互补决定区

[0255]

CD38 VH	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
4618_1	GFPFDVY AMS	1	AISGSGGSTFY ADSVKG	2	AKRGTYAYSFP TGFDY	3
4618_5	GFPFDAY AMS	4	AISGSGGSTYY ADSVKG	5	AKRGTYAYSFP TGFDY	3
4618_12	GFPFGVY AMS	6	AISGSGGSTFY ADSVKG	2	AKRGTYAYSYP TGFDY	7
4618_1_12	GFPFDVY AMS	1	AISGSGGSTFY ADSVKG	2	AKRGTYAYSYP TGFDY	7
4618_5_12	GFPFDAY AMS	4	AISGSGGSTYY ADSVKG	5	AKRGTYAYSYP TGFDY	7
4618_5F_12	GFPFDAY AMS	4	AISGSGGSTFY ADSVKG	2	AKRGTYAYSYP TGFDY	7
32218_1	GFPFGVY AMS	6	AISGSGGSTFY ADSVKG	2	AKRGTYAYSFP TGFDY	3

[0256]

32218_2	GFPFDTYAMS	8	AISGSGGSTYYADSVKG	5	AKRGTYAYSFPTGFDY	3
32018_7	GFPFGTYAMS	9	AISGSGGSTFYADSVKG	2	AKRGTYGYSFPTGFDY	10
17E9	GFSLSRYYVT	11	GIIYISGTTYYATWAKG	12	AAAWPVGTYVLPL	13
17F7	GFSLSSYYMS	14	GFISKTAITYYASWARG	15	ARVDAYSAGDL	16
18E4	GFSFNNYWIC	17	ACIYSPSGDIKYYANWAKG	18	ARELSGSSYEGYFES	19
1E2	GIDLNSYAMG	20	GIMTSGGNIYYANWAKG	21	ARE REFYGGGTSGSRLDL	22
20B5	GFSFSSRYWIC	23	ACIVAGTTNTYYASWAKG	24	AGDPRTGSNVGYFNL	25
21G2	GFSLSNYGVS	26	GYILTSGGTYYANWAQG	27	GRPKDSDSSAFVSL	28
21H9	GFSATTYYYYMC	29	ACTYTGDGATYYATWAKG	30	ARSADNSIYYGYFNL	31
22H6	GFSLSNNAIS	32	GSIYGSGNTYYATWAKG	33	AREGAGSSWGFNL	34
23A2	GFSLNNNAIS	35	GSIYGTGNTYYATWAKG	36	ATEGAGSIWGFNL	37
23B3	GFSLSNYDMT	38	GVISSGDNTNYARWAKG	39	ARILYNKGRYYFTF	40
23D1	GFSLSNIYVMC	41	ACIGTGSGDTDYATWAKG	42	ARDPGAGTWNL	43
25C3	GFSFSSAYDMC	44	ACLYTVSSDSIYYASWAKG	45	ARDGDYFAL	46
25E4	GIDLSIYTMA	47	GIISGYGTTYYATWAKG	48	VRTTVQSTDL	49
25F12	GFSLSSYDMS	50	GYITYGGNIYYATWAKG	51	ARTLYTGGRYYFSL	52
26D4	SGFSFSNDAIC	53	ACIYAGSGNTYYASWAKG	54	ASADTIDYFNL	55
27F6	GFSFSSGCDMC	56	SCIYTGSGSTYYANWAKG	57	AGDSDYLGL	58
G1F4_VH	GFTFSTYAMS	59	AISGSGGSTYYADSVKG	60	AKRGTYGYSFPTGFDY	61

[0257] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自K、A、R、T、G或S;$X_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;$X_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、V或E;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、A、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自Y、T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、

Y、G、R、W、N、L、D或F;X_{41}存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自P、L、Y、F、G或T;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。

[0258] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列AKRGTYX$_{38}$YSX$_{41}$PTGFDY(SEQ ID NO:421),其中X_{38}选自A或G并且X_{41}选自F或Y。

[0259] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ $X_{47}X_{48}X_{49}$,其中X_{32}选自A、G或V;X_{33}选自A、R、T、S或G;X_{34}选自A、V、T、P、I、E、D或S;X_{35}选自G、W、D、L、K、P、S、R或A;X_{36}选自P、A、Y、D、G、S、R、V、E或T;X_{37}选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;X_{38}选自G、S、D、K、F、L或Y;X_{39}选自T、A、G、S、I或Y;X_{40}选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;X_{41}存在或不存在,如果存在,则选自V、D、Y、A、N、G、L或E;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F、T或G;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V、N、S或Y;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S、T、G或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、F、E、S或N;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则是L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L。

[0260] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}$,其中$X_{32}$选自A或G;$X_{33}$选自A、R或T;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E或D;$X_{35}$选自G、W、D、L、K或P;$X_{36}$选自P、A、Y、D或G;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A或G;$X_{38}$选自G、S、D或K;$X_{39}$选自T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R或W;$X_{41}$选自V、D、Y、A、N或G;$X_{42}$选自L、Y或F;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L或F。

[0261] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列A$X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$(SEQ ID NO:422),其中$X_{33}$选自R或G;$X_{34}$选自E、D或S;$X_{35}$选自G、L、P、S或A;$X_{36}$选自D、S或R;$X_{37}$选自Y、T、N或G;$X_{38}$选自G、S、F或L;$X_{39}$选自A、G、S或I;$X_{40}$选自Y、N或L;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;$X_{42}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则是Y;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则是F;$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且$X_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自S或L。

[0262] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$,其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自P、S或D;$X_4$选自F、L或A;$X_5$选自D、G、S、N或T;$X_6$选自V、A、T、R、S、I或N;$X_7$选自Y、I、N、R、A、G或D;$X_8$选自A、Y、D、G、W、C或T;$X_9$选自M、V、I、W、D或Y;$X_{10}$选自S、T、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、

25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。

[0263] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列GFPFX$_5$X$_6$YAMS(SEQ ID NO:423),其中X$_5$选自D或G并且X$_6$选自V、A或T;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10。

[0264] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列X$_1$GX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$,其中X$_1$存在或不存在,如果存在,则是S;X$_2$选自F或I;X$_3$选自S或D;X$_4$选自L、F或A;X$_5$选自S、N或T;X$_6$选自R、S、N、I或T;X$_7$选自Y、I、N、R、A、D或G;X$_8$选自Y、D、G、A、W、T或C;X$_9$选自V、M、I、W、Y或D;X$_{10}$选自T、S、M、C、I、Y、A或G;X$_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;X$_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。

[0265] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列GFSLX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$(SEQ ID No.426),其中X$_5$选自S或N;X$_6$选自R、S或N;X$_7$选自Y、I或N;X$_8$选自Y、D、G或A;X$_9$选自V、M或I;X$_{10}$选自T、S或M;X$_{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52。

[0266] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列GFSX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$(SEQ ID No.419),其中X$_4$选自F或A;X$_5$选自S、T或N;X$_6$选自S、T或N;X$_7$选自Y、R、A或G;X$_8$选自W、Y或C;X$_9$选自I、W、Y或D;X$_{10}$选自C、I、Y或M;X$_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;X$_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58。

[0267] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53、56和59;CDR2序列X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$X$_{24}$X$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$X$_{30}$X$_{31}$,其中X$_{13}$选自A、G或S;X$_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;X$_{15}$选自S、I、L、T或M;X$_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;X$_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;X$_{18}$选自G、S、T、P、V或Y;X$_{19}$选自G、A、D、S或T;X$_{20}$选自S、T、I、N或G;X$_{21}$选自T、I、D、N、S或A;X$_{22}$选自F、Y、N、T、I或S;X$_{23}$选自Y、D、K或I;X$_{24}$选自A或Y;X$_{25}$选自D、T、S、N、R、A或Y;X$_{26}$选自S、W、T、A或N;X$_{27}$选自V、A、W、N或S;X$_{28}$选自K、R、Q、A或W;X$_{29}$选自G、K或A;X$_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;X$_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。

[0268] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列AISGSGGSTX$_{22}$YADSVKG(SEQ ID No.418),其中X$_{22}$选自F或Y;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10。

[0269] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$X$_{24}$X$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$X$_{30}$X$_{31}$,其中X$_{13}$选自A、G或S;X$_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;X$_{15}$选自I、L、M或T;X$_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;X$_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;X$_{18}$选自G、S、T、P或V;X$_{19}$选自G、A、D、S或T;X$_{20}$选自S、T、I、N或G;X$_{21}$选自T、I、D、N、S或A;X$_{22}$选自Y、N、T、I或S;X$_{23}$选自Y、D、K或I;X$_{24}$选自A或Y;X$_{25}$选自T、S、N、R、A或Y;X$_{26}$选自S、W、T、A或N;X$_{27}$选自A、W、N或S;X$_{28}$选自K、R、Q、A或W;X$_{29}$选自G、K或A;X$_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且X$_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以

及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。

[0270] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列$X_{13}X_{14}IX_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$,其中$X_{13}$选自A或G;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{16}$选自G、Y、S、T或L;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;$X_{18}$选自G、S或T;$X_{19}$选自G、A、D或S;$X_{20}$选自T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I或D;$X_{22}$选自Y、N或T;$X_{23}$选自Y或D;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R或A;$X_{26}$选自W或T;$X_{27}$选自A或W;$X_{28}$选自K、R、Q或A;$X_{29}$选自G或K;并且$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52。

[0271] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列$X_{13}CX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}YX_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$,其中$X_{13}$选自A或S;$X_{15}$选自I、L或T;$X_{16}$选自Y或V;$X_{17}$选自S、T或A;$X_{18}$选自G、P或V;$X_{19}$选自D、S或T;$X_{20}$选自S、T或G;$X_{21}$选自D、N、S或A;$X_{22}$选自T、I或S;$X_{23}$选自Y、K或I;$X_{25}$选自A或Y;$X_{26}$选自S、T、A或N;$X_{27}$选自W、N或S;$X_{28}$选自A或W;$X_{29}$选自K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58。

[0272] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。

[0273] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10。

[0274] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58。

[0275] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52。

[0276] 在一些情况下,抗CD38抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58。

[0277] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VL区包含选自表2的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0278] 表2.示例性抗CD38抗体的轻链互补决定区

[0279]

CD38 VL	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
4618_1[1]	RASQDVNTAVA	62	SASFLYS	63	QQHYTTPPT	64
17E9	QSSQSVVNANNLS	65	LASTLAS	66	LGVYDDDGDNA	67
17F7	QASQSVYSDNRLS	68	STSSLAS	69	QGEFICTSADCFV	70
18E4	QCSQSVYGHNWLA	71	RASNLAS	72	QGYYNGGSYA	73
1E2	QASQSIYNFLN	74	YASTLAF	75	QQGWNSGILDNS	76
20B5	QASQSVYNNNYLA	77	SASTLAS	78	QAYYSGGIYA	79
21G2	QASESIYSNLA	80	KASTLAS	81	QANHMIVIYGNG	82
21H9	QASENIYSSLA	83	RASTLAS	84	QTYYGSTSTGFT	85
22H6	QSSESVYKNNYLS	86	SASTLAS	78	AGGYSGNING	87
23A2	QSSESVYKNNYLS	86	SASTLAS	78	AGGYTGNING	88
23B3	QSSQSIANSDELA	89	DASTLAP	90	QGTVYDSGWYAA	91
23D1	QASQTIGSRLA	92	SASTLAS	78	QSYYYTSTSYPNA	93
25C3	QASQNIGGYLS	94	RASTLAS	84	QTYYYSGSSRYWA	95
25E4	QASQNIYSNLA	96	KASTLAS	81	QSYYGATSSSFGYG	97
25F12	QSSQSIANSNEVA	98	DASTLAS	99	QGTVYDNVWYAA	100
26D4	QASQSVYNNNYLA	77	RASNLAS	72	QAYYRDPTTA	101
27F6	QASQNIGNYLA	102	RASTLAS	84	QSYYYTTDDNYRSWA	103

[0280] [1]4618_1与4618_5、4618_12、4618_1_12、4618_5_12、4618_5F_12、32218_1、32218_2、32018_7、G1F4_VL、c05G01、c06F06、c05G07、81618_3和62218_13共享相同的VL CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0281] 在一些实施方案中,抗CD38抗体的VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。在一些情况下,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、81、78、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。在一些情况下,VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:73、79、85、95和103。

[0282] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序

列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自K、A、R、T、G或S;$X_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;$X_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、V或E;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、A、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自Y、T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自P、L、Y、F、G或T;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0283] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列AKRGTYX_{38}YSX_{41}PTGFDY(SEQ ID No.421),其中X_{38}选自A或G,X_{41}选自F或Y;并且其中VL区包含由SEQ ID NO:62组成的CDR1序列、由SEQ ID NO:63组成的CDR2序列和由SEQ ID NO:64组成的CDR3序列。

[0284] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$,其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自A、R、T、S或G;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、R或A;$X_{36}$选自P、A、Y、D、G、S、R、V、E或T;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自T、A、G、S、I或Y;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、D、Y、A、N、G、L或E;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F、T或G;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V、N、S或Y;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S、T、G或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、F、E、S或N;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则是L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0285] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}$,其中$X_{32}$选自A或G;$X_{33}$选自A、R或T;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E或D;$X_{35}$选自G、W、D、L、K或P;$X_{36}$选自P、A、Y、D或G;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A或G;$X_{38}$选自G、S、D或K;$X_{39}$选自T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R或W;$X_{41}$选自V、D、Y、A、N或G;$X_{42}$选自L、Y或F;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L或F,并且其中VL区包含CDR1序

列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、78、81、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。

[0286] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列$AX_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$(SEQ ID No.422),其中$X_{33}$选自R或G;$X_{34}$选自E、D或S;$X_{35}$选自G、L、P、S或A;$X_{36}$选自D、S或R;$X_{37}$选自Y、T、N或G;$X_{38}$选自G、S、F或L;$X_{39}$选自A、G、S或I;$X_{40}$选自Y、N或L;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;$X_{42}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则是Y;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则是F;$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自E或N;$X_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自S或L,其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自73、79、85、95和103。

[0287] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$,其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自P、S或D;$X_4$选自F、L或A;$X_5$选自D、G、S、N或T;$X_6$选自V、A、T、R、S、I或N;$X_7$选自Y、I、N、R、A、G或D;$X_8$选自A、Y、D、G、W、C或T;$X_9$选自M、V、I、W、D或Y;$X_{10}$选自S、T、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58,并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0288] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$GFPFX_5X_6YAMS$(SEQ ID No.423),其中X_5选自D或G并且X_6选自V、A或T;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10;并且其中VL区包含由SEQ ID NO:62组成的CDR1序列、由SEQ ID NO:63组成的CDR2序列和由SEQ ID NO:64组成的CDR3序列。

[0289] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$,其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自S或D;$X_4$选自L、F或A;$X_5$选自S、N或T;$X_6$选自R、S、N、I或T;$X_7$选自Y、I、N、R、A、D或G;$X_8$选自Y、D、G、A、W、T或C;$X_9$选自V、M、I、W、Y或D;$X_{10}$选自T、S、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0290] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$GFSLX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:426),其中$X_5$选自S或N;$X_6$选自R、S或N;$X_7$选自Y、I或N;$X_8$选自Y、D、G或A;$X_9$选自V、M或I;$X_{10}$选自T、S或M;并且$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、

16、28、34、37、40、43和52;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、78、81、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。

[0291] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列GFS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$(SEQ ID NO:419),其中$X_4$选自F或A;$X_5$选自S、T或N;$X_6$选自S、T或N;$X_7$选自Y、R、A或G;$X_8$选自W、Y或C;$X_9$选自I、W、Y或D;$X_{10}$选自C、I、Y或M;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自73、79、85、95和103。

[0292] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53、56和59;CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$,其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自S、I、L、T或M;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P、V或Y;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自F、Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自D、T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自V、A、W、N或S;$X_{28}$选自K、R、Q、A或W;$X_{29}$选自G、K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;以及其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0293] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列AISGSGGSTX_{22}YADSVKG(SEQ ID No.418),其中X_{22}选自F或Y;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10;并且其中VL区包含由SEQ ID NO:62组成的CDR1序列、由SEQ ID NO:63组成的CDR2序列和由SEQ ID NO:64组成的CDR3序列。

[0294] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$,其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自I、L、M或T;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P或V;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自A、W、N或S;$X_{28}$选自K、R、Q、A或W;$X_{29}$选自G、K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0295] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自

SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列$X_{13}X_{14}IX_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$,其中$X_{13}$选自A或G;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{16}$选自G、Y、S、T或L;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;$X_{18}$选自G、S或T;$X_{19}$选自G、A、D或S;$X_{20}$选自T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I或D;$X_{22}$选自Y、N或T;$X_{23}$选自Y或D;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R或A;$X_{26}$选自W或T;$X_{27}$选自A或W;$X_{28}$选自K、R、Q或A;$X_{29}$选自G或K;并且$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、78、81、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。

[0296] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列$X_{13}CX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}YX_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$,其中$X_{13}$选自A或S;$X_{15}$选自I、L或T;$X_{16}$选自Y或V;$X_{17}$选自S、T或A;$X_{18}$选自G、P或V;$X_{19}$选自D、S或T;$X_{20}$选自S、T或G;$X_{21}$选自D、N、S或A;$X_{22}$选自T、I或S;$X_{23}$选自Y、K或I;$X_{25}$选自A或Y;$X_{26}$选自S、T、A或N;$X_{27}$选自W、N或S;$X_{28}$选自A或W;$X_{29}$选自K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自73、79、85、95和103。

[0297] 在一些情况下,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0298] 在一些情况下,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10;并且其中VL区包含由SEQ ID NO:62组成的CDR1序列、由SEQ ID NO:63组成的CDR2序列和由SEQ ID NO:64组成的CDR3序列。

[0299] 在一些情况下,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0300] 在一些情况下,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、78、81、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。

[0301] 在一些情况下,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自73、79、85、95和103。

[0302] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含VH区和VL区,其中VH区的序列包含与SEQ ID NO:104-128具有约80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性,并且VL区的序列包含与SEQ ID NO:130-154具有约80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性。

[0303] 在一些实施方案中,VH区包含选自表3的序列并且VL区包含选自表4的序列。

[0304] 表3.示例性抗CD38抗体的重链可变结构域。下划线区域表示各自的CDR1、CDR2或CDR3序列。

[0305]

名称	VH 序列	SEQ ID NO:
4618_1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDVYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSS	104
4618_5	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDAYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSS	105
4618_12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFGVYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKRGTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTVSS	106
4618_1_12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDVYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKRGTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTVSS	107
4618_5_12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDAYAMSWVRQAPGK	108

[0306]

	GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKRGTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTVSS	
4618_5F_12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDAYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKRGTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTVSS	109
32218_1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFGVYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSS	110
32218_2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDTYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSS	111
32018_7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFGTYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKRGTYGYSFPTGFDYWGQGTLVTVSS	112
17E9	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSRYYVTWVRQAPGKGL EWIGIIYISGTTYYATWAKGRFTISKSATTVDLRIASPTTEDTATY FCAAAWPVGTYVLPLWGPGTLVTVSS	113
17F7	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYYMSWVRQAPGKGL EWIGFISKTAITYYASWARGRFTISKTSTAVDLKITSPTTEDTATY FCARVDAYSAGDLWGPGTLVTVSS	114
18E4	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFNNYWICWIRQAPGKGL EWVACIYSPSGDIKYYANWAKGRFTVSKTSSTTVTLQMTSLTGA DTATYFCARELSGSSYEGYFESWGPGTLVTVSS	115
1E2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLNSYAMGWVRQAPGKGL KYIGIMTSGGNIYYANWAKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATY FCARE REFYGGGTSGSRLDLWGQGTLVTVSS	116
20B5	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSRYWICWVRQAPGKG LEWIACIVAGTTNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAA DTATYFCAGDPRTGSNVGYFNLWGPGTLVTVSS	117
21G2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYGVSWVRQAPGKGL EWIGYILTSGGTYYANWAQGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTAT YFCGRPKDSDSSAFVSLWGPGTLVTVSS	118
21H9	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSATTYYYYMCWVRQAPG KGLEWIACTYTGDGATYYATWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLT AADTATYFCARSADNSIYYGYFNLWGPGTLVTVSS	119
22H6	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNNAISWVRQAPGKGLQ WIGSIYGSGNTYYATWAKGRFTVSKTSTTVDLKINSPTTEDTATY FCAREGAGSSWGFNLWGPGTLVTVSS	120
23A2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNNAISWVRQAPGKGL	121

[0307]

	QWIGSIYGTGNTYYATWAKGRFSVSKTSTTVDLKINSPTTEDTATYFCATEGAGSIWGFNLWGPGTLVTVSS	
23B3	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYDMTWVRQAPGRGLEWIGVISSGDNTNYARWAKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARILYNKGRYYFTFWGPGTLVTVSS	122
23D1	QELVESGGGLFQPGGSLALTCKASGFSLSNIYVMCWVRQAPGKGLEWIACIGTGSGDTDYATWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDPGAGTWNLWGPGTLVTVSS	123
25C3	QEQLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSAYDMCWVRQAPGKGLEWVACLYTVSSDSIYYASWAKGRFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDGDYFALWGPGTLVTVSS	124
25E4	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSIYTMAWVRQAPGKGLEYIGIISGYGTTYYATWAKGRFIVSKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRTTVQSTDLWGPGTLVTVSS	125
25F12	RSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTTSGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLEWIGYITYGGNIYYATWAKGRFTTSKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARTLYTGGRYYFSLWGPGTLVTVSS	126
26D4	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSNDAICWVRQAPGKGLEWIACIYAGSGNTYYASWAKGRFSISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCASADTIDYFNLWGPGTLVTVSS	127
27F6	QSLEESGGGLVKPGASLTLTCKASGFSFSSGCDMCWVRQAPGKGLEWISCIYTGSGSTYYANWAKGRFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAGDSDYLGLWGPGTLVTVSS	128
G1F4_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGTYGYSFPTGFDYWGQGTLVTVSS	129

[0308] 表4.示例性抗CD38抗体的轻链可变结构域。下划线区域表示各自的CDR1、CDR2或CDR3序列。

[0309]

名称	VL 序列	SEQ ID NO:
4618_1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK	130
4618_5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK	131
4618_12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL	132

[0310]

	IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIK	
4618_1_12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIK	133
4618_5_12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIK	134
4618_5F_12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIK	135
32218_1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIK	136
32218_2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIK	137
32018_7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIK	138
17E9	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVTIKCQSSQSVVNANNLSWYQQKPGQPP KLLIYLASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISSVQSDDAATYYCLGVY DDDGDNAFGGGTEVVVK	139
17F7	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQSVYSDNRLSWFQQKSGQPPK LLIYSTSSLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQSDDAASYYCQGEFIC TSADCFVFGGGTEVVVK	140
18E4	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQCSQSVYGHNWLAWYQHKPGQPP KLLMYRASNLASGVPSRFKGSGSGSQFTLTIGEVQSDDAATYYCQGY YNGGSYAFGGGTEVVVR	141
1E2	AYDMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYNFLNWYQQKPGQPPKL LIYYASTLAFGVPSRFKGSGSGTEYTLTISGVESADAATYYCQQGWN SGILDNSFGGGTEVVVK	142
20B5	AQVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNNYLAWFQQKPGQPP KLLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISEVQSDDAATYYCQAYY SGGIYAFGGGTEVVVK	143
21G2	ADVVMTQTPASVSEPVGGTVTINCQASESIYSNLAWYQQKPGQPPKL LIYKASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLESADAATYYCQANHMI VIYGNGFGGGTEVVVK	144
21H9	AFELTQTPFSVSEPVGGTVTINCQASENIYSSLAWYQQKPGQPPKLLI	145

[0311]

	YRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSDDAATYYCQTYYGSTS TGFTFGGGTEVVVK	
22H6	AQVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSESVYKNNYLSWYQQKPGQPL KCLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLESDDAATYYCAGGY SGNINGFGGGTEVVVK	146
23A2	AQVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSESVYKNNYLSWYQQKPGQPPK GLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLESDDAATYYCAGGYT GNINGFGGGTEVVVK	147
23B3	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSQSIANSDELAWYQQKPGQPPK LLIYDASTLAPGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQSDDAATYYCQGTVY DSGWYAAFGGGTEVVVK	148
23D1	ADIVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQTIGSRLAWYQQKPGQPPKL LIYSASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLDSADAATYYCQSYYYT STSYPNAFGGGTEVVVK	149
25C3	ADIVMTHTPASVEAAVGGTVTIKCQASQNIGGYLSWYQQKPGQRPK LLIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLESADAATYYCQTYYY SGSSRYWAFGGGTEVVVK	150
25E4	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQKPGQRPK LLIYKASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLASADAATYYCQSYYG ATSSSFGYGFGGGTEVVVK	151
25F12	AQVLTQTPSSVSAVVGGTVTINCQSSQSIANSNEVAWYQQKLGQPPK LLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLIISGVQSDDAATYYCQGTVY DNVWYAAFGGGTEVVVK	152
26D4	AQVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNNYLAWYQQKPGQPP KLLIYRASNLASGVPSRFSASGSGTQFTLTISEVQSDDAATYYCQAYY RDPTTAFGGGTEVVVK	153
27F6	ADIVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIGNYLAWYQQKPGQPPK VLIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTHFTLTISDLESADAATYYCQSYYY TTDDNYRSWAFGGGTEVVVK	154
G1F4_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIK	155

[0312] 在一些实施方案中,上述抗CD38抗体是全长抗体。在其他实施方案中,抗CD38抗体是结合片段。在一些情况下,抗CD38抗体包含抗体或其结合片段、嵌合抗体或其结合片段、单克隆抗体或其结合片段、或双特异性抗体或其结合片段。在一些情况下,抗CD38抗体包含单价Fab、二价Fab'2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微型抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)、或骆驼抗体或其结合片段。

[0313] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含双特异性抗体或其结合片段。在一些情况下,双特异性抗体或其结合片段是双特异性抗体缀合物、杂合双特异性IgG、仅可变结构域双特异性抗体、CH1/CL融合蛋白、Fab融合蛋白、非免疫球蛋白融合蛋白、Fc修饰的IgG、附加的和Fc修饰的IgG、修饰的Fc和CH3融合蛋白、附加的IgG-HC融合物、Fc融合物、CH3融合物、IgE/IgM CH2融合物或F(ab')2融合物。

[0314] 在一些实施方案中,双特异性抗体或结合片段包括杵臼结构(KIH)、不对称重新工程化技术-免疫球蛋白(ART-Ig)、Triomab四价体瘤(Triomab quadroma)、双特异性单克隆抗体(BiMAb、BsmAb、BsAb、bsMab、BS-Mab或Bi-MAb)、Fc Δ Adp、XmAb、Azymetric、基于T细胞受体的抗体的双特异性衔接(BEAT)、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、Biclonics、Fab-scFv-Fc、二合一(Two-in-one)/双功能Fab(DAF)、FinomAb、scFv-Fc-(Fab)-融合、对接和锁定(Dock-aNd-Lock,DNL)、Adaptir(先前为SCORPION)、串联双抗体(TandAb)、双亲和重新靶向(Dual-affinity-ReTargeting,DART)或纳米抗体。

[0315] 在一些实施方案中,仅可变结构域双特异性抗体包括串联scFv(taFv)、三抗体、双抗体(Db)、dsDb、Db(KIH)、scDb、dsFv-dsFv'、tandAbs、三重头(triple heads)、串联dAb/VHH、三重dAb/VHH或四价dAb/VHH。

[0316] 在一些实施方案中,CH1/CL融合蛋白包括scFv2-CH1/CL或VHH2-CH1/CL。

[0317] 在一些情况下,Fab融合蛋白包括Fab-scFv(双抗体)、Fab-scFv2(三抗体)、Fab-Fv、Fab-dsFv、Fab-VHH或正交Fab-Fab。

[0318] 在一些情况下,非免疫球蛋白融合蛋白包括scFv2-白蛋白、scDb-白蛋白、taFv-白蛋白、taFv-毒素、微型抗体、DNL-Fab2、DNL-Fab2-scFv、DNL-Fab2-IgG-细胞因子2或ImmTAC(TCR-scFv)。

[0319] 在一些情况下,Fc修饰的IgG包括IgG(KIH)、IgG(KIH)共同LC、ZW1 IgG共同LC、Biclonics共同LC、CrossMAb、scFab-IgG(KIH)、Fab-scFab-IgG(KIH)、正交Fab IgG(KIH)、DuetMab、CH3电荷对+CH1/CL电荷对、铰链/CH3电荷对、DuoBody、四合一-CrossMab(four-in-one-CrossMab)(KIH)、LUZ-Y共同LC、LUZ-Y scFab-IgG或FcFc。

[0320] 在一些情况下,附加的和Fc修饰的IgG包括IgG(KIH)-Fv、IgG(HA-TF-FV)、IgG(KIH)-scFab、scFab-Fc(KIH)-scFv2、scFab-Fc(KIH)-scFv、半DVD-Ig、双重可变结构域-免疫球蛋白(DVD-Ig)或CrossMab-Fab。

[0321] 在一些情况下,修饰的Fc和CH3融合蛋白包括scFv-Fc(KIH)、scFv-Fc(CH3电荷对)、scFv-FC(EW-RVT)、scFv-Fc(HA-TF)、scFv-Fc(SEEDbody)、taFv-Fc(KIH)、scFv-Fc(KIH)-Fv、Fab-Fc(KIH)-scFv、Fab-scFv-Fc(KIH)、Fab-scFv-Fc(BEAT)、DART-Fc、scFv-CH3(KIH)或TriFabs。

[0322] 在一些情况下,附加的IgG-HC融合抗体包括IgG-HC-scFv、IgG-dAb、IgG-taFv、IgG-CrossFab、IgG-正交Fab、IgG-(CαCβ)Fab、scFv-HC-IgG、串联Fab-IgG、Fab-IgG(CαCβ Fab)、Fab-IgG(CR3)或Fab-铰链-IgG(CR3)。

[0323] 在一些情况下,附加的IgG-LC融合抗体包括IgG-scFv(LC)、scFv(LC)-IgG或dAb-IgG。

[0324] 在一些情况下,附加的IgG-HC&LC融合抗体包括DVD-Ig、TVD-Ig、CODV-Ig、scFv4-IgG或Zybody。

[0325] 在一些情况下,Fc融合抗体包括双-双抗体(Di-diabody)、scDb-Fc、taFv-Fc、scFv-Fc-scFv、HCAb-VHH、Fab-scFv-Fc、scFv4-Ig或scFv2-Fcab。

[0326] 在一些情况下,CH3融合抗体包括双-双抗体或scDb-CH3。

[0327] 在一些情况下,IgE/IgM CH2融合抗体包括scFv-EHD2-scFv或scFv-MHD2-scFv。

[0328] 在一些情况下,F(ab')2融合抗体包括$F(ab')_2$-$scFv_2$。

[0329] 在一些情况下,CH1/CL融合蛋白包括scFv2-CH1-铰链/CL。

[0330] 在一些情况下,修饰的IgG包括DAF(二合一-IgG)、DutaMab或mAb^2。

[0331] 在一些情况下,非免疫球蛋白融合抗体包括DNL-Fab4-IgG。

[0332] 在一些情况下,抗CD38抗体包括如图1A或图1B所示的双特异性抗体或其结合片段。

[0333] 在一些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体包含IgG框架、IgA框架、IgE框架或IgM框架。在一些情况下,抗CD38抗体包含IgG框架(例如,IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)。在这种情况下,抗CD38抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4框架。

[0334] 在一些情况下,抗CD38抗体还包含在框架区中(例如在CH1结构域、CH2结构域、CH3结构域、铰链区或其组合中)的一个或多个突变。在一些情况下,一个或多个突变用于稳定抗体和/或增加半衰期。在一些情况下,一个或多个突变用于调节Fc受体相互作用,用于增加ADCC或补体依赖性细胞毒性(CDC)。在其他情况下,一个或多个突变用于降低或消除Fc效应子功能,例如FcγR结合、ADCC或CDC。在另外的示例中,一个或多个突变用于调节糖基化。

[0335] 在一些情况下,抗CD38抗体包含IgG1框架。在一些实施方案中,抗CD38抗体的恒定区在一个或多个氨基酸位置处经修饰以改变Fc受体相互作用。调节或改变Fc受体相互作用的示例性残基包括但不限于G236、S239、T250、M252、S254、T256、K326、A330、I332、E333A、M428、H433或N434(Kabat编号;Kabat等人1991年免疫学目标蛋白序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)的EU索引)。在一些情况下,突变包括G236A、S239D、T250Q、M252Y、S254T、T256E、K326W、A330L、I332E、E333A、E333S、M428L、H433K或N434F。

[0336] 在一些实施方案中,在IgG1恒定区中的一个或多个氨基酸位置处的用于改变Fc受体相互作用的修饰导致半衰期增加。在一些情况下,在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括T250、M252、S254、T256、M428、H433、N434或其组合;例如,包括T250Q/M428L或M252Y/S254T/T256E和H433K/N434F。

[0337] 在一些实施方案中,在IgG1恒定区中的一个或多个氨基酸位置处的用于改变Fc受体相互作用的修饰导致ADCC和/或CDC增加。在一些情况下,在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括S239、K326、A330、I332、E333或其组合。在一些情况下,用于增加ADCC和/或CDC的在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括例如E333A、S239D/A330L/I332E或K326W/E333S。在一些情况下,用于增加ADCC的在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括S239D/A330L/I332E。在一些情况下,用于增加CDC的在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括K326W/E333S。

[0338] 在一些实施方案中,在IgG1恒定区中的一个或多个氨基酸位置处的用于改变Fc受体相互作用的修饰导致巨噬细胞吞噬作用增加。

[0339] 在一些情况下,在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括G236、S239、I332或其组合。在一些情况下,用于增加巨噬细胞吞噬作用的在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括组合S239D/I332I/G236A。

[0340] 在一些实施方案中,IgG1恒定区在氨基酸N297(Kabat编号)处经修饰,例如修饰为N297C。

[0341] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含IgG2框架。在一些情况下,IgG2框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以改变Fc受体相互作用,例如,用于增加ADCC和/或CDC。在一些情

况下,IgG2框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以稳定抗体和/或增加半衰期。在一些情况下,IgG2框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以调节糖基化。在一些情况下,IgG2恒定区是无岩藻糖基化的。

[0342] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含IgG3框架。在一些情况下,IgG3框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以改变Fc受体相互作用,例如,用于增加ADCC和/或CDC。在一些情况下,IgG3框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以稳定抗体和/或增加半衰期。在一些情况下,IgG3框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以调节糖基化。在一些情况下,抗体的恒定区在氨基酸R435处经修饰以延长半衰期,例如,R435H(Kabat编号)。在一些情况下,恒定区是无岩藻糖基化的。

[0343] 在一些实施方案中,抗CD38抗体包含IgG4框架。在一些情况下,IgG4框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以改变Fc受体相互作用,例如,用于增加ADCC和/或CDC。例如,在一些实施方案中,用于增加ADCC的突变包括S239D、I332E和A330L(氨基酸编号根据Kabat等人的EU索引),例如在美国专利号8,093,359中所述。在一些情况下,IgG4框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以稳定抗体和/或增加半衰期。在一些情况下,IgG4框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以调节糖基化。在一些情况下,恒定区在铰链区处经修饰以防止或减少链交换。在一些情况下,经修饰的氨基酸是S228(例如,S228P)。

[0344] 在一些实施方案中,人IgG恒定区经修饰以为了ADCC和/或CDC,例如,具有氨基酸修饰,其描述于Natsume等人,2008Cancer Res,68(10):3863-72;Idusogie等人,2001J Immunol,166(4):2571-5;Moore等人,2010mAbs,2(2):181-189;Lazar等人,2006PNAS,103(11):4005-4010,Shields等人,2001JBC,276(9):6591-6604;Stavenhagen等人,2007Cancer Res,67(18):8882-8890;Stavenhagen等人,2008Advan.Enzyme Regul.,48:152-164;Alegre等人,1992 J Immunol,148:3461-3468中;综述于Kaneko和Niwa,2011Biodrugs,25(1):1-11中。

[0345] 在一些实施方案中,人IgG恒定区经修饰以诱导异二聚化。例如,CH3结构域内在Thr366处具有氨基酸修饰,当其被更大体积的氨基酸(例如,Trp(T366W))替换时,能够优选地与第二CH3结构域配对,该第二CH3结构域在Thr366、Leu368和Tyr407位置处分别具有产生较小体积的氨基酸修饰,例如Ser、Ala和Val(T366S/L368A/Y407V)。在一些情况下,通过引入二硫键进一步稳定通过CH3修饰进行的异二聚化,例如通过将相反CH3结构域上的Ser354更换为Cys(S354C)并将Y349更换为Cys(Y349C)(综述于Carter,2001 Journal of Immunological Methods,248:7-15中)。

[0346] 在一些情况下,本文所述的抗CD38抗体具有减少的糖基化或缺乏糖基化但在氨基酸Asn297(Kabat编号)处未经修饰。在这些情况下,糖基化,例如,通过在缺乏翻译后糖基化能力的宿主细胞(例如,细菌或酵母来源的系统或修饰的哺乳动物细胞表达系统)中产生抗体而消除。在某些方面,这样的系统是无细胞表达系统。

[0347] 在一些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体是全长抗体,包含重链(HC)和轻链(LC)。在一些情况下,重链(HC)包含选自表5的序列。在一些情况下,轻链(LC)包含选自表6的序列。

[0348] 表5.示例性抗CD38抗体的重链

[0349]

名称	HC 序列	SEQ ID NO:
G1F4_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKRGTYGYSFPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	156
4618_1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDVYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP	157

[0350]

	SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
4618_5	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDAYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	158
4618_12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFGVYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKRGTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	159
4618_1_12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDVYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKRGTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	160
4618_5_12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDAYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKRGTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS	161

[0351]

	NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
4618_5F_12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDAYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKRGTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	162
32218_1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFGVYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	163
32218_2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDTYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	164
32018_7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFGTYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKRGTYGYSFPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV	165

[0352]

	DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
17E9	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSRYYVTWVRQAPGKGLEWIG IIYISGTTYYATWAKGRFTISKSATTVDLRIASPTTEDTATYFCAAAWP VGTYVLPLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	166
17F7	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSYYMSWVRQAPGKGLEWIG FISKTAITYYASWARGRFTISKTSTAVDLKITSPTTEDTATYFCARVDA YSAGDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	167
18E4	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFNNYWICWIRQAPGKGLEWV ACIYSPSGDIKYYANWAKGRFTVSKTSSTTVTLQMTSLTGADTATYFC ARELSGSSYEGYFESWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	168
1E2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLNSYAMGWVRQAPGKGLKYI GIMTSGGNIYYANWAKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATYFCARER EFYGGGTSGSRLDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG	169

[0353]

	GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
20B5	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSRYWICWVRQAPGKGLEWI ACIVAGTTNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCA GDPRTGSNVGYFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	170
21G2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYGVSWVRQAPGKGLEWIG YILTSGGTYYANWAQGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCGRPKD SDSSAFVSLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	171
21H9	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSATTYYYYMCWVRQAPGKGLE WIACTYTGDGATYYATWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATY FCARSADNSIYYGYFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	172
22H6	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNNAISWVRQAPGKGLQWIG SIYGSGNTYYATWAKGRFTVSKTSTTVDLKINSPTTEDTATYFCAREG AGSSWGFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL	173

[0354]

	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	
23A2	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNNAISWVRQAPGKGLQWIG SIYGTGNTYYATWAKGRFSVSKTSTTVDLKINSPTTEDTATYFCATEG AGSIWGFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	174
23B3	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYDMTWVRQAPGRGLEWI GVISSGDNTNYARWAKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARI LYNKGRYYFTFWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	175
23D1	QELVESGGGLFQPGGSLALTCKASGFSLSNIYVMCWVRQAPGKGLEW IACIGTGSGDTDYATWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFC ARDPGAGTWNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	176
25C3	QEQLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSAYDMCWVRQAPGKGLE WVACLYTVSSDSIYYASWAKGRFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATY FCARDGDYFALWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG	177

[0355]

	CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	
25E4	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSIYTMAWVRQAPGKGLEYIGI ISGYGTTYYATWAKGRFIVSKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRTTVQ STDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	178
25F12	RSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTTSGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLEWIG YITYGGNIYYATWAKGRFTTSKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARTLY TGGRYYFSLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	179
26D4	QEQLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSNDAICWVRQAPGKGLEWI ACIYAGSGNTYYASWAKGRFSISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCA SADTIDYFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	180
27F6	QSLEESGGGLVKPGASLTLTCKASGFSFSSGCDMCWVRQAPGKGLEW ISCIYTGSGSTYYANWAKGRFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCA	181

[0356]

	GDSDYLGLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	

[0357] 表6.示例性抗CD38抗体的轻链

[0358]

名称	LC 序列	SEQ ID NO:
G1F4_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	182
4618_1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	183
4618_5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	184
4618_12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	185
4618_1_12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	186
4618_5_12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI	187

[0359]

	YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
4618_5F_12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	188
32218_1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	189
32218_2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	190
32018_7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	191
17E9	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVTIKCQSSQSVVNANNLSWYQQKPGQPPK LLIYLASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISSVQSDDAATYYCLGVYDD DGDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	192
17F7	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQSVYSDNRLSWFQQKSGQPPK LLIYSTSSLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQSDDAASYYCQGEFICT SADCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	193
18E4	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQCSQSVYGHNWLAWYQHKPGQPP KLLMYRASNLASGVPSRFKGSGSGSQFTLTIGEVQSDDAATYYCQGY YNGGSYAFGGGTEVVVRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	194

[0360]

1E2	AYDMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYNFLNWYQQKPGQPPKLL IYYASTLAFGVPSRFKGSGSGTEYTLTISGVESADAATYYCQQGWNSG ILDNSFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	195
20B5	AQVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNNYLAWFQQKPGQPPK LLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISEVQSDDAATYYCQAYYSG GIYAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	196
21G2	ADVVMTQTPASVSEPVGGTVTINCQASESIYSNLAWYQQKPGQPPKL LIYKASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLESADAATYYCQANHMIV IYGNGFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	197
21H9	AFELTQTPFSVSEPVGGTVTINCQASENIYSSLAWYQQKPGQPPKLLIY RASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSDDAATYYCQTYYGSTSTG FTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	198
22H6	AQVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSESVYKNNYLSWYQQKPGQPLK CLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLESDDAATYYCAGGYSG NINGFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	199
23A2	AQVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSESVYKNNYLSWYQQKPGQPPK GLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLESDDAATYYCAGGYTG NINGFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	200
23B3	AQVLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSQSIANSDELAWYQQKPGQPPKL LIYDASTLAPGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQSDDAATYYCQGTVYDS GWYAAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	201
23D1	ADIVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQTIGSRLAWYQQKPGQPPKLL IYSASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLDSADAATYYCQSYYYTST SYPNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE	202

[0361]

	KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
25C3	ADIVMTHTPASVEAAVGGTVTIKCQASQNIGGYLSWYQQKPGQRPKL LIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLESADAATYYCQTYYYSG SSRYWAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	203
25E4	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQKPGQRPKL LIYKASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLASADAATYYCQSYYGAT SSSFGYGFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	204
25F12	AQVLTQTPSSVSAVVGGTVTINCQSSQSIANSNEVAWYQQKLGQPPKL LIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLIISGVQSDDAATYYCQGTVYDN VWYAAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	205
26D4	AQVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNNYLAWYQQKPGQPP KLLIYRASNLASGVPSRFSASGSGTQFTLTISEVQSDDAATYYCQAYY RDPTTAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	206
27F6	ADIVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIGNYLAWYQQKPGQPPKV LIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTHFTLTISDLESADAATYYCQSYYYTT DDNYRSWAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	207

[0362] 在一些实施方案中,与作为参比抗体的达雷妥尤单抗相比,本文所述的抗CD38抗体具有增强的ADCC和/或CDC。在一些情况下,与达雷妥尤单抗相比,增强的ADCC和/或CDC是增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%或更多。在一些情况下,与达雷妥尤单抗相比,增强的ADCC和/或CDC是增加约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%或更多。

[0363] 在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗相比,增强的ADCC和/或CDC是增加至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍或更多。在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗相比,增强的ADCC和/或CDC是增加约1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍或更多。

[0364] 在一些实施方案中,通过体外细胞毒性测定来确定ADCC活性,例如,使用PBMC效应细胞并靶向癌细胞,例如来自淋巴瘤的B淋巴母细胞,例如,Daudi细胞,本文所述的抗CD38抗体具有约1×10^{-6}nM至约2nM(例如约4×10^{-6}nM、约0.000014nM、0.00007nM、0.00006nM、约0.00010nM、约0.0002nM、约0.0003nM、0.1nM、约0.2nM、约0.3nM、约0.4nM、约0.5nM、约0.6nM、约0.7nM、约0.8nM、约0.9nM、约1.0nM)或约0.00001至约0.00003nM的EC_{50}。

[0365] 在一些实施方案中,与参比抗体达雷妥尤单抗相比,本文所述的抗CD38抗体具有

改善的细胞杀伤效应。在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗相比,改善的细胞杀伤效应是增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%或更多。在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗相比,改善的细胞杀伤效应是增加约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%或更多。

[0366] 在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗相比,改善的细胞杀伤效应是增加至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍或更多。在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗相比,改善的细胞杀伤效应是增加约1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍或更多。

[0367] 在一些实施方案中,与参比抗体达雷妥尤单抗相比,本文所述的抗CD38抗体具有改善的血清半衰期。在一些情况下,改善的血清半衰期为至少30分钟、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、18小时、24小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天、30天、或比参比抗体达雷妥尤单抗更长。

[0368] 在一些情况下,本文所述的抗CD38抗体的血清半衰期为至少30分钟、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、18小时、24小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天、30天或更长时间。在一些情况下,本文所述的抗CD38抗体的血清半衰期为约30分钟、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、18小时、24小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天、30天或更长时间。

[0369] 抗ICAM1抗体

[0370] 在某些实施方案中,本文公开了抗ICAM1抗体。在一些情况下,抗ICAM1抗体包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中VH区包含CDR1序列$X^1X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}$;其中$X^1$选自G或E;$X^2$选自F或Y;$X^3$选自S或T;$X^4$选自L、F或S;$X^5$选自S或N;$X^6$选自S、N、T或D;$X^7$选自Y、H或G;$X^8$选自G、A、Y、W或F;$X^9$选自M、W、Y或I;$X^{10}$选自S、G、N、M或I;并且$X^{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列$X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}X^{21}X^{22}X^{23}X^{24}X^{25}X^{26}X^{27}X^{28}X^{29}X^{30}$;其中$X^{12}$选自G、T、A、I或Y;$X^{13}$选自W、I、Y或C;$X^{14}$选自I、S或Y;$X^{15}$选自S、G、T、D或P;$X^{16}$选自F、S、D、T或A;$X^{17}$选自S、R、G或D;$X^{18}$选自G、D或S;$X^{19}$选自S、R、T、N、Y、A、D或P;$X^{20}$选自T、A、G或Y;$X^{21}$选自Y、H、A、S或T;$X^{22}$选自Y或N;$X^{23}$选自A、P、Y或S;$X^{24}$选自S、T、N、D、Y、A或P;$X^{25}$选自W、S、A或D;$X^{26}$选自A、V、T、W、F或S;$X^{27}$选自K、W、A、Q或V;$X^{28}$选自G、A或K;$X^{29}$存在或不存在,如果存在,则选自K或G;并且$X^{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列$X^{31}X^{32}X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$;其中$X^{31}$选自A或V;$X^{32}$选自R或I;$X^{33}$选自G、D、P、A或V;$X^{34}$选自G、P、W、D、N或R;$X^{35}$选自D、Y、S、L、G、F或W;$X^{36}$选自Y、D、V、L、S、G或P;$X^{37}$选自G、S、D、V或E;$X^{38}$选自G、Y、F、S或D;$X^{39}$选自S、D、G、T、N、A或V;$X^{40}$选自T、A、D、S、Y、L或F;$X^{41}$存在或不存在,如果存在,则选自Y、A、G、I或D;X^{42}存在或不存在,如果存在,则选自I、Y、R、P、V或G;X^{43}存在或不存在,如果存在,则选自L、R、Y、G或A;X^{44}存在或不存在,如果存在,则选自N、L、Y、S或W;X^{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F或C;X^{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、A或F;X^{47}存在或不存在,如果存在,则选自M、P、Y或N;X^{48}存在或不存在,如果存在,则选自D或L;并且X^{49}存在或不存在,如果存在,则是L。

[0371] 在一些情况下,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列$GFSLX^5X^6X^7X^8MX^{10}$(SEQ ID NO:

425),其中X^5选自S或N;X^6选自S、N、T或D;X^7选自Y或H;X^8选自G、A或Y;并且X^{10}选自S、G或N。

[0372] 在一些情况下,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR2序列GX[13]IX[15]X[16]X[17]X[18]X[19]X[20]YYAX[24]WAKG(SEQ ID NO:420),其中X^{13}选自W、I或Y;X^{15}选自S或G;X^{16}选自F、S、D或T;X^{17}选自S或R;X^{18}选自G或D;X^{19}选自S、R、T或N;X^{20}选自T或A;并且X^{24}选自S、T或N。

[0373] 在一些情况下,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR3序列$X^{31}RX^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$(SEQ ID NO:424),其中$X^{31}$选自A或V;$X^{33}$选自G或D;$X^{34}$选自G、P、W或D;$X^{35}$选自D、Y、S或L;$X^{36}$选自Y、D、V或L;$X^{37}$选自G、S或D;$X^{38}$选自G、Y、F或S;$X^{39}$选自S、D、G或T;$X^{40}$选自T、A、D、S或Y;$X^{41}$选自Y、A、G或I;$X^{42}$选自I、Y或R;$X^{43}$选自L、R、Y或G;$X^{44}$选自N、L、Y或S;$X^{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L、Y或F;$X^{46}$存在或不存在,如果存在,则是D;$X^{47}$存在或不存在,如果存在,则选自M或P;$X^{48}$存在或不存在,如果存在,则是D;并且$X^{49}$存在或不存在,如果存在,则是L。

[0374] 在一些情况下,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列GFSLX[5]X[6]X[7]X[8]MX[10](SEQ ID NO:425)、CDR2序列GX[13]IX[15]X[16]X[17]X[18]X[19]X[20]YYAX[24]WAKG(SEQ ID NO:420)和CDR3序列$X^{31}RX^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$(SEQ ID NO:424),其中$X^5$选自S或N;$X^6$选自S、N、T或D;$X^7$选自Y或H;$X^8$选自G、A或Y;$X^{10}$选自S、G或N;$X^{13}$选自W、I或Y;$X^{15}$选自S或G;$X^{16}$选自F、S、D或T;$X^{17}$选自S或R;$X^{18}$选自G或D;$X^{19}$选自S、R、T或N;$X^{20}$选自T或A;$X^{24}$选自S、T或N;$X^{31}$选自A或V;$X^{33}$选自G或D;$X^{34}$选自G、P、W或D;$X^{35}$选自D、Y、S或L;$X^{36}$选自Y、D、V或L;$X^{37}$选自G、S或D;$X^{38}$选自G、Y、F或S;$X^{39}$选自S、D、G或T;$X^{40}$选自T、A、D、S或Y;$X^{41}$选自Y、A、G或I;$X^{42}$选自I、Y或R;$X^{43}$选自L、R、Y或G;$X^{44}$选自N、L、Y或S;$X^{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L、Y或F;$X^{46}$存在或不存在,如果存在,则是D;$X^{47}$存在或不存在,如果存在,则选自M或P;$X^{48}$存在或不存在,如果存在,则是D;并且$X^{49}$存在或不存在,如果存在,则是L。

[0375] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含选自表7的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0376] 表7.示例性抗ICAM1抗体的重链互补决定区

[0377]

ICAM1 VH	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
6B10	GFSLSSYGMS	208	GWISFSGSTY YASWAKG	209	ARGGDYGGST YILNL	210
3D8	GFSFSSSYWMC	211	ACIDGGSAGY NYYATWAKG	212	ARGPGSSYNL	213
6G8	GFSLSSYAMG	214	GIIGSSGSTYY ATWAKG	215	VRDPYDSYDA AYRL	216
15D10	GFSLNNYYMS	217	GIISDSDNTYY ASWAKG	218	ARDWSLDSSS GYYYYDMDL	219

[0378]

2E3	GFSLSSYAMG	214	GIIGSSGSTYY ASWAKG	220	VRDPYDSFGD GYRL	221
8H1	GFSLSNYYMS	222	GIISDSGSTYY ASWAKG	223	ARDWSYDSSS GYYYYDMDL	224
11G7	GFSLSDYYMS	225	GIISDSGSTYY ASWAKG	223	ARDWSYDSSS GYYYYDMDL	224
14H1	GFSLSNYYMS	222	GIISDSGSTYY ASWAKG	223	ARDWSYDSTS GYYYYDMDL	226
4H5	GFSLSNYYMS	222	GIISDSGTTYY ASWAKG	227	ARDWSYDSSS GYYYYDMDL	224
11F2	GFSLSSHAMG	228	GIIGSSDRTYY ASWAKG	229	VRDPYDSYDD GYRL	230
16E4	GFSLSSHAMG	228	GIIGSSGSTYY ASWAKG	220	VRDPYDSFGD AYRL	231
8B12	GFSLSTHAMG	232	GIIGSSDRTYY ASWAKG	229	VRDPYDSFDD GYRL	233
5B12	GFSLSSYGMS	208	GWISFSGSAY YANWAKG	234	ARGGDYGGST YILNL	210
10B8	GFSLSSYGMS	208	GWISFSGSAY YANWAKG	234	ARGGDYGGST YILNL	210
14B3	GFSSSSGYYIC	235	ACIGAGSGAA YYASWAKG	236	ARGGFVVGGG YGGYCFNL	237
8E5	GFSLSNYAMN	238	GYISTRGSAY YASWAKG	239	ARGDLVGGGY IRGSFDP	240
c05G01	GFTFSNYGMS	241	TISTGGGYTH YPDSVKG	242	ARPDYYGSSY GPAWFAY	243
c06F06	GFTFSNYGMS	241	TISTGGGYTY YPDSVKG	244	ARPDYYGSSY GPAWLAY	245
c05G07	GFTFSNYGMS	241	TISTGGSYTY YPDSVKG	246	ARPDYYGSSY GPAWLAY	245
81618_3	EFTFSDYFMS	247	YISSGRSPYTN YADSVKG	248	ARVRGPGDVF DI	249
62218_13	GYSFSSHWIS	250	IIYPGDSDTSY SPSFQG	251	AIANWGEGAF DV	252
G12	GFTFSSYAMS	404	AISGSGGSTY YADSVKG	405	ANSAYTGGWY DY	406

[0379] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列$X^{31}X^{32}X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$,其中$X^{31}$选自A或V;$X^{32}$选自R或I;$X^{33}$选自G、D、P、A或V;$X^{34}$选自G、P、W、D、N或R;$X^{35}$选自D、Y、S、L、G、F或W;$X^{36}$选自Y、D、V、L、S、G或P;$X^{37}$选自G、S、D、V或E;$X^{38}$选自G、Y、F、S或D;$X^{39}$选自S、D、G、T、N、A或V;$X^{40}$选自T、A、D、S、Y、L或F;$X^{41}$存在

或不存在,如果存在,则选自Y、A、G、I或D;X^{42}存在或不存在,如果存在,则选自I、Y、R、P、V或G;X^{43}存在或不存在,如果存在,则选自L、R、Y、G或A;X^{44}存在或不存在,如果存在,则选自N、L、Y、S或W;X^{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F或C;X^{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、A或F;X^{47}存在或不存在,如果存在,则选自M、P、Y或N;X^{48}存在或不存在,如果存在,则选自D或L;并且X^{49}存在或不存在,如果存在,则是L。

[0380] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列$X^{31}RX^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$(SEQ ID NO:424),其中$X^{31}$选自A或V;$X^{33}$选自G或D;$X^{34}$选自G、P、W或D;$X^{35}$选自D、Y、S或L;$X^{36}$选自Y、D、V或L;$X^{37}$选自G、S或D;$X^{38}$选自G、Y、F或S;$X^{39}$选自S、D、G或T;$X^{40}$选自T、A、D、S或Y;$X^{41}$选自Y、A、G或I;$X^{42}$选自I、Y或R;$X^{43}$选自L、R、Y或G;$X^{44}$选自N、L、Y或S;$X^{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L、Y或F;$X^{46}$存在或不存在,如果存在,则是D;$X^{47}$存在或不存在,如果存在,则选自M或P;$X^{48}$存在或不存在,如果存在,则是D;并且$X^{49}$存在或不存在,如果存在,则是L。

[0381] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列$X^1X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}$,其中$X^1$选自G或E;$X^2$选自F或Y;$X^3$选自S或T;$X^4$选自L、F或S;$X^5$选自S或N;$X^6$选自S、N、T或D;$X^7$选自Y、H或G;$X^8$选自G、A、Y、W或F;$X^9$选自M、W、Y或I;$X^{10}$选自S、G、N、M或I;$X^{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252。

[0382] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列$GFSLX^5X^6X^7X^8MX^{10}$(SEQ ID NO:425),其中X^5选自S或N;X^6选自S、N、T或D;X^7选自Y或H;X^8选自G、A或Y;并且X^{10}选自S、G或N;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240。

[0383] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列$X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}X^{21}X^{22}X^{23}X^{24}X^{25}X^{26}X^{27}X^{28}X^{29}X^{30}$,$X^{12}$选自G、T、A、I或Y;$X^{13}$选自W、I、Y或C;$X^{14}$选自I、S或Y;$X^{15}$选自S、G、T、D或P;$X^{16}$选自F、S、D、T或A;$X^{17}$选自S、R、G或D;$X^{18}$选自G、D或S;$X^{19}$选自S、R、T、N、Y、A、D或P;$X^{20}$选自T、A、G或Y;$X^{21}$选自Y、H、A、S或T;$X^{22}$选自Y或N;$X^{23}$选自A、P、Y或S;$X^{24}$选自S、T、N、D、Y、A或P;$X^{25}$选自W、S、A或D;$X^{26}$选自A、V、T、W、F或S;$X^{27}$选自K、W、A、Q或V;$X^{28}$选自G、A或K;$X^{29}$存在或不存在,如果存在,则选自K或G;并且$X^{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252。

[0384] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列$GX^{13}IX^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}YYAX^{24}WAKG$(SEQ ID NO:420),其中$X^{13}$选自W、I或Y;$X^{15}$选自S或G;$X^{16}$选自F、S、D或T;$X^{17}$选自S或R;$X^{18}$选自G或D;$X^{19}$选自S、R、T或N;$X^{20}$选自T或A;并且$X^{24}$选自S、T或N;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240。

[0385] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、

211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252。

[0386] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238和412;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239和413;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240和414。

[0387] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:243、245、249和252。

[0388] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VL区包含选自表8的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0389] 表8.示例性抗ICAM1抗体的轻链互补决定区

[0390]

ICAM1 VL	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
6B10	QASESVYNNKWLS	253	LASTLAS	254	AGYKNRGTDGLA	255
3D8	QASQSISSYLS	256	RASTLAS	257	QSYVFGSSRSYDNA	258
6G8	QASQSIYSYLS	259	DASKLAS	260	QQAYSSSNVDNV	261
15D10	QASQNIHSWLA	262	KASTLAS	263	QQGYSRSDGEHV	264
2E3	QASENIYRYLL	265	DASKLAS	260	QQAYSSSNVDNA	266
8H1	QASQSINSWLA	267	KASTLAS	263	QQGYSRSDGEHV	264
11G7	QASQSINSWLS	268	KASTLAS	263	QQGYSRSDGEHV	264
14H1	QASQSINSWLS	268	KASTLAS	263	QQGYSRSDGEHV	264
4H5	QASQSINSWLV	269	KASTLAS	263	QQGYSRSDGEHV	264
11F2	QASQSIYRYLS	270	DASKLAS	260	QQAYSSGSIDNA	271
16E4	QASQSIYSYCS	272	DASKLAS	260	QQAYSSSNVDNA	266
8B12	QASQSIYSYLS	259	DASKVAS	273	QQAYSSSNVDNA	266
5B12	QASESIDSYLS	274	AASTLAS	275	QSYSGTITTSGGA	276
10B8	QASESINSYLS	277	AASTLAS	275	QSYSGTISTSGGA	278
14B3	QSSESVDVNNLA	279	SASTLAS	280	AGGYSGNIFA	281
8E5	QSSQSVVSDKLLS	282	GASTLAS	283	AGAYSTDSDIRA	284
4618_1	RASQDVNTAVA	62	SASFLYS	63	QQHYTTPPT	64
G12	QGDSLRTYYAS	407	GENSRPS	408	NSRDSSGNHLRV	409

[0391] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279、282和415;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280、283和416;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281、284和417。

[0392] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的VL区分别包含CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID

NO:62-64。

[0393] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列$X^{31}X^{32}X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$,其中$X^{31}$选自A或V;$X^{32}$选自R或I;$X^{33}$选自G、D、P、A或V;$X^{34}$选自G、P、W、D、N或R;$X^{35}$选自D、Y、S、L、G、F或W;$X^{36}$选自Y、D、V、L、S、G或P;$X^{37}$选自G、S、D、V或E;$X^{38}$选自G、Y、F、S或D;$X^{39}$选自S、D、G、T、N、A或V;$X^{40}$选自T、A、D、S、Y、L或F;$X^{41}$存在或不存在,如果存在,则选自Y、A、G、I或D;X^{42}存在或不存在,如果存在,则选自I、Y、R、P、V或G;X^{43}存在或不存在,如果存在,则选自L、R、Y、G或A;X^{44}存在或不存在,如果存在,则选自N、L、Y、S或W;X^{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F或C;X^{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、A或F;X^{47}存在或不存在,如果存在,则选自M、P、Y或N;X^{48}存在或不存在,如果存在,则选自D或L;并且X^{49}存在或不存在,如果存在,则是L;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279、282和62;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280、283和63;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281、284和64。

[0394] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列$X^{31}RX^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$(SEQ ID NO:424),其中$X^{31}$选自A或V;$X^{33}$选自G或D;$X^{34}$选自G、P、W或D;$X^{35}$选自D、Y、S或L;$X^{36}$选自Y、D、V或L;$X^{37}$选自G、S或D;$X^{38}$选自G、Y、F或S;$X^{39}$选自S、D、G或T;$X^{40}$选自T、A、D、S或Y;$X^{41}$选自Y、A、G或I;$X^{42}$选自I、Y或R;$X^{43}$选自L、R、Y或G;$X^{44}$选自N、L、Y或S;$X^{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L、Y或F;$X^{46}$存在或不存在,如果存在,则是D;$X^{47}$存在或不存在,如果存在,则选自M或P;$X^{48}$存在或不存在,如果存在,则是D;并且$X^{49}$存在或不存在,如果存在,则是L;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。

[0395] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$X^1X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}$,其中$X^1$选自G或E;$X^2$选自F或Y;$X^3$选自S或T;$X^4$选自L、F或S;$X^5$选自S或N;$X^6$选自S、N、T或D;$X^7$选自Y、H或G;$X^8$选自G、A、Y、W或F;$X^9$选自M、W、Y或I;$X^{10}$选自S、G、N、M或I;$X^{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279、282和62;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280、283和63;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281、284和64。

[0396] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$GFSLX^5X^6X^7X^8MX^{10}$(SEQ ID NO:425),其中X^5选自S或N;X^6选自S、N、T或D;X^7选自Y或H;X^8选自G、A或Y;并且X^{10}选自S、G或N;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、

234、236和239;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。

[0397] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列$X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}X^{21}X^{22}X^{23}X^{24}X^{25}X^{26}X^{27}X^{28}X^{29}X^{30}$,其中$X^{12}$选自G、T、A、I或Y;$X^{13}$选自W、I、Y或C;$X^{14}$选自I、S或Y;$X^{15}$选自S、G、T、D或P;$X^{16}$选自F、S、D、T或A;$X^{17}$选自S、R、G或D;$X^{18}$选自G、D或S;$X^{19}$选自S、R、T、N、Y、A、D或P;$X^{20}$选自T、A、G或Y;$X^{21}$选自Y、H、A、S或T;$X^{22}$选自Y或N;$X^{23}$选自A、P、Y或S;$X^{24}$选自S、T、N、D、Y、A或P;$X^{25}$选自W、S、A或D;$X^{26}$选自A、V、T、W、F或S;$X^{27}$选自K、W、A、Q或V;$X^{28}$选自G、A或K;$X^{29}$存在或不存在,如果存在,则选自K或G;并且$X^{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279、282和62;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280、283和63;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281、284和64。

[0398] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列$GX^{13}IX^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}YYAX^{24}WAKG$(SEQ ID No.420),其中$X^{13}$选自W、I或Y;$X^{15}$选自S或G;$X^{16}$选自F、S、D或T;$X^{17}$选自S或R;$X^{18}$选自G或D;$X^{19}$选自S、R、T或N;$X^{20}$选自T或A;并且$X^{24}$选自S、T或N;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。

[0399] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248或251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279、282和62;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280、283和63;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281、284和64。

[0400] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID

NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。

[0401] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:243、245、249和252;并且其中VL区分别包含CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:62-64。

[0402] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含VH区和VL区,其中VH区的序列包含与SEQ ID NO:289-309具有约80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性,并且VL区的序列包含与SEQ ID NO:311-326和155具有约80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性。

[0403] 在一些实施方案中,VH区包含选自表9的序列并且VL区包含选自表10的序列。

[0404] 表9.示例性抗ICAM1抗体的重链可变结构域。下划线区域表示各自的CDR1、CDR2或CDR3序列。

[0405]

名称	VH 序列	SEQ ID NO:
G12	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSS	288
6B10	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEYIGWISFSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGGDYGGSTYILNLWGPGTLVTVSS	289
3D8	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSSYWMCWVRQAPGKGLEWIACIDGGSAGYNYYATWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADRATYFCARGPGSSYNLWGPGTLVTVSS	290
6G8	QSVEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSLSSYAMGWVRQAPGKGLEYIGIIGSSGSTYYATWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRDPYDSYDAAYRLWGPGTLVTVSS	291
15D10	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLNNYYMSWVRQAPGKGLEWIG	292

[0406]

	IISDSDNTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDWSL DSSSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSA	
2E3	QSVEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSLSSYAMGWVRQAPGKGLEYIG IIGSSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRDPYD SFGDGYRLWGPGTLVTVSS	293
8H1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWIGI ISDSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDWSY DSSSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSA	294
11G7	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSDYYMSWVRQAPGKGLEWIGI ISDSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDWSY DSSSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSA	295
14H1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWIGI ISDSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLSITSPTTEDTATYFCARDWSYD STSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSA	296
4H5	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWIGI ISDSGTTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDWSY DSSSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSA	297
11F2	QSVEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSLSSHAMGWVRQAPGKGLEYIG IIGSSDRTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRDPYD SYDDGYRLWGPGTLVTVSS	298
16E4	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSHAMGWVRQAPGKGLQYIGI IGSSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLRLTSPTTEDTATYFCVRDPYDS FGDAYRLWGPGTLVTVSS	299
8B12	QSVEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSLSTHAMGWVRQAPGKGLEYIG IIGSSDRTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRDPYD SFDDGYRLWGPGTLVTVSS	300
5B12	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEYIG WISFSGSAYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGGD YGGSTYILNLWGPGTLVTVSS	301
10B8	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEYIG WISFSGSAYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGGD YGGSTYILNLWGPGTLVTVSS	302
14B3	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSSSSGYYICWVRQAPGKGLEWIA CIGAGSGAAYYASWAKGRFTMSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCA RGGFVVGGGYGGYCFNLWGPGTLVTVSS	303
8E5	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAMNWVRQAPGKGLEWIG YISTRGSAYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARGDL VGGGYIRGSFDPWGPGTLVTVSS	304
c05G01	EVKLMESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYGMSWVRQTPDKRLEW	305

[0407]

	VATISTGGGYTHYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYY CARPDYYGSSYGPAWFAYWGQGTLVTVSA	
c06F06	EVQLMESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYGMSWVRQTPDKRLEW VATISTGGGYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYY CARPDYYGSSYGPAWLAYWGQGTLVTVSA	306
c05G07	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYGMSWVRQTPDKRLEQ VATISTGGSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYY CARPDYYGSSYGPAWLAYWGQGTLVTVSA	307
81618_3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASEFTFSDYFMSWIRQAPGKGLEWV SYISSGRSPYTNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYFC ARVRGPGDVFDIWGQGTLVTVSS	308
62218_13	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSHWISWVRQMPGKGLEW MGIIYPGDSDTSYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC AIANWGEGAFDVWGQGTLVTVSS	309

[0408] 表10.示例性抗ICAM1抗体的轻链可变结构域。下划线区域表示各自的CDR1、CDR2或CDR3序列。

[0409]

名称	VL 序列	SEQ ID NO:
G12	ASELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIY GENSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHL RVFGGGTKLTVL	310
6B10	AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESVYNNKWLSWYQQKPGQPPKL LIYLASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVVSDDAATYYCAGYKNRG TDGLAFGGGTEVVVE	311
3D8	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQPPKLLI YRASTLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISDLESADAATYYCQSYVFGSSRS YDNAFGGGTEVVVK	312
6G8	AYDMSQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSYLSWYQQKPGQRPKLLI YDASKLASGVPSRFTGSGSGTEFTLTISGVQSDDAATYYCQQAYSSSNV DNVFGGGTEVVVK	313
15D10	AYDMTQTPASMEVAVGGTVTIKCQASQNIHSWLAWFQQKPGQPPKRL IYKASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQSDDAATYYCQQGYSRSD GEHVFGGGTEVVVK	314
2E3	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASENIYRYLLWYQQKLGQRPSLLI YDASKLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISGVQSDDAATYYCQQAYSSSNV DNAFGGGTEVVVK	315
8H1	GYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINSWLAWFQHKPGQPPKRLI	316

[0410]

	YKASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVESADAATYYCQQGYSRSDG EHVFGGGTEVVVK	
11G7	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINSWLSWFHQKPGQPPKRLI YKASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVESADAATYYCQQGYSRSDG EHVFGGGTEVVVK	317
14H1	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINSWLSWFHQKPGQPPKRLI YKASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVESADAATYYCQQGYSRSDG EHVFGGGTEVVVK	318
4H5	GYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINSWLVWFQHKPGQPPKRLI YKASTLASGVSSRFKGSGSGTHFTLTISGVESADAATYYCQQGYSRSDG EHVFGGGTEVVVK	319
11F2	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYRYLSWYQKKPGQRPKFLI YDASKLASGVPSRFEGSGSGTEFTLTISGAQSDDAATYYCQQAYSSGSI DNAFGGGTEVVVK	320
16E4	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSYCSWYQQKPGQRPKFLI YDASKLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISGMQSDDAATYYCQQAYSSSN VDNAFGGGTEVVVK	321
8B12	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSYLSWYQQKPGQRPKFLI YDASKVASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISAVQSDDAATYYCQQAYSSSN VDNAFGGGTEVMVK	322
5B12	AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASESIDSYLSWYQQKPGQPPKLLIY AASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLESADAATYYCQSYSGTITTSG GAFGGGTEVVVK	323
10B8	AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASESINSYLSWYQQKPGQPPKLLIY AASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLESADAATYYCQSYSGTISTSG GAFGGGTEVVVK	324
14B3	AQVLTQTASSVSATVGGTVTISCQSSESVDVNNLAWYQQKPGQPPKLL IYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTVSDLESADAATYYCAGGYSGNI FAFGGGTAVVVK	325
8E5	AQVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQSSQSVVSDKLLSWFQQKPGQPPKL LIYGASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQSDDAATYYCAGAYSTD SDIRAFGGGTEVVVK	326
G1F4_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIK	155

[0411] 在一些实施方案中,上述抗ICAM1抗体是全长抗体。在其他实施方案中,抗ICAM1抗体是结合片段。在一些情况下,抗ICAM1抗体包含抗体或其结合片段、嵌合抗体或其结合片段、单克隆抗体或其结合片段、或双特异性抗体或其结合片段。在一些情况下,抗CD38抗体包含单价Fab、二价Fab'2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微型抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)、或者骆驼抗体或其结合片段。

[0412] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包括双特异性抗体或其结合片段。在一些情况下,双特异性抗体或其结合片段是双特异性抗体缀合物、杂合双特异性IgG、仅可变结构域

双特异性抗体、CH1/CL融合蛋白、Fab融合蛋白、非免疫球蛋白融合蛋白、Fc修饰的IgG、附加的和Fc修饰的IgG、修饰的Fc和CH3融合蛋白、附加的IgG-HC融合物、Fc融合物、CH3融合物、IgE/IgM CH2融合物、或F(ab')2融合物。

[0413] 在一些实施方案中,双特异性抗体或结合片段包括杵臼结构(KIH)、不对称重新工程化技术-免疫球蛋白(ART-Ig)、Triomab四价体瘤、双特异性单克隆抗体(BiMAb、BsmAb、BsAb、bsMab、BS-Mab或Bi-MAb)、Fc Δ Adp、XmAb、Azymetric、基于T细胞受体的抗体的双特异性衔接(BEAT)、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、Biclonics、Fab-scFv-Fc、二合一/双功能Fab(DAF)、FinomAb、scFv-Fc-(Fab)-融合、对接和锁定(DNL)、Adaptir(先前为SCORPION)、串联双抗体(TandAb)、双亲和重新靶向(DART)或纳米抗体。

[0414] 在一些实施方案中,仅可变结构域双特异性抗体包括串联scFv(taFv)、三抗体、双抗体(Db)、dsDb、Db(KIH)、scDb、dsFv-dsFv'、tandAbs、三重头、串联dAb/VHH、三重dAb/VHH或四价dAb/VHH。

[0415] 在一些实施方案中,CH1/CL融合蛋白包括scFv2-CH1/CL或VHH2-CH1/CL。

[0416] 在一些情况下,Fab融合蛋白包括Fab-scFv(双抗体)、Fab-scFv2(三抗体)、Fab-Fv、Fab-dsFv、Fab-VHH或正交Fab-Fab。

[0417] 在一些情况下,非免疫球蛋白融合蛋白包括scFv2-白蛋白、scDb-白蛋白、taFv-白蛋白、taFv-毒素、微型抗体、DNL-Fab2、DNL-Fab2-scFv、DNL-Fab2-IgG-细胞因子2或ImmTAC(TCR-scFv)。

[0418] 在一些情况下,Fc修饰的IgG包括IgG(KIH)、IgG(KIH)共同LC、ZW1 IgG共同LC、Biclonics共同LC、CrossMAb、scFab-IgG(KIH)、Fab-scFab-IgG(KIH)、正交Fab IgG(KIH)、DuetMab、CH3电荷对+CH1/CL电荷对、铰链/CH3电荷对、DuoBody、四合一-CrossMab(KIH)、LUZ-Y共同LC、LUZ-Y scFab-IgG或FcFc*。

[0419] 在一些情况下,附加的和Fc修饰的IgG包括IgG(KIH)-Fv、IgG(HA-TF-FV)、IgG(KIH)-scFab、scFab-Fc(KIH)-scFv2、scFab-Fc(KIH)-scFv、半DVD-Ig、双可变结构域-免疫球蛋白(DVD-Ig)或CrossMab-Fab。

[0420] 在一些情况下,修饰的Fc和CH3融合蛋白包括scFv-Fc(KIH)、scFv-Fc(CH3电荷对)、scFv-FC(EW-RVT)、scFv-Fc(HA-TF)、scFv-Fc(SEEDbody)、taFv-Fc(KIH)、scFv-Fc(KIH)-Fv、Fab-Fc(KIH)-scFv、Fab-scFv-Fc(KIH)、Fab-scFv-Fc(BEAT)、DART-Fc、scFv-CH3(KIH)或TriFabs。

[0421] 在一些情况下,附加的IgG-HC融合抗体包括IgG-HC-scFv、IgG-dAb、IgG-taFv、IgG-CrossFab、IgG-正交Fab、IgG-(CαCβ)Fab、scFv-HC-IgG、串联Fab-IgG、Fab-IgG(CαCβ Fab)、Fab-IgG(CR3)或Fab-铰链-IgG(CR3)。

[0422] 在一些情况下,附加的IgG-LC融合抗体包括IgG-scFv(LC)、scFv(LC)-IgG或dAb-IgG。

[0423] 在一些情况下,附加的IgG-HC&LC融合抗体包括DVD-Ig、TVD-Ig、CODV-Ig、scFv4-IgG或Zybody。

[0424] 在一些情况下,Fc融合抗体包括双-双抗体、scDb-Fc、taFv-Fc、scFv-Fc-scFv、HCAb-VHH、Fab-scFv-Fc、scFv4-Ig或scFv2-Fcab。

[0425] 在一些情况下,CH3融合抗体包括双-双抗体或scDb-CH3。

[0426] 在一些情况下,IgE/IgM CH2融合抗体包括scFv-EHD2-scFv或scFv-MHD2-scFv。

[0427] 在一些情况下,F(ab')2融合抗体包括$F(ab')_2$-$scFv_2$。

[0428] 在一些情况下,CH1/CL融合蛋白包括scFv2-CH1-铰链/CL。

[0429] 在一些情况下,修饰的IgG包括DAF(二合一-IgG)、DutaMab或mAb^2。

[0430] 在一些情况下,非免疫球蛋白融合抗体包括DNL-Fab4-IgG。

[0431] 在一些情况下,抗ICAM1抗体包括如图1A或图1B所示的双特异性抗体或其结合片段。

[0432] 在一些实施方案中,本文所述的抗ICAM1抗体包含IgG框架、IgA框架、IgE框架或IgM框架。在一些情况下,抗ICAM1抗体包含IgG框架(例如,IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)。在这种情况下,抗ICAM1抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4框架。

[0433] 在一些情况下,抗ICAM1抗体还包含在框架区中(例如在CH1结构域、CH2结构域、CH3结构域、铰链区或其组合中)的一个或多个突变。在一些情况下,一个或多个突变用于稳定抗体和/或增加半衰期。在一些情况下,一个或多个突变用于调节Fc受体相互作用,以增加ADCC或CDC。在其他情况下,一个或多个突变用于降低或消除Fc效应子功能,例如FcγR、ADCC或CDC。在另外的情况下,一个或多个突变用于调节糖基化。

[0434] 在一些情况下,抗ICAM1抗体包含IgG1框架。在一些实施方案中,抗ICAM1抗体的恒定区在一个或多个氨基酸位置处经修饰以改变Fc受体相互作用。调节或改变Fc受体相互作用的示例性残基包括但不限于G236、S239、T250、M252、S254、T256、K326、A330、I332、E333A、M428、H433或N434(Kabat编号;Kabat等人1991年免疫学目标蛋白序列的EU索引)。在一些情况下,突变包括G236A、S239D、T250Q、M252Y、S254T、T256E、K326W、A330L、I332E、E333A、E333S、M428L、H433K或N434F。

[0435] 在一些实施方案中,在IgG1恒定区中的一个或多个氨基酸位置处用于改变Fc受体相互作用的修饰导致半衰期增加。在一些情况下,一个或多个氨基酸位置处的修饰包括T250、M252、S254、T256、M428、H433、N434或其组合;例如,包括T250Q/M428L或M252Y/S254T/T256E和H433K/N434F。

[0436] 在一些实施方案中,在IgG1恒定区中的一个或多个氨基酸位置处用于改变Fc受体相互作用的修饰导致ADCC和/或CDC增加。在一些情况下,一个或多个氨基酸位置处的修饰包括S239、K326、A330、I332、E333或其组合。在一些情况下,用于增加ADCC和/或CDC的在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括例如E333A、S239D/A330L/I332E或K326W/E333S。在一些情况下,用于增加ADCC的在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括S239D/A330L/I332E。在一些情况下,用于增加CDC的在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括K326W/E333S。

[0437] 在一些实施方案中,在IgG1恒定区中的一个或多个氨基酸位置处用于改变Fc受体相互作用的修饰导致巨噬细胞吞噬作用增加。在一些情况下,一个或多个氨基酸位置处的修饰包括G236、S239、I332或其组合。在一些情况下,用于增加巨噬细胞吞噬作用的在一个或多个氨基酸位置处的修饰包括组合S239D/I332I/G236A。

[0438] 在一些实施方案中,IgG1恒定区在氨基酸N297(Kabat编号)处经修饰,其中残基N297是无岩藻糖基化的,其中寡糖不包含岩藻糖单元。

[0439] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含IgG2框架。在一些情况下,IgG2框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以改变Fc受体相互作用,例如用于增加ADCC和/或CDC。在一些

情况下,IgG2框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以稳定抗体和/或增加半衰期。在一些情况下,IgG2框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以调节糖基化。在一些情况下,IgG2恒定区在残基N297处无岩藻糖基化。

[0440] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含IgG3框架。在一些情况下,IgG3框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以改变Fc受体相互作用,例如,用于增加ADCC和/或CDC。在一些情况下,IgG3框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以稳定抗体和/或增加半衰期。在一些情况下,IgG3框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以调节糖基化。在一些情况下,抗体的恒定区在氨基酸R435处经修饰以延长半衰期,例如,R435H(Kabat编号)。在一些情况下,恒定区在残基N297处无岩藻糖基化。

[0441] 在一些实施方案中,抗ICAM1抗体包含IgG4框架。在一些情况下,IgG4框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以改变Fc受体相互作用,例如,用于增加ADCC和/或CDC。在一些情况下,IgG4框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以稳定抗体和/或增加半衰期。在一些情况下,IgG4框架中的一个或多个氨基酸位置经修饰以调节糖基化。在一些情况下,恒定区在铰链区经修饰以防止或降低链交换。在一些情况下,经修饰的氨基酸是S228(例如,S228P)。

[0442] 在一些实施方案中,人IgG恒定区经修饰以改变ADCC和/或CDC,例如,具有氨基酸修饰,其描述于Natsume等人,2008 Cancer Res,68(10):3863-72;Idusogie等人,2001J Immunol,166(4):2571-5;Moore等人,2010 mAbs,2(2):181-189;Lazar等人,2006PNAS,103(11):4005-4010,Shields等人,2001JBC,276(9):6591-6604;Stavenhagen等人,2007Cancer Res,67(18):8882-8890;Stavenhagen等人,2008 Advan.Enzyme Regul.,48:152-164;Alegre等人,1992 J Immunol,148:3461-3468中;综述于Kaneko and Niwa,2011Biodrugs,25(1):1-11中。

[0443] 在一些实施方案中,人IgG恒定区经修饰以诱导异二聚化。例如,CH3结构域内在Thr366处具有氨基酸修饰,当其被更大体积的氨基酸(例如,Trp(T366W))替换时,能够优选地与第二CH3结构域配对,该第二CH3结构域在Thr366、Leu368和Tyr407位置处分别具有产生较小体积的氨基酸的氨基酸修饰,例如Ser、Ala和Val(T366S/L368A/Y407V)。在一些情况下,通过引入二硫键进一步稳定通过CH3修饰进行的异二聚化,例如通过将相反CH3结构域上的Ser354更换为Cys(S354C)并将Y349更换为Cys(Y349C)(综述于Carter,2001 Journal of Immunological Methods,248:7-15中)。

[0444] 在一些情况下,本文所述的抗ICAM1抗体具有减少的糖基化或缺乏糖基化但在氨基酸Asn297(Kabat编号)处未经修饰。在这些情况下,糖基化,例如,通过在缺乏翻译后糖基化能力的宿主细胞(例如,细菌或酵母来源的系统或修饰的哺乳动物细胞表达系统)中产生抗体而消除。在某些方面,这样的系统是无细胞表达系统。

[0445] 在一些实施方案中,本文所述的抗ICAM1抗体是全长抗体,包含重链(HC)和轻链(LC)。在一些情况下,重链(HC)包含选自表11的序列。在一些情况下,轻链(LC)包含选自表12的序列。

[0446] 表11.示例性抗ICAM1抗体的重链

[0447]

名称	HC 序列	SEQ ID NO:
G12	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAF YYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	328
6B10	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEYI GWISFSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARG GDYGGSTYILNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	329
3D8	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSSYWMCWVRQAPGKGLE WIACIDGGSAGYNYYATWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADRAT YFCARGPGSSYNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG	330

[0448]

	GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
6G8	QSVEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSLSSYAMGWVRQAPGKGLEYI GIIGSSGSTYYATWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRDP YDSYDAAYRLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	331
15D10	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLNNYYMSWVRQAPGKGLEWI GIISDSDNTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARD WSLDSSSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	332
2E3	QSVEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSLSSYAMGWVRQAPGKGLEYI GIIGSSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRDP YDSFGDGYRLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	333
8H1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWI GIISDSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDW SYDSSSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV	334

[0449]

	VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
11G7	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSDYYMSWVRQAPGKGLEWI GIISDSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARD WSYDSSSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	335
14H1	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWI GIISDSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLSITSPTTEDTATYFCARDW SYDSTSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	336
4H5	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNYYMSWVRQAPGKGLEWI GIISDSGTTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARD WSYDSSSGYYYYDMDLWGPGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	337
11F2	QSVEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSLSSHAMGWVRQAPGKGLEYI GIIGSSDRTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRDP YDSYDDGYRLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG	338

[0450]

	CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
16E4	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSHAMGWVRQAPGKGLQYI GIIGSSGSTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLRLTSPTTEDTATYFCVRDP YDSFGDAYRLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	339
8B12	QSVEESGGGLVKPGGTLTLTCTVSGFSLSTHAMGWVRQAPGKGLEYI GIIGSSDRTYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRDP YDSFDDGYRLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	340
5B12	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEYIG WISFSGSAYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGG DYGGSTYILNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	341
10B8	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEYI GWISFSGSAYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARG	342

[0451]

	GDYGGSTYILNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
14B3	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSSSSGYYICWVRQAPGKGLEWI ACIGAGSGAAYYASWAKGRFTMSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYF CARGGFVVGGGYGGYCFNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	343
8E5	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAMNWVRQAPGKGLEWI GYISTRGSAYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCAR GDLVGGGYIRGSFDPWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	344
c05G01	EVKLMESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYGMSWVRQTPDKRLE WVATISTGGGYTHYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTA MYYCARPDYYGSSYGPAWFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	345
c06F06	EVQLMESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYGMSWVRQTPDKRLE	346

	WVATISTGGGYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTA MYYCARPDYYGSSYGPAWLAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	c05G07	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYGMSWVRQTPDKRLE QVATISTGGSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAM YYCARPDYYGSSYGPAWLAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	347
[0452]	81618_3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASEFTFSDYFMSWIRQAPGKGLEW VSYISSGRSPYTNYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAV YFCARVRGPGDVFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	348
	62218_13	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSHWISWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTSYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCAIANWGEGAFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	349

[0453] 表12.示例性抗ICAM1抗体的轻链

[0454]

名称	LC 序列	SEQ ID NO:
G12	ASELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIYG ENSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHLRV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS	350
6B10	AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESVYNNKWLSWYQQKPGQPPKLL IYLASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVVSDDAATYYCAGYKNRGTD GLAFGGGTEVVVERTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	351
3D8	ADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQPPKLLIY RASTLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISDLESADAATYYCQSYVFGSSRSY DNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	352
6G8	AYDMSQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSYLSWYQQKPGQRPKLLIY DASKLASGVPSRFTGSGSGTEFTLTISGVQSDDAATYYCQQAYSSSNVD NVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	353
15D10	AYDMTQTPASMEVAVGGTVTIKCQASQNIHSWLAWFQQKPGQPPKRLI YKASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQSDDAATYYCQQGYSRSDG EHVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	354
2E3	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASENIYRYLLWYQQKLGQRPSLLIY DASKLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISGVQSDDAATYYCQQAYSSSNVD NAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	355
8H1	GYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINSWLAWFQHKPGQPPKRLIY KASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVESADAATYYCQQGYSRSDGE HVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY	356

[0455]

	ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
11G7	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINSWLSWFHQKPGQPPKRLIY KASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVESADAATYYCQQGYSRSDGE HVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	357
14H1	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINSWLSWFHQKPGQPPKRLIY KASTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISGVESADAATYYCQQGYSRSDGE HVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	358
4H5	GYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSINSWLVWFQHKPGQPPKRLIY KASTLASGVSSRFKGSGSGTHFTLTISGVESADAATYYCQQGYSRSDGE HVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	359
11F2	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYRYLSWYQKKPGQRPKFLIY DASKLASGVPSRFEGSGSGTEFTLTISGAQSDDAATYYCQQAYSSGSIDN AFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	360
16E4	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSYCSWYQQKPGQRPKFLIY DASKLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISGMQSDDAATYYCQQAYSSSNVD NAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	361
8B12	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSYLSWYQQKPGQRPKFLIY DASKVASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISAVQSDDAATYYCQQAYSSSNVD NAFGGGTEVMVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	362
5B12	AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASESIDSYLSWYQQKPGQPPKLLIYA ASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLESADAATYYCQSYSGTITTSGGA FGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	363
10B8	AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASESINSYLSWYQQKPGQPPKLLIYA ASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLESADAATYYCQSYSGTISTSGGA FGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV	364

[0456]

	QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
14B3	AQVLTQTASSVSATVGGTVTISCQSSESVDVNNLAWYQQKPGQPPKLLI YSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTVSDLESADAATYYCAGGYSGNIFA FGGGTAVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	365
8E5	AQVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQSSQSVVSDKLLSWFQQKPGQPPKLLI YGASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQSDDAATYYCAGAYSTDSDI RAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	366
G1F4_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	182

[0457] 在一些实施方案中,在体外细胞毒性测定中确定ADCC活性,例如,使用癌细胞(例如人前列腺癌细胞),本文所述的抗ICAM1抗体具有约0.001nM至约2.5nM(例如约0.02nM、0.03nM、约0.04nM、约0.05nM、约0.06nM、约0.09nM、约0.1nM、约1.2nM、约1.7nM、约2.0nM、约2.5nM)的EC_{50}。

[0458] 在一些情况下,本文所述的抗ICAM1抗体的血清半衰期为至少30分钟、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、18小时、24小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天、30天或更长时间。在一些情况下,本文所述的抗ICAM1抗体的血清半衰期为约30分钟、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、18小时、24小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天、30天或更长时间。

[0459] 多特异性抗CD38和抗ICAM1抗体

[0460] 在某些实施方案中,本文描述了多特异性抗CD38抗体或多特异性抗ICAM1抗体。在一些情况下,多特异性抗CD38抗体或多特异性抗ICAM1抗体包含识别两种或更多种抗原的靶结合部分。在一些情况下,多特异性抗CD38抗体包含与两种或更多种抗原,例如三种或更多种、四种或更多种、或者五种或更多种抗原特异性结合的靶结合部分。在一些情况下,多特异性抗ICAM1抗体包含与两种或更多种抗原,例如三种或更多种、四种或更多种、或者五种或更多种抗原特异性结合的靶结合部分。

[0461] 在一些实施方案中,本文描述了双特异性抗CD38抗体。在一些情况下,双特异性抗CD38抗体包含与CD38特异性结合的第一靶向部分和与非CD38靶标特异性结合的第二靶向部分。在一些情况下,第二靶标包括但不限于ICAM1、肝配蛋白A型受体2(EphA2)、肝配蛋白A型受体3(EphA3)、肝配蛋白A型受体4(EphA4)、活化白细胞粘附分子(ALCAM)、BCMA(B细胞成熟抗原或TNFRSF17)、PDL1、CD30、CD33、PSMA、间皮素、CD44、CD73、细胞表面相关粘蛋白1(MUC1)、寡聚粘液凝胶形成粘蛋白2(MUC2)、细胞表面相关粘蛋白16(MUC16)、癌胚抗原

(CEA)、组织蛋白酶G、黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)、CD52、EpCAM、肿瘤相关糖蛋白72(TAG-72)、碳酸酐酶IX、PSMA、叶酸结合蛋白、神经节苷脂、Lewis-Y、未成熟层粘连蛋白受体、BING-4、钙激活氯通道2(CaCC)、gp100、滑膜肉瘤X断点2(SSX-2)或SAP-1。

[0462] 在一些实施方案中,本文描述了双特异性抗ICAM1抗体。在一些情况下,双特异性抗ICAM1抗体包含与ICAM1特异性结合的靶向部分和与非ICAM1靶标特异性结合的靶向部分。在一些情况下,非ICAM1靶标包括但不限于CD38、CD47、受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)、受体酪氨酸激酶样孤儿受体2(ROR2)、Erb3、IGFRIR、EGFR、PDL1、PDL2、PD1、CTLA4或Tim3。

[0463] 在一些实施方案中,本文描述了双特异性抗体,其包含与CD38或ICAM1特异性结合的第一靶向部分。

[0464] 在一些实施方案中,与仅对CD38或ICAM1中的一种具有单特异性的抗体对细胞的结合亲和力相比,包含结合CD38的第一组分和结合ICAM1的第二组分的本公开内容的双特异性抗体与在其表面上表达双特异性蛋白的靶抗原的细胞结合,具有至少2-50倍、10-100倍、2倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍,或者高出20-50%、50-100%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%或更高的亲和力(例如,优先结合)。

[0465] 在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗的补体依赖性细胞毒性(CDC)效应相比,双特异性抗体还具有增强的CDC效应。在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗的ADCC效应相比,双特异性抗体还具有增强的ADCC效应。在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗的免疫细胞杀伤效应相比,双特异性抗体还具有降低的免疫细胞杀伤效应。在一些情况下,增强的CDC是参比抗体达雷妥尤单抗的CDC效应的至少2倍、3倍、4倍或更高倍。在一些情况下,增强的CDC比参比抗体达雷妥尤单抗的CDC效应高至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。在一些情况下,增强的ADCC是参比抗体达雷妥尤单抗的ADCC效应的至少2倍、3倍、4倍、5倍或更高倍。在一些情况下,增强的ADCC比参比抗体达雷妥尤单抗的ADCC效应高至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。在一些情况下,免疫细胞是自然杀伤细胞。在一些情况下,与在存在参比抗体达雷妥尤单抗的情况下的免疫细胞活力相比,免疫细胞活力提高了约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。

[0466] 在一些实施方案中,本文描述了双特异性抗体,其包含与CD38特异性结合的第一靶向部分和与ICAM1特异性结合的第二靶向部分。在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗的CDC效应相比,双特异性抗体还具有增强的CDC效应。在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗的ADCC效应相比,双特异性抗体还具有增强的ADCC效应。

[0467] 在一些情况下,增强的CDC是参比抗体达雷妥尤单抗的CDC效应的至少2倍、3倍、4倍或更高倍。在一些情况下,增强的CDC比参比抗体达雷妥尤单抗的CDC效应高至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。在一些情况下,增强的ADCC是参比抗体达雷妥尤单抗的ADCC效应的至少2倍、3倍、4倍、5倍或更高。在一些情况下,增强的ADCC比参比抗体达雷妥尤单抗的ADCC效应高至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。

[0468] 在一些实施方案中,本文描述了包含与CD38特异性结合的第一组分和与ICAM1特异性结合的第二组分的双特异性抗体,其中双特异性抗体比包含第一组分或第二组分的单特异性抗体更有效地介导ADCC,其中使用体外细胞毒性测定确定ADCC活性。在一些实施方案中,在体外ADCC测定中,双特异性抗体比包含第一组分或第二组分的单特异性抗体介导

至少高出约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约100％的最大细胞毒性。在一些实施方案中,在体外ADCC测定中,双特异性抗体介导的最大细胞毒性是包含第一组分或第二组分的单特异性抗体的至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍或至少10倍高。

[0469] 在一些实施方案中,本文描述了包含与CD38特异性结合的第一组分和与ICAM1特异性结合的第二组分的双特异性抗体,其中双特异性抗体比包含第一组分或第二组分的单特异性抗体更有效地介导补体依赖性细胞毒性(CDC),其中ADCC活性使用体外细胞毒性测定确定,其中CDC活性使用体外细胞毒性测定确定。在一些实施方案中,在体外CDC测定中,双特异性抗体比包含第一组分或第二组分的单特异性抗体介导高出至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约100％的最大细胞毒性。

[0470] 在一些情况下,与参比抗体达雷妥尤单抗的免疫细胞杀伤效应相比,双特异性抗体还具有降低的免疫细胞杀伤效应。在一些情况下,与存在参比抗体达雷妥尤单抗的情况下的免疫细胞活力相比,免疫细胞活力提高了约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更高。在一些情况下,免疫细胞是自然杀伤细胞。

[0471] 在一些实施方案中,包含CD38靶向部分和ICAM1靶向部分的双特异性抗体包括双特异性抗体缀合物、杂合双特异性IgG、仅可变结构域双特异性抗体、CH1/CL融合蛋白、Fab融合蛋白、非免疫球蛋白融合蛋白、Fc修饰的IgG、附加的和Fc修饰的IgG、修饰的Fc和CH3融合蛋白、附加的IgG-HC融合物、Fc融合物、CH3融合物、IgE/IgM CH2融合物或F(ab')2融合物。

[0472] 在一些实施方案中,包含CD38靶向部分和ICAM1靶向部分的双特异性抗体包括杵臼结构(KIH)、不对称重新工程化技术-免疫球蛋白(ART-Ig)、Triomab四价体瘤、双特异性单克隆抗体(BiMAb、BsmAb、BsAb、bsMab、BS-Mab或Bi-MAb)、FcΔAdp、XmAb、Azymetric、基于T细胞受体的抗体的双特异性衔接(BEAT)、双特异性T细胞衔接子(BiTE)、Biclonics、Fab-scFv-Fc、二合一/双功能Fab(DAF)、FinomAb、scFv-Fc-(Fab)-融合、对接和锁定(DNL)、Adaptir(先前为SCORPION)、串联双抗体(TandAb)、双亲和重新靶向(DART)或纳米抗体。

[0473] 在一些实施方案中,仅可变结构域双特异性抗体包括串联scFv(taFv)、三抗体、双抗体(Db)、dsDb、Db(KIH)、scDb、dsFv-dsFv'、tandAbs、三重头、串联dAb/VHH、三重dAb/VHH或四价dAb/VHH。

[0474] 在一些实施方案中,CH1/CL融合蛋白包括scFv2-CH1/CL或VHH2-CH1/CL。

[0475] 在一些情况下,Fab融合蛋白包括Fab-scFv(双抗体)、Fab-scFv2(三抗体)、Fab-Fv、Fab-dsFv、Fab-VHH或正交Fab-Fab。

[0476] 在一些情况下,非免疫球蛋白融合蛋白包括scFv2-白蛋白、scDb-白蛋白、taFv-白蛋白、taFv-毒素、微型抗体、DNL-Fab2、DNL-Fab2-scFv、DNL-Fab2-IgG-细胞因子2或ImmTAC(TCR-scFv)。

[0477] 在一些情况下,Fc修饰的IgG包括IgG(KIH)、IgG(KIH)共同LC、ZW1 IgG共同LC、Biclonics共同LC、CrossMAb、scFab-IgG(KIH)、Fab-scFab-IgG(KIH)、正交Fab IgG(KIH)、DuetMab、CH3电荷对+CH1/CL电荷对、铰链/CH3电荷对、DuoBody、四合一-CrossMab(KIH)、LUZ-Y共同LC、LUZ-Y scFab-IgG或FcFc*。

[0478] 在一些情况下,附加的和Fc修饰的IgG包括IgG(KIH)-Fv、IgG(HA-TF-FV)、IgG(KIH)-scFab、scFab-Fc(KIH)-scFv2、scFab-Fc(KIH)-scFv、半DVD-Ig、双可变结构域-免疫球蛋白(DVD-Ig)或CrossMab-Fab。

[0479] 在一些情况下,修饰的Fc和CH3融合蛋白包括scFv-Fc(KIH)、scFv-Fc(CH3电荷对)、scFv-FC(EW-RVT)、scFv-Fc(HA-TF)、scFv-Fc(SEEDbody)、taFv-Fc(KIH)、scFv-Fc(KIH)-Fv、Fab-Fc(KIH)-scFv、Fab-scFv-Fc(KIH)、Fab-scFv-Fc(BEAT)、DART-Fc、scFv-CH3(KIH)或TriFabs。

[0480] 在一些情况下,附加的IgG-HC融合抗体包括IgG-HC-scFv、IgG-dAb、IgG-taFv、IgG-CrossFab、IgG-正交Fab、IgG-(CαCβ)Fab、scFv-HC-IgG、串联Fab-IgG、Fab-IgG(CαCβFab)、Fab-IgG(CR3)或Fab-铰链-IgG(CR3)。

[0481] 在一些情况下,附加的IgG-LC融合抗体包括IgG-scFv(LC)、scFv(LC)-IgG或dAb-IgG。

[0482] 在一些情况下,附加的IgG-HC&LC融合抗体包括DVD-Ig、TVD-Ig、CODV-Ig、scFv4-IgG或Zybody。

[0483] 在一些情况下,Fc融合抗体包括双-双抗体、scDb-Fc、taFv-Fc、scFv-Fc-scFv、HCAb-VHH、Fab-scFv-Fc、scFv4-Ig或scFv2-Fcab。

[0484] 在一些情况下,CH3融合抗体包括双-双抗体或scDb-CH3。

[0485] 在一些情况下,IgE/IgM CH2融合抗体包括scFv-EHD2-scFv或scFv-MHD2-scFv。

[0486] 在一些情况下,F(ab')2融合抗体包括$F(ab')_2$-$scFv_2$。

[0487] 在一些情况下,CH1/CL融合蛋白包括scFv2-CH1-铰链/CL。

[0488] 在一些情况下,修饰的IgG包括DAF(二合一-IgG)、DutaMab或mAb^2。

[0489] 在一些情况下,非免疫球蛋白融合抗体包括DNL-Fab4-IgG。

[0490] 在一些情况下,包含CD38靶向部分和ICAM1靶向部分的双特异性抗体包括如图1A或图1B所示的抗体形式。

[0491] 在一些情况下,包含CD38靶向部分和ICAM1靶向部分的双特异性抗体是二价抗体或其结合片段。在一些情况下,二价抗体或其结合片段包括IgG-scFv(LC)C末端融合形式(图2A)、IgG-HC-scFv C末端融合形式(图2B)、scFv-HC-IgG N末端融合形式(图2C)或DVD-Ig形式(图2D)。

[0492] 在一些情况下,包含CD38靶向部分和ICAM1靶向部分的双特异性抗体是单价抗体或其结合片段。在一些情况下,单价抗体或其结合片段包括Fab-scFv-Fc(KIH)形式(本文也称为三链杵臼结构)(图2E)或Biclonics共同LC形式(本文也称为共同的轻链双特异性)(图2F)。

[0493] 在一些实施方案中,包含CD38靶向部分和ICAM1靶向部分的双特异性抗体具有约1nM至约100nM对CD38的K_D。在一些情况下,K_D为至少1nM、2nM、3nM、3.15nM、3.2nM、3.39nM、3.5nM、4nM、4.5nM、5nM、5.32nM、5.5nM、6nM、6.5nM、7nM、7.5nM、8nM、8.5nM、9nM、9.5nM、10nM、15nM、18nM、20nM、25nM、30nM、35nM、40nM、45nM、50nM、60nM、70nM、80nM、90nM或100nM。

[0494] 在一些实施方案中,包含CD38靶向部分和ICAM1靶向部分的双特异性抗体具有约0.1nM至约20nM对ICAM1的K_D。在一些情况下,K_D为约0.15nM、0.2nM、0.24nM、0.25nM、0.29nM、0.3nM、0.4nM、0.5nM、0.6nM、0.7nM、0.8nM、0.9nM、1nM、1.5nM、1.72nM、2nM、2.28nM、2.5nM、

3nM、3.5nM、4nM、4.5nM、5nM、6nM、7nM、8nM、9nM、10nM、11nM、12nM、13nM、14nM、15nM、16nM、17nM、18nM、19nM或20nM。

[0495] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$;其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自K、A、R、T、G或S;$X_{34}$选自R、A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、A、T或R;$X_{36}$选自T、P、A、Y、D、G、S、R、V或E;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、A、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自Y、T、A、G、S或I;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自F、Y、V、D、A、N、G、E或L;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自P、L、Y、F、G或T;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自T、P、F、V、N、Y或S;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自G、L、S、T或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自F、L、E、N或S;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则选自Y或L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0496] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列AKRGTYX$_{38}$YSX$_{41}$PTGFDY(SEQ ID No.421),其中X_{38}选自A或G,X_{41}选自F或Y;并且其中VL区包含由SEQ ID NO:62组成的CDR1序列、由SEQ ID NO:63组成的CDR2序列和由SEQ ID NO:64组成的CDR3序列。

[0497] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$,其中$X_{32}$选自A、G或V;$X_{33}$选自A、R、T、S或G;$X_{34}$选自A、V、T、P、I、E、D或S;$X_{35}$选自G、W、D、L、K、P、S、R或A;$X_{36}$选自P、A、Y、D、G、S、R、V、E或T;$X_{37}$选自Y、V、T、S、N、A、G、Q、F或I;$X_{38}$选自G、S、D、K、F、L或Y;$X_{39}$选自T、A、G、S、I或Y;$X_{40}$选自S、Y、G、R、W、N、L、D或F;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、D、Y、A、N、G、L或E;X_{42}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F、T或G;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V、N、S或Y;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S、T、G或F;X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、F、E、S或N;X_{46}存在或不存在,如果存在,则选自S、L或R;X_{47}存在或不存在,如果存在,则是L;X_{48}存在或不存在,如果存在,则是D;并且X_{49}存在或不存在,如果存在,则是L;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0498] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列$X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}$,其

中X_{32}选自A或G;X_{33}选自A、R或T;X_{34}选自A、V、T、P、I、E或D;X_{35}选自G、W、D、L、K或P;X_{36}选自P、A、Y、D或G;X_{37}选自Y、V、T、S、N、A或G;X_{38}选自G、S、D或K;X_{39}选自T、A、G、S或I;X_{40}选自S、Y、G、R或W;X_{41}选自V、D、Y、A、N或G;X_{42}选自L、Y或F;X_{43}存在或不存在,如果存在,则选自P、F、V或N;X_{44}存在或不存在,如果存在,则选自L、S或T;并且X_{45}存在或不存在,如果存在,则选自L或F,并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、78、81、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。

[0499] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列$AX_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$(SEQ ID No.422),其中$X_{33}$选自R或G;$X_{34}$选自E、D或S;$X_{35}$选自G、L、P、S或A;$X_{36}$选自D、S或R;$X_{37}$选自Y、T、N或G;$X_{38}$选自G、S、F或L;$X_{39}$选自A、G、S或I;$X_{40}$选自Y、N或L;$X_{41}$存在或不存在,如果存在,则选自V、Y或E;$X_{42}$存在或不存在,如果存在,则是G;$X_{43}$存在或不存在,如果存在,则是Y;$X_{44}$存在或不存在,如果存在,则是F;$X_{45}$存在或不存在,如果存在,则选自E或N;并且$X_{46}$存在或不存在,如果存在,则选自S或L,并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自73、79、85、95和103。

[0500] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$,其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自P、S或D;$X_4$选自F、L或A;$X_5$选自D、G、S、N或T;$X_6$选自V、A、T、R、S、I或N;$X_7$选自Y、I、N、R、A、G或D;$X_8$选自A、Y、D、G、W、C或T;$X_9$选自M、V、I、W、D或Y;$X_{10}$选自S、T、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58,并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0501] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$GFPFX_5X_6YAMS$(SEQ ID NO:423),其中X_5选自D或G并且X_6选自V、A或T;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10;并且其中VL区包含由SEQ ID NO:62组成的CDR1序列、由SEQ ID NO:63组成的CDR2序列和由SEQ ID NO:64组成的CDR3序列。

[0502] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$,其中$X_1$存在或不存在,如果存在,则是S;$X_2$选自F或I;$X_3$选自S或D;$X_4$选自L、F或A;$X_5$选自S、N或T;$X_6$选自R、S、N、I或T;$X_7$选自Y、I、N、R、A、D或G;$X_8$选自Y、D、G、A、W、T或C;$X_9$选自V、M、I、W、Y或D;$X_{10}$选自T、S、M、C、I、Y、A或G;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;并且$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选

自SEQ ID NO:66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0503] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列GFSL$X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$(SEQ ID NO:426),其中$X_5$选自S或N;$X_6$选自R、S或N;$X_7$选自Y、I或N;$X_8$选自Y、D、G或A;$X_9$选自V、M或I;$X_{10}$选自T、S或M;并且$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、78、81、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。

[0504] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列GFS$X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$(SEQ ID NO:419),其中$X_4$选自F或A;$X_5$选自S、T或N;$X_6$选自S、T或N;$X_7$选自Y、R、A或G;$X_8$选自W、Y或C;$X_9$选自I、W、Y或D;$X_{10}$选自C、I、Y或M;$X_{11}$存在或不存在,如果存在,则选自C或M;$X_{12}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自73、79、85、95和103。

[0505] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53、56和59;CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$,其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自S、I、L、T或M;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P、V或Y;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自F、Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自D、T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自V、A、W、N或S;$X_{28}$选自K、R、Q、A或W;$X_{29}$选自G、K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0506] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列AISGSGGSTX_{22}YADSVKG(SEQ ID NO:418),其中X_{22}选自F或Y;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10;并且其中VL区包含由SEQ ID NO:62组成的CDR1序列、由SEQ ID NO:63组成的CDR2序列和由SEQ ID NO:64组成的CDR3序列。

[0507] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列$X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$,其中$X_{13}$选自A、G或S;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{15}$选自I、L、M或T;$X_{16}$选自G、Y、S、T、L或V;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T、G或A;$X_{18}$选自G、S、T、P或V;$X_{19}$选自G、A、D、S或T;$X_{20}$选自S、T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I、D、N、S或A;$X_{22}$选自Y、N、T、I或S;$X_{23}$选自Y、D、K或I;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R、A或Y;$X_{26}$选自S、W、T、A或N;$X_{27}$选自

A、W、N或S;X_{28}选自K、R、Q、A或W;X_{29}选自G、K或A;X_{30}存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且X_{31}存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0508] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列$X_{13}X_{14}IX_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$,其中$X_{13}$选自A或G;$X_{14}$选自I、F、Y、V、S或C;$X_{16}$选自G、Y、S、T或L;$X_{17}$选自S、I、K、Y、T或G;$X_{18}$选自G、S或T;$X_{19}$选自G、A、D或S;$X_{20}$选自T、I、N或G;$X_{21}$选自T、I或D;$X_{22}$选自Y、N或T;$X_{23}$选自Y或D;$X_{24}$选自A或Y;$X_{25}$选自T、S、N、R或A;$X_{26}$选自W或T;$X_{27}$选自A或W;$X_{28}$选自K、R、Q或A;$X_{29}$选自G或K;并且$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、78、81、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。

[0509] 在一些实施方案中,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列$X_{13}CX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}YX_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$,其中$X_{13}$选自A或S;$X_{15}$选自I、L或T;$X_{16}$选自Y或V;$X_{17}$选自S、T或A;$X_{18}$选自G、P或V;$X_{19}$选自D、S或T;$X_{20}$选自S、T或G;$X_{21}$选自D、N、S或A;$X_{22}$选自T、I或S;$X_{23}$选自Y、K或I;$X_{25}$选自A或Y;$X_{26}$选自S、T、A或N;$X_{27}$选自W、N或S;$X_{28}$选自A或W;$X_{29}$选自K或A;$X_{30}$存在或不存在,如果存在,则选自G或K;并且$X_{31}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自73、79、85、95和103。

[0510] 在一些情况下,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8、9、11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2、5、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7、10、13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:63、66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:64、67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0511] 在一些情况下,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:1、4、6、8和9;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:2和5;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:3、7和10;并且其中VL区包含由SEQ ID NO:62组成的CDR1序列、由SEQ ID NO:63组成的CDR2序列和由SEQ ID NO:64组成的CDR3序列。

[0512] 在一些情况下,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、17、20、23、26、29、32、35、38、41、44、47、50、53和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54和57;以

及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、19、22、25、28、31、34、37、40、43、46、49、52、55和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、94、96、98和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、72、75、78、81、84、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、73、76、79、82、85、87、88、91、93、95、97、100、101和103。

[0513] 在一些情况下,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:11、14、26、32、35、38、41和50;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:12、15、27、33、36、39、42和51;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:13、16、28、34、37、40、43和52;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:65、68、80、86、89、92和98;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:66、69、78、81、90和99;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:67、70、82、87、88、91、93和100。

[0514] 在一些情况下,与CD38特异性结合的第一靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:17、23、29、44和56;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:18、24、30、45和57;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:19、25、31、46和58;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:71、77、83、94和102;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:72、78和84;以及CDR3序列,其选自73、79、85、95和103。

[0515] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的第二靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列$X^{31}X^{32}X^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$,其中$X^{31}$选自A或V;$X^{32}$选自R或I;$X^{33}$选自G、D、P、A或V;$X^{34}$选自G、P、W、D、N或R;$X^{35}$选自D、Y、S、L、G、F或W;$X^{36}$选自Y、D、V、L、S、G或P;$X^{37}$选自G、S、D、V或E;$X^{38}$选自G、Y、F、S或D;$X^{39}$选自S、D、G、T、N、A或V;$X^{40}$选自T、A、D、S、Y、L或F;$X^{41}$存在或不存在,如果存在,则选自Y、A、G、I或D;X^{42}存在或不存在,如果存在,则选自I、Y、R、P、V或G;X^{43}存在或不存在,如果存在,则选自L、R、Y、G或A;X^{44}存在或不存在,如果存在,则选自N、L、Y、S或W;X^{45}存在或不存在,如果存在,则选自L、Y、F或C;X^{46}存在或不存在,如果存在,则选自D、A或F;X^{47}存在或不存在,如果存在,则选自M、P、Y或N;X^{48}存在或不存在,如果存在,则选自D或L;并且X^{49}存在或不存在,如果存在,则是L;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279、282和62;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280、283和63;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281、284和64。

[0516] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的第二靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列$X^{31}RX^{33}X^{34}X^{35}X^{36}X^{37}X^{38}X^{39}X^{40}X^{41}X^{42}X^{43}X^{44}X^{45}X^{46}X^{47}X^{48}X^{49}$(SEQ ID NO:424),其中$X^{31}$选自A或V;$X^{33}$选自G或D;$X^{34}$选自G、P、W或D;$X^{35}$选自D、Y、S或L;$X^{36}$选自Y、D、V或L;$X^{37}$选自G、S或D;$X^{38}$选自G、Y、F或S;$X^{39}$选自S、D、G或T;$X^{40}$选自T、A、D、S或Y;$X^{41}$选自Y、A、G或I;$X^{42}$选自I、Y或R;$X^{43}$选自L、R、Y或G;$X^{44}$选自N、L、Y或S;$X^{45}$存在或不存在,如果存在,则选自L、Y或F;$X^{46}$存在或不存在,如果存在,则是D;$X^{47}$存在或不存在,如果存在,则选自M或P;$X^{48}$存在或不存在,如果存在,则是D;并且$X^{49}$存在或不存在,如果存在,则是L;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:

253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。

[0517] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的第二靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$X^1X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}$,其中$X^1$选自G或E;$X^2$选自F或Y;$X^3$选自S或T;$X^4$选自L、F或S;$X^5$选自S或N;$X^6$选自S、N、T或D;$X^7$选自Y、H或G;$X^8$选自G、A、Y、W或F;$X^9$选自M、W、Y或I;$X^{10}$选自S、G、N、M或I;并且$X^{11}$存在或不存在,如果存在,则是C;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279、282和62;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280、283和63;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281、284和64。

[0518] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的第二靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列$GFSLX^5X^6X^7X^8MX^{10}$(SEQ ID NO:425),其中X^5选自S或N;X^6选自S、N、T或D;X^7选自Y或H;X^8选自G、A或Y;并且X^{10}选自S、G或N;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。

[0519] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的第二靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列$X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}X^{21}X^{22}X^{23}X^{24}X^{25}X^{26}X^{27}X^{28}X^{29}X^{30}$,其中$X^{12}$选自G、T、A、I或Y;$X^{13}$选自W、I、Y或C;$X^{14}$选自I、S或Y;$X^{15}$选自S、G、T、D或P;$X^{16}$选自F、S、D、T或A;$X^{17}$选自S、R、G或D;$X^{18}$选自G、D或S;$X^{19}$选自S、R、T、N、Y、A、D或P;$X^{20}$选自T、A、G或Y;$X^{21}$选自Y、H、A、S或T;$X^{22}$选自Y或N;$X^{23}$选自A、P、Y或S;$X^{24}$选自S、T、N、D、Y、A或P;$X^{25}$选自W、S、A或D;$X^{26}$选自A、V、T、W、F或S;$X^{27}$选自K、W、A、Q或V;$X^{28}$选自G、A或K;$X^{29}$存在或不存在,如果存在,则选自K或G;并且$X^{30}$存在或不存在,如果存在,则是G;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279、282和62;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280、283和63;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281、284和64。

[0520] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的第二靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列$GX^{13}IX^{15}X^{16}X^{17}X^{18}X^{19}X^{20}YYAX^{24}WAKG$(SEQ ID NO:420),其中$X^{13}$选自W、I或Y;$X^{15}$选自S或G;$X^{16}$选自F、S、D或T;$X^{17}$选自S或R;$X^{18}$选自G或D;$X^{19}$选自S、R、T或N;$X^{20}$选自T或A;并且$X^{24}$选自S、T或N;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、

269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。

[0521] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的第二靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235、238、241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236、239、242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237、240、243、245、249和252;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279、282和62;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280、283和63;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281、284和64。

[0522] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的第二靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:208、211、214、217、222、225、228、232、235和238;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:209、212、218、220、223、227、229、234、236和239;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:210、213、216、219、221、224、226、230、231、233、237和240;并且其中VL区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:253、256、259、262、265、267、268、269、270、272、274、277、279和282;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:254、257、260、263、273、275、280和283;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:255、258、261、264、266、271、276、278、281和284。

[0523] 在一些实施方案中,与ICAM1特异性结合的第二靶向部分包含VH区和VL区,其中VH区包含CDR1序列,其选自SEQ ID NO:241、247和250;CDR2序列,其选自SEQ ID NO:242、244、246、248和251;以及CDR3序列,其选自SEQ ID NO:243、245、249和252;并且其中VL区分别包含CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:62-64。

[0524] 在一些实施方案中,包含CD38靶向部分和ICAM1靶向部分的双特异性抗体的恒定区来自IgG(例如,IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)、IgA、IgE或IgM。在一些情况下并且基于双特异性抗体形式,恒定区还包含在例如CH1结构域、CH2结构域、CH3结构域、铰链区或其组合中的一个或多个突变。在一些情况下,一个或多个突变增强稳定性、增加半衰期、减少糖基化和/或调节Fc受体相互作用,例如,用于增加或减少ADCC和/或CDC。

[0525] 调节Fc受体相互作用的示例性突变包括但不限于E333A、S239D/A330L/I332E、K326W/E333S或S239D/I332I/G236A,残基编号参考IgG1的Kabat编号。

[0526] 增加半衰期的示例性突变包括但不限于,参考IgG1的T250Q/M428L或M252Y/S254T/T256E和H433K/N434F(Kabat编号);以及参考IgG3的R435H(Kabat编号)。

[0527] 防止或降低链交换的示例性突变包括参考IgG4的S228P(Kabat编号)。

[0528] 调节糖基化的示例性突变包括参考IgG1的N297(Kabat编号),其中残基经无岩藻糖基化以增加ADCC。

[0529] 在一些实施方案中,上述双特异性抗体包含杵臼结构(KIH)形式。在一些情况下,KIH位于Fc区,其中CH3结构域内的残基根据WO96/027011的公开内容;Ridgway等人,Protein Eng.9(1996)617-621;或Merchant等人,Nat.Biotechnol.16(1998)677-681任选地进行修饰。在一些情况下,CH3结构域对中的一个是“杵”链,而另一个是“臼”链,并且任选地引入另外的二硫桥以进一步稳定抗体和/或增加产率。

[0530] 在一些情况下,“杵”链的CH3结构域包含T366W突变并且“臼”链的CH3结构域包含突变T366S、L368A和Y407V。在一些情况下,“杵”链的CH3结构域还包含Y349C突变,其与“臼”链的CH3结构域中的E356C或S354C形成链间二硫桥。

[0531] 在一些情况下,“杵”链的CH3结构域包含R409D和K370E突变并且“臼”链的CH3结构域包含D399K和E357K。在一些情况下,“杵”链的CH3结构域还包含T366W突变并且“臼”链的CH3结构域还包含突变T366S、L368A和Y407V。

[0532] 抗体或其结合片段的生产

[0533] 在一些实施方案中,本文所述的多肽(例如,抗体及其结合片段)使用本领域已知的可用于合成多肽(例如,抗体)的任何方法生产,特别是通过化学合成或通过重组表达,并且优选通过重组表达技术生产。

[0534] 在一些情况下,抗体或其结合片段被重组表达,并且编码抗体或其结合片段的核酸由化学合成的寡核苷酸组装(例如,如Kutmeier等人,1994,BioTechniques 17:242中所述),其涉及:合成包含编码抗体的序列部分的重叠寡核苷酸,这些寡核苷酸的退火和连接,然后通过PCR扩增连接的寡核苷酸。

[0535] 可选地,编码抗体的核酸分子任选地从合适的来源(例如,抗体cDNA文库,或从表达免疫球蛋白的任何组织或细胞产生的cDNA文库)通过使用可与序列的3’和5’末端杂交的合成引物进行PCR扩增或通过使用对特定基因序列特异的寡核苷酸探针进行克隆而产生。

[0536] 在一些情况下,抗体或其结合片段任选地通过免疫动物(例如兔)以产生多克隆抗体,或更优选地通过产生单克隆抗体来产生,例如,如Kohler和Milstein(1975,Nature 256:495-497)所述,或如Kozbor等人(1983,Immunology Today 4:72)或Cole等人(1985在Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,Inc.,第77-96页中)所述。可选地,任选地通过针对结合特定抗原的Fab片段的克隆物筛选Fab表达文库(例如,如Huse等人,1989,Science 246:1275-1281中所述)或通过筛选抗体文库(参见,例如,Clackson等人,1991,Nature 352:624;Hane等人,1997Proc.Natl.Acad.Sci.USA 94:4937)来获得至少编码抗体的Fab部分的克隆物。

[0537] 在一些实施方案中,使用开发用于通过将来自具有适当抗原特异性的小鼠抗体分子的基因与来自具有适当生物活性的人抗体分子的基因一起剪接而生产“嵌合抗体”的技术(Morrison等人,1984,Proc.Natl.Acad.Sci.81:851-855;Neuberger等人,1984,Nature 312:604-608;Takeda等人,1985,Nature 314:452-454)。嵌合抗体是其中不同部分源自不同动物种属的分子,例如具有源自鼠单克隆抗体的可变区和人免疫球蛋白恒定区的分子。

[0538] 在一些实施方案中,描述的用于生产单链抗体的技术(美国专利号4,694,778;Bird,1988,Science 242:423-42;Huston等人,1988,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883;和Ward等人,1989,Nature334:544-54)适用于生产单链抗体。单链抗体是通过经氨基酸桥连接Fv区的重链和轻链片段,从而产生单链多肽而形成的。还可选地使用在大肠杆菌(E.coli)中组装功能性Fv片段的技术(Skerra等人,1988,Science 242:1038-1041)。

[0539] 在一些实施方案中,通过常规技术(例如,电穿孔、脂质体转染和磷酸钙沉淀)将包含抗体的核苷酸序列的表达载体或抗体的核苷酸序列转移至宿主细胞,然后通过常规技术培养转染的细胞以产生抗体。在具体实施方案中,抗体的表达受组成型、诱导型或组织型特异性启动子调控。

[0540] 在一些实施方案中,使用多种宿主表达载体系统来表达本文所述的抗体或其结合片段。此类宿主表达系统代表借以产生抗体编码序列并随后纯化的媒介物,但也代表当用合适的核苷酸编码序列转化或转染时原位表达抗体或其结合片段的细胞。这些包括但不限于微生物,例如用含有抗体或其结合片段编码序列的重组噬菌体DNA、质粒DNA或粘粒DNA表达载体转化的细菌(例如,大肠杆菌和枯草芽孢杆菌(B.subtilis));用含有抗体或其结合片段编码序列的重组酵母表达载体转化的酵母(例如,毕赤酵母(Saccharomyces Pichia));用含有抗体或其结合片段编码序列的重组病毒表达载体(例如,杆状病毒)感染的昆虫细胞系统;用重组病毒表达载体(例如,花椰菜花叶病毒(CaMV)和烟草花叶病毒(TMV))感染或用含有抗体或其结合片段编码序列的重组质粒表达载体(例如Ti质粒)转化的植物细胞系统;或哺乳动物细胞系统(例如,COS、CHO、BH、293、293T、3T3细胞),其具有含有源自哺乳动物细胞基因组的启动子(例如,金属硫蛋白启动子)或源自哺乳动物病毒(例如腺病毒晚期启动子;痘苗病毒7.5K启动子)的启动子的重组表达构建体。

[0541] 为了长期、高产量地生产重组蛋白,优选稳定表达。在一些情况下,稳定表达抗体的细胞系任选地经工程化。不是使用包含病毒复制起点的表达载体,而是用由适当表达控制元件(例如,启动子、增强子、序列、转录终止子、聚腺苷酸化位点等)和选择性标记控制的DNA转化宿主细胞。引入外源DNA后,工程化细胞然后可以在富集培养基中生长1-2天,然后换至选择性培养基。重组质粒中的选择性标记赋予选择抗性,并允许细胞使质粒稳定整合到其染色体中并生长形成病灶,然后将病灶克隆并扩增为细胞系。该方法可有利地用于工程化表达抗体或其结合片段的细胞系。

[0542] 在一些情况下,使用多种选择系统,包括但不限于在tk细胞、hgprt细胞或aprt细胞中分别采用单纯疱疹病毒胸苷激酶(Wigler等人,1977,Cell 11:223)、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(Szybalska&Szybalski,192,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 48:202)和腺嘌呤磷酸核糖基转移酶(Lowy等人,1980,Cell 22:817)基因。此外,抗代谢物抗性用作选择以下基因的基础:dhfr,其赋予对甲氨蝶呤的抗性(Wigler等人,1980,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:357;O'Hare等人,1981,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 78:1527);gpt,其赋予对霉酚酸的抗性(Mulligan&Berg,1981,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 78:2072);neo,其赋予对氨基糖苷G-418的抗性(Clinical Pharmacy 12:488-505;Wu和Wu,1991,Biotherapy 3:87-95;Tolstoshev,1993,Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.32:573-596;Mulligan,1993,Science 260:926-932;以及Morgan和Anderson,1993,Ann.Rev.Biochem.62:191-217;May1993,TIB TECH 11(5):155-215)和hygro,其赋予对潮霉素的抗性(Santerre等人,1984,Gene 30:147)。在Ausubel等人(编著,1993,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,NY;Kriegler,1990,Gene Transfer and Expression,A Laboratory Manual,Stockton Press,NY;和在第12和13章中,Dracopoli等人(编著),1994,Current Protocols in Human Genetics,John Wiley&Sons,NY.;Colberre-Garapin等人,1981,J.Mol.Biol.150:1)中描述了可使用的重组DNA技术领域中公知的方法。

[0543] 在一些情况下,抗体的表达水平通过载体扩增而增加(有关综述,参见Bebbington和Hentschel,The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning,第3卷(Academic Press,New

York,1987))。当表达抗体的载体系统中的标记是可扩增的时,宿主细胞培养物中存在的抑制剂水平的增加将增加标记基因的拷贝数。由于扩增区域与抗体的核苷酸序列相关,因此抗体的产生也将增加(Crouse等人,1983,Mol.Cell Biol.3:257)。

[0544] 在一些情况下,使用本领域已知的用于纯化抗体的任何方法,例如,通过层析(例如,离子交换、亲和性,特别是通过对蛋白A之后的特定抗原的亲和性,以及分级柱层析)、离心、差异溶解性或任何其他用于纯化蛋白的标准技术。

[0545] 表达载体

[0546] 在一些实施方案中,载体包括源自真核或原核来源的任何合适的载体。在一些情况下,载体从细菌(例如,大肠杆菌)、昆虫、酵母(例如,毕赤酵母)、藻类或哺乳动物来源获得。示例性细菌载体包括pACYC177、pASK75、pBAD载体系列、pBADM载体系列、pET载体系列、pETM载体系列、pGEX载体系列、pHAT、pHAT2、pMal-c2、pMal-p2、pQE载体系列、pRSET A、pRSET B、pRSET C、pTrcHis2系列、pZA31-Luc、pZE21-MCS-1、pFLAG ATS、pFLAG CTS、pFLAG MAC、pFLAG Shift-12c、pTAC-MAT-1、pFLAG CTC或pTAC-MAT-2。

[0547] 示例性昆虫载体包括pFastBac1、pFastBac DUAL、pFastBac ET、pFastBac HTa、pFastBac HTb、pFastBac HTc、pFastBac M30a、pFastBact M30b、pFastBac、M30c、pVL1392、pVL1393、pVL1393 M10、pVL1393M11、pVL1393 M12、FLAG载体例如pPolh-FLAG1或pPolh-MAT2、或MAT载体(例如pPolh-MAT1或pPolh-MAT2)。

[0548] 在一些情况下,酵母载体包括Gateway® pDEST™14载体、Gateway® pDEST™15载体、Gateway® pDEST™17载体、Gateway® pDEST™24载体、Gateway® pYES-DEST52载体、pBAD-DEST49 Gateway® 目的载体、pAO815毕赤酵母属载体、pFLD1巴斯德毕赤酵母载体、pGAPZA,B,&C巴斯德毕赤酵母载体、pPIC3.5K毕赤酵母属载体、pPIC6 A,B,&C毕赤酵母属载体、pPIC9K毕赤酵母属载体、pTEF1/Zeo、pYES2酵母载体、pYES2/CT酵母载体、pYES2/NT A,B,&C酵母载体或pYES3/CT酵母载体。

[0549] 示例性藻类载体包括pChlamy-4载体或MCS载体。

[0550] 哺乳动物载体的示例包括瞬时表达载体或稳定表达载体。哺乳动物瞬时表达载体可以包括pRK5、p3xFLAG-CMV 8、pFLAG-Myc-CMV 19、pFLAG-Myc-CMV 23、pFLAG-CMV 2、pFLAG-CMV 6a,b,c、pFLAG-CMV 5.1、pFLAG-CMV 5a,b,c、p3xFLAG-CMV 7.1、pFLAG-CMV 20、p3xFLAG-Myc-CMV 24、pCMV-FLAG-MAT1、pCMV-FLAG-MAT2、pBICEP-CMV 3或pBICEP-CMV 4。哺乳动物稳定表达载体可以包括pFLAG-CMV 3、p3xFLAG-CMV 9、p3xFLAG-CMV 13、pFLAG-Myc-CMV 21、p3xFLAG-Myc-CMV 25、pFLAG-CMV 4、p3xFLAG-CMV 10、p3xFLAG-CMV 14、pFLAG-Myc-CMV 22、p3xFLAG-Myc-CMV 26、pBICEP-CMV 1或pBICEP-CMV 2。

[0551] 在一些情况下,无细胞系统是来自细胞的细胞质和/或核组分的混合物,并用于体外核酸合成。在一些情况下,无细胞系统利用原核细胞组分或真核细胞组分。有时,核酸合成在基于例如果蝇细胞、非洲爪蟾卵或HeLa细胞的无细胞系统中获得。示例性无细胞系统包括但不限于大肠杆菌S30提取系统、大肠杆菌T7 S30系统或PURExpress®。

[0552] 宿主细胞

[0553] 在一些实施方案中,宿主细胞包括任何合适的细胞,例如天然来源的细胞或基因

修饰的细胞。在一些情况下,宿主细胞是生产宿主细胞。在一些情况下,宿主细胞是真核细胞。在其他情况下,宿主细胞是原核细胞。在一些情况下,真核细胞包括真菌(例如,酵母细胞)、动物细胞或植物细胞。在一些情况下,原核细胞是细菌细胞。细菌细胞的示例包括革兰氏阳性菌或革兰氏阴性菌。有时革兰氏阴性菌是厌氧菌、杆状菌或二者。

[0554] 在一些情况下,革兰氏阳性细菌包括放线菌门(Actinobacteria)、厚壁菌门(Firmicutes)或软壁菌门(Tenericutes)。在一些情况下,革兰氏阴性菌包括产水菌门(Aquificae)、异常球菌-栖热菌门(Deinococcus-Thermus)、纤维杆菌门-绿菌门/拟杆菌门(Fibrobacteres-Chlorobi/Bacteroidetes)(FCB群)、梭杆菌门(Fusobacteria)、芽单胞菌门(Gemmatimonadetes)、硝化螺旋菌门(Nitrospirae)、浮霉菌门-疣微菌门/衣原体门(Planctomycetes-Verrucomicrobia/Chlamydiae)(PVC群)、变形菌门(Proteobacteria)、螺旋体门(Spirochaetes)或互养菌门(Synergistetes)。其他细菌可以是酸杆菌门(Acidobacteria)、绿弯菌门(Chloroflexi)、产金菌门(Chrysiogenetes)、蓝细菌(Cyanobacteria)、脱铁杆菌门(Deferribacteres)、网团菌门(Dictyoglomi)、热脱硫杆菌门(Thermodesulfobacteria)或热袍菌门(Thermotogae)。细菌细胞可以是大肠埃希氏菌(Escherichia coli)、肉毒杆菌(Clostridium botulinum)或大肠杆菌(Coli bacilli)。

[0555] 示例性原核宿主细胞包括但不限于BL21、Mach1™、DH10B™、TOP10、DH5α、DH10Bac™、OmniMax™、MegaX™、DH12S™、INV110、TOP10F'、INVαF、TOP10/P3、ccdB Survival、PIR1、PIR2、Stbl2™、Stbl3™或Stbl4™。

[0556] 在一些情况下,动物细胞包括来自脊椎动物或来自无脊椎动物的细胞。在一些情况下,动物细胞包括来自海洋无脊椎动物、鱼、昆虫、两栖动物、爬行动物或哺乳动物的细胞。在一些情况下,真菌细胞包括酵母细胞,例如啤酒酵母、面包酵母或葡萄酒酵母。

[0557] 真菌包括子囊菌,例如酵母、霉菌、丝状真菌、担子菌或接合菌。在一些情况下,酵母包括子囊菌门(Ascomycota)或担子菌门(Basidiomycota)。在一些情况下,子囊菌门包括酵母亚门(Saccharomycotina)(真正的酵母,例如酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)(面包酵母))或外囊菌亚门(Taphrinomycotina)(例如裂殖酵母纲(Schizosaccharomycetes)(裂殖酵母))。在一些情况下,担子菌门包括伞菌亚门(Agaricomycotina)(例如银耳纲(Tremellomycetes))或柄锈菌亚门(Pucciniomycotina)(例如微球黑粉菌纲(Microbotryomycetes))。

[0558] 示例性酵母或丝状真菌包括,例如,属:酵母属(Saccharomyces)、裂殖酵母属(Schizosaccharomyces)、假丝酵母属(Candida)、毕赤酵母属(Pichia)、汉逊酵母属(Hansenula)、克鲁维酵母属(Kluyveromyces)、接合酵母属(Zygosaccharomyces)、耶氏酵母属(Yarrowia)、丝孢酵母属(Trichosporon)、红冬孢酵母属(Rhodosporidi)、曲霉属(Aspergillus)、镰刀菌属(Fusarium)或木霉属(Trichoderma)。示例性酵母或丝状真菌包括,例如,种:酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)、粟酒裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe)、产朊假丝酵母(Candida utilis)、博伊丁假丝酵母(Candida boidini)、白假丝酵母(Candida albicans)、热带假丝酵母(Candida tropicalis)、类星形假丝酵母(Candida stellatoidea)、光滑假丝酵母(Candida glabrata)、克鲁斯假丝酵母(Candida krusei)、近平滑假丝酵母(Candida parapsilosis)、季也蒙假丝酵母(Candida guilliermondii)、维斯假丝酵母(Candida

viswanathii)、葡萄牙假丝酵母(Candida lusitaniae)、胶红酵母(Rhodotorula mucilaginosa)、甲醇毕赤酵母(Pichia metanolica)、安格斯毕赤酵母(Pichia angusta)、巴斯德毕赤酵母(Pichia pastoris)、异常毕赤酵母(Pichia anomala)、多形汉逊酵母(Hansenula polymorpha)、乳酸克鲁维酵母(Kluyveromyces lactis)、鲁氏酵母(Zygosaccharomyces rouxii)、解脂耶氏酵母(Yarrowia lipolytica)、茁芽丝孢酵母(Trichosporon pullulans)、圆红冬孢酵母-黑曲霉(Rhodosporidium toru-Aspergillus niger)、构巢曲霉(Aspergillus nidulans)、泡盛曲霉(Aspergillus awamori)、米曲霉(Aspergillus oryzae)、里氏木霉(Trichoderma reesei)、解脂耶氏酵母(Yarrowia lipolytica)、布鲁塞尔酒香酵母(Brettanomyces bruxellensis)、星形假丝酵母(Candida stellata)、粟酒裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe)、戴尔有孢圆酵母(Torulaspora delbrueckii)、拜氏接合酵母(Zygosaccharomyces bailii)、新型隐球酵母(Cryptococcus neoformans)、加特隐球酵母(Cryptococcus gattii)或布拉酵母(Saccharomyces boulardii)。

[0559] 示例性酵母宿主细胞包括但不限于巴斯德毕赤酵母(Pichia pastoris yeast)菌株,例如GS115、KM71H、SMD1168、SMD1168H和X-33;和酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae yeast)菌株,例如INVSc1。

[0560] 在一些情况下,另外的动物细胞包括从软体动物、节肢动物、环节动物或海绵动物获得的细胞。在一些情况下,另外的动物细胞是哺乳动物细胞,例如,来自灵长类动物、猿、马、牛、猪、犬、猫或啮齿动物的细胞。在一些情况下,啮齿动物包括小鼠、大鼠、仓鼠、沙鼠、仓鼠、栗鼠、花式大鼠或豚鼠。

[0561] 示例性哺乳动物宿主细胞包括但不限于293A细胞系、293FT细胞系、293F细胞、293H细胞、CHO DG44细胞、CHO-S细胞、CHO-K1细胞、Expi293F™细胞、Flp-In™T-REx™293细胞系、Flp-In™-293细胞系、Flp-In™-3T3细胞系、Flp-In™-BHK细胞系、Flp-In™-CHO细胞系、Flp-In™-CV-1细胞系、Flp-In™-Jurkat细胞系、FreeStyle™293-F细胞、FreeStyle™CHO-S细胞、GripTite™293MSR细胞系、GS-CHO细胞系、HepaRG™细胞、T-REx™Jurkat细胞系、Per.C6细胞、T-REx™-293细胞系、T-REx™-CHO细胞系和T-REx™-HeLa细胞系。

[0562] 在一些情况下,哺乳动物宿主细胞是一种稳定的细胞系,或者是如下一种细胞系:该细胞系已将目标遗传物质整合到其自身基因组中,并且能够在经过多代细胞分裂后表达遗传物质的产物。在一些情况下,哺乳动物宿主细胞是一种瞬时细胞系,或者是如下一种细胞系:其未将目标遗传物质整合到自身基因组中,并且在经过多代细胞分裂后没有能力表达遗传物质的产物。

[0563] 示例性昆虫宿主细胞包括但不限于果蝇S2细胞、Sf9细胞、Sf21细胞、High Five™细胞和expresSF+®细胞。

[0564] 在一些情况下,植物细胞包括来自藻类的细胞。示例性昆虫细胞系包括但不限于来自莱茵衣藻(Chlamydomonas reinhardtii)137c或细长聚球藻(Synechococcus elongatus)PPC 7942的菌株。

[0565] 有效载荷

[0566] 在一些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体、本文所述的抗ICAM1抗体或本文所述

的多特异性抗体进一步与一种或多种有效载荷缀合。在一些情况下,一个或多个有效载荷包括小分子、蛋白或肽、或核酸聚合物。在一些情况下,一种或多种缀合的有效载荷与抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体直接缀合。在其他情况下,一种或多种有效载荷通过接头与抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体间接缀合。

[0567] 在一些情况下,抗体是抗CD38抗体并且与抗体缀合的有效载荷的数量(例如,药物与抗体的比率或DAR)为约1:1,即一个有效载荷对一个抗CD38抗体。在一些情况下,有效载荷与抗CD38抗体的比率为约2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1或12:1。在一些情况下,有效载荷与抗CD38抗体的比率为约2:1。在一些情况下,有效载荷与抗CD38抗体的比率为约4:1。在一些情况下,有效载荷与抗CD38抗体的比率为约8:1。在一些情况下,有效载荷与抗CD38抗体的比率为约12:1。

[0568] 在一些情况下,抗体是抗ICAM1抗体并且与抗体缀合的有效载荷的数量(例如,药物与抗体的比率或DAR)为约1:1,即一个有效载荷对一个抗ICAM1抗体。在一些情况下,有效载荷与抗ICAM1抗体的比率为约2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1或12:1。在一些情况下,有效载荷与抗ICAM1抗体的比率为约2:1。在一些情况下,有效载荷与抗ICAM1抗体的比率为约4:1。在一些情况下,有效载荷与抗ICAM1抗体的比率为约8:1。在一些情况下,有效载荷与抗ICAM1抗体的比率为约12:1。

[0569] 在一些情况下,抗体是包含针对CD38或ICAM1的靶向部分的多特异性抗体,并且与多特异性抗体缀合的有效载荷的数量(例如,药物与抗体的比率或DAR)是约1:1。在一些情况下,有效载荷与多特异性抗体的比率为约2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1或12:1。在一些情况下,有效载荷与多特异性抗体的比率为约2:1。在一些情况下,有效载荷与多特异性抗体的比率为约4:1。在一些情况下,有效载荷与多特异性抗体的比率为约8:1。在一些情况下,有效载荷与多特异性抗体的比率为约12:1。

[0570] 在一些情况下,抗体是包含针对CD38的第一靶向部分和针对ICAM1的第二靶向部分的双特异性抗体,并且与双特异性抗体缀合的有效载荷的数量(例如,药物与抗体的比率或DAR)是约1:1。在一些情况下,有效载荷与双特异性抗体的比率为约2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1或12:1。在一些情况下,有效载荷与双特异性抗体的比率为约2:1。在一些情况下,有效载荷与双特异性抗体的比率为约4:1。在一些情况下,有效载荷与双特异性抗体的比率为约8:1。在一些情况下,有效载荷与双特异性抗体的比率为约12:1。

[0571] 在一些实施方案中,有效载荷是小分子。在一些情况下,小分子是细胞毒性有效载荷。示例性细胞毒性有效载荷包括但不限于微管破坏剂、DNA修饰剂或Akt抑制剂。

[0572] 在一些实施方案中,有效载荷包括微管破坏剂。示例性微管破坏剂包括但不限于2-甲氧基雌二醇、奥瑞他汀(auristatin)、查耳酮、秋水仙碱、考布他汀(combretastatin)、念珠藻素(cryptophycin)、dictyostatin、圆皮海绵内酯(discodermolide)、海兔毒素(dolastain)、软珊瑚醇(eleutherobin)、埃博霉素(epothilone)、软海绵素、莱利霉素(laulimalide)、美登素、noscapinoid、紫杉醇、peloruside、拟茎点霉毒素(phomopsin)、鬼臼毒素、根瘤菌素、海绵抑制素(spongistatin)、紫杉烷、微管溶素(tubulysin)、长春花生物碱、长春瑞滨、或其衍生物或类似物。

[0573] 在一些实施方案中,微管溶素是例如在美国专利号8580820和8980833以及美国公开号20130217638、20130224228和201400363454中所述的微管溶素类似物或衍生物。

[0574] 在一些实施方案中,美登素是美登素生物碱。在一些实施方案中,美登素生物碱是DM1、DM4或安丝菌素。在一些实施方案中,美登素生物碱是DM1。在一些实施方案中,美登素生物碱是DM4。在一些实施方案中,美登素生物碱是安丝菌素。在一些实施方案中,美登素生物碱是例如美国专利号5208020、5416064、7276497和6716821或美国公开号2013029900和US20130323268中所述的美登素生物碱衍生物或类似物。

[0575] 在一些实施方案中,有效载荷是海兔毒素,或其衍生物或类似物。在一些实施方案中,海兔毒素是海兔毒素10或海兔毒素15,或其衍生物或类似物。在一些实施方案中,海兔毒素10类似物是奥瑞他汀、soblidotin、sympostatin 1或sympostatin 3。在一些实施方案中,海兔毒素15类似物是西马多丁(cemadotin)或tasidotin。

[0576] 在一些实施方案中,海兔毒素10类似物是奥瑞他汀或奥瑞他汀衍生物。在一些实施方案中,奥瑞他汀或奥瑞他汀衍生物是奥瑞他汀E(AE)、奥瑞他汀F(AF)、奥瑞他汀E5-苯甲酰戊酸酯(AEVB)、单甲基奥瑞他汀E(MMAE)、单甲基奥瑞他汀F(MMAF)、或单甲基奥瑞他汀D(MMAD)、奥瑞他汀PE或奥瑞他汀PYE。在一些实施方案中,奥瑞他汀衍生物是单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。在一些实施方案中,奥瑞他汀衍生物是单甲基奥瑞他汀F(MMAF)。在一些实施方案中,奥瑞他汀是例如美国专利号6884869、7659241、7498298、7964566、7750116、8288352、8703714和8871720中所述的奥瑞他汀衍生物或类似物。

[0577] 在一些实施方案中,有效载荷包括DNA修饰剂。在一些实施方案中,DNA修饰剂包括DNA切割剂、DNA嵌入剂、DNA转录抑制剂或DNA交联剂。在一些情况下,DNA切割剂包括博来霉素A2、卡利奇霉素(calicheamicin)或其衍生物或类似物。在一些情况下,DNA嵌入剂包括多柔比星、表柔比星、PNU-159682、倍癌霉素、吡咯并苯并二氮杂卓、寡霉素C、柔红霉素、戊柔比星、托泊替康、或其衍生物或类似物。在一些情况下,DNA转录抑制剂包括放线菌素。在一些情况下,DNA交联剂包括丝裂霉素C。

[0578] 在一些实施方案中,DNA修饰剂包含安吖啶、蒽环霉素、喜树碱、多柔比星、倍癌霉素、烯二炔、依托泊苷、吲哚并苯二氮杂卓、纺锤霉素、替尼泊苷、或其衍生物或类似物。

[0579] 在一些实施方案中,蒽环霉素是多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素、光辉霉素、奈莫柔比星、匹杉琼(pixantrone)、沙巴比星或戊柔比星。

[0580] 在一些实施方案中,喜树碱的类似物是托泊替康、伊立替康、silatecan、可西替康(cositecan)、依沙替康、勒托替康(lurtotecan)、吉马替康(gimatecan)、贝洛替康(belotecan)、鲁比替康(rubitecan)或SN-38。

[0581] 在一些实施方案中,倍癌霉素是倍癌霉素A、倍癌霉素B1、倍癌霉素B2、倍癌霉素C1、倍癌霉素C2、倍癌霉素D、倍癌霉素SA或CC-1065。在一些实施方案中,烯二炔是卡利奇霉素、埃斯培拉霉素或达内霉素A(dynemicin A)。

[0582] 在一些实施方案中,吡咯并苯并二氮杂卓是氨茴霉素(anthramycin)、阿比霉素(abbeymycin)、奇卡霉素(chicamycin)、DC-81、甲基氨茴霉素(mazethramycin)、新茴霉素A、新茴霉素B、porothramycin、prothracarcin、西班米星(sibanomicin,DC-102)、西伯利亚霉素(sibiromycin)或托马霉素(tomaymycin)。在一些实施方案中,吡咯并苯并二氮杂卓是例如美国专利号8404678和8163736中所述的托马霉素衍生物。在一些实施方案中,吡咯并苯并二氮杂卓如美国专利号8426402、8802667、8809320、6562806、6608192、7704924、7067511、US7612062、7244724、7528126、7049311、8633185、8501934和8697688以及美国公

开号US20140294868所述。

[0583] 在一些实施方案中,吡咯并苯并二氮杂卓是吡咯并苯并二氮杂卓二聚体。在一些实施方案中,PBD二聚体是对称二聚体。对称PBD二聚体的示例包括但不限于SJG-136(SG-2000)、ZC-423(SG2285)、SJG-720、SJG-738、ZC-207(SG2202)和DSB-120。在一些实施方案中,PBD二聚体是不对称的二聚体。不对称PBD二聚体的示例包括但不限于SJG-136衍生物,例如美国专利号8697688和9242013以及美国公开号20140286970中所述的衍生物。

[0584] 在一些实施方案中,有效载荷包括Akt抑制剂。在一些情况下,Akt抑制剂包括帕他色替(ipatasertib,GDC-0068)或其衍生物。

[0585] 在一些实施方案中,有效载荷包括聚合酶抑制剂,包括但不限于聚合酶II抑制剂,例如α-鹅膏菌素和聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂。示例性PARP抑制剂包括但不限于依尼帕尼(Iniparib)(BSI201)、他拉唑帕尼(BMN-673)、奥拉帕尼(AZD-2281)、奥拉帕尼、卢卡帕尼(AG014699、PF-01367338)、维利帕尼(ABT-888)、CEP 9722、MK 4827、BGB-290或3-氨基苯甲酰胺。

[0586] 在一些实施方案中,有效载荷是成像剂。在一些情况下,有效载荷包括“不透射线(radio-opaque)”标签,例如使用X射线可视化的标签。不透射线材料是本领域技术人员熟知的。示例性不透射线材料包括碘化物、溴化物或钡盐。另外的不透射线材料包括但不限于有机铋衍生物(参见,例如,美国专利5,939,045)、不透射线的聚氨酯(参见,例如,美国专利5,346,981)、有机铋复合物(参见,例如,美国专利5,256,334)、不透射线的钡聚合物复合物(参见,例如,美国专利4,866,132)等。

[0587] 在一些情况下,有效载荷包括可检测的标记,例如,用于免疫缀合物的包括可通过光谱学、光化学、生物化学、免疫化学、电学、光学或化学方法检测的任何组合物。可用的标记包括磁珠(例如,DYNABEADS™)、荧光染料(例如,异硫氰酸荧光素、德州红、罗丹明、绿色荧光蛋白等)、放射性标签(例如,^{3}H、^{125}I、^{35}S、^{14}C或^{32}P)、酶(例如,辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶和ELISA中常用的其他酶)和比色标签,例如胶体金或有色玻璃或塑料(例如,聚苯乙烯、聚丙烯、乳胶等)珠、纳米颗粒、量子点等。

[0588] 在一些实施方案中,合适的放射性标签包括但不限于^{99}Tc、^{203}Pb、^{67}Ga、^{68}Ga、^{72}As、^{111}In、^{113m}In、^{97}Ru、^{62}Cu、^{64}Cu、^{52}Fe、^{52m}Mn、^{51}Cr、^{186}Re、^{188}Re、^{77}As、^{90}Y、^{67}Cu、^{169}Er、^{121}Sn、^{127}Te、^{142}Pr、^{143}Pr、^{198}Au、^{199}Au、^{161}Tb、^{109}Pd、^{165}Dy、^{149}Pm、^{151}Pm、^{153}Sm、^{157}Gd、^{159}Gd、^{166}Ho、^{172}Tm、^{169}Yb、^{175}Yb、^{177}Lu、^{105}Rh和^{111}Ag。

[0589] 在一些情况下,有效载荷包括增强电离辐射(例如,如可能由^{60}Co或X射线源产生)对细胞的细胞毒性效应的放射增敏剂。许多放射增敏剂是已知的,包括但不限于苯并卟啉衍生物化合物(参见,例如,美国专利5,945,439)、1,2,4-苯并三嗪氧化物(参见,例如,美国专利5,849,738)、含有某些二胺的化合物(参见,例如,美国专利5,700,825)、BCNT(参见,例如,美国专利5,872,107)、放射增敏硝基苯甲酸酰胺衍生物(参见,例如,美国专利4,474,814)、各种杂环衍生物(参见,例如,美国专利5,064,849)、铂配合物(参见,例如,美国专利4,921,963)等。

[0590] 在一些情况下,有效载荷包括α发射体,即发射α粒子的放射性同位素。最近已经证明α-发射体在治疗癌症方面有效(参见,例如,McDevitt等人(2001)Science 294:1537-1540;Ballangrud等人(2001)Cancer Res.61:2008-2014;Borchardt等人(2003)Cancer

Res.63:5084-50)。合适的α发射体包括但不限于^{213}Bi、^{211}At等。

[0591] 在一些情况下,有效载荷包括免疫调节剂。有用的免疫调节剂包括阻断激素对肿瘤作用的抗激素以及抑制细胞因子产生、下调自身抗原表达或掩盖MHC抗原的免疫抑制剂。代表性抗激素包括抗雌激素,包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、凯奥昔芬(keoxifene)、LY 117018、奥那司酮(onapnstone)和托瑞米芬;以及抗雄激素,例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;以及抗肾上腺剂。示例性免疫抑制剂包括但不限于2-氨基-6-芳基-5-取代的嘧啶、硫唑嘌呤、环磷酰胺、溴隐亭、达那唑、氨苯砜、戊二醛、针对MHC抗原和MHC片段的抗独特型抗体、环孢素A、类固醇(例如糖皮质激素)、链激酶或雷帕霉素。

[0592] 在一些实施方案中,有效载荷包括蛋白或肽毒素或其片段。示例性酶促活性毒素及其片段包括但不限于白喉毒素A片段、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A(来自铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa))、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒蛋白A链、蒴莲根毒素(modeccin)A链、a-sacrin、某些A油桐(leurites fordii)蛋白、某些石竹素蛋白、美洲商陆属蛋白(PAP、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、麻风树毒蛋白(curcin)、巴豆素(crotin)、肥皂草抑制剂(Saponaria officinalis inhibitor)、白树毒素(gelonin)、米托洁林(mitogillin)、局限曲霉素(restrictocin)、酚霉素(phenomycin)、伊诺霉素(enomycin)和单端孢霉烯(tricothecene)。

[0593] 在一些情况下,有效载荷是免疫调节剂。示例性免疫调节剂包括但不限于更昔洛韦(gancyclovier)、依那西普、他克莫司、西罗莫司、伏环孢素(voclosporin)、环孢素、雷帕霉素、环磷酰胺、咪唑硫嘌呤、霉酚酸酯(mycophenolgate mofetil)、甲氨蝶呤(methotrextrate)、糖皮质激素及其类似物、黄嘌呤、干细胞生长因子、淋巴毒素、造血因子、肿瘤坏死因子(TNF)(例如,TNFα)、白介素(例如,白介素-1(IL-1)、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18和IL-21)、集落刺激因子(例如,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF))、干扰素(例如,干扰素-α、干扰素-β、干扰素-γ)、称为"S1因子"的干细胞生长因子、促红细胞生成素和促血小板生成素、或其组合。

[0594] 在一些情况下,有效载荷包括细胞因子。在一些实施方案中,细胞因子包括IL-2、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、IL-21、干扰素(例如,IFNα、IFNβ)或TNFα。

[0595] 在一些实施方案中,有效载荷是核酸聚合物。在一些情况下,核酸聚合物包括用于基因治疗中,例如用于RNA干扰(RNAi)或基因沉默(或反义寡核苷酸)技术中的那些。参与RNA干扰过程的示例性核酸聚合物包括短干扰核酸(siNA)、短干扰RNA(siRNA)、双链RNA(dsRNA)、微RNA(miRNA)或短发夹RNA(shRNA)。

[0596] 反义寡核苷酸包括与例如前mRNA分子、hrRNA(异质核RNA)或mRNA分子中的靶核苷酸序列基本互补的核苷酸序列。反义序列的互补(或基本互补)程度是优选的,使得包含反义序列的分子在生理条件下与RNA分子中的靶核苷酸序列形成稳定的杂交体。

[0597] 在一些实施方案中,核酸聚合物是mRNA。在一些情况下,mRNA编码细胞毒性蛋白或肽。示例性细胞毒性蛋白或肽包括细菌性细胞毒素,例如α孔形成毒素(例如,来自大肠杆菌的溶细胞素A)、β孔形成毒素(例如,α-溶血素、PVL-panton Valentine杀白细胞素、气溶素、梭菌ε毒素、产气荚膜梭菌肠毒素)、二元毒素(炭疽毒素、水肿毒素、肉毒梭菌C2毒素、螺形梭菌毒素、产气荚膜梭菌毒素、艰难梭菌细胞致死毒素(A和B))、朊病毒、副孢菌素

(parasporin)、胆固醇依赖性溶细胞素(例如,肺炎链球菌溶血素)、小孔形成毒素(例如,短杆菌肽A)、蓝藻毒素(例如,微囊藻毒素、节球藻毒素)、溶血毒素、神经毒素(例如,肉毒菌神经毒素)、细胞毒素、霍乱毒素、白喉毒素、假单胞菌外毒素A、破伤风毒素或免疫毒素(伊达比星、蓖麻毒素A、CRM9、美洲商陆抗病毒蛋白、DT)。

[0598] 在一些情况下,mRNA编码细胞毒性肽或与免疫系统相关的肽,例如细胞毒性T细胞或B细胞表位,以通过呈递具有MHC I复合物、补体系统的膜攻击复合蛋白(MAC)、穿孔素、颗粒酶和颗粒溶素的此类表位来刺激特异性免疫应答。

[0599] 在一些情况下,mRNA编码凋亡触发蛋白或肽,例如凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)、细胞色素-c、半胱天冬酶起始蛋白(CASP2、CASP8、CASP9、CASP10)、凋亡诱导因子(AIF)、p53、p73、p63、Bcl-2、Bax、颗粒酶B、聚ADP核糖聚合酶(PARP)和P 21活化激酶2(PAK2)。

[0600] 在一些实施方案中,核酸聚合物是核酸诱饵。在一些情况下,核酸诱饵是蛋白结合型核酸的模拟物,例如基于RNA的蛋白结合型模拟物。示例性核酸诱饵包括反式激活区(TAR)诱饵和Rev响应元件(RRE)诱饵。

[0601] 在一些情况下,有效载荷是适体。适体是与特定靶分子结合的小寡核苷酸或肽分子。示例性核酸适体包括DNA适体、RNA适体或XNA适体,它们是包含一种或多种非天然核苷酸的RNA和/或DNA适体。示例性核酸适体包括ARC19499(Archemix Corp.)、REG1(Regado Biosciences)和ARC1905(Ophthotech)。

[0602] 根据本文所述的实施方案的核酸任选地包括天然存在的核酸,或一种或多种核苷酸类似物,或者具有在其他方面与天然存在的核酸的结构不同的结构。例如,2'-修饰包括卤素、烷氧基和烯丙氧基。在一些实施方案中,2'-OH基团被选自H、OR、R、卤素、SH、SR、NH_2、NHR、NR_2或CN的基团替换,其中R是C_1-C_6烷基、烯基或炔基,卤素是F、Cl、Br或I。修饰键的示例包括硫代磷酸酯和5'-N-亚磷酰胺键。

[0603] 根据本文所述的实施方案,利用具有多种不同核苷酸类似物、修饰的主链或非天然存在的核苷间键的核酸。在一些情况下,核酸包含天然核苷(即腺苷、胸苷、鸟苷、胞苷、尿苷、脱氧腺苷、脱氧胸苷、脱氧鸟苷和脱氧胞苷)或修饰的核苷。修饰的核苷酸的示例包含碱基修饰的核苷(例如,阿糖胞苷、肌苷、异鸟苷、水粉蕈素、假尿苷、2,6-二氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、2-硫代胸苷、3-去氮杂-5-氮杂胞苷、2'-脱氧尿苷、3-硝基吡咯、4-甲基吲哚、4-硫代尿苷、4-硫代胸苷、2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、2-硫代尿苷、5-溴胞苷、5-碘尿苷、肌苷、6-氮杂尿苷、6-氯嘌呤、7-去氮杂腺苷、7-去氮杂鸟苷、8-氮杂腺苷、8-叠氮基腺苷、苯并咪唑、M1-甲基腺苷、吡咯并嘧啶、2-氨基-6-氯嘌呤、3-甲基腺苷、5-丙炔基胞苷、5-丙炔基尿苷、5-溴尿苷、5-氟尿苷、5-甲基胞苷、7-去氮杂腺苷、7-去氮杂鸟苷、8-氧代腺苷、8-氧代鸟苷、O(6)-甲基鸟嘌呤和2-硫代胞苷)、化学或生物修饰的碱基(例如,甲基化碱基)、修饰的糖(例如,2'-氟核糖、2'-氨基核糖、2'-叠氮核糖、2'-O-甲基核糖、L-对映体核苷阿拉伯糖和己糖)、修饰的磷酸基团(例如,硫代磷酸酯和5'-N-亚磷酰胺键)及其组合。用于核酸的化学合成的天然和修饰的核苷酸单体易于获得。在一些情况下,包含此类修饰的核酸相对于仅由天然存在的核苷酸组成的核酸显示出改进特性。在一些实施方案中,本文所述的核酸修饰用于减少和/或防止核酸酶(例如核酸外切酶、核酸内切酶等)的消化。例如,可以通过在一条或两条链的3'末端包括核苷酸类似物以减少消化来稳定核酸的结构。

[0604] 不同的核苷酸修饰和/或主链结构可以存在于核酸的不同位置。此类修饰包括吗

啉代、肽核酸(PNA)、甲基膦酸酯核苷酸、硫醇膦酸酯核苷酸、2'-氟N3-P5'-亚磷酰胺、1',5'-脱水己糖醇核酸(HNA)或其组合。

[0605] 缀合化学

[0606] 在一些情况下,通过天然连接将有效载荷与本文所述的抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性抗CD38/ICAM1抗体)缀合。在一些情况下,缀合如以下中所述:Dawson等人"Synthesis of proteins by native chemical ligation,"Science 1994,266,776-779;Dawson等人"Modulation of Reactivity in Native Chemical Ligation through the Use of Thiol Additives,"J.Am.Chem.Soc.1997,119,4325-4329;Hackeng等人"Protein synthesis by native chemical ligation:Expanded scope by using straightforward methodology.,"Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1999,96,10068-10073;或Wu等人"Building complex glycopeptides:Development of a cysteine-free native chemical ligation protocol,"Angew.Chem.Int.Ed.2006,45,4116-4125。在一些情况下,缀合如美国专利号8,936,910中所述。

[0607] 在一些情况下,通过定点方法利用"无痕"偶联技术(Philochem)将有效载荷与本文所述的抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性抗CD38/ICAM1抗体)缀合。在一些情况下,"无痕"偶联技术利用结合部分上的N末端1,2-氨基硫醇基团,然后将其与含有醛基的多核酸分子缀合。(参见Casi等人,"Site-specific traceless coupling of potent cytotoxic drugs to recombinant antibodies for pharmacodelivery,"JACS 134(13):5887-5892(2012))

[0608] 在一些情况下,通过定点方法利用掺入结合部分的非天然氨基酸将有效载荷与本文所述的抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性抗CD38/ICAM1抗体)缀合。在一些情况下,非天然氨基酸包含对乙酰苯丙氨酸(pAcPhe)。在一些情况下,pAcPhe的酮基与烷氧基-胺衍生的缀合部分选择性偶联以形成肟键。(参见Axup等人,"Synthesis of site-specific antibody-drug conjugates using unnatural amino acids,"PNAS 109(40):16101-16106(2012))。

[0609] 在一些情况下,通过定点方法利用酶催化过程将有效载荷与本文所述的抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性抗CD38/ICAM1抗体)缀合。在一些情况下,定点方法利用SMARTag™技术(Redwood)。在一些情况下,SMARTag™技术包括在醛标签存在下,通过甲酰甘氨酸生成酶(FGE)通过氧化过程从半胱氨酸产生甲酰甘氨酸(FGly)残基,随后使FGly与烷基肼功能化的多核酸分子通过肼基-Pictet-Spengler(HIPS)连接。(参见Wu等人,"Site-specific chemical modification of recombinant proteins produced in mammalian cells by using the genetically encoded aldehyde tag,"PNAS 106(9):3000-3005(2009);Agarwal等人,"A Pictet-Spengler ligation for protein chemical modification,"PNAS 110(1):46-51(2013))。

[0610] 在一些情况下,酶催化过程包括微生物转谷氨酰胺酶(mTG)。在一些情况下,利用微生物转谷氨酰胺催化过程将有效负载与抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性抗CD38/ICAM1抗体)缀合。在一些情况下,mTG催化识别序列内谷氨酰胺的酰胺侧链与官能化多核酸分子的伯胺之间形成共价键。在一些情况下,mTG从茂源链霉菌(Streptomyces mobarensis)产生。参见Strop等人,"Location matters:site of

conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates,"Chemistry and Biology 20(2)161-167(2013))。

[0611] 在一些情况下,通过如PCT公开号WO2014/140317(其利用序列特异性转肽酶)所述的方法将有效载荷与本文所述的抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性抗CD38/ICAM1抗体)缀合。

[0612] 在一些情况下,通过如美国专利公开号2015/0105539和2015/0105540所述的方法将有效载荷与本文所述的抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性抗CD38/ICAM1抗体)缀合。

[0613] 接头

[0614] 在一些实施方案中,通过接头将有效载荷与本文所述的抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性抗CD38/ICAM1抗体)间接缀合。在一些情况下,接头包括天然或合成聚合物,由支链或非支链单体的长链和/或二维或三维的单体的交联网络组成。在一些情况下,接头包括多糖、木质素、橡胶或聚环氧烷(例如,聚乙二醇)。

[0615] 在一些情况下,接头包括但不限于α-、ω-二羟基聚乙二醇、可生物降解的内酯系聚合物例如聚丙烯酸、聚乳酸(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚丙烯、聚苯乙烯、聚烯烃、聚酰胺、聚氰基丙烯酸酯、聚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二酯(PET、PETG)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PETE)、聚丁二醇(PTG)或聚氨酯及其混合物。如本文所用,混合物是指在相同化合物内使用不同聚合物以及指嵌段共聚物。在一些情况下,嵌段共聚物是其中聚合物的至少一部分由另一聚合物的单体构成的聚合物。在一些情况下,接头包括聚环氧烷。在一些情况下,接头包括PEG。在一些情况下,接头包括聚乙烯酰亚胺(PEI)或羟乙基淀粉(HES)。

[0616] 在一些情况下,聚环氧烷(例如,PEG)是多分散或单分散的化合物。在一些情况下,多分散材料包括不同分子量的材料的分散分布,由平均重量(重均)尺寸和分散度表征。在一些情况下,单分散PEG包含一种大小的分子。在一些实施方案中,接头是多分散或单分散的聚环氧烷(例如,PEG)并且指示的分子量代表聚环氧烷(例如,PEG)分子的平均分子量。

[0617] 在一些实施方案中,接头包括聚环氧烷(例如,PEG)并且聚环氧烷(例如,PEG)的分子量为约200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1450、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3250、3350、3500、3750、4000、4250、4500、4600、4750、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、10,000、12,000、20,000、35,000、40,000、50,000、60,000或100,000Da。

[0618] 在一些实施方案中,聚环氧烷(例如,PEG)是离散PEG,其中离散PEG是包含多于一个重复环氧乙烷单元的聚合PEG。在一些情况下,离散PEG(dPEG)包含2至60个、2至50个或2至48个重复的环氧乙烷单元。在一些情况下,dPEG包含约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、35、40、42、48、50个或更多个重复的环氧乙烷单元。在一些情况下,dPEG包含约2个或更多个重复的环氧乙烷单元。在一些情况下,dPEG由纯(例如,约95%、98%、99%或99.5%)起始材料以逐步方式合成为单一分子量化合物。在一些情况下,dPEG具有特定的分子量,而不是平均分子量。在一些情况下,本文所述的dPEG是来自Quanta Biodesign,LMD的dPEG。

[0619] 在一些情况下,接头是离散PEG,任选地包含2至60个、2至50个或2至48个重复的环氧乙烷单元。在一些情况下,接头包含dPEG,该dPEG包含约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、

14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、35、40、42、48、50个或更多个重复的环氧乙烷单元。在一些情况下,接头是来自Quanta Biodesign,LMD的dPEG。

[0620] 在一些实施方案中,接头是多肽接头。在一些情况下,多肽接头包含至少2、3、4、5、6、7、8、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100个或更多个氨基酸残基。在一些情况下,多肽接头包含至少2、3、4、5、6、7、8个或更多个氨基酸残基。在一些情况下,多肽接头包含至多2、3、4、5、6、7、8个或更少的氨基酸残基。在一些情况下,多肽接头是可切割的多肽接头(例如,通过酶促或化学方式)。在一些情况下,多肽接头是不可切割的多肽接头。在一些情况下,多肽接头包含Val-Cit(缬氨酸-瓜氨酸)、Gly-Gly-Phe-Gly(SEQ ID NO:429)、Phe-Lys、Val-Lys、Gly-Phe-Lys、Phe-Phe-Lys、Ala-Lys、Val-Arg、Phe-Cit、Phe-Arg、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu(SEQ ID NO:428)或Gly-Phe-Leu-Gly(SEQ ID NO:427)。在一些情况下,多肽接头包含肽,例如:Val-Cit(缬氨酸-瓜氨酸)、Gly-Gly-Phe-Gly(SEQ ID NO:429)、Phe-Lys、Val-Lys、Gly-Phe-Lys、Phe-Phe-Lys、Ala-Lys、Val-Arg、Phe-Cit、Phe-Arg、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu(SEQ ID NO:428)或Gly-Phe-Leu-Gly(SEQ ID NO:427)。在一些情况下,多肽接头包含L-氨基酸、D-氨基酸或L-氨基酸和D-氨基酸的混合物。

[0621] 在一些情况下,接头包括同源双功能接头。示例性同源双功能接头包括但不限于Lomant试剂二硫代双(琥珀酰亚胺基丙酸酯)DSP、3'3'-二硫代双(磺基琥珀酰亚胺基丙酸酯(DTSSP)、二琥珀酰亚胺基辛二酸酯(DSS)、双(磺基琥珀酰亚胺基)辛二酸酯(BS)、酒石酸二琥珀酰亚胺酯(DST)、酒石酸二磺基琥珀酰亚胺酯(磺基DST)、乙二醇双(琥珀酰亚胺基琥珀酸酯)(EGS)、戊二酸二琥珀酰亚胺酯(DSG)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(DSC)、己二亚氨酸二甲酯(DMA)、庚二亚氨酸二甲酯(DMP)、辛二亚氨酸二甲酯(DMS)、二甲基-3,3'-二硫代双丙亚氨酸酯(DTBP)、1,4-二-3'-(2'-吡啶基二硫代)丙酰胺基)丁烷(DPDPB)、双马来酰亚胺基己烷(BMH)、含芳基卤化物的化合物(DFDNB)(例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯或1,3-二氟-4,6-二硝基苯)、4,4'-二氟-3,3'-二硝基苯基砜(DFDNPS)、双-[β-(4-叠氮基水杨酰胺基)乙基]二硫化物(BASED)、甲醛、戊二醛、1,4-丁二醇二缩水甘油醚、己二酸二酰肼、碳酰肼、邻甲苯胺、3,3'-二甲基联苯胺、联苯胺、α,α'-对二氨基二苯基、二碘对二甲苯磺酸、N,N'-亚乙基-双(碘乙酰胺)或N,N'-六亚甲基-双(碘乙酰胺)。

[0622] 在一些实施方案中,接头包括异源双功能接头。示例性异源双功能接头包括但不限于胺反应性和巯基交联物,例如N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(sPDP)、长链N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(LC-sPDP)、水溶性长链N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(磺基-LC-sPDP)、琥珀酰亚胺基氧羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基二硫代)甲苯(sMTP)、磺基琥珀酰亚胺基-6-[α-甲基-α-(2-吡啶基二硫代)甲苯甲酰胺基]己酸酯(磺基-LC-sMPT)、琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸酯(sMCC)、磺基琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸酯(磺基-sMCC)、间马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MB)、间马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-MB)、N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(sIAB)、磺基琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(磺基-sIAB)、琥珀酰亚胺基-4-(对马来酰亚胺基苯基)丁酸酯(sMPB)、磺基琥珀酰亚胺基-4-(对马来酰亚胺基苯基)丁酸酯(磺基-sMPB)、N-(γ-马来酰亚胺基丁酰氧基)琥珀酰亚胺酯(GMB)、N-(γ-马来酰亚胺基丁酰氧基)磺基琥珀酰亚胺酯(磺

基-GMB)、6-((碘乙酰基)氨基)己酸琥珀酰亚胺酯(sIAX)、6-[6-(((碘乙酰基)氨基)己酰基)氨基]己酸琥珀酰亚胺酯(sIAXX)、4-(((碘乙酰基)氨基)甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(sIAC)、6-((((4-碘乙酰基)氨基)甲基)环己烷-1-羰基)氨基)己酸琥珀酰亚胺酯(sIACX)、对硝基苯基碘乙酸酯(NPIA);羰基反应性和巯基反应性交联物,例如4-(4-N-马来酰亚胺基苯基)丁酸酰肼(MPBH)、4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧基-酰肼-8(M_2C_2H)、3-(2-吡啶基二硫代)丙酰基酰肼(PDPH);胺反应性和光反应性交联物例如N-羟基琥珀酰亚胺基-4-叠氮基水杨酸(NHs-AsA)、N-羟基磺基琥珀酰亚胺基-4-叠氮基水杨酸(磺基-NHs-AsA)、磺基琥珀酰亚胺基-(4-叠氮基水杨酰胺基)己酸酯(磺基-NHs-LC-AsA)、磺基琥珀酰亚胺基-2-(对-叠氮基水杨酰胺基)乙基-1,3'-二硫代丙酸酯(sAsD)、N-羟基琥珀酰亚胺基-4-叠氮基苯甲酸酯(HsAB)、N-羟基磺基琥珀酰亚胺基-4-叠氮基苯甲酸酯(磺基-HsAB)、N-琥珀酰亚胺基-6-(4′-叠氮基-2'-硝基苯胺基)己酸酯(sANPAH)、磺基琥珀酰亚胺基-6-(4'-叠氮基-2'-硝基苯胺基)己酸酯(磺基-sANPAH)、N-5-叠氮基-2-硝基苯甲酰氧基琥珀酰亚胺(ANB-NO)、磺基琥珀酰亚胺基-2-(间-叠氮基-邻-硝基苯甲酰胺基)-乙基-1,3'-二硫代丙酸酯(sAND)、N-琥珀酰亚胺基-4(4-叠氮基苯基)1,3'-二硫代丙酸酯(sADP)、N-磺基琥珀酰亚胺基(4-叠氮基苯基)-1,3'-二硫代丙酸酯(磺基-sADP)、磺基琥珀酰亚胺基4-(对-叠氮基苯基)丁酸酯(磺基-sAPB)、磺基琥珀酰亚胺2-(7-叠氮基-4-甲基香豆素-3-乙酰胺)乙基-1,3'-二硫代丙酸酯(sAED)、磺基琥珀酰亚胺基7-叠氮基-4-甲基香豆素-3-乙酸酯(磺基-sAMCA)、对硝基苯基重氮基丙酮酸盐(ρNPDP)、对硝基苯基-2-重氮基-3,3,3-三氟丙酸酯(PNP-DTP);巯基反应性和光反应性交联物例如1-(对-叠氮基水杨酰胺基)-4-(碘乙酰胺基)丁烷(AsIB)、N-[4-(对-叠氮水杨酰胺基)丁基]-3'-(2'-吡啶基二硫代)丙酰胺(APDP)、二苯甲酮-4-碘乙酰胺、二苯甲酮-4-马来酰亚胺;羰基反应性和光反应性交联物例如对-叠氮基苯甲酰基酰肼(ABH);羧酸盐反应性和光反应性交联物例如4-(对-叠氮基水杨酰胺基)丁胺(AsBA)以及精氨酸反应性和光反应性交联物例如对-叠氮苯基乙二醛(APG)。

[0623] 在一些实施方案中,接头包括苯甲酸基团或其衍生物。在一些情况下,苯甲酸基团或其衍生物包括对氨基苯甲酸(PABA)。在一些情况下,苯甲酸基团或其衍生物包括γ-氨基丁酸(GABA)。

[0624] 在一些实施方案中,接头包括以任何组合的马来酰亚胺基团、肽部分和/或苯甲酸基团中的一种或多种。在一些实施方案中,接头包括马来酰亚胺基团、肽部分和/或苯甲酸基团的组合。在一些情况下,马来酰亚胺基团是马来酰亚胺基己酰基(mc)。在一些情况下,肽基团是val-cit。在一些情况下,苯甲酸基团是PABA。在一些情况下,接头包括mc-val-cit基团。在一些情况下,接头包括val-cit-PABA基团。在其他情况下,接头包括mc-val-cit-PABA基团。

[0625] 在一些实施方案中,接头是自毁接头或自消除接头。在一些情况下,接头是自毁接头。在其他情况下,接头是自消除接头(例如,环化自消除接头)。在一些情况下,接头包括美国专利号9,089,614或PCT公开号WO2015038426中所述的接头。

[0626] 在一些实施方案中,接头是树突型接头。在一些情况下,树突型接头包含分支的多功能接头部分。在一些情况下,树突型接头包含PAMAM树状聚合物。

[0627] 在一些实施方案中,接头是无痕接头或其中切割后不将接头部分(例如,原子或接头基团)留在抗体或有效载荷中的接头。示例性无痕接头包括但不限于锗接头、硅接头、硫

接头、硒接头、氮接头、磷接头、硼接头、铬接头或苯酰肼接头。在一些情况下,接头是如在Hejesen等人,“A traceless aryl-triazene linker for DNA-directed chemistry,”Org Biomol Chem 11(15):2493-2497(2013)中所述的无痕芳基-三氮烯接头。在一些情况下,接头是如在Blaney等人,“Traceless solid-phase organic synthesis,”Chem.Rev.102:2607-2024(2002)中所述的无痕接头。在一些情况下,接头是如美国专利号6,821,783中所述的无痕接头。

[0628] 使用方法

[0629] 在某些实施方案中,本文描述了使用上述抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性CD38/ICAM1抗体)治疗癌症的方法。在一些情况下,癌症是实体瘤。在其他情况下,癌症是血液恶性肿瘤。在其他情况下,癌症是转移性、复发性或难治性癌症。

[0630] 在一些情况下,上述抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性CD38/ICAM1抗体)用于治疗实体瘤。在一些情况下,实体瘤是膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、结直肠癌、眼癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、甲状腺癌或子宫癌。在一些情况下,上述抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性CD38/ICAM1抗体)用于治疗膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、结直肠癌、眼癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、甲状腺癌或子宫癌。在一些情况下,实体瘤是转移性、复发性或难治性实体瘤。

[0631] 在一些情况下,上述抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性CD38/ICAM1抗体)用于治疗血液恶性肿瘤。在一些情况下,血液恶性肿瘤是B细胞淋巴瘤或T细胞淋巴瘤。在一些情况下,血液恶性肿瘤是霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。在一些情况下,血液恶性肿瘤是慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、Waldenstrom巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、Burkitt淋巴瘤、非Burkitt高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。在一些情况下,上述抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性CD38/ICAM1抗体)用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、Waldenstrom巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、Burkitt淋巴瘤、非Burkitt高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。在一些情况下,血液恶性肿瘤是转移性、复发性或难治性血液恶性肿瘤。

[0632] 在一些实施方案中,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性CD38/ICAM1抗体)进一步与另外的治疗剂一起施用。在一些情况下,另外的治疗剂是化学治疗剂、免疫治疗剂、靶向治疗剂、基于激素的治疗剂、基于干细胞的治疗剂或放射物。在一些情况下,另外的治疗剂是一线治疗剂。

[0633] 在一些情况下,另外的治疗剂包括化学治疗剂。示例性化学治疗剂包括但不限于烷化剂,例如环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、美法仑、达卡巴嗪或亚硝基脲;蒽环类药物,如柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌或戊柔比星;细胞骨架破坏剂,如紫杉醇、多西他赛、abraxane(白蛋白结合型紫杉醇)或泰索帝(taxotere);埃博霉素;组蛋白脱乙酰酶抑制剂,例如伏立诺他或罗米地辛;拓扑异构酶I抑制剂,例如伊立替康或拓扑替康;拓扑异构酶II抑制剂,例如依托泊苷、替尼泊苷或他氟泊苷;激酶抑制剂,例如硼替佐米、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、维莫非尼或维莫德吉(vismodegib);核苷酸类似物和前体类似物,例如阿扎胞苷、咪唑硫嘌呤、卡培他滨、阿糖胞苷、去氧氟尿苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲(hydrozyurea)、巯嘌呤、甲氨蝶呤或硫鸟嘌呤;铂系药物,例如卡铂、顺铂或奥沙利铂;类视黄醇类物质,例如维甲酸、阿利维甲酸或贝沙罗汀;沙利度胺及其类似物,例如沙利度胺、来那度胺或泊马度胺;或蛋白酶体抑制剂,例如硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米;或皮质类固醇,例如氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、新戊酸替可的松、泼尼松龙、甲基强的松龙、泼尼松、倍氯米松、倍他米松、地塞米松、氟可龙、卤米松或莫米松;或长春花生物碱和衍生物,例如长春花碱、长春新碱、长春地辛或长春瑞滨。

[0634] 在一些情况下,另外的治疗剂包括免疫治疗剂。在一些情况下,免疫疗法是过继细胞疗法。示例性过继细胞疗法包括来自Adaptimmune的AFP TCR、MAGE-A10 TCR或NY-ESO-TCR;来自Unum Therapeutics的ACTR087/利妥昔单抗;抗BCMA CAR-T细胞疗法、抗CD19“装甲型(armored)”CAR-T细胞疗法、来自Juno Therapeutics的JCAR014、JCAR018、JCAR020、JCAR023、JCAR024或JTCR016;来自Celgene/Juno Therapeutics的JCAR017;来自Intrexon的抗CD19 CAR-T细胞疗法;来自Kite Pharma的抗CD19 CAR-T细胞疗法、axicabtagene ciloleucel、KITE-718、KITE-439或NY-ESO-1T细胞受体疗法;来自Sorrento Therapeutics的抗CEA CAR-T疗法;来自TNK Therapeutics/Sorrento Therapeutics的抗PSMA CAR-T细胞疗法;来自Atara Biotherapeutics的ATA520;来自Aurora BioPharma的AU101和AU105;来自Cell Medica的baltaleucel-T(CMD-003);来自bluebird bio的bb2121;来自Bellicum Pharmaceuticals的BPX-501、BPX-601或BPX-701;来自Kiromic的BSK01;来自Immunocore的IMCgp100;来自Jounce Therapeutics的JTX-2011;来自Lion Biotechnologies的LN-144或LN-145;来自Mustang Bio的MB-101或MB-102;来自Celyad的NKR-2;来自Celgene的PNK-007;来自Novartis Pharmaceuticals的tisagenlecleucel-T;或来自Tessa Therapeutics的TT12。

[0635] 在一些情况下,免疫疗法是基于树突细胞的疗法。

[0636] 在一些情况下,免疫疗法包括基于细胞因子的疗法,包括例如白介素(IL),例如IL-2、IL-15或IL-21,干扰素(IFN)-α或粒细胞巨噬细胞集落-刺激因子(GM-CSF)。

[0637] 在一些情况下,免疫疗法包括免疫检查点调节剂。示例性免疫检查点调节剂包括PD-1调节剂,例如来自Bristol-Myers Squibb的纳武利尤单抗(Opdivo)、来自Merck的帕博利珠单抗(Keytruda)、来自Agenus的AGEN 2034、来自BeiGene的BGB-A317、来自Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals的Bl-754091、来自CBT Pharmaceuticals的CBT-501(杰诺单抗(genolimzumab))、来自Incyte的INCSHR1210、来自Janssen Research&Development的JNJ-63723283、来自MedImmune的MEDI0680、来自MacroGenics的MGA 012、来自Novartis Pharmaceuticals的PDR001、来自Pfizer的PF-06801591、来自Regeneron

Pharmaceuticals/Sanofi的REGN2810(SAR439684)、或来自TESARO的TSR-042;CTLA-4调节剂,例如伊匹木单抗(Yervoy)、或来自Agenus的AGEN 1884;PD-L1调节剂,例如来自AstraZeneca的度伐利尤单抗(Imfinzi)、来自Genentech的阿替利珠单抗(MPDL3280A)、来自EMD Serono/Pfizer的阿维单抗(avelumab)、来自CytomX Therapeutics的CX-072、来自Novartis Pharmaceuticals的FAZ053、来自3D Medicine/Alphamab的KN035、来自Eli Lilly的LY3300054、或来自EMD Serono的M7824(抗PD-L1/TGFβtrap);LAG3调节剂,例如来自Bristol-Myers Squibb的BMS-986016、来自Novartis Pharmaceuticals的IMP701、来自Novartis Pharmaceuticals的LAG525、或来自Regeneron Pharmaceuticals的REGN3767;OX40调节剂,例如来自Bristol-Myers Squibb的BMS-986178、来自GlaxoSmithKline的GSK3174998、来自Agenus/Incyte的INCAGN1949、来自MedImmune的MEDI0562、来自Pfizer的PF-04518600、或来自Genentechp的RG7888;GITR调节剂,例如来自Novartis Pharmaceuticals的GWN323、来自Agenus/Incyte的INCAGN1876、来自MedImmune的MEDI1873、来自Merck的MK-4166、或来自Leap Therapeutics的TRX518;KIR调节剂,例如来自Bristol-Myers Squibb的利瑞鲁单抗(lirilumab);或TIM调节剂,例如来自Novartis Pharmaceuticals的MBG453或来自Tesaro的TSR-022。

[0638] 在一些情况下,另外的治疗剂包括基于激素的治疗剂。示例性的基于激素的治疗剂包括但不限于芳香酶抑制剂,例如来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或氨鲁米特;促性腺激素释放激素(GnRH)类似物,例如亮丙瑞林或戈舍瑞林;选择性雌激素受体调节剂(SERM),例如他莫昔芬、雷洛昔芬、托瑞米芬或氟维司群;抗雄激素药,例如氟他胺或比卡鲁胺;孕激素,例如醋酸甲地孕酮或醋酸甲羟孕酮;雄激素,例如氟甲睾酮;雌激素,例如雌激素已烯雌酚(DES)、戊酸雌二醇(Estrace)或聚雌二醇磷酸酯;或生长抑素类似物,例如奥曲肽。

[0639] 在一些情况下,另外的治疗剂和抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体,例如双特异性CD38/ICAM1抗体)同时施用。

[0640] 在其他情况下,另外的治疗剂和抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体,例如双特异性CD38/ICAM1抗体)序贯施用。在一些情况下,在施用抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体例如双特异性CD38/ICAM1抗体)之前向受试者施用另外的治疗剂。在其他情况下,在施用抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体例如双特异性CD38/ICAM1抗体)之后向受试者施用另外的治疗剂。

[0641] 在另外的示例中,另外的治疗剂和抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体,例如双特异性CD38/ICAM1抗体)以单独剂量施用。

[0642] 在一些情况下,受试者已进行手术。在一些情况下,在手术后向受试者施用抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体,例如双特异性CD38/ICAM1抗体)和任选的另外的治疗剂。在另外的情况下,在手术前向受试者施用抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体,例如双特异性CD38/ICAM1抗体)和任选的另外的治疗剂。

[0643] 在一些情况下,向患有多发性骨髓瘤的受试者静脉内施用抗体。在一些情况下,受试者已经受针对多发性骨髓瘤的化疗。在一些情况下,向受试者施用蛋白酶体抑制剂或免疫调节剂。在一些情况下,将抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体,例如双特异性CD38/ICAM1抗体)与化学治疗剂、蛋白酶体抑制剂和/或免疫调节剂一起施用。在一些情况下,在受试者已经受超过三次化疗剂、蛋白酶体抑制剂和/或免疫调节剂治疗后施用

抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体,例如双特异性CD38/ICAM1抗体)。在一些情况下,在受试者对蛋白酶体抑制剂和/或免疫调节剂具有双重难治性后施用抗体(例如,抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体,例如双特异性CD38/ICAM1抗体)。

[0644] 在一些情况下,受试者是人。

[0645] 药物制剂

[0646] 在一些实施方案中,本文所述的药物制剂通过多种施用途径施用于受试者,包括但不限于肠胃外(例如,静脉内、动脉内、皮下、肌内、眼内、腹膜内、鞘内、膀胱内或玻璃体内)、口服、鼻内、口腔、直肠或透皮施用途径。在一些情况下,本文所述的药物组合物被配制用于肠胃外(例如,静脉内、动脉内、皮下、肌内、眼内、腹膜内、鞘内、膀胱内或玻璃体内)施用。在其他情况下,本文所述的药物组合物被配制用于口服施用。在又一些其他情况下,本文所述的药物组合物被配制用于鼻内施用。

[0647] 在一些情况下,药物制剂还包括pH调节剂或缓冲剂,其包括酸,例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、醋酸钠、乳酸钠、三羟甲基氨基甲烷;以及缓冲剂,例如柠檬酸盐/葡萄糖、碳酸氢钠和氯化铵。这些酸、碱和缓冲剂以使组合物的pH保持在可接受范围内所需的量包括。

[0648] 在一些情况下,药物制剂包含以使组合物的克分子渗透压重量浓度达到可接受的范围所需的量的一种或多种盐。此类盐包括具有钠、钾或铵阳离子以及氯化物、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、硫代硫酸盐或亚硫酸氢盐阴离子的那些;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0649] 增溶剂包括化合物,例如三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、维生素E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆汁盐、聚乙二醇200-600、糖原质、transcutol(卡必醇)、丙二醇、二甲基异山梨醇等。

[0650] 稳定剂包括化合物,例如任何抗氧化剂、缓冲剂、酸、防腐剂等。

[0651] 表面活性剂包括化合物,例如十二烷基硫酸钠、多库酯钠、吐温60或80、三醋精、维生素E TPGS、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物,例如Pluronic® (BASF)等。另外的表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如,聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;以及聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。有时,包括表面活性剂用于增强物理稳定性或用于其他目的。

[0652] 治疗方案

[0653] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物被施用用于治疗应用。在一些实施方案中,药物组合物每天施用一次、每天施用两次、每天施用三次或更多次。药物组合物每日、每天、每隔一天、每周五天、每周一次、每隔一周、每月两周、每月三周、每月一次、每月两次、每月三次、或者更多次进行施用。药物组合物至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、18个月、2年、3年或更长时间施用。

[0654] 在一些实施方案中,一种或多种药物组合物同时、序贯或间隔一段时间进行施用。在一些实施方案中,一种或多种药物组合物同时施用。在一些情况下,一种或多种药物组合物序贯施用。在另外的情况下,一种或多种药物组合物以间隔一段时间(例如,第一药物组

合物的首次施用第一天后间隔至少1、2、3、4、5天或更多天施用至少第二药物组合物)。

[0655] 在一些实施方案中,两种或更多种不同的药物组合物合并施用。在一些情况下,两种或更多种不同的药物组合物同时合并施用。在一些情况下,两种或更多种不同的药物组合物序贯合并施用,施用之间无时间间隔。在其他情况下,两种或更多种不同的药物组合物在施用之间以约0.5小时、1小时、2小时、3小时、12小时、1天、2天或更长时间的间隔序贯合并施用。

[0656] 在患者的状态确实改善的情况下,根据医生的判断连续施用组合物;可选地,正施用的组合物的剂量暂时减少或暂时暂停一段时间(即“休药期(drug holiday)”)。在一些情况下,休药期的长度在2天至1年之间变化,包括(仅作为示例)2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休药期期间的剂量减少10%-100%,包括(仅作为示例)10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0657] 一旦患者的病状出现改善,如有必要,施用维持剂量。随后,作为症状的函数,任选地将施用剂量或频率或两者降低至保持改善疾病、病症或病状的水平。

[0658] 在一些实施方案中,对应于这样的量的给定药剂的量依赖于以下因素而变化:例如特定化合物、疾病的严重程度、需要治疗的受试者或宿主的身份(例如,体重),但仍根据病例周围的具体情况以本领域已知的方式常规确定,包括例如正施用的特定药剂、施用途径和接受治疗的受试者或宿主。在一些情况下,预期剂量方便地以单剂量或以同时(或在短时间段内)或以适当间隔施用的分剂量提供,例如以每天两个、三个、四个或更多个子剂量提供。

[0659] 上述范围仅是提示性的,因为关于个体治疗方案的变量数很大,并且与这些建议值的相当大偏移并不少见。此类剂量根据许多变量而改变,不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病状、施用方式、个体受试者的要求、正治疗的疾病或病状的严重程度、以及执业医生的判断。

[0660] 在一些实施方案中,此类治疗方案的毒性和疗效通过细胞培养或实验动物中的标准制药学程序确定,包括但不限于LD50(50%群体的致死剂量)和ED50(50%群体中治疗有效的剂量)的确定。毒性效应与治疗效应的剂量比为治疗指数,表示为LD50与ED50的比值。优选表现出高治疗指数的化合物。从细胞培养测定和动物研究中获得的数据用于配制一系列用于人的剂量。此类化合物的剂量优选在包括具有最小毒性的ED50的循环浓度范围内。剂量在此范围内变化,其依赖于所采用的剂型和所利用的施用途径。

[0661] 试剂盒/制品

[0662] 在某些实施方案中,本文公开了与本文所述的一种或多种抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性CD38/ICAM1抗体)一起使用的试剂盒和制品。此类试剂盒包括承载体(carrier)、包装或容器,其被隔开以容纳一个或多个容器,例如小瓶、管等,每个容器包含将在本文所述的方法中使用的单独元件中的一种。合适的容器包括,例如,瓶子、小瓶、注射器和试管。在一个实施方案中,容器由多种材料,例如玻璃或塑料形成。

[0663] 本文提供的制品包含包装材料。药物包装材料的示例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、袋、容器、瓶子以及任何适用于选定制剂和预期施用和治疗模式的包装材料。

[0664] 例如,容器包含本文所述的抗CD38抗体、抗ICAM1抗体或多特异性抗体(例如,双特异性CD38/ICAM1抗体)和与本文公开的抗体一起使用的试剂。此类试剂盒任选地包括与其在本文所述的方法中的使用相关的鉴别描述或者标签或说明。

[0665] 在一个实施方案中,标签在容器上或与容器相关联。在一个实施方案中,当形成标签的字母、数字或其他字符附着、模制或蚀刻到容器本身中时,标签在容器上;当标签存在于也容纳容器的托架或承载体中时,标签与容器相关联,例如作为包装插页。在一个实施方案中,标签用于指示内容物将用于特定治疗应用。标签还指示例如在本文所述的方法中使用内容物的说明。

[0666] 特定术语

[0667] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与要求保护的主题所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。应当理解,前述一般描述和以下详细描述仅是示例性和说明性的,并不限制任何要求保护的主题。在本申请中,除非另有特别说明,否则单数的使用包括复数。必须注意的是,如在说明书和所附权利要求书中使用的单数形式“一种(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数个指称物,除非上下文另有明确规定。在本申请中,除非另有说明,否则使用“或”表示“和/或”。此外,术语“包括”以及其他形式(例如“包含”、“包含有”和“包括在”)的使用不是限制性的。

[0668] 如本文所用,范围和量可以表示为“约”特定值或范围。约还包括确切的量。因此,“约5μL”表示“约5μL”和“5μL”。通常,术语“约”包括预期在实验误差内的量。

[0669] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所描述的主题。

[0670] “抗体”和“免疫球蛋白”(Ig)是具有相同结构特性的糖蛋白。这些术语作为同义词使用。在一些情况下,免疫球蛋白的抗原特异性是已知的。

[0671] 术语“抗体”以最广泛的含义使用,并且涵盖完全组装的抗体、可结合抗原的抗体片段(例如,Fab、$F(ab')_2$、Fv、单链抗体、双抗体、抗体嵌合体、杂交抗体、双特异性抗体等),以及包含上述的重组肽。

[0672] 如本文所用,术语“单克隆抗体”和“mAb”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,即,构成群体的个体抗体具有同一性,除了可能存在的少量天然发生的突变。

[0673] “天然抗体”和“天然免疫球蛋白”通常是约150,000道尔顿的异源四聚体糖蛋白,由两条相同的轻(L)链和两条相同的重(H)链组成。每条轻链通过一个共价二硫键与重链连接,而不同免疫球蛋白同种型的重链之间二硫键的数量不同。每条重链和轻链还具有规则间隔的链内二硫键。每条重链的一端有可变结构域(V_H),后随多个恒定结构域。每条轻链的一端有可变结构域(V_L),另一端有恒定结构域;轻链的恒定结构域与重链的第一恒定结构域对齐,并且轻链的可变结构域与重链的可变结构域对齐。特定氨基酸残基被认为在轻链和重链可变结构域之间形成界面。

[0674] 术语“可变”是指可变结构域的某些部分在抗体之间的序列差异很大的事实。可变区赋予抗原结合特异性。然而,变异性并非均匀分布在抗体的整个可变结构域中。它集中在轻链和重链可变结构域中称为互补决定区(CDR)或高变区的三个片段中。可变结构域的更高度保守的部分在框架(FR)区中形成单元。天然重链和轻链的可变结构域各包含四个FR区,主要采用β折叠片结构,由三个CDR连接,其形成环连接,并且在一些情况下形成β折叠片结构的一部分。每条链中的CDR由FR区紧密保持在一起,并且与来自另一条链的CDR一起促

成形成抗体的抗原结合位点(参见,Kabat等人(1991)NIH PubL.No.91-3242,第I卷,第647-669页)。恒定结构域不直接参与抗体与抗原的结合,但表现出各种效应子功能,例如Fc受体(FcR)结合、抗体在抗体依赖性细胞毒性方面的参与、补体依赖性细胞毒性的启动和肥大细胞脱粒。

[0675] 术语"高变区"在本文中使用时是指负责抗原结合的抗体的氨基酸残基。高变区包含来自"互补决定区"或"CDR"的氨基酸残基(即,轻链可变结构域中的残基24-34(L1)、50-56(L2)和89-97(L3),以及重链可变结构域中的31-35(H1)、50-65(H2)和95-102(H3);Kabat等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institute of Health,Bethesda,Md.)和/或来自"高变环"的那些残基(即,轻链可变结构域中的残基26-32(L1)、50-52(L2)和91-96(L3),以及重链可变结构域中的(H1)、53-55(H2)和96-101(13);Clothia and Lesk,(1987)J.Mol.Biol.,196:901-917)。"框架"或"FR"残基是除了高变区残基之外的那些可变结构域残基,如本文所认为的。

[0676] "抗体片段"包含完整抗体的一部分,优选完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的示例包括Fab、Fab、F(ab')2和Fv片段;双抗体;线性抗体(Zapata等人(1995)Protein Eng.10:1057-1062);单链抗体分子;以及由抗体片段形成的多特异性抗体。抗体经木瓜蛋白酶消化产生两个相同的抗原结合片段,称为"Fab"片段,其各自具有单个抗原结合位点;以及残留的"Fc"片段,其名称反映了其易于结晶的能力。胃蛋白酶处理产生的F(ab')2片段具有两个抗原结合位点,并且仍能够交联抗原。

[0677] "Fv"是含有完整抗原识别和结合位点的最小抗体片段。该区由一个重链可变结构域和一个轻链可变结构域紧密非共价结合的二聚体组成。正是在这种构造中,每个可变结构域的三个CDR相互作用以定义V_H-V_L二聚体表面上的抗原结合位点。总体上,六个CDR赋予抗体抗原结合特异性。然而,即使单个可变结构域(或仅包含三个抗原特异的CDR的Fv的一半)也具有识别和结合抗原的能力,但亲和力低于整个结合位点。

[0678] Fab片段还含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(C_{H1})。Fab片段与Fab'片段的不同之处在于在重链C_{H1}结构域的羧基末端添加了几个残基,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH在本文中指定为Fab',其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有游离硫醇基团。Fab'片段是通过还原F(ab')2片段的重链二硫键而产生的。抗体片段的其他化学偶联物也是已知的。

[0679] 来自任何脊椎动物种属的抗体(免疫球蛋白)的"轻链"可以基于其恒定结构域的氨基酸序列被归为称为kappa(κ)和lambda(λ)的两种明显不同的类型之一。

[0680] 根据其重链的恒定结构域的氨基酸序列,免疫球蛋白可以被分配到不同的类别。人免疫球蛋白有五类主要类别:IgA、IgD、IgE、IgG、IgM和IgY,其中一些可以进一步分为亚类(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类别免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为α、δ、ε、γ和μ。不同类别免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是熟知的。不同的同种型具有不同的效应子功能。例如,人IgG1和IgG3同种型具有ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)活性。

[0681] 在一些情况下,抗体的CDR根据如下确定:(i)Kabat编号系统(Kabat等人(197)Ann.NY Acad.Sci.190:382-391和Kabat等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest Fifth Edition,U.S.Department of Health and Human

Services,NIH Publication No.91-3242);或(ii)Chothia编号方案,在本文中将被称为"Chothia CDR"(参见,例如,Chothia和Lesk,1987,J.Mol.Biol.,196:901-917;Al-Lazikani等人,1997,J.Mol.Biol.,273:927-948;Chothia等人,1992,J.Mol.Biol.,227:799-817;Tramontano A等人,1990,J.Mol.Biol.215(1):175-82;和U.S.Patent No.7,709,226);或(iii)ImMunoGeneTics(IMGT)编号系统,例如,描述于Lefranc,M.-P.,1999,The Immunologist,7:132-136和Lefranc,M.-P.等人,1999,Nucleic Acids Res.,27:209-212("IMGT CDRs");或(iv)MacCallum等人,1996,J.Mol.Biol.,262:732-745。另见,例如,Martin,A.,"Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains,"在Antibody Engineering中,Kontermann和Diibel编著,第31章,第422-439页,Springer-Verlag,Berlin(2001)。

[0682] 关于Kabat编号系统,抗体重链分子内的CDR通常存在于氨基酸位置31至35(其任选地在35(在Kabat编号方案中称为35A和35B)之后可以包括一种或两种另外的氨基酸)(CDR1)、氨基酸位置50至65(CDR2)和氨基酸位置95至102(CDR3)。使用Kabat编号系统,抗体轻链分子内的CDR通常存在于氨基酸位置24至34(CDR1)、氨基酸位置50至56(CDR2)和氨基酸位置89至97(CDR3)。如本领域技术人员公知的,使用Kabat编号系统,由于FR和/或CDR的缩短或延长,抗体可变结构域的实际线性氨基酸序列可以含有更少或另外的氨基酸并且,因此,氨基酸的Kabat编号不一定与其线性氨基酸数相同。

[0683] 术语"嵌合"抗体是指其中重链和/或轻链的一部分源自特定来源或种属,而重链和/或轻链的其余部分来自不同的来源或种属的抗体。

[0684] 如本文所用,术语"人抗体"旨在包括具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。人抗体在现有技术中是公知的(van Dijk,M.A.和van de Winkel,J.G.,Curr.Opin.Chem.Biol.5(2001)368-374)。在一些情况下,人抗体也在转基因动物(例如,小鼠)中产生,这些转基因动物在免疫后能够在不产生内源性免疫球蛋白的情况下产生完整的人抗体库或选择的人抗体。在此类种系突变小鼠中转移人种系免疫球蛋白基因阵列将导致在抗原攻击时产生人抗体(参见,例如,Jakobovits,A.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90(1993)2551-2555;Jakobovits,A.等人,Nature 362(1993)255-258;Bruggemann,M.等人,Year Immunol.7(1993)33-40)。在另外的情况下,人抗体也在噬菌体展示库中产生(Hoogenboom,H.R.和Winter,G.,J.Mol.Biol.227(1992)381-388;Marks,J.D.等人,J.Mol.Biol.222(1991)581-597)。Cole等人和Boerner等人的技术也可用于制备人单克隆抗体(Cole等人,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,第77页(1985);和Boerner,P.等人,J.Immunol.147(1991)86-95)。

[0685] 如本文所用,术语"重组人抗体"旨在包括通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体,例如从宿主细胞(例如NSO或CHO细胞)或来自使用转染到宿主细胞中的重组表达载体表达的人免疫球蛋白基因或抗体的转基因动物(例如小鼠)分离的抗体。这种重组人抗体具有重排形式的可变区和恒定区。在一些情况下,重组人抗体已进行体内体细胞超突变。因此,重组抗体的VH和VL区的氨基酸序列是虽然源自人种系VH和VL序列并与之相关,但在体内可能不天然存在于人抗体种系库中的序列。

[0686] 如本文所用,术语"个体"、"受试者"和"患者"是指任何哺乳动物。在一些实施方案中,哺乳动物是人。在一些实施方案中,哺乳动物是非人的。这些术语均不要求或仅限于以

卫生保健工作者(例如医生、注册护士、执业护士、医师助理、医护人员或临终关怀工作者)的监督(例如持续或间歇性)为特征的情况。

[0687] 如本文所用,术语“抗CD38 BMK”抗体是指参比抗体达雷妥尤单抗。

[0688] 如本文所用,关于序列的术语“氨基酸序列同一性百分比(%)”定义为候选序列中的氨基酸残基与特定序列中的氨基酸残基同一性百分比,在比对序列并引入缺口之后,如有必要,以达到最大序列同一性百分比,并且不考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分。可以以本领域技术范围内的各种方式来实现用于确定氨基酸序列同一性百分比目的的比对,例如,使用公开可用的计算机软件,例如EMBOSS MATCHER、EMBOSS WATER、EMBOSS STRETCHER、EMBOSS NEEDLE、EMBOSS LALIGN、BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可以确定用于测量比对的合适参数,包括在被比较序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0689] 实施例

[0690] 提供这些实施例仅用于说明目的,并不用于限制本文提供的权利要求的范围。

[0691] 实施例1:双特异性抗CD38/抗ICAM1抗体的产生和表征

[0692] 测试六种不同的双特异性抗体形式(图2)。四种双特异性抗体形式是四价的,具有两个CD38结合位点和两个ICAM1结合位点。四价形式的核心结构具有完整的抗CD38抗体,并且具有与抗CD38抗体重链或轻链的N末端或C末端融合的ICAM1结合序列。ICAM1结合位点可以由单条多肽链或两条多肽链形成。其他两种双特异性抗体形式是二价的,具有一个CD38结合位点和一个ICAM1结合位点。二价双特异性抗体在其Fc结构域中掺入杵臼突变以形成不对称结构。在一种二价双特异性抗体形式中,ICAM1结合位点是单链可变结构域。在另一种形式中,针对CD38结合位点和ICAM1结合位点使用相同的轻链。

[0693] 对于概念验证研究,从抗CD38 BMK和抗ICAM1 G12序列构建双特异性抗体。抗CD38 BMK基准抗体具有基于达雷妥尤单抗的氨基酸序列。G12抗ICAM1克隆物通过针对人ICAM1的天然噬菌体选择进行识别。这些概念验证抗体的重链和轻链序列在表13中识别。

[0694] 表13.概念验证双特异性抗体

[0695]

形式	SEQ ID No.			
	HC1 (重链 1)	LC1 (轻链 1)	HC2 (重链 2)	
LC C-融合物	376	380		
HC C-融合物	377	381		
DVD 形式	378	382		
HC N-融合物	379	381		
三链 KIH	376	381	383	

[0696] 合成相应的重链(HC)和轻链(LC)DNA并将其克隆到pRK5哺乳动物表达载体(ATCC)中。然后将每个HC和LC对共转染到CHO细胞中。通过离心(4℃,4000rpm,40min)收获调质培养基,然后过滤除去细胞碎片。将澄清的培养基上样到MabSelect SuRe柱(GE,17-5438)上,该柱用缓冲液A(25mM Tris,150mM NaCl,pH 8.0)预平衡。将该柱依次用5倍柱体积的缓冲液A、30倍柱体积的缓冲液B(缓冲液A+0.1%Triton X100+0.1%Triton X114)和15倍柱体

积的缓冲液A洗涤。将抗体用缓冲液C(100mM柠檬酸钠,150mM NaCl,pH 3.0)洗脱并立即用缓冲液D(200mM精氨酸,137mM琥珀酸,pH 5.0)中和。将最终产物对缓冲液PBS,pH 7.4进行透析,浓缩并通过MILLEX-MP 0.22um(MILLIPORE)过滤。

[0697] 使用Biacore T200(GE Healthcare)评价双特异性抗CD38/抗ICAM1抗体的结合动力学。使用胺偶联试剂盒(GE Healthcare)将重组CD38或ICAM1以低密度固定在Biacore系列S CM5传感器芯片上。以30ul/min的流速进样每种抗体的连续3倍稀释液。对每个样品通过在室温(25℃)下结合3min和解离15min进行分析。每次进样后,使用10mM甘氨酸pH 1.5对芯片进行再生。同时拟合$k_{开}$和$k_{关}$的1:1Langmuir模型用于动力学分析。表14和表15总结了每种抗体的结合动力学。

[0698] 表14:与重组人ICAM1结合的基准和概念验证双特异性抗体的Biacore™动力学分析总结。

[0699]

Ag	样品	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)
ICAM-1	抗 ICAM1 G12	2.42E+05	7.63E-04	3.2
	LC C-融合物	7.56E+04	1.36E-03	18.0
	HC C-融合物	1.45E+05	1.47E-03	10.1
	HC N-融合物	1.95E+05	6.16E-04	3.15
	DVD 形式	1.71E+05	5.78E-04	3.39
	三链 KIH	4.85E+05	2.58E-03	5.32

[0700] 表15:与重组人CD38结合的基准和概念验证双特异性抗体的Biacore™动力学分析总结。

[0701]

Ag	样品	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)
CD38	抗 CD38 BMK	5.09E+05	1.20E-04	0.24
	LC C-融合物	3.65E+05	7.30E-05	0.2
	HC C-融合物	3.51E+05	5.30E-05	0.15
	DVD 形式	1.03E+05	1.78E-04	1.72
	HC N-融合物	2.33E+05	6.68E-05	0.29
	三链 KIH	2.04E+05	4.65E-04	2.28

[0702] 实施例2:双特异性抗CD38/抗ICAM1抗体的功能测定

[0703] 细胞系

[0704] 抗体功能在表16中描述的细胞系上进行测定。

[0705] 表16.细胞系的起源

[0706]

细胞系	来源	供应商	货号
Daudi	Burkitt淋巴瘤	ATCC	CCL-213
Raji	Burkitt淋巴瘤	ATCC	CCL-86
KMS-26	浆细胞骨髓瘤	JCRB	JCRB1187
HuNS1	浆细胞骨髓瘤	ATCC	CRL-8644
HCC44	肺腺癌	KCLB	70044
NCI-H2291	肺腺癌	ATCC	CRL-5939
NCI-H2342	肺腺癌	ATCC	CRL-5941
NCI-H2444	非小细胞肺癌	ATCC	CRL-5945
DU145	前列腺癌	ATCC	HTB-81

[0707] CD38和ICAM1的表面表达通过流式细胞术使用荧光标记的抗体进行定量。结果总结在表17和图3中。

[0708] 表17.通过流式细胞术测量的CD38或ICAM1在不同细胞类型上的表面表达总结。MFI＝平均荧光指数。

[0709]

细胞系	CD38 (MFI)	ICAM1 (MFI)
Daudi	46116	1158
Raji	35114	5489
KMS-26	3920	3433
HuNS1	1016	1817
HCC44	689	2734
NCI-H2291	239	500

[0710]

NCI-H2342	41	912
NCI-H2444	501	1547
DU145	60	2539

[0711] 补体依赖性细胞毒性

[0712] 为了测定补体依赖性细胞毒性,在不含FBS的细胞培养基中稀释补体、抗体或靶细胞。在对数生长期收获靶细胞并用不含FBS的细胞培养基洗涤两次。将细胞密度调整为4×10^5/ml,并将50μL细胞悬液加入测定板的每个孔中。以4×的终浓度制备抗体。然后将25μL连续稀释的抗体加入测定板的每个孔中,并在37℃下温育30min。然后将25μL稀释的人血清

加入测定板的每个孔中。补体的工作浓度为10％。用于补体、抗体和靶细胞稀释的所有媒介物均不含血清。将测定板在37℃下温育4小时。然后将50μL CellTiter-Glo Luminescent缓冲液加入每个孔中,在定轨振荡器上充分混合2分钟以诱导细胞裂解。然后将板在室温下温育10分钟以稳定发光信号。通过SpectraMax M5测量发光。通过GraphPad prism 5使用非线性回归拟合对数据进行分析。

[0713] 在Daudi细胞(图4A)和Raji细胞(图4B)中确定具有各种形式的双特异性抗CD38/ICAM1抗体的CDC活性,并将其与具有相同结合序列的单特异性抗CD38和抗ICAM1抗体的CDC活性进行比较。所有形式的双特异性抗体在Daudi细胞中均具有CDC活性,但单特异性抗CD38抗体具有更高的活性。在具有较低CD38表达和较高ICAM1表达的Raji细胞中,三链KIH双特异性抗体的CDC活性是单特异性抗CD38抗体的约两倍高。

[0714] 抗体依赖性细胞毒性

[0715] 为了测定抗体依赖性细胞毒性(ADCC),用平衡盐溶液或培养基洗涤靶细胞一次,并将细胞数调整为1×10^6个细胞/ml。然后将2μL BATDA荧光增强配体(Perkin Elmer,目录号C136-100)加入到每mL细胞中,并在细胞培养箱中在37℃下温育20min。温育后,将细胞离心,吸出培养基。将标记的细胞用PBS洗涤4次。末次洗涤后,将细胞重新悬浮在培养基中并调整至5×10^4个细胞/ml。然后将200μL细胞悬液加入96孔板的每个孔中,使每孔细胞数达到1×10^4个。通过取出等份标记的靶细胞、离心和将上清液转移到空孔中来确定背景释放。读数是背景释放。将1×10^4个标记的靶细胞转移到无菌96孔测定板中。用含有10％FBS的RPMI-1640连续稀释抗体。将50μL连续稀释的抗体添加到含有靶细胞的测定板中,并在37℃,5％CO2下温育5-10min。收获效应细胞NK92/CD16a176V或新鲜分离的PBMC,并将其悬浮在含有10％FBS的RPMI-1640中。以不同的ET比将50ul/孔效应细胞添加到测定板的每个孔中。设置对照:靶自发(靶细胞+100μL培养基);靶最大值(靶细胞+100μL培养基+10μL裂解缓冲液);背景(100μL标记的靶细胞上清液和100μL稀释培养基)。将板在37℃下在湿润的5％CO_2气氛中温育2小时。在温育结束时,将10μL裂解缓冲液(Perkin Elmer,目录号4005-0010)添加到最大释放孔中。将板以500g离心5min。每孔取20μL上清液转移至平底检测板。然后将200μL铕溶液(Perkin Elmer,目录号C135-100)加入检测板的每个孔中。将板在室温下以250rpm振荡15min,然后在5小时内在时间分辨荧光计中测量荧光。

[0716] 使用NK92/CD16A效应细胞在Daudi细胞中测定具有各种形式的双特异性抗CD38/ICAM1抗体的ADCC活性(图5A)。单特异性抗CD38比单特异性抗ICAM具有更高的活性,这与高CD38和低ICAM1表面表达水平一致。双特异性抗体在Daudi细胞中具有ADCC活性,但它们的活性低于单特异性抗CD38抗体。

[0717] 与Daudi细胞中的结果相反,单特异性抗CD38抗体在具有较低CD38表面表达的细胞系中几乎没有或没有ADCC活性,包括DU145细胞、NCI-H2444细胞、HCC44细胞、NCI-H2291细胞和NCI-H2342细胞(图5B-5F)。然而,一种或多种双特异性抗体形式在这些细胞中具有强ADCC活性。在DU145细胞中,DVD和HC N融合双特异性抗体的活性最高,LC C融合和三链KIH双特异性抗体的活性也高于单特异性抗CD38抗体(图5B)。在NCI-H2444细胞、HCC44细胞、NCI-H2291细胞和NCI-H2342细胞中,HC N-融合物和三链KIH双特异性抗体比单特异性抗CD38抗体具有更高的ADCC活性(图5C-图5F)。

[0718] 还使用外周血单核细胞(PBMC)作为效应细胞进行ADCC测定。具有NC N融合、DVD和

三链KIH形式的双特异性抗体在具有PBMC效应细胞的Daudi细胞中都具有强活性(图6A)。在DU145细胞中,具有HC N融合和三链KIH形式的双特异性抗体比单特异性抗CD38抗体具有更高的ADCC活性(图6B)。在HCC44细胞中,三链KIH双特异性抗体比单特异性抗CD38抗体、单特异性抗ICAM1抗体或两种单特异性抗体的混合物具有更有效的ADCC细胞毒性(图6C)。在NCI-H2444细胞中,三链KIH和HC N融合双特异性抗体比单特异性抗CD38抗体具有更高的活性(图6D)。

[0719] 凋亡

[0720] 为了测定凋亡,将Daudi细胞以每孔1×10^5个细胞接种在24孔板(每孔0.5ml培养基)中,并与0(无Ab对照)和0.1μg/ml抗体一起温育30min。然后将5μg/ml山羊抗人IgG F(ab)'2片段加入交联群细胞中。将细胞温育24小时,收获并用冰冷的PBS洗涤一次。制备1×膜联蛋白V结合缓冲液和100μg/ml PI工作溶液。将细胞重悬于1×膜联蛋白V结合缓冲液中。确定细胞密度并将细胞在1×膜联蛋白结合缓冲液中稀释至~1×10^6个细胞/ml。向每100μL细胞悬液中加入约5μL Alexa Fluor®488膜联蛋白V和5μL 100μg/mL PI工作溶液。将细胞在室温下温育15分钟。然后加入约400μL 1×膜联蛋白V结合缓冲液,然后轻轻混合,置于冰上。立即通过流式细胞术分析染色的细胞,并使用488nm激发测量530nm和575nm的荧光发射。

[0721] 单特异性抗CD38BMK抗体引起的凋亡仅在交联时观察到。四价HC N融合和DVD形式双特异性抗体具有交联非依赖性凋亡,而三链KIH双特异性抗体(其对于每个靶抗原具有一个结合位点)具有交联依赖性凋亡活性,与单特异性抗CD38抗体类似(图7)。

[0722] 自然杀伤同族杀伤行为

[0723] 对来自个体供体的新鲜人全血进行自然杀伤(NK)同族杀伤行为活性测定。用相同体积的无菌PBS稀释血液并轻摇充分混合。将15mL Ficoll-Paque培养基转移到新的50ml离心管中,然后将稀释的血液样品加入到Ficoll培养基表面上。将管在20℃下以400g离心30min。然后将单核细胞层转移到另一个新的无菌离心管中。将PBMC细胞或NK92/CD16a细胞在封闭缓冲液中重悬至4×10^6个细胞/ml。在封闭缓冲液中制备连续稀释的抗体。将50μL细胞分配到板中,并向每孔中加入50μl抗体溶液。将板在4℃下温育130min。每孔用200μL缓冲液洗涤板两次。用100μl/孔检测抗体溶液重悬细胞,并将板在4℃下温育1小时。将板用200μL缓冲液/孔洗涤两次。将细胞重悬于200μL缓冲液中并在BD FACSVerse™上进行分析。

[0724] 当用NK92靶细胞检测NK同族杀伤行为时,抗ICAM1 G12具有最小效应,而CD38 BMK抗体在2小时内显示出强杀伤(图8A)。HC N-融合物和三链KIH双特异性抗CD38/ICAM1抗体比单特异性抗CD38 BMK杀伤的NK92细胞更少(图8A)。类似地,与单特异性抗CD38抗体相比,三链KIH双特异性抗体在新鲜PBMC的24小时处理期间杀伤的NK细胞更少(图8B)。

[0725] 实施例3:抗体发现

[0726] CD38和ICAM1抗原的重组表达和纯化

[0727] 将人CD38 ECD(SEQ ID NO:367)、人ICAM1 ECD(SEQ ID NO:370)、人ICAM1 D2D5(SEQ ID NO:371)、人ICAM1 D4D5(SEQ ID NO:372)和恒河猴ICAM1 D2D5(SEQ ID NO:375)的DNA序列克隆到pFuse_hIgG1_Fc2载体(InvivoGen目录号pfuse-hg1fc2)中以产生Fc融合构建体并在HEK293细胞中转染。将培养物以2000rpm、在4℃下离心10min,收集上清液。将蛋白A树脂用平衡缓冲液(25mM Tris、300mM NaCl、5%甘油、1mM TCEP,pH 8.2)进行预平衡,

然后与在4℃下预平衡的上清液一起在旋转器上温育2.0小时。然后将树脂填充到柱中并用平衡缓冲液洗涤直至G-250观察不到信号。通过5个柱体积(CV)的0.1M甘氨酸,pH 3.5洗脱靶蛋白。将洗脱液用1M Tris,pH 8.0中和。将洗脱液针对平衡缓冲液透析,然后浓缩用于SuperdexTM 200柱(10/300GL 1CV＝24ml,GE公司)。将SuperdexTM 200柱用平衡缓冲液预平衡,将一小部分样品上样到SuperdexTM 200柱上进行聚集分析。将平衡缓冲液中的其余蛋白针对储存缓冲液(137mM NaCl,2.7mM KCl,10mM Na_2HPO_4,1.76mM KH_2PO_4,6％蔗糖,pH 7.4)进行透析,并通过超滤管以分子临界值30Kda浓缩,然后用液氮速冻并储存在-80℃下。

[0728] 将人CD38 ECD(SEQ ID NO:368)和食蟹猴CD38 ECD(SEQ ID NO:369)以及人ICAM1 ECD(SEQ ID NO:373)和恒河猴ICAM1 ECD(SEQ ID NO:374)克隆到pCDNA3.1载体中并在Expi293细胞中转染。每个构建体包含用于直接生物素化的AviTag。将培养物以2000rpm、在4℃下离心10min,收集上清液用于上样到Ni-NTA柱上。将Ni-NTA树脂用平衡缓冲液(137mM NaCl,2.7mM KCl,10mM Na_2HPO_4,2mM KH_2PO_4,pH 7.4)进行预平衡,然后与上清液在4℃下在旋转器上温育2小时;将树脂装柱并用洗涤缓冲液(137mM NaCl,2.7mM KCl,10mM Na_2HPO_4,2mM KH_2PO_4,pH 7.4,20mM咪唑)洗涤,直到G-250观察不到信号。靶蛋白通过洗脱缓冲液(137mM NaCl,2.7mM KCl,10mM Na_2HPO_4,2mM KH_2PO_4,pH 7.4,250mM咪唑)洗脱5CV。将洗脱液针对平衡缓冲液透析,然后用TEV蛋白酶以TEV:蛋白＝1:10的比例在4℃下切割过夜。然后向靶蛋白溶液添加以下试剂(然后每1mg目标蛋白加入35μL ATP(100mM储备液);100μL生物素(5mM储备液);50μL His-BirA酶(～2.3mg/ml的储备液),和$MgCl_2$至7.5mM)以在18℃下进行生物素化4小时。将样品上样到用平衡缓冲液预平衡的第二Ni-NTA柱上,依次用平衡缓冲液、洗涤缓冲液和洗脱缓冲液洗脱,直到G-250观察不到信号。将靶蛋白在平衡缓冲液中洗脱,将洗脱液针对平衡缓冲液透析(以去除生物素、ATP、MgCl2),然后浓缩,等分小份样品用于SuperdexTM200柱(10/300GL 1CV＝24mL,GE公司)聚集分析。将剩余的蛋白通过超滤管以分子临界值30KDa浓缩,然后等分并用液氮速冻并储存在-80℃下。生物素化分析如下进行:通过混合10μg(1μl)亲和素和4μg生物素化蛋白,用PBS缓冲液将总体积调至20μL,并在室温下温育10分钟。加入5μL非还原性5X SDS-PAGE上样缓冲液,无需加热或煮沸样品。将25μL样品上样到12％三甘氨酸SDS-PAGE凝胶上进行分析。

[0729] 表18说明了本实施例中产生的抗原的序列。下划线区域表示接头序列。

[0730]

抗原名称	序列	SEQ ID NO:
Fc-人 CD38 ECD	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGARTGGGGSGGGGSVPRWRQQWSGPGTTKRFPETV LARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQ PLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLLG YLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSR RFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQT LEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIQFSCKNIYRPDK FLQCVKNPEDSSCTSEI	367
Avi-人 CD38 ECD	SGLNDIFEAQKIEWHEVPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVK YTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLG TQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLLGYLADDL TWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAA CDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEAWVI HGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVK	368

[0731]

	NPEDSSCTSEI	
Avi-食蟹猴 CD38 ECD	SGLNDIFEAQKIEWHELPRWRQQWSGSGTTSRFPETVLARCVKY TEVHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKYPCNITEEDYQPLVKLGT QTVPCNKTLLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDMLLGYLADDL TWCGEFNTFEINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAETA CGVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQALEAWVI HGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIRFFCKNIYRPDKFLQCVK NPEDSSCLSGI	369
人 ICAM-1 全长 ECD-Fc	QTSVSPSKVILPRGGSVLVTCSTSCDQPKLLGIETPLPKKELLLPG NNRKVYELSNVQEDSQPMCYSNCPDGQSTAKTFLTVYWTPERV ELAPLPSWQPVGKNLTLRCQVEGGAPRANLTVVLLRGEKELKR EPAVGEPAEVTTTVLVRRDHHGANFSCRTELDLRPQGLELFENT SAPYQLQTFVLPATPPQLVSPRVLEVDTQGTVVCSLDGLFPVSEA QVHLALGDQRLNPTVTYGNDSFSAKASVSVTAEDEGTQRLTCA VILGNQSQETLQTVTIYSFPAPNVILTKPEVSEGTEVTVKCEAHPR AKVTLNGVPAQPLGPRAQLLLKATPEDNGRSFSCSATLEVAGQL IHKNQTRELRVLYGPRLDERDCPGNWTWPENSQQTPMCQAWG NPLPELKCLKDGTFPLPIGESVTVTRDLEGTYLCRARSTQGEVTR KVTVNVLSPRYEGGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	370
人 ICAM1 D2D5-Fc	YWTPERVELAPLPSWQPVGKNLTLRCQVEGGAPRANLTVVLLR GEKELKREPAVGEPAEVTTTVLVRRDHHGANFSCRTELDLRPQG LELFENTSAPYQLQTFVLPATPPQLVSPRVLEVDTQGTVVCSLDG LFPVSEAQVHLALGDQRLNPTVTYGNDSFSAKASVSVTAEDEGT QRLTCAVILGNQSQETLQTVTIYSFPAPNVILTKPEVSEGTEVTV KCEAHPRAKVTLNGVPAQPLGPRAQLLLKATPEDNGRSFSCSAT LEVAGQLIHKNQTRELRVLYGPRLDERDCPGNWTWPENSQQTP MCQAWGNPLPELKCLKDGTFPLPIGESVTVTRDLEGTYLCRARS TQGEVTRKVTVNVLSPRYEGGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	371
人 ICAM1	FPAPNVILTKPEVSEGTEVTVKCEAHPRAKVTLNGVPAQPLGPR	372

[0732]

D4D5-Fc	AQLLLKATPEDNGRSFSCSATLEVAGQLIHKNQTRELRVLYGPR LDERDCPGNWTWPENSQQTPMCQAWGNPLPELKCLKDGTFPLP IGESVTVTRDLEGTYLCRARSTQGEVTRKVTVNVLSPRYEGGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	
人 ICAM1 全长 ECD-avi	QTSVSPSKVILPRGGSVLVTCSTSCDQPKLLGIETPLPKKELLLPG NNRKVYELSNVQEDSQPMCYSNCPDGQSTAKTFLTVYWTPERV ELAPLPSWQPVGKNLTLRCQVEGGAPRANLTVVLLRGEKELKR EPAVGEPAEVTTTVLVRRDHHGANFSCRTELDLRPQGLELFENT SAPYQLQTFVLPATPPQLVSPRVLEVDTQGTVVCSLDGLFPVSEA QVHLALGDQRLNPTVTYGNDSFSAKASVSVTAEDEGTQRLTCA VILGNQSQETLQTVTIYSFPAPNVILTKPEVSEGTEVTVKCEAHPR AKVTLNGVPAQPLGPRAQLLLKATPEDNGRSFSCSATLEVAGQL IHKNQTRELRVLYGPRLDERDCPGNWTWPENSQQTPMCQAWG NPLPELKCLKDGTFPLPIGESVTVTRDLEGTYLCRARSTQGEVTR KVTVNVLSPRYEGGSGGSGLNDIFEAQKIEWHEENLYFQ	373
恒河猴 ICAM1 全长 ECD-avi	QTSVFPPEVILPRGGSVKVNCSASCDQPISLGMETPLPKKEILPGG NNWKMYELSNVQEDSQPMCYSNCPDGQSSAKTLLTVYWTPER VELAPLPPWQPVGKNLTLRCQVEGGAPRANLTVMLLRGEKELS RQSAVGEPAEVTTTVPVGRDDHGANFSCRTELDLRPYVLKLFEN TSAPHQLQTFDLPATPPQLVSPQVLEVDTQGTVVCSLDGLFPVSE AQVSLALGDQKLNPTITYGNNSLSAKASVKVTAEEEGTQQLLCG VMLGNQTQETRQTVTIYSFPAPNVNLTKPEVSEGTEVIVECEAHP RAKVMLNGVPAQPPGPRAQFLLKATPEDNGRSFSCSATLEVAG QLVHKNQTRELRVLYGPRLDEKDCPGNWTWPENSQQTPMCQA WGNPLPQLKCLKDGTFPLPIGQSVTVTRDLEGTYLCQARSTRGE VTREVTVNVLSPRYEGGSGGSGLNDIFEAQKIEWHEENLYFQ	374
恒河猴 ICAM1 (D2D5)-Fc	YWTPERVELAPLPPWQPVGKNLTLRCQVEGGAPRANLTVMLLR GEKELSRQSAVGEPAEVTTTVPVGRDDHGANFSCRTELDLRPYV LKLFENTSAPHQLQTFDLPATPPQLVSPQVLEVDTQGTVVCSLD GLFPVSEAQVSLALGDQKLNPTITYGNNSLSAKASVKVTAEEEG TQQLLCGVMLGNQTQETRQTVTIYSFPAPNVNLTKPEVSEGTEV IVECEAHPRAKVMLNGVPAQPPGPRAQFLLKATPEDNGRSFSCS ATLEVAGQLVHKNQTRELRVLYGPRLDEKDCPGNWTWPENSQ QTPMCQAWGNPLPQLKCLKDGTFPLPIGQSVTVTRDLEGTYLCQ	375

[0733]

	ARSTRGEVTREVTVNVLSPRYEGGGGGSGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	

[0734] 从噬菌体和酵母文库发现抗体

[0735] 具有来自抗HER2抗体(SEQ ID NO:130)的固定轻链的噬菌体或酵母文库用于筛选。对于噬菌体抗体展示文库,重链从一组天然人VH库构建。对于酵母抗体展示文库,使用合成的和混合的天然VH库,分别产生带有共同抗HER2轻链的合成文库和天然文库。为了选择噬菌体文库,将生物素标签化的可溶性重组抗原(人CD38 ECD和ICAM1 ECD)与噬菌体在含有1%牛血清白蛋白的1mL PBS中室温温育一小时,然后通过链霉亲和素包被的珠子亲和捕获、洗涤、洗脱、中和并用于感染对数期TG1以进行繁殖。制备来自第一轮选择的多克隆噬菌体,并与重组生物素标签化的食蟹猴/恒河猴抗原一起温育,其中结合噬菌体在通过链霉亲和素珠亲和捕获后富集。从细菌培养上清液中收获来自第二轮选择的多克隆噬菌体并纯化,通过PCR扩增scFv基因片段并用于使用间隙修复方法在酵母中制备转移文库。通过FACS进一步选择噬菌体到酵母转移文库。为了选择酵母展示文库(合成VH、天然VH和噬菌体到酵母转移文库),首先针对Fc融合抗原(人CD38 ECD Fc和人ICAM1 ECD Fc)然后针对生物素化的人抗原和生物素化的食蟹猴/恒河猴抗原对这些文库进行分选。抗原浓度随轮数的增加而降低以增加选择严格性。通过流式细胞术筛选阳性结合物,测序并重新转化到酵母中进行二次验证。将经验证的结合物转化为重组人IgG1,用于通过表面等离子共振或生物层干涉测量对人和食蟹猴/恒河猴抗原进行亲和力测量。对于亲和力成熟,通过易错PCR和CDR随机化在酵母中构建两种类型的诱变文库。从低nM开始并通过几轮降低到50-100pM,重组抗原用于通过FACS进行选择,以识别与人和食蟹猴/恒河猴抗原结合的亲和力提高的scFv。

[0736] 通过兔免疫发现抗体

[0737] 将兔用10^8个CHO-G10细胞(表达ICAM1的稳定克隆物)或Daudi细胞免疫四次。使用重组人和食蟹猴ICAM1和CD38蛋白通过ELISA监测血清滴度。使用流式细胞术进一步监测靶标识别。对于每个靶标,在脾切除术前4天,使用400μg重组人ICAM1或CD38通过IV增强具有高ELISA滴度和强流式细胞术信号的兔。从脾脏中分离新鲜脾细胞。对于每个靶标,在分选前将1.2E8个脾细胞在定制的B细胞培养基中培养过夜。使用SMab™平台处理脾细胞以富集识别抗原的B细胞。将FACS分选的B细胞以1个细胞/孔在96孔板中培养10-14天。

[0738] 使用直接抗原ELISA鉴别对于抗原识别为阳性的克隆物。ICAM1和CD38的食蟹猴同源物用于识别能够结合人和非人灵长类同源物的阳性克隆物。为了识别适合FACS分析的单克隆抗体,分别针对CHO-G10(ICAM1)和CD38稳定细胞系(CHO-F10)筛选来自ICAM1和CD38项目的初始阳性克隆物。未转染的CHO细胞用作阴性对照。使用来自瞬时表达从初始阳性克隆物中回收的重组IgG基因的HEK293F细胞的线性表达模块(LEM)上清液进一步确证FACS阳性mAb克隆物。对瞬时表达食蟹猴CD38的HEK293T细胞进行另外的流式细胞术分析,以验证人CD38阳性克隆物与其食蟹猴同源物的交叉反应性。

[0739] 使用它们指定的具有选择抗生素的选择培养基维持稳定的细胞系以刺激靶转基

因的表达。使CHO-G10细胞在补充有10％FBS和5ug/ml嘌呤霉素的F12培养基中生长。使CHO-F10细胞在补充有10％FBS和5ug/ml嘌呤霉素以及2mg/ml新霉素的F12培养基中生长。

[0740] 具有兔可变结构域和人恒定域的嵌合抗体是通过将抗CD38和抗ICAM1单克隆抗体的VH结构域与人IgG1恒定区以及抗CD38和抗ICAM1单克隆抗体的VL结构域与人κ恒定区融合而产生的。由于人κ恒定区没有与兔κ恒定区中的半胱氨酸相对应的半胱氨酸与兔VL(Cys80-Cys171)形成域间二硫键,所以VL区中的Cys80被Ser取代以消除游离半胱氨酸。

[0741] 表1-12提供了通过这些方法发现的嵌合抗CD38和抗ICAM1单克隆抗体的SEQ ID NO,包括它们的重链和轻链、可变结构域和互补决定区(CDR)。表19显示了各种抗ICAM1兔抗体的CDR序列的比对。

[0742] 表19:来自示例性抗ICAM1克隆物的CDR的比对。竖线表示指定位置的保守残基。

[0743]

ICAM1 克隆物	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
共有 HC CDR	GFSLSZZAMG	412	GIIGSSZZTYYAZWAKG	413	VRDPYDSZZZZYRL	414
8B12	GFSLSTHAMG	232	GIIGSSDRTYYASWAKG	229	VRDPYDSFDDGYRL	233
16E4	||||S|||	228	||||GS|||||||	220	|||||G|A|||	231
11F2	||||S|||	228	||||||||||||||	229	|||||Y|||||	230
2E3	||||SY|||	214	|||||GS|||||||	220	||||||G||||	221
6G8	||||SY|||	214	|||||GS|||T|||	215	||||||Y|AA|||	216

ICAM1 克隆物	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
共有 LC CDR	QASZZIYZYZZ	415	DASKZAS	416	QQAYSSZZZDNZ	417
8B12	QASQSIYSYLS	259	DASKVAS	273	QQAYSSSNVDNA	266
16E4	|||||||C|	272	|||L||	260	||||||||||	266
11F2	||||||R|||	270	|||L||	260	|||||GSI|||	430
2E3	|||EN||R||L	265	|||L||	260	||||||||||	266
6G8	|||||||||	259	|||L||	260	||||||||V	261

[0744] 实施例4:本研究中发现的抗CD38和抗ICAM1抗体的结合和功能评价

[0745] ELISA结合测定

[0746] 将板在4℃下用1μg/ml重组CD38或ICAM1包被过夜。洗涤3次后,将板用300μl 1％BSA的PBST溶液在37℃下封闭1小时。加入连续稀释的抗体并在37℃下温育1小时。然后将板用PBST洗涤4次,并与1:5000稀释的二抗(Sigma,目录号A0293)在37℃下温育1小时。将板再次用PBST洗涤4次,与TMB底物在室温下温育15min,用1N HCl终止,然后在450nM下读数。

[0747] 图9A和图9B显示了抗CD38兔人嵌合克隆物的ELISA结合结果。图10A和图10B显示了抗ICAM1兔人嵌合克隆物的ELISA结合结果。

[0748] 流式细胞术结合测定

[0749] 将收获的细胞以2000rpm离心5min,并用10-15ml冰冷培养基重悬。对细胞进行计数,然后每mL封闭缓冲液(PBS加2％FBS)重悬3×10^6个细胞。将100μl细胞悬液分配到96孔板的每个孔中,并在室温下温育10-20min。对于表达Fc受体的细胞,添加5ul人Fc封闭(BD,

目录号:564220)并温育15分钟。在温育时,用封闭缓冲液将纯化的抗体稀释至预期稀释度。温育10-20分钟后,将细胞在冷冻离心机中以2000rmp离心5min。吸出封闭缓冲液,将细胞重悬于100μl/孔稀释的抗体中,并在4℃下温育1小时。然后用PBS加2%FBS洗涤细胞3次。末次洗涤后,将细胞重悬于100μl 1:500稀释的二抗(Invitrogen,目录号:A10631)中,并在4℃下避光温育1小时。然后通过以2000rpm离心5min,将细胞用200μl PBS洗涤3次。末次洗涤后,将细胞重新悬浮在300μl冷PBS中,并在FACSVerse™(BD Biosciences)流式细胞仪上进行分析。

[0750] 在本研究中发现的抗CD38抗体与Daudi细胞的结合如图11所示。表20中定量了结果。

[0751] 表20.示例性抗CD38兔-人嵌合抗体与Daudi细胞的流式细胞术结合的总结。

[0752]

克隆物名称	最大结合MFI	EC50(nM)
17E9	2262	0.2631
17F7	1533	0.432
18E4	1585	0.9
1E2	2126	0.4973
20B5	815.5	0.3728
21G2	2147	1.131
21H9	1927	1.196
22H6	782	1.324
23B3	1330	0.3248
抗CD38BMK	1631	0.3997
对照huIgG1	N.D.*	N.D.
23D1	1003	0.7043
25C3	1178	0.347
25E4	859	0.5034
25F12	1034	0.2631
26D4	576.6	4.06
27F6	1197	0.298

[0753] *N.D:未确定-结合太弱而无法定量。

[0754] 在本研究中发现的抗ICAM1抗体与DU145细胞的结合如图12所示。表21中定量了结果。

[0755] 表21.示例性抗ICAM1兔-人嵌合抗体与DU145细胞的流式细胞术结合总结。

[0756]

克隆物名称	最大结合 MFI	EC 50 (nM)
对照 huIgG1	N.D.	N.D.
抗 ICAM1 G12	5011	0.26
6B10	N.D.	N.D.
3D8	6427	0.2085
6G8	4188	2.227
15D10	5000	0.879
2E3	3978	1.592
8H1	5270	1.818

[0757]

11G7	4819	1.036
14H1	4692	0.5909
4H5	4716	1.309
11F2	4058	1.306
16E4	3695	1.448
8B12	3747	1.025
5B12	5942	0.1125
10B8	6220	0.2511
14B3	2943	6.006
8E5	9193	0.1244

[0758] 表面等离子共振结合测定

[0759] 在Biacore 8K仪(GE Healthcare)上评价抗CD38和抗ICAM1抗体的结合动力学。用单克隆小鼠抗人IgG(Fc)抗体(来自GE Healthcare的人抗体捕获试剂盒)固定Biacore系列S CM5传感器芯片。在每个流动池上捕获抗体。以30μl/min的流速进样每种抗原的连续3倍稀释液。通过在室温(25℃)下结合1min和解离10min对每个样品进行分析。每次进样后,使用3M $MgCl_2$对芯片进行再生。同时拟合$k_{开}$和$k_{关}$的1:1Langmuir模型用于动力学分析。表22-24显示了每种抗体的结合动力学。

[0760] 表22.通过表面等离子体共振确定的抗CD38抗体(包括通过筛选酵母和噬菌体文库发现的抗CD38抗体)的结合动力学,包括参比抗体和示例性双特异性抗体

[0761]

	人-CD38			食蟹猴-CD38		
抗体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)
抗 CD38 BMK	2.81E+05	4.83E-04	1.72	不可用	不可用	不可用
抗 CD38 G1F4	5.15E+05	1.83E-02	35.53	2.07E+06	5.49E-02	26.52
G1F4_G12scFv_KIH	5.28E+05	3.38E-02	64.02	1.01E+07	1.42E-01	14.06
4618_1	4.94E+05	1.88E-03	3.81	1.71E+06	2.88E-03	1.68

[0762]

4618_5	5.42E+05	1.21E-03	2.23	2.17E+06	3.21E-03	1.48
4618_12	4.30E+05	7.70E-04	1.79	1.53E+06	2.53E-03	1.65
4618_1_12	6.57E+05	2.73E-04	0.42	2.53E+06	1.57E-03	0.62
4618_5_12	3.54E+05	5.96E-04	1.68	1.26E+06	1.68E-03	1.33
4618_5F_12	4.49E+05	2.95E-04	0.66	1.74E+06	1.44E-03	0.83
32218_1	4.93E+05	1.78E-03	3.61	1.21E+06	4.96E-03	4.10
32218_2	6.75E+05	8.87E-03	13.14	2.10E+06	1.56E-02	7.43
32018_7	3.04E+05	1.16E-02	38.16	1.25E+06	1.55E-02	12.40

[0763] 表23.通过表面等离子体共振确定的嵌合抗CD38抗体的结合动力学,包括参比抗体

[0764]

	人-CD38			食蟹猴-CD38		
抗体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)
抗 CD38 BMK	2.00E+05	2.73E-04	1.37	不可用	不可用	不可用
17E9	9.23E+05	1.42E-04	0.15	2.64E+06	1.66E-04	0.06
17F7	5.00E+05	3.78E-03	7.56	1.65E+06	3.82E-03	2.32
18E4	3.03E+05	8.13E-05	0.27	5.63E+05	2.36E-04	0.42
1E2	2.40E+05	3.88E-04	1.62	1.82E+05	1.24E-02	68.13
20B5	3.46E+05	3.41E-02	98.55	5.88E+05	3.22E-02	54.76
21G2	1.67E+05	3.10E-05	0.19	2.53E+05	4.32E-04	1.71
21H9	1.66E+05	5.99E-07	0.004	1.84E+05	1.40E-04	0.76
22H6	3.21E+05	2.10E-02	65.42	5.64E+05	3.52E-02	62.41
23B3	9.70E+05	2.77E-08	2.9E-5	2.43E+06	9.46E-05	0.04
23D1	1.87E+05	1.25E-04	0.67	5.36E+05	2.94E-04	0.55
25C3	1.15E+06	3.48E-05	0.03	1.23E+06	1.87E-04	0.15
25E4	3.80E+05	2.59E-05	0.07	1.23E+06	1.75E-04	0.14
25F12	1.84E+06	2.24E-05	0.01	1.04E+06	1.85E-04	0.18

[0765]

26D4	2.00E+05	1.02E-01	510.00	7.15E+05	3.13E-02	43.78
27F6	3.76E+05	1.17E-04	0.31	1.02E+06	2.90E-04	0.28

[0766] 表24.通过表面等离子体共振确定的嵌合抗ICAM1抗体的结合动力学,包括参比抗体

[0767]

	人-ICAM1			恒河猴-ICAM1		
抗体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)
抗 ICAM1 G12	2.72E+05	3.31E-03	12.2	1.27E+06	2.24E-02	17.70
3D8	5.40E+05	9.09E-03	16.80	2.01E+06	3.48E-02	17.30
6G8	3.14E+05	5.33E-04	1.70	1.47E+06	1.26E-03	0.85
15D10	8.55E+04	1.81E-04	2.12	2.36E+05	4.21E-04	1.79
2E3	2.27E+05	1.49E-04	0.65	3.30E+05	3.87E-04	1.17
8H1	1.11E+05	3.45E-04	3.10	4.27E+05	1.25E-03	2.92
11G7	1.03E+05	2.71E-04	2.65	1.46E+05	6.24E-04	4.28
14H1	1.46E+05	2.37E-04	1.62	1.93E+05	4.34E-04	2.25
4H5	7.56E+04	2.56E-04	3.39	1.38E+05	5.68E-04	4.11
11F2	4.56E+05	1.31E-04	0.29	9.14E+05	2.24E-04	0.25
16E4	2.37E+05	1.34E-04	0.57	5.17E+05	2.77E-04	0.54
8B12	4.42E+05	1.15E-04	0.26	7.46E+05	6.58E-04	0.88
5B12	2.13E+05	5.84E-04	2.74	2.66E+05	2.18E-03	8.20
10B8	2.06E+05	6.82E-04	3.32	2.96E+05	2.45E-03	8.27
14B3	9.48E+04	2.70E-04	2.85	1.86E+05	5.96E-04	3.20
8E5	1.48E+05	3.61E-03	24.40	2.68E+05	1.89E-03	7.06

[0768] 功能活性

[0769] 文库源性和嵌合抗CD38和抗ICAM1单克隆抗体的CDC和ADCC活性通过用于示例性双特异性抗体的相同方法测定。多种抗CD38抗体对Daudi细胞具有有效的CDC活性(图13)。表25中定量了这些结果。

[0770] 表25.嵌合抗CD38抗体对Daudi细胞的CDC活性

[0771]

克隆物名称	最大杀伤	EC 50(nM)
抗CD38 BMK	95.6	0.7006
对照huIgG1	N.D.	N.D.
17E9	36.78	0.6
17F7	53.41	1.019
18E4	87.81	1.511
1E2	96.7	4.018
20B5	101.5	3.857
21G2	69.89	1.664
21H9	N.D.	N.D.
22H6	N.D.	N.D.

23B3	28.9	0.3146
23D1	32.54	0.349
25C3	50.58	0.2393
25E4	19.93	0.002331
25F12	52.63	0.1694
26D4	N.D.	N.D.
27F6	21.86	0.9699

[0772] 本研究中发现的许多抗CD38抗体都具有有效的ADCC活性。在Daudi(图14A)和HuNS1细胞(图14B)中确定了源自酵母或噬菌体文库的抗CD38抗体的ADCC活性。在Daudi(图15A)和HuNS1(图15B)细胞中也确定了源自兔免疫的嵌合抗CD38抗体的ADCC活性。表26-27中定量了这些结果。

[0773] 表26.抗CD38抗体对Daudi细胞的ADCC活性

[0774]

克隆物名称	最大杀伤	EC 50 (nM)
4618_1	84.11	0.1116
4618_5	84.56	0.135
4618_12	82.79	0.07774
4618_1_12	84.03	0.08129

[0775]

4618_5_12	81.08	0.07836
4618_5F_12	81.49	0.07542
32218_1	82.39	0.06558
32218_2	82.29	0.2817
32018_7	83.67	0.4094
抗 CD38 BMK	97.47	0.0003484
对照 huIgG1	N.D.	N.D.
17E9	96.06	0.0002126
17F7	109.9	0.0002006
18E4	100.6	0.0001459
1E2	82.13	0.0002055
20B5	91.95	0.001001
21G2	87.46	0.0001929
21H9	90.27	0.0001652
22H6	N.D.	N.D.
23B3	63.95	0.00001399
23D1	64.97	0.00006639
25C3	77.6	0.00007088
25E4	69.18	0.0001042
25F12	64.48	0.0001007
26D4	56.05	0.0113
27F6	67.15	0.00015

[0776] 表27.抗CD38抗体对HuNS1细胞的ADCC活性(N.D.＝未确定)

[0777]

克隆物名称	最大杀伤	EC 50 (nM)
4618_1	50.12	0.03001
4618_5	38.31	0.05668
4618_12	52.62	0.02505
4618_1_12	53.41	~0.01810
4618_5_12	37.4	0.03982
4618_5F_12	42.63	~0.01760
32218_1	50.24	~0.01650
32218_2	12.89	~0.3767
32018_7	13.12	1.251
抗 CD38 BMK	85.53	0.00001175
17E9	82.72	4.847E-06
17F7	85.45	0.00005212

[0778]

18E4	80.18	0.00001557
1E2	77.71	0.00003238
20B5	73.41	0.09986
21G2	77.36	0.00005421
21H9	77.21	0.00006157
22H6	N.D.	N.D.
23B3	71.58	5.832E-06
23D1	69.78	0.00002696
25C3	83.01	4.414E-06
25E4	69.75	0.00005096
25F12	75.62	0.00001295
26D4	N.D.	N.D.
27F6	72.83	0.00002874

[0779] 本研究中发现的许多嵌合抗ICAM1抗体在具有高ICAM1表达的DU145细胞中具有有效的ADCC活性(图16A)。对这些结果进行了定量(表28)。

[0780] 表28.示例性抗ICAM1克隆物对DU145细胞的ADCC活性总结

[0781]

克隆物名称	最大杀伤	EC 50 (nM)
对照 huIgG1	3.014	0.03443
抗 ICAM1 G12	40.8	0.09562
6B10	N.D.	N.D.
3D8	34.2	0.03507
6G8	62.78	0.1335
15D10	65.19	0.1009
2E3	71.74	0.5194
8H1	66.24	0.06957
11G7	64.55	0.09704
14H1	68.3	0.6368
4H5	63.76	0.09592
11F2	63.39	0.02138
16E4	65.25	0.5263
8B12	68.18	0.06837
5B12	N.D.	N.D.
10B8	N.D.	N.D.

[0782]

14B3	59.3	1.702
8E5	38.83	0.0401

[0783] 在具有较低ICAM1表达和极高CD38表达的Daudi细胞中,单特异性抗CD38抗体具有

比ICAM1抗体更高的ADCC活性(图16B)。8B12抗ICAM抗体比本研究中发现的其他抗ICAM1抗体具有更高的ADCC活性。在表达中等水平的ICAM1和CD38的HuNS1中,8B12和11F2抗体在单特异性抗ICAM1抗体之中具有最高的活性(图16C)。

[0784] 实施例5:由本研究中发现的CD38和ICAM1结合结构域构建的双特异性抗体的ADCC活性

[0785] 使用实施例1中描述的方法,将本研究中发现的人和嵌合抗CD38和抗ICAM1抗体用于构建图2中描述的形式的另外的双特异性抗体。示例性双特异性抗体的组分多肽链如表29所示。所有这些双特异性抗体在Daudi、Raji和/或DU145细胞中均具有ADCC活性。

[0786] 表29.另外的双特异性抗体

[0787]

形式	抗 CD38 结构域	抗 ICAM1 结构域	SEQ ID No.			
			重链 1	轻链 1	重链 2	轻链 2
LC C-融合物（高）	4618_1_12	G12	160	397		
HC C-融合物（高）	4618_1_12	G12	389	186		
3 链 KIH（高）	4618_1_12	G12	391	186	383	
LC C-融合物（中等）	32218_1	G12	163	395		
HC N-融合物（中等）	32218_1	G12	387	189		
3 链 KIH（中等）	32218_1	G12	390	189	383	
LC C-融合物（低）	32218_2	G12	164	396		
HC N-融合物（低）	32218_2	G12	388	190		
3 链 KIH（低）	32218_2	G12	392	190	383	
LC C-融合物	G1F4	G12	156	393		
HC C-融合物	G1F4	G12	384	182		
HC N-融合物	G1F4	G12	385	182		
DVD	G1F4	G12	386	394		
3 链 KIH	G1F4	G12	156	182	383	

[0788]

共同 LC	32218_1	81618_3	390	189	348	189
共同 LC	32218_1	62218_13	390	189	349	189
共同 LC	4618_1_12	81618_3	391	186	348	186
共同 LC	4618_1_12	62218_13	391	186	349	186

[0789] 在具有低CD38表达和高ICAM1表达的DU145细胞中测试CD38/ICAM1双特异性抗体的CD38亲和力对新鲜PBMC效应细胞的ADCC活性的影响。双特异性抗体由对CD38具有高(X)、中等(Y)和低(Z)亲和力的抗CD38抗体与恒定的ICAM1结合结构域(G12)组装而成。表20和21中的CD38结合亲和力范围从亚纳摩尔到两位数纳摩尔。所有这些双特异性抗体均具有与参比三链KIH双特异性抗体相当的ADCC活性,无论它们具有三链KIH形式、HC N融合形式还是LC C融合形式(图17A-图17C)。单价双特异性形式,三链KIH,显示出最佳ADCC活性,而CD38结合亲和力对双特异性抗体ADCC活性的影响最小(图17A-图17C)。

[0790] 具有中等CD38亲和力的三链KIH抗体在Raji细胞(图18A)、DU145细胞(图18B)和HCC44细胞(图18C)中也具有ADCC活性。在DU145和HCC44细胞中,双特异性抗体比单特异性CD38或ICAM1抗体具有更高的ADCC活性,无论它们是二价(2HC+2LC)还是保持单价(1HC+

1LC)状态并带有杵突变。

[0791] 实施例6:Fc工程化/修饰进一步提高CD38/ICAM1双特异性抗体的ADCC活性

[0792] 为了确定Fc工程化或修饰是否提高CD38/ICAM1双特异性抗体对ICAM^{高}/CD38^{低}细胞的ADCC活性,在具有来自18E4的CDR序列的CD38结合结构域和具有来自11F2的CDR序列的ICAM1结合结构域的双特异性抗体中Fc的杵链和臼链上引入突变(S239D/I332E/A330L)。在Raji(淋巴瘤)和KMS26(骨髓瘤)细胞系上观察到显著ADCC提高(图19A-图19B)。独立地,在缺乏FUT8(岩藻糖基转移酶8)表达的CHO细胞系中产生相同的双特异性抗体,从而产生在Fc区几乎没有岩藻糖的双特异性抗体。岩藻糖基化的缺失增强了对Raji(淋巴瘤)和KMS26(骨髓瘤)细胞的ADCC活性(图20A-图20B)。

[0793] 实施例8:体内异种移植研究

[0794] 细胞系来源的异种移植(CDX)模型用于比较在使用Raji淋巴瘤细胞、HuNS1骨髓瘤细胞和HCC44肺腺癌细胞中双特异性CD38/ICAM1抗体与单特异性抗CD38和抗ICAM1抗体的体内抗肿瘤活性。

[0795] Raji细胞(淋巴瘤)CDX模型

[0796] 在37℃下,5%CO_2气氛(在空气中)中将Raji细胞以悬浮培养物体外保持在补充有10%热灭活胎牛血清、100U/ml青霉素和100μg/ml链霉素的90%RPMI-1640中。将Raji细胞通过胰蛋白酶-EDTA处理以1:2-1:3的比例每2-3天进行常规传代培养,并通过添加或更换新鲜培养基来维持。保持在4×10^5和3×10^6个细胞/mL之间的最佳密度。收获以指数生长方式生长的细胞并进行计数用于肿瘤接种。在收获时,浓度为2.5×10^7个细胞/mL,其中接种前细胞活力超过97%。

[0797] 使雌性CB.17SCID小鼠皮下接种在0.2mL补充有BD基质胶(1:1)的PBS中的10^7个Raji细胞用于肿瘤进展。当平均肿瘤大小达到约127mm^{3}时开始处理。使用基于Excel的随机化软件根据它们的肿瘤体积进行分层随机化,将动物分组。每组由5只荷瘤小鼠组成。以10mg/kg的剂量向小鼠静脉内施用供试抗体,每周两次,连续三周。监测肿瘤体积,如果肿瘤大小达到2000mm^{3}或坏死,则处死动物。供试抗体在所有测试剂量下都具有良好的耐受性。

[0798] 在第16天,人IgG1同种型对照组中的的平均肿瘤大小达到2183.49mm^3。在用抗CD38BMK、抗ICAM1 G12和三链KIH双特异性处理的小鼠中,平均肿瘤大小分别为1228.54mm^3、946.11mm^{3}和655.17mm^3。肿瘤体积的T/C(%)值为同种型对照组的56.49%、43.68%和30.38%。针对Raji皮下异种移植物,与人IgG1同种型对照组相比,抗ICAM1 G12和三链KIH显示出对肿瘤生长的显著抑制。双特异性三链KIH抗体比单特异性抗CD38抗体具有实质上更强的抑制(图21)。

[0799] 在单独的Raji CDX模型实验中分析了三链KIH(中等)双特异性的体内抗肿瘤活性。在第15天,同种型对照组中的平均肿瘤大小达到2252.75mm^3。用三链KIH、抗CD38BMK或三链KIH(中等)抗体处理导致平均肿瘤大小分别为918.63mm^3、2177.89mm^{3}和628.89mm^3,与对照组相比,具有肿瘤体积的T/C(%)值为40.82%、96.59%和27.89%。与人IgG1同种型对照组相比,三链KIH(中等)显示出对肿瘤生长的显著抑制(图22)。

[0800] HuNS1细胞(多发性骨髓瘤)CDX模型

[0801] 将HuNS1细胞以悬浮培养物体外保持在补充有15%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、4.5g/L葡萄糖、10mM HEPES、1mM丙酮酸钠、1.5g/L碳酸氢钠和0.02mM 2-氨基-6-甲基巯基

嘌呤的85％RPMI-1640培养基中。培养基通常每周换液2至3次，弃去旧培养基，将细胞分瓶，然后添加新鲜培养基。收获时计算的细胞浓度为5×10^7个细胞/mL，其中接种前细胞活力超过97％。

[0802] 使雌性CB.17SCID小鼠皮下接种补充有BD基质胶(1:1)的5×10^6个HuNS1细胞用于肿瘤进展。当平均肿瘤大小达到约115mm^3时开始处理。使用基于Excel的随机化软件根据它们的肿瘤体积进行分层随机化，将动物分组。每组由5只荷瘤小鼠组成。以10mg/kg的剂量向小鼠静脉内施用供试抗体，每周两次，连续三周。监测肿瘤体积，如果肿瘤大小达到2000mm^3或坏死，则处死动物。供试抗体在所有测试剂量下都具有良好的耐受性。

[0803] 在第19天，同种型对照、抗CD38BMK、抗ICAM1 G12和三链KIH的平均肿瘤大小分别为2429.35mm^3、2084.94mm^3，893.69mm^3和822.59mm^3。抗CD38 BMK、抗ICAM1 G12和三链KIH的肿瘤体积T/C(％)值分别为对照组的86.52％、37.48％和34.81％。与同种型对照组相比，三链KIH双特异性抗体和单特异性抗ICAM1 G12抗体显示出对肿瘤生长的显著抑制(图23)。

[0804] HCC44细胞(非小细胞肺癌)CDX模型

[0805] 在37℃下，5％CO_2气氛(在空气中)中，将HCC44细胞以单层培养物体外保持在补充有10％热灭活胎牛血清、300mg/L L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的RPMI 1640培养基中。通过胰蛋白酶-EDTA处理将HCC44细胞每周常规传代培养两次。收获生长在指数生长期的细胞并计数以准备肿瘤接种。

[0806] 使雌性Balb/c裸鼠皮下接种补充有BD基质胶(1:1)的5×10^6个细胞用于肿瘤进展。当平均肿瘤大小达到约124mm^3时开始处理。使用基于Excel的随机化软件根据它们的肿瘤体积进行分层随机化，将动物分组。每组由5只荷瘤小鼠组成。以10mg/kg的剂量向小鼠静脉内施用供试抗体，每周两次。监测肿瘤体积，如果肿瘤大小达到3000mm^3或坏死，则处死动物。供试抗体在所有测试剂量下都具有良好的耐受性。

[0807] 在第39天，同种型对照、抗CD38BMK、抗CD38(18E4)、抗ICAM1(11F2)、双特异性(18E4X11F2)和无岩藻糖基化双特异性(18E4X11F2)的平均肿瘤大小分别为1243mm^3、1262mm^3、1450mm^3、1246mm^3、801mm^3和536mm^3。双特异性(18E4X11F2)和无岩藻糖基化双特异性(18E4X11F2)与同种型对照组相比对HCC44皮下异种移植物显示出显著的肿瘤生长抑制，其中无岩藻糖基化双特异性显示出比岩藻糖化双特异性显著更多的抑制(图24)。

[0808] 虽然本公开内容的优选实施方案已经在本文中示出和描述，但是对于本领域技术人员而言显而易见的是，这些实施方案仅通过示例的方式被提供。在不背离本公开内容的情况下，本领域技术人员现在将提供许多变化、更改和替换。应当理解，在实践本公开内容时可以采用针对本文描述的本公开内容的实施方案的各种替代。以下权利要求旨在限定本公开内容的范围，并且由此涵盖在这些权利要求及其等同方案的范围内的方法和结构。

[0809] 序列表：

[0810] 表30.概念验证双特异性抗体的重链序列

[0811]

SEQ ID	名称	序列
376	Dara	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
377	Dara/G12(scFv)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGSGGGGSASQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGW YDYWGHGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQDPAVSV ALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIYGENSR PSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGN HLRVFGGGTKVTVL*

[0812]

378	Dara/G12(VH)	QVQLQESGGGLVQLGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN SFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
379	G12scFv/Dara	QVQLQESGGGLVQLGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSSA STKGPRGSTSGGGSGGGSGGGGSSSSELTQDPAVSVALGQT VKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIYGENSRPSGIPD RFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHLRVFG GGTKLTVLGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKIL WFGEPVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0813] 表31.概念验证双特异性抗体的轻链序列

[0814]

SEQ ID	名称	序列
380	Dara/G12(scFv)	MGWSCIILFLVATATGVHSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGSGGGGS RSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTHCADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSSELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSL RTYYASWYQQRPGQAPVLVIYGENSRPSGIPDRFSGSSSGNT ASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHLRVFGGGTKLTVLG
381	Dara	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
382	Dara/G12(VL)	SSELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQ APVLVIYGENSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEAD YYCNSRDSSGNHLRVFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC

[0815] 表32.由本研究中发现的抗体构建的双特异性抗体的重链序列

[0816]

SEQ ID	名称	序列
383	G12(CH+scFv)-H	QVQLQESGGGLVQLGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSSA

[0817]

		STKGPRGSTSGGGSGGGSGGGGSSSSELTQDPAVSVALGQT VKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIYGENSRPSGIP DRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHLRV FGGGTKLTVLGGSGGSGGASKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
384	G1F4/G12(scFv)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKRGTYGYSFPTGFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSRSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTHCA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAFYYCANSAYT GGWYDYWGHGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQDP AVSVALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIY GENSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSR DSSGNHLRVFGGGTKLTVLG
385	G12(scFv)/G1F4	QVQLQESGGGLVQLGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSSA STKGPRGSTSGGGSGGGSGGGGSSSSELTQDPAVSVALGQT VKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIYGENSRPSGIP DRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHLRV FGGGTKLTVLGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKR GTYGYSFPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS

[0818]

		SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
386	G1F4/G12(VH)	QVQLQESGGGLVQLGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS TYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGTYGYSFPTGF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
387	G12 (ScFv)/32218_1	QVQLQESGGGLVQLGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSSA STKGPRGSTSGGGSGGGSGGGGSSSSELTQDPAVSVALGQT VKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIYGENSRPSGIP DRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHLRV FGGGTKLTVLGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFPFGVYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTF YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKR GTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS

[0819]

		CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
388	G12 (ScFv)/32218_2	QVQLQESGGGLVQLGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSSA STKGPRGSTSGGGSGGGSGGGGSSSSELTQDPAVSVALGQT VKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIYGENSRPSGIP DRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHLRV FGGGTKLTVLGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFPFDTYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGST YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK RGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
389	G12(scFv)/4618_1_12	QVQLQESGGGLVQLGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMSSLRAEDTAFYYCANSAYTGGWYDYWGHGTLVTVSSA STKGPRGSTSGGGSGGGSGGGGSSSSELTQDPAVSVALGQT VKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVIYGENSRPSGIP DRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHLRV FGGGTKLTVLGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFPFDVYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTF YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKR GTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP

[0820]

		KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
390	32218_1-K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFGVYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
391	4618_1_12-K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDVYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKRGTYAYSYPTGFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
392	32218_2-K	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFDTYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKRGTYAYSFPTGFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY

[0821]

		ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0822] 表33.本研究发现的双特异性抗体轻链序列

SEQ ID	名称	序列
393	G1F4/G12(scFv)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGECGGGGSGGGGSGGGGSRSQVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTH CADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAFYYCANSA YTGGWYDYWGHGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQ DPAVSVALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVI YGENSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNS RDSSGNHLRVFGGGTKLTVLG
394	G1F4/G12(VL)	SSELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQ APVLVIYGENSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEAD YYCNSRDSSGNHLRVFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
395	32218_1/G12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGECGGGGSGGGGSGGGGSRSQVQLVESGGGLVQPGGSL

[0823]

[0824]

		RLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTH CADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAFYYCANSA YTGGWYDYWGHGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQ DPAVSVALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVI YGENSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNS RDSSGNHLRVFGGGTKLTVLG
396	32218_2/G12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGECGGGGSGGGGSGGGGSRSQVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTH CADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAFYYCANSA YTGGWYDYWGHGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQ DPAVSVALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVI YGENSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNS RDSSGNHLRVFGGGTKLTVLG
397	4618_1_12/G12(scFv)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGECGGGGSGGGGSGGGGSRSQVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTH CADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAFYYCANSA YTGGWYDYWGHGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQ DPAVSVALGQTVKITCQGDSLRTYYASWYQQRPGQAPVLVI YGENSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNS RDSSGNHLRVFGGGTKLTVLG

[0825] 表34.达雷妥尤单抗CDR序列

[0826]

SEQ ID	CDR-H1	SEQ ID	CDR-H2	SEQ ID	CDR-H3
398	GFTFNSFAMS	399	ISGSGGGTYYADSVK	400	AKDKILWFGEPVFDY
SEQ ID	**CDR1-L1**	**SEQ ID**	**CDR-L2**	**SEQ ID**	**CDR-L3**
401	RASQSVSSYLA	402	DASNRAT	403	QQRSNWPPT

[0827] 表35.G12 CDR序列

[0828]

SEQ ID	CDR-H1	SEQ ID	CDR-H2	SEQ ID	CDR-H3
404	GFTFSSYAMS	405	AISGSGGSTYYADSVKG	406	ANSAYTGGWYDY
VL	**CDR1-L1**	**SEQ ID**	**CDR-L2**	**SEQ ID**	**CDR-L3**
407	QGDSLRTYYAS	408	GENSRPS	409	NSRDSSGNHLRV

[0829] 表36.抗ICAM1共有序列

SEQ ID	名称	
410	重链	QSVEESGGU$_1$LVU$_2$PGU$_3$U$_4$LTLTCTVSGFSLSZ$_1$Z$_2$AMGWVRQAPGK GLU$_5$YIGIIGSSZ$_3$Z$_4$TYYAZ$_5$WAKGRFTISKTSTTVDLU$_6$U$_7$TSPTTEDT ATYFCVRDPYDSZ$_6$Z$_7$Z$_8$Z$_9$YRLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
411	轻链	AYDMU$_8$QTPASVEVAVGGTVTIKCQASZ$_{10}$Z$_{11}$IYZ$_{12}$YZ$_{13}$ Z$_{14}$WYQU$_9$KU$_{10}$GQRPU$_{11}$U$_{12}$LIYDASKZ$_{15}$ASGVPSRFU$_{13}$GSGSGTEFTL TISU$_{14}$U$_{15}$QSDDAATYYCQQAYSSZ$_{16}$Z$_{17}$Z$_{18}$DNZ$_{19}$FGGGTEVU$_{16}$VKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

[0830]

表 37. 抗 ICAM1 CDR 序列

SEQ ID	CDR-H1	SEQ ID	CDR-H2	SEQ ID	CDR-H3
412	GFSLSZ$_1$Z$_2$AMG	413	GIIGSSZ$_3$Z$_4$TYYAZ$_5$WAKG	414	VRDPYDSZ$_6$Z$_7$Z$_8$Z$_9$YRL
VL	**CDR1-L1**	**SEQ ID**	**CDR-L2**	**SEQ ID**	**CDR-L3**
415	QASZ$_{10}$Z$_{11}$IYZ$_{12}$Y Z$_{13}$Z$_{14}$	416	DASKZ$_{15}$AS	417	QQAYSSZ$_{16}$Z$_{17}$Z$_{18}$DNZ$_{19}$

[0831] *其中U1是甘氨酸或精氨酸;U2是赖氨酸或苏氨酸;U3是甘氨酸或苏氨酸;U4是苏氨酸或脯氨酸;U5是谷氨酰胺或谷氨酸;U6是赖氨酸或精氨酸;U7是异亮氨酸或亮氨酸;U8是苏氨酸或丝氨酸;U9是赖氨酸或谷氨酰胺;U10是亮氨酸或脯氨酸;U11是赖氨酸或丝氨酸;U12是亮氨酸或苯丙氨酸;U13是赖氨酸或谷氨酸或苏氨酸;U14是丙氨酸或甘氨酸;U15是缬氨酸、蛋氨酸或丙氨酸;U16是缬氨酸或蛋氨酸。

[0001] 序列表

[0002] <110> 维尔托索宾科公司

[0003] 加利福尼亚大学董事会

[0004] <120> CD38和ICAM1抗体及其用途

[0005] <130> 55429-701.601

[0006] <140>

[0007] <141>

[0008] <150> 62/768,566

[0009] <151> 2018-11-16

[0010] <160> 430

[0011] <170> PatentIn版本3.5

[0012] <210> 1

[0013] <211> 10

[0014] <212> PRT

[0015] <213> 人工序列

[0016] <220>

[0017] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0018] <400> 1

[0019] Gly Phe Pro Phe Asp Val Tyr Ala Met Ser

[0020] 1 5 10

[0021] <210> 2

[0022] <211> 17

[0023] <212> PRT

[0024] <213> 人工序列

[0025] <220>

[0026] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0027] <400> 2

[0028] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0029] 1 5 10 15

[0030] Gly

[0031] <210> 3

[0032] <211> 16

[0033] <212> PRT

[0034] <213> 人工序列

[0035] <220>

[0036] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0037] <400> 3

[0038] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr

[0039] 1 5 10 15

[0040] <210> 4

[0041] <211> 10

[0042] <212> PRT

[0043] <213> 人工序列

[0044] <220>

[0045] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0046] <400> 4

[0047] Gly Phe Pro Phe Asp Ala Tyr Ala Met Ser

[0048] 1 5 10

[0049] <210> 5

[0050] <211> 17

[0051] <212> PRT

[0052] <213> 人工序列

[0053] <220>

[0054] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0055] <400> 5

[0056] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0057] 1 5 10 15

[0058] Gly

[0059] <210> 6

[0060] <211> 10

[0061] <212> PRT

[0062] <213> 人工序列

[0063] <220>

[0064] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0065] <400> 6

[0066] Gly Phe Pro Phe Gly Val Tyr Ala Met Ser

[0067] 1 5 10

[0068] <210> 7

[0069] <211> 16

[0070] <212> PRT

[0071] <213> 人工序列

[0072] <220>

[0073] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0074] <400> 7

[0075] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr

[0076] 1 5 10 15

[0077] <210> 8

[0078] <211> 10
[0079] <212> PRT
[0080] <213> 人工序列
[0081] <220>
[0082] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0083] <400> 8
[0084] Gly Phe Pro Phe Asp Thr Tyr Ala Met Ser
[0085] 1 5 10
[0086] <210> 9
[0087] <211> 10
[0088] <212> PRT
[0089] <213> 人工序列
[0090] <220>
[0091] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0092] <400> 9
[0093] Gly Phe Pro Phe Gly Thr Tyr Ala Met Ser
[0094] 1 5 10
[0095] <210> 10
[0096] <211> 16
[0097] <212> PRT
[0098] <213> 人工序列
[0099] <220>
[0100] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0101] <400> 10
[0102] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Gly Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[0103] 1 5 10 15
[0104] <210> 11
[0105] <211> 10
[0106] <212> PRT
[0107] <213> 人工序列
[0108] <220>
[0109] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0110] <400> 11
[0111] Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Tyr Val Thr
[0112] 1 5 10
[0113] <210> 12
[0114] <211> 17
[0115] <212> PRT
[0116] <213> 人工序列

[0117] <220>

[0118] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0119] <400> 12

[0120] Gly Ile Ile Tyr Ile Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

[0121] 1 5 10 15

[0122] Gly

[0123] <210> 13

[0124] <211> 13

[0125] <212> PRT

[0126] <213> 人工序列

[0127] <220>

[0128] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0129] <400> 13

[0130] Ala Ala Ala Trp Pro Val Gly Thr Tyr Val Leu Pro Leu

[0131] 1 5 10

[0132] <210> 14

[0133] <211> 10

[0134] <212> PRT

[0135] <213> 人工序列

[0136] <220>

[0137] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0138] <400> 14

[0139] Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Tyr Met Ser

[0140] 1 5 10

[0141] <210> 15

[0142] <211> 17

[0143] <212> PRT

[0144] <213> 人工序列

[0145] <220>

[0146] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0147] <400> 15

[0148] Gly Phe Ile Ser Lys Thr Ala Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Arg

[0149] 1 5 10 15

[0150] Gly

[0151] <210> 16

[0152] <211> 11

[0153] <212> PRT

[0154] <213> 人工序列

[0155] <220>

[0156] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0157] <400> 16

[0158] Ala Arg Val Asp Ala Tyr Ser Ala Gly Asp Leu

[0159] 1 5 10

[0160] <210> 17

[0161] <211> 10

[0162] <212> PRT

[0163] <213> 人工序列

[0164] <220>

[0165] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0166] <400> 17

[0167] Gly Phe Ser Phe Asn Asn Tyr Trp Ile Cys

[0168] 1 5 10

[0169] <210> 18

[0170] <211> 19

[0171] <212> PRT

[0172] <213> 人工序列

[0173] <220>

[0174] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0175] <400> 18

[0176] Ala Cys Ile Tyr Ser Pro Ser Gly Asp Ile Lys Tyr Tyr Ala Asn Trp

[0177] 1 5 10 15

[0178] Ala Lys Gly

[0179] <210> 19

[0180] <211> 15

[0181] <212> PRT

[0182] <213> 人工序列

[0183] <220>

[0184] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0185] <400> 19

[0186] Ala Arg Glu Leu Ser Gly Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Glu Ser

[0187] 1 5 10 15

[0188] <210> 20

[0189] <211> 10

[0190] <212> PRT

[0191] <213> 人工序列

[0192] <220>

[0193] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0194] <400> 20

[0195] Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr Ala Met Gly

[0196] 1 5 10

[0197] <210> 21

[0198] <211> 17

[0199] <212> PRT

[0200] <213> 人工序列

[0201] <220>

[0202] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0203] <400> 21

[0204] Gly Ile Met Thr Ser Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys

[0205] 1 5 10 15

[0206] Gly

[0207] <210> 22

[0208] <211> 18

[0209] <212> PRT

[0210] <213> 人工序列

[0211] <220>

[0212] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0213] <400> 22

[0214] Ala Arg Glu Arg Glu Phe Tyr Gly Gly Gly Thr Ser Gly Ser Arg Leu

[0215] 1 5 10 15

[0216] Asp Leu

[0217] <210> 23

[0218] <211> 11

[0219] <212> PRT

[0220] <213> 人工序列

[0221] <220>

[0222] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0223] <400> 23

[0224] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Arg Tyr Trp Ile Cys

[0225] 1 5 10

[0226] <210> 24

[0227] <211> 18

[0228] <212> PRT

[0229] <213> 人工序列

[0230] <220>

[0231] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0232] <400> 24

[0233] Ala Cys Ile Val Ala Gly Thr Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala

[0234] 1 5 10 15

[0235] Lys Gly

[0236] <210> 25

[0237] <211> 15

[0238] <212> PRT

[0239] <213> 人工序列

[0240] <220>

[0241] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0242] <400> 25

[0243] Ala Gly Asp Pro Arg Thr Gly Ser Asn Val Gly Tyr Phe Asn Leu

[0244] 1 5 10 15

[0245] <210> 26

[0246] <211> 10

[0247] <212> PRT

[0248] <213> 人工序列

[0249] <220>

[0250] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0251] <400> 26

[0252] Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Gly Val Ser

[0253] 1 5 10

[0254] <210> 27

[0255] <211> 17

[0256] <212> PRT

[0257] <213> 人工序列

[0258] <220>

[0259] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0260] <400> 27

[0261] Gly Tyr Ile Leu Thr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Gln

[0262] 1 5 10 15

[0263] Gly

[0264] <210> 28

[0265] <211> 14

[0266] <212> PRT

[0267] <213> 人工序列

[0268] <220>

[0269] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0270] <400> 28

[0271] Gly Arg Pro Lys Asp Ser Asp Ser Ser Ala Phe Val Ser Leu

[0272] 1 5 10

[0273] <210> 29

[0274] <211> 12

[0275] <212> PRT

[0276] <213> 人工序列

[0277] <220>

[0278] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0279] <400> 29

[0280] Gly Phe Ser Ala Thr Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Cys

[0281] 1 5 10

[0282] <210> 30

[0283] <211> 18

[0284] <212> PRT

[0285] <213> 人工序列

[0286] <220>

[0287] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0288] <400> 30

[0289] Ala Cys Thr Tyr Thr Gly Asp Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala

[0290] 1 5 10 15

[0291] Lys Gly

[0292] <210> 31

[0293] <211> 15

[0294] <212> PRT

[0295] <213> 人工序列

[0296] <220>

[0297] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0298] <400> 31

[0299] Ala Arg Ser Ala Asp Asn Ser Ile Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asn Leu

[0300] 1 5 10 15

[0301] <210> 32

[0302] <211> 10

[0303] <212> PRT

[0304] <213> 人工序列

[0305] <220>

[0306] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0307] <400> 32

[0308] Gly Phe Ser Leu Ser Asn Asn Ala Ile Ser

[0309] 1 5 10

[0310] <210> 33

[0311] <211> 17

[0312] <212> PRT

[0313] <213> 人工序列

[0314] <220>

[0315] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0316] <400> 33

[0317] Gly Ser Ile Tyr Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

[0318] 1 5 10 15

[0319] Gly

[0320] <210> 34

[0321] <211> 13

[0322] <212> PRT

[0323] <213> 人工序列

[0324] <220>

[0325] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0326] <400> 34

[0327] Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Ser Trp Gly Phe Asn Leu

[0328] 1 5 10

[0329] <210> 35

[0330] <211> 10

[0331] <212> PRT

[0332] <213> 人工序列

[0333] <220>

[0334] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0335] <400> 35

[0336] Gly Phe Ser Leu Asn Asn Asn Ala Ile Ser

[0337] 1 5 10

[0338] <210> 36

[0339] <211> 17

[0340] <212> PRT

[0341] <213> 人工序列

[0342] <220>

[0343] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0344] <400> 36

[0345] Gly Ser Ile Tyr Gly Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

[0346] 1 5 10 15

[0347] Gly

[0348] <210> 37

[0349] <211> 13

[0350] <212> PRT

[0351] <213> 人工序列

[0352] <220>

[0353] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0354] <400> 37

[0355] Ala Thr Glu Gly Ala Gly Ser Ile Trp Gly Phe Asn Leu

[0356] 1 5 10

[0357] <210> 38

[0358] <211> 10

[0359] <212> PRT

[0360] <213> 人工序列

[0361] <220>

[0362] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0363] <400> 38

[0364] Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Asp Met Thr

[0365] 1 5 10

[0366] <210> 39

[0367] <211> 17

[0368] <212> PRT

[0369] <213> 人工序列

[0370] <220>

[0371] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0372] <400> 39

[0373] Gly Val Ile Ser Ser Gly Asp Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Trp Ala Lys

[0374] 1 5 10 15

[0375] Gly

[0376] <210> 40

[0377] <211> 14

[0378] <212> PRT

[0379] <213> 人工序列

[0380] <220>

[0381] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0382] <400> 40

[0383] Ala Arg Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Arg Tyr Tyr Phe Thr Phe

[0384] 1 5 10

[0385] <210> 41

[0386] <211> 11

[0387] <212> PRT

[0388] <213> 人工序列

[0389] <220>

[0390] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0391] <400> 41

[0392] Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ile Tyr Val Met Cys

[0393] 1 5 10

[0394] <210> 42

[0395] <211> 18

[0396] <212> PRT

[0397] <213> 人工序列

[0398] <220>

[0399] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0400] <400> 42

[0401] Ala Cys Ile Gly Thr Gly Ser Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Thr Trp Ala

[0402] 1 5 10 15

[0403] Lys Gly

[0404] <210> 43

[0405] <211> 11

[0406] <212> PRT

[0407] <213> 人工序列

[0408] <220>

[0409] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0410] <400> 43

[0411] Ala Arg Asp Pro Gly Ala Gly Thr Trp Asn Leu

[0412] 1 5 10

[0413] <210> 44

[0414] <211> 11

[0415] <212> PRT

[0416] <213> 人工序列

[0417] <220>

[0418] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0419] <400> 44

[0420] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ala Tyr Asp Met Cys

[0421] 1 5 10

[0422] <210> 45

[0423] <211> 19

[0424] <212> PRT

[0425] <213> 人工序列

[0426] <220>

[0427] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0428] <400> 45

[0429] Ala Cys Leu Tyr Thr Val Ser Ser Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp
[0430] 1 5 10 15
[0431] Ala Lys Gly
[0432] <210> 46
[0433] <211> 9
[0434] <212> PRT
[0435] <213> 人工序列
[0436] <220>
[0437] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0438] <400> 46
[0439] Ala Arg Asp Gly Asp Tyr Phe Ala Leu
[0440] 1 5
[0441] <210> 47
[0442] <211> 10
[0443] <212> PRT
[0444] <213> 人工序列
[0445] <220>
[0446] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0447] <400> 47
[0448] Gly Ile Asp Leu Ser Ile Tyr Thr Met Ala
[0449] 1 5 10
[0450] <210> 48
[0451] <211> 17
[0452] <212> PRT
[0453] <213> 人工序列
[0454] <220>
[0455] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0456] <400> 48
[0457] Gly Ile Ile Ser Gly Tyr Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
[0458] 1 5 10 15
[0459] Gly
[0460] <210> 49
[0461] <211> 10
[0462] <212> PRT
[0463] <213> 人工序列
[0464] <220>
[0465] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0466] <400> 49
[0467] Val Arg Thr Thr Val Gln Ser Thr Asp Leu

[0468] 1 5 10

[0469] <210> 50

[0470] <211> 10

[0471] <212> PRT

[0472] <213> 人工序列

[0473] <220>

[0474] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0475] <400> 50

[0476] Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser

[0477] 1 5 10

[0478] <210> 51

[0479] <211> 17

[0480] <212> PRT

[0481] <213> 人工序列

[0482] <220>

[0483] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0484] <400> 51

[0485] Gly Tyr Ile Thr Tyr Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

[0486] 1 5 10 15

[0487] Gly

[0488] <210> 52

[0489] <211> 14

[0490] <212> PRT

[0491] <213> 人工序列

[0492] <220>

[0493] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0494] <400> 52

[0495] Ala Arg Thr Leu Tyr Thr Gly Gly Arg Tyr Tyr Phe Ser Leu

[0496] 1 5 10

[0497] <210> 53

[0498] <211> 11

[0499] <212> PRT

[0500] <213> 人工序列

[0501] <220>

[0502] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0503] <400> 53

[0504] Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Asp Ala Ile Cys

[0505] 1 5 10

[0506] <210> 54

[0507] <211> 18

[0508] <212> PRT

[0509] <213> 人工序列

[0510] <220>

[0511] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0512] <400> 54

[0513] Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala

[0514] 1 5 10 15

[0515] Lys Gly

[0516] <210> 55

[0517] <211> 11

[0518] <212> PRT

[0519] <213> 人工序列

[0520] <220>

[0521] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0522] <400> 55

[0523] Ala Ser Ala Asp Thr Ile Asp Tyr Phe Asn Leu

[0524] 1 5 10

[0525] <210> 56

[0526] <211> 11

[0527] <212> PRT

[0528] <213> 人工序列

[0529] <220>

[0530] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0531] <400> 56

[0532] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Cys Asp Met Cys

[0533] 1 5 10

[0534] <210> 57

[0535] <211> 18

[0536] <212> PRT

[0537] <213> 人工序列

[0538] <220>

[0539] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0540] <400> 57

[0541] Ser Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala

[0542] 1 5 10 15

[0543] Lys Gly

[0544] <210> 58

[0545] <211> 9

[0546] <212> PRT
[0547] <213> 人工序列
[0548] <220>
[0549] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0550] <400> 58
[0551] Ala Gly Asp Ser Asp Tyr Leu Gly Leu
[0552] 1 5
[0553] <210> 59
[0554] <211> 10
[0555] <212> PRT
[0556] <213> 人工序列
[0557] <220>
[0558] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0559] <400> 59
[0560] Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser
[0561] 1 5 10
[0562] <210> 60
[0563] <211> 17
[0564] <212> PRT
[0565] <213> 人工序列
[0566] <220>
[0567] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0568] <400> 60
[0569] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0570] 1 5 10 15
[0571] Gly
[0572] <210> 61
[0573] <211> 16
[0574] <212> PRT
[0575] <213> 人工序列
[0576] <220>
[0577] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0578] <400> 61
[0579] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Gly Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[0580] 1 5 10 15
[0581] <210> 62
[0582] <211> 11
[0583] <212> PRT
[0584] <213> 人工序列

[0585] <220>

[0586] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0587] <400> 62

[0588] Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

[0589] 1 5 10

[0590] <210> 63

[0591] <211> 7

[0592] <212> PRT

[0593] <213> 人工序列

[0594] <220>

[0595] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0596] <400> 63

[0597] Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

[0598] 1 5

[0599] <210> 64

[0600] <211> 9

[0601] <212> PRT

[0602] <213> 人工序列

[0603] <220>

[0604] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0605] <400> 64

[0606] Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

[0607] 1 5

[0608] <210> 65

[0609] <211> 13

[0610] <212> PRT

[0611] <213> 人工序列

[0612] <220>

[0613] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0614] <400> 65

[0615] Gln Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ala Asn Asn Leu Ser

[0616] 1 5 10

[0617] <210> 66

[0618] <211> 7

[0619] <212> PRT

[0620] <213> 人工序列

[0621] <220>

[0622] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0623] <400> 66

[0624] Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[0625] 1 5
[0626] <210> 67
[0627] <211> 11
[0628] <212> PRT
[0629] <213> 人工序列
[0630] <220>
[0631] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0632] <400> 67
[0633] Leu Gly Val Tyr Asp Asp Asp Gly Asp Asn Ala
[0634] 1 5 10
[0635] <210> 68
[0636] <211> 13
[0637] <212> PRT
[0638] <213> 人工序列
[0639] <220>
[0640] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0641] <400> 68
[0642] Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asp Asn Arg Leu Ser
[0643] 1 5 10
[0644] <210> 69
[0645] <211> 7
[0646] <212> PRT
[0647] <213> 人工序列
[0648] <220>
[0649] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0650] <400> 69
[0651] Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser
[0652] 1 5
[0653] <210> 70
[0654] <211> 13
[0655] <212> PRT
[0656] <213> 人工序列
[0657] <220>
[0658] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0659] <400> 70
[0660] Gln Gly Glu Phe Ile Cys Thr Ser Ala Asp Cys Phe Val
[0661] 1 5 10
[0662] <210> 71

[0663] <211> 13

[0664] <212> PRT

[0665] <213> 人工序列

[0666] <220>

[0667] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0668] <400> 71

[0669] Gln Cys Ser Gln Ser Val Tyr Gly His Asn Trp Leu Ala

[0670] 1 5 10

[0671] <210> 72

[0672] <211> 7

[0673] <212> PRT

[0674] <213> 人工序列

[0675] <220>

[0676] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0677] <400> 72

[0678] Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser

[0679] 1 5

[0680] <210> 73

[0681] <211> 10

[0682] <212> PRT

[0683] <213> 人工序列

[0684] <220>

[0685] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0686] <400> 73

[0687] Gln Gly Tyr Tyr Asn Gly Gly Ser Tyr Ala

[0688] 1 5 10

[0689] <210> 74

[0690] <211> 11

[0691] <212> PRT

[0692] <213> 人工序列

[0693] <220>

[0694] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0695] <400> 74

[0696] Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asn Phe Leu Asn

[0697] 1 5 10

[0698] <210> 75

[0699] <211> 7

[0700] <212> PRT

[0701] <213> 人工序列

[0702] <220>

[0703] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0704] <400> 75

[0705] Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Phe

[0706] 1 5

[0707] <210> 76

[0708] <211> 12

[0709] <212> PRT

[0710] <213> 人工序列

[0711] <220>

[0712] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0713] <400> 76

[0714] Gln Gln Gly Trp Asn Ser Gly Ile Leu Asp Asn Ser

[0715] 1 5 10

[0716] <210> 77

[0717] <211> 13

[0718] <212> PRT

[0719] <213> 人工序列

[0720] <220>

[0721] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0722] <400> 77

[0723] Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala

[0724] 1 5 10

[0725] <210> 78

[0726] <211> 7

[0727] <212> PRT

[0728] <213> 人工序列

[0729] <220>

[0730] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0731] <400> 78

[0732] Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

[0733] 1 5

[0734] <210> 79

[0735] <211> 10

[0736] <212> PRT

[0737] <213> 人工序列

[0738] <220>

[0739] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0740] <400> 79

[0741] Gln Ala Tyr Tyr Ser Gly Gly Ile Tyr Ala
[0742] 1 5 10
[0743] <210> 80
[0744] <211> 11
[0745] <212> PRT
[0746] <213> 人工序列
[0747] <220>
[0748] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0749] <400> 80
[0750] Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
[0751] 1 5 10
[0752] <210> 81
[0753] <211> 7
[0754] <212> PRT
[0755] <213> 人工序列
[0756] <220>
[0757] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0758] <400> 81
[0759] Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[0760] 1 5
[0761] <210> 82
[0762] <211> 12
[0763] <212> PRT
[0764] <213> 人工序列
[0765] <220>
[0766] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0767] <400> 82
[0768] Gln Ala Asn His Met Ile Val Ile Tyr Gly Asn Gly
[0769] 1 5 10
[0770] <210> 83
[0771] <211> 11
[0772] <212> PRT
[0773] <213> 人工序列
[0774] <220>
[0775] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0776] <400> 83
[0777] Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Ser Leu Ala
[0778] 1 5 10
[0779] <210> 84

[0780] <211> 7
[0781] <212> PRT
[0782] <213> 人工序列
[0783] <220>
[0784] <223> 人工序列的描述：合成肽
[0785] <400> 84
[0786] Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[0787] 1 5
[0788] <210> 85
[0789] <211> 12
[0790] <212> PRT
[0791] <213> 人工序列
[0792] <220>
[0793] <223> 人工序列的描述：合成肽
[0794] <400> 85
[0795] Gln Thr Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser Thr Gly Phe Thr
[0796] 1 5 10
[0797] <210> 86
[0798] <211> 13
[0799] <212> PRT
[0800] <213> 人工序列
[0801] <220>
[0802] <223> 人工序列的描述：合成肽
[0803] <400> 86
[0804] Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Lys Asn Asn Tyr Leu Ser
[0805] 1 5 10
[0806] <210> 87
[0807] <211> 10
[0808] <212> PRT
[0809] <213> 人工序列
[0810] <220>
[0811] <223> 人工序列的描述：合成肽
[0812] <400> 87
[0813] Ala Gly Gly Tyr Ser Gly Asn Ile Asn Gly
[0814] 1 5 10
[0815] <210> 88
[0816] <211> 10
[0817] <212> PRT
[0818] <213> 人工序列

[0819] <220>

[0820] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0821] <400> 88

[0822] Ala Gly Gly Tyr Thr Gly Asn Ile Asn Gly

[0823] 1 5 10

[0824] <210> 89

[0825] <211> 13

[0826] <212> PRT

[0827] <213> 人工序列

[0828] <220>

[0829] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0830] <400> 89

[0831] Gln Ser Ser Gln Ser Ile Ala Asn Ser Asp Glu Leu Ala

[0832] 1 5 10

[0833] <210> 90

[0834] <211> 7

[0835] <212> PRT

[0836] <213> 人工序列

[0837] <220>

[0838] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0839] <400> 90

[0840] Asp Ala Ser Thr Leu Ala Pro

[0841] 1 5

[0842] <210> 91

[0843] <211> 12

[0844] <212> PRT

[0845] <213> 人工序列

[0846] <220>

[0847] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0848] <400> 91

[0849] Gln Gly Thr Val Tyr Asp Ser Gly Trp Tyr Ala Ala

[0850] 1 5 10

[0851] <210> 92

[0852] <211> 11

[0853] <212> PRT

[0854] <213> 人工序列

[0855] <220>

[0856] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0857] <400> 92

[0858] Gln Ala Ser Gln Thr Ile Gly Ser Arg Leu Ala
[0859] 1 5 10
[0860] <210> 93
[0861] <211> 13
[0862] <212> PRT
[0863] <213> 人工序列
[0864] <220>
[0865] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0866] <400> 93
[0867] Gln Ser Tyr Tyr Tyr Thr Ser Thr Ser Tyr Pro Asn Ala
[0868] 1 5 10
[0869] <210> 94
[0870] <211> 11
[0871] <212> PRT
[0872] <213> 人工序列
[0873] <220>
[0874] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0875] <400> 94
[0876] Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Gly Tyr Leu Ser
[0877] 1 5 10
[0878] <210> 95
[0879] <211> 13
[0880] <212> PRT
[0881] <213> 人工序列
[0882] <220>
[0883] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0884] <400> 95
[0885] Gln Thr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Arg Tyr Trp Ala
[0886] 1 5 10
[0887] <210> 96
[0888] <211> 11
[0889] <212> PRT
[0890] <213> 人工序列
[0891] <220>
[0892] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[0893] <400> 96
[0894] Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
[0895] 1 5 10
[0896] <210> 97

[0897] <211> 14
[0898] <212> PRT
[0899] <213> 人工序列
[0900] <220>
[0901] <223> 人工序列的描述：合成肽
[0902] <400> 97
[0903] Gln Ser Tyr Tyr Gly Ala Thr Ser Ser Ser Phe Gly Tyr Gly
[0904] 1 5 10
[0905] <210> 98
[0906] <211> 13
[0907] <212> PRT
[0908] <213> 人工序列
[0909] <220>
[0910] <223> 人工序列的描述：合成肽
[0911] <400> 98
[0912] Gln Ser Ser Gln Ser Ile Ala Asn Ser Asn Glu Val Ala
[0913] 1 5 10
[0914] <210> 99
[0915] <211> 7
[0916] <212> PRT
[0917] <213> 人工序列
[0918] <220>
[0919] <223> 人工序列的描述：合成肽
[0920] <400> 99
[0921] Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[0922] 1 5
[0923] <210> 100
[0924] <211> 12
[0925] <212> PRT
[0926] <213> 人工序列
[0927] <220>
[0928] <223> 人工序列的描述：合成肽
[0929] <400> 100
[0930] Gln Gly Thr Val Tyr Asp Asn Val Trp Tyr Ala Ala
[0931] 1 5 10
[0932] <210> 101
[0933] <211> 10
[0934] <212> PRT
[0935] <213> 人工序列

[0936] <220>

[0937] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0938] <400> 101

[0939] Gln Ala Tyr Tyr Arg Asp Pro Thr Thr Ala

[0940] 1 5 10

[0941] <210> 102

[0942] <211> 11

[0943] <212> PRT

[0944] <213> 人工序列

[0945] <220>

[0946] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0947] <400> 102

[0948] Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asn Tyr Leu Ala

[0949] 1 5 10

[0950] <210> 103

[0951] <211> 15

[0952] <212> PRT

[0953] <213> 人工序列

[0954] <220>

[0955] <223> 人工序列的描述：合成肽

[0956] <400> 103

[0957] Gln Ser Tyr Tyr Tyr Thr Thr Asp Asp Asn Tyr Arg Ser Trp Ala

[0958] 1 5 10 15

[0959] <210> 104

[0960] <211> 123

[0961] <212> PRT

[0962] <213> 人工序列

[0963] <220>

[0964] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[0965] <400> 104

[0966] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0967] 1 5 10 15

[0968] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Val Tyr

[0969] 20 25 30

[0970] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0971] 35 40 45

[0972] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

[0973] 50 55 60

[0974] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[0975] 65 70 75 80
[0976] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0977] 85 90 95
[0978] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[0979] 100 105 110
[0980] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0981] 115 120
[0982] <210> 105
[0983] <211> 123
[0984] <212> PRT
[0985] <213> 人工序列
[0986] <220>
[0987] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[0988] <400> 105
[0989] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0990] 1 5 10 15
[0991] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Ala Tyr
[0992] 20 25 30
[0993] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0994] 35 40 45
[0995] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0996] 50 55 60
[0997] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0998] 65 70 75 80
[0999] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1000] 85 90 95
[1001] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[1002] 100 105 110
[1003] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1004] 115 120
[1005] <210> 106
[1006] <211> 123
[1007] <212> PRT
[1008] <213> 人工序列
[1009] <220>
[1010] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1011] <400> 106
[1012] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1013] 1 5 10 15

[1014] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Gly Val Tyr
[1015] 20 25 30
[1016] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1017] 35 40 45
[1018] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[1019] 50 55 60
[1020] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1021] 65 70 75 80
[1022] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1023] 85 90 95
[1024] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[1025] 100 105 110
[1026] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1027] 115 120
[1028] <210> 107
[1029] <211> 123
[1030] <212> PRT
[1031] <213> 人工序列
[1032] <220>
[1033] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1034] <400> 107
[1035] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1036] 1 5 10 15
[1037] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Val Tyr
[1038] 20 25 30
[1039] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1040] 35 40 45
[1041] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[1042] 50 55 60
[1043] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1044] 65 70 75 80
[1045] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1046] 85 90 95
[1047] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[1048] 100 105 110
[1049] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1050] 115 120
[1051] <210> 108
[1052] <211> 123

[1053] <212> PRT
[1054] <213> 人工序列
[1055] <220>
[1056] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1057] <400> 108
[1058] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1059] 1 5 10 15
[1060] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Ala Tyr
[1061] 20 25 30
[1062] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1063] 35 40 45
[1064] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1065] 50 55 60
[1066] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1067] 65 70 75 80
[1068] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1069] 85 90 95
[1070] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[1071] 100 105 110
[1072] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1073] 115 120
[1074] <210> 109
[1075] <211> 123
[1076] <212> PRT
[1077] <213> 人工序列
[1078] <220>
[1079] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1080] <400> 109
[1081] Glu Val Gln Leu Leu 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 Pro Phe Asp Ala Tyr
[1084] 20 25 30
[1085] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1086] 35 40 45
[1087] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[1088] 50 55 60
[1089] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1090] 65 70 75 80
[1091] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1092] 85 90 95
[1093] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[1094] 100 105 110
[1095] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1096] 115 120
[1097] <210> 110
[1098] <211> 123
[1099] <212> PRT
[1100] <213> 人工序列
[1101] <220>
[1102] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1103] <400> 110
[1104] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1105] 1 5 10 15
[1106] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Gly Val Tyr
[1107] 20 25 30
[1108] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1109] 35 40 45
[1110] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[1111] 50 55 60
[1112] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1113] 65 70 75 80
[1114] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1115] 85 90 95
[1116] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[1117] 100 105 110
[1118] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1119] 115 120
[1120] <210> 111
[1121] <211> 123
[1122] <212> PRT
[1123] <213> 人工序列
[1124] <220>
[1125] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1126] <400> 111
[1127] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1128] 1 5 10 15
[1129] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Thr Tyr
[1130] 20 25 30

[1131] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1132] 35 40 45
[1133] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1134] 50 55 60
[1135] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1136] 65 70 75 80
[1137] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1138] 85 90 95
[1139] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[1140] 100 105 110
[1141] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1142] 115 120
[1143] <210> 112
[1144] <211> 123
[1145] <212> PRT
[1146] <213> 人工序列
[1147] <220>
[1148] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1149] <400> 112
[1150] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1151] 1 5 10 15
[1152] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Gly Thr Tyr
[1153] 20 25 30
[1154] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1155] 35 40 45
[1156] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[1157] 50 55 60
[1158] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1159] 65 70 75 80
[1160] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1161] 85 90 95
[1162] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Gly Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[1163] 100 105 110
[1164] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1165] 115 120
[1166] <210> 113
[1167] <211> 116
[1168] <212> PRT
[1169] <213> 人工序列

[1170] <220>

[1171] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1172] <400> 113

[1173] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

[1174] 1 5 10 15

[1175] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Tyr

[1176] 20 25 30

[1177] Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1178] 35 40 45

[1179] Ile Ile Tyr Ile Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

[1180] 50 55 60

[1181] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ser Ala Thr Thr Val Asp Leu Arg Ile Ala

[1182] 65 70 75 80

[1183] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Ala Trp

[1184] 85 90 95

[1185] Pro Val Gly Thr Tyr Val Leu Pro Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val

[1186] 100 105 110

[1187] Thr Val Ser Ser

[1188] 115

[1189] <210> 114

[1190] <211> 114

[1191] <212> PRT

[1192] <213> 人工序列

[1193] <220>

[1194] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1195] <400> 114

[1196] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

[1197] 1 5 10 15

[1198] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Tyr

[1199] 20 25 30

[1200] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1201] 35 40 45

[1202] Phe Ile Ser Lys Thr Ala Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Arg Gly

[1203] 50 55 60

[1204] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Ala Val Asp Leu Lys Ile Thr

[1205] 65 70 75 80

[1206] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Asp

[1207] 85 90 95

[1208] Ala Tyr Ser Ala Gly Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val

[1209] 100 105 110

[1210] Ser Ser

[1211] <210> 115

[1212] <211> 121

[1213] <212> PRT

[1214] <213> 人工序列

[1215] <220>

[1216] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1217] <400> 115

[1218] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser

[1219] 1 5 10 15

[1220] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asn Asn Tyr Trp

[1221] 20 25 30

[1222] Ile Cys Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

[1223] 35 40 45

[1224] Cys Ile Tyr Ser Pro Ser Gly Asp Ile Lys Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala

[1225] 50 55 60

[1226] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu

[1227] 65 70 75 80

[1228] Gln Met Thr Ser Leu Thr Gly Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

[1229] 85 90 95

[1230] Arg Glu Leu Ser Gly Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Glu Ser Trp Gly

[1231] 100 105 110

[1232] Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1233] 115 120

[1234] <210> 116

[1235] <211> 121

[1236] <212> PRT

[1237] <213> 人工序列

[1238] <220>

[1239] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1240] <400> 116

[1241] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

[1242] 1 5 10 15

[1243] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr Ala

[1244] 20 25 30

[1245] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Tyr Ile Gly

[1246] 35 40 45

[1247] Ile Met Thr Ser Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly

[1248] 50 55 60

[1249] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Ile Thr

[1250] 65 70 75 80

[1251] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Arg

[1252] 85 90 95

[1253] Glu Phe Tyr Gly Gly Gly Thr Ser Gly Ser Arg Leu Asp Leu Trp Gly

[1254] 100 105 110

[1255] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1256] 115 120

[1257] <210> 117

[1258] <211> 121

[1259] <212> PRT

[1260] <213> 人工序列

[1261] <220>

[1262] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1263] <400> 117

[1264] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser

[1265] 1 5 10 15

[1266] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Arg Tyr

[1267] 20 25 30

[1268] Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[1269] 35 40 45

[1270] Ala Cys Ile Val Ala Gly Thr Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala

[1271] 50 55 60

[1272] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu

[1273] 65 70 75 80

[1274] Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

[1275] 85 90 95

[1276] Gly Asp Pro Arg Thr Gly Ser Asn Val Gly Tyr Phe Asn Leu Trp Gly

[1277] 100 105 110

[1278] Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1279] 115 120

[1280] <210> 118

[1281] <211> 117

[1282] <212> PRT

[1283] <213> 人工序列

[1284] <220>

[1285] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1286] <400> 118

[1287] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[1288] 1 5 10 15
[1289] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Gly
[1290] 20 25 30
[1291] Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1292] 35 40 45
[1293] Tyr Ile Leu Thr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Gln Gly
[1294] 50 55 60
[1295] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[1296] 65 70 75 80
[1297] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Pro Lys
[1298] 85 90 95
[1299] Asp Ser Asp Ser Ser Ala Phe Val Ser Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[1300] 100 105 110
[1301] Val Thr Val Ser Ser
[1302] 115
[1303] <210> 119
[1304] <211> 122
[1305] <212> PRT
[1306] <213> 人工序列
[1307] <220>
[1308] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[1309] <400> 119
[1310] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
[1311] 1 5 10 15
[1312] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Ala Thr Thr Tyr Tyr
[1313] 20 25 30
[1314] Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[1315] 35 40 45
[1316] Ile Ala Cys Thr Tyr Thr Gly Asp Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
[1317] 50 55 60
[1318] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
[1319] 65 70 75 80
[1320] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[1321] 85 90 95
[1322] Ala Arg Ser Ala Asp Asn Ser Ile Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asn Leu Trp
[1323] 100 105 110
[1324] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1325] 115 120

[1326] <210> 120
[1327] <211> 116
[1328] <212> PRT
[1329] <213> 人工序列
[1330] <220>
[1331] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[1332] <400> 120
[1333] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[1334] 1 5 10 15
[1335] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Asn Ala
[1336] 20 25 30
[1337] Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
[1338] 35 40 45
[1339] Ser Ile Tyr Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[1340] 50 55 60
[1341] Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Asn
[1342] 65 70 75 80
[1343] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Gly
[1344] 85 90 95
[1345] Ala Gly Ser Ser Trp Gly Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
[1346] 100 105 110
[1347] Thr Val Ser Ser
[1348] 115
[1349] <210> 121
[1350] <211> 116
[1351] <212> PRT
[1352] <213> 人工序列
[1353] <220>
[1354] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[1355] <400> 121
[1356] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[1357] 1 5 10 15
[1358] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Asn Ala
[1359] 20 25 30
[1360] Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
[1361] 35 40 45
[1362] Ser Ile Tyr Gly Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[1363] 50 55 60
[1364] Arg Phe Ser Val Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Asn

[1365] 65 70 75 80
[1366] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Thr Glu Gly
[1367] 85 90 95
[1368] Ala Gly Ser Ile Trp Gly Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
[1369] 100 105 110
[1370] Thr Val Ser Ser
[1371] 115
[1372] <210> 122
[1373] <211> 118
[1374] <212> PRT
[1375] <213> 人工序列
[1376] <220>
[1377] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[1378] <400> 122
[1379] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[1380] 1 5 10 15
[1381] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Asp
[1382] 20 25 30
[1383] Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1384] 35 40 45
[1385] Val Ile Ser Ser Gly Asp Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Trp Ala Lys Gly
[1386] 50 55 60
[1387] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
[1388] 65 70 75 80
[1389] Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ile
[1390] 85 90 95
[1391] Leu Tyr Asn Lys Gly Arg Tyr Tyr Phe Thr Phe Trp Gly Pro Gly Thr
[1392] 100 105 110
[1393] Leu Val Thr Val Ser Ser
[1394] 115
[1395] <210> 123
[1396] <211> 117
[1397] <212> PRT
[1398] <213> 人工序列
[1399] <220>
[1400] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[1401] <400> 123
[1402] Gln Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Phe Gln Pro Gly Gly Ser
[1403] 1 5 10 15

[1404] Leu Ala Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ile Tyr
[1405] 20 25 30
[1406] Val Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[1407] 35 40 45
[1408] Ala Cys Ile Gly Thr Gly Ser Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Thr Trp Ala
[1409] 50 55 60
[1410] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
[1411] 65 70 75 80
[1412] Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
[1413] 85 90 95
[1414] Arg Asp Pro Gly Ala Gly Thr Trp Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[1415] 100 105 110
[1416] Val Thr Val Ser Ser
[1417] 115
[1418] <210> 124
[1419] <211> 117
[1420] <212> PRT
[1421] <213> 人工序列
[1422] <220>
[1423] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1424] <400> 124
[1425] Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
[1426] 1 5 10 15
[1427] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ala
[1428] 20 25 30
[1429] Tyr Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[1430] 35 40 45
[1431] Val Ala Cys Leu Tyr Thr Val Ser Ser Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Ser
[1432] 50 55 60
[1433] Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val
[1434] 65 70 75 80
[1435] Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
[1436] 85 90 95
[1437] Cys Ala Arg Asp Gly Asp Tyr Phe Ala Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[1438] 100 105 110
[1439] Val Thr Val Ser Ser
[1440] 115
[1441] <210> 125
[1442] <211> 113

[1443] <212> PRT
[1444] <213> 人工序列
[1445] <220>
[1446] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1447] <400> 125
[1448] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[1449] 1 5 10 15
[1450] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ile Tyr Thr
[1451] 20 25 30
[1452] Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[1453] 35 40 45
[1454] Ile Ile Ser Gly Tyr Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[1455] 50 55 60
[1456] Arg Phe Ile Val Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[1457] 65 70 75 80
[1458] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Thr Thr
[1459] 85 90 95
[1460] Val Gln Ser Thr Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[1461] 100 105 110
[1462] Ser
[1463] <210> 126
[1464] <211> 117
[1465] <212> PRT
[1466] <213> 人工序列
[1467] <220>
[1468] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1469] <400> 126
[1470] Arg Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[1471] 1 5 10 15
[1472] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Thr Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp
[1473] 20 25 30
[1474] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1475] 35 40 45
[1476] Tyr Ile Thr Tyr Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[1477] 50 55 60
[1478] Arg Phe Thr Thr Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[1479] 65 70 75 80
[1480] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Thr Leu
[1481] 85 90 95

[1482] Tyr Thr Gly Gly Arg Tyr Tyr Phe Ser Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[1483] 100 105 110
[1484] Val Thr Val Ser Ser
[1485] 115
[1486] <210> 127
[1487] <211> 117
[1488] <212> PRT
[1489] <213> 人工序列
[1490] <220>
[1491] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1492] <400> 127
[1493] Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly
[1494] 1 5 10 15
[1495] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Asp
[1496] 20 25 30
[1497] Ala Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[1498] 35 40 45
[1499] Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
[1500] 50 55 60
[1501] Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
[1502] 65 70 75 80
[1503] Gln Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
[1504] 85 90 95
[1505] Ser Ala Asp Thr Ile Asp Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[1506] 100 105 110
[1507] Val Thr Val Ser Ser
[1508] 115
[1509] <210> 128
[1510] <211> 115
[1511] <212> PRT
[1512] <213> 人工序列
[1513] <220>
[1514] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1515] <400> 128
[1516] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
[1517] 1 5 10 15
[1518] Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Cys
[1519] 20 25 30
[1520] Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[1521] 35 40 45
[1522] Ser Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala
[1523] 50 55 60
[1524] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
[1525] 65 70 75 80
[1526] Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
[1527] 85 90 95
[1528] Gly Asp Ser Asp Tyr Leu Gly Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr
[1529] 100 105 110
[1530] Val Ser Ser
[1531] 115
[1532] <210> 129
[1533] <211> 123
[1534] <212> PRT
[1535] <213> 人工序列
[1536] <220>
[1537] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1538] <400> 129
[1539] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1540] 1 5 10 15
[1541] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[1542] 20 25 30
[1543] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1544] 35 40 45
[1545] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1546] 50 55 60
[1547] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1548] 65 70 75 80
[1549] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1550] 85 90 95
[1551] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Gly Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[1552] 100 105 110
[1553] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1554] 115 120
[1555] <210> 130
[1556] <211> 107
[1557] <212> PRT
[1558] <213> 人工序列
[1559] <220>

[1560] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1561] <400> 130

[1562] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[1563] 1 5 10 15

[1564] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[1565] 20 25 30

[1566] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[1567] 35 40 45

[1568] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[1569] 50 55 60

[1570] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[1571] 65 70 75 80

[1572] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[1573] 85 90 95

[1574] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1575] 100 105

[1576] <210> 131

[1577] <211> 107

[1578] <212> PRT

[1579] <213> 人工序列

[1580] <220>

[1581] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1582] <400> 131

[1583] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[1584] 1 5 10 15

[1585] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[1586] 20 25 30

[1587] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[1588] 35 40 45

[1589] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[1590] 50 55 60

[1591] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[1592] 65 70 75 80

[1593] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[1594] 85 90 95

[1595] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1596] 100 105

[1597] <210> 132

[1598] <211> 107

[1599] <212> PRT
[1600] <213> 人工序列
[1601] <220>
[1602] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1603] <400> 132
[1604] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1605] 1 5 10 15
[1606] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[1607] 20 25 30
[1608] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1609] 35 40 45
[1610] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1611] 50 55 60
[1612] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1613] 65 70 75 80
[1614] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[1615] 85 90 95
[1616] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1617] 100 105
[1618] <210> 133
[1619] <211> 107
[1620] <212> PRT
[1621] <213> 人工序列
[1622] <220>
[1623] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1624] <400> 133
[1625] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1626] 1 5 10 15
[1627] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[1628] 20 25 30
[1629] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1630] 35 40 45
[1631] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1632] 50 55 60
[1633] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1634] 65 70 75 80
[1635] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[1636] 85 90 95
[1637] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1638] 100 105

[1639] <210> 134

[1640] <211> 107

[1641] <212> PRT

[1642] <213> 人工序列

[1643] <220>

[1644] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1645] <400> 134

[1646] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[1647] 1 5 10 15

[1648] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[1649] 20 25 30

[1650] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[1651] 35 40 45

[1652] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[1653] 50 55 60

[1654] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[1655] 65 70 75 80

[1656] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[1657] 85 90 95

[1658] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1659] 100 105

[1660] <210> 135

[1661] <211> 107

[1662] <212> PRT

[1663] <213> 人工序列

[1664] <220>

[1665] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1666] <400> 135

[1667] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[1668] 1 5 10 15

[1669] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[1670] 20 25 30

[1671] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[1672] 35 40 45

[1673] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[1674] 50 55 60

[1675] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[1676] 65 70 75 80

[1677] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[1678] 85 90 95
[1679] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1680] 100 105
[1681] <210> 136
[1682] <211> 107
[1683] <212> PRT
[1684] <213> 人工序列
[1685] <220>
[1686] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1687] <400> 136
[1688] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1689] 1 5 10 15
[1690] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[1691] 20 25 30
[1692] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1693] 35 40 45
[1694] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1695] 50 55 60
[1696] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1697] 65 70 75 80
[1698] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[1699] 85 90 95
[1700] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1701] 100 105
[1702] <210> 137
[1703] <211> 107
[1704] <212> PRT
[1705] <213> 人工序列
[1706] <220>
[1707] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1708] <400> 137
[1709] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1710] 1 5 10 15
[1711] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[1712] 20 25 30
[1713] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1714] 35 40 45
[1715] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[1716] 50 55 60

[1717] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[1718] 65 70 75 80

[1719] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[1720] 85 90 95

[1721] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1722] 100 105

[1723] <210> 138

[1724] <211> 107

[1725] <212> PRT

[1726] <213> 人工序列

[1727] <220>

[1728] <223> 人工序列的描述: 合成多肽

[1729] <400> 138

[1730] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[1731] 1 5 10 15

[1732] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[1733] 20 25 30

[1734] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[1735] 35 40 45

[1736] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[1737] 50 55 60

[1738] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[1739] 65 70 75 80

[1740] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[1741] 85 90 95

[1742] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1743] 100 105

[1744] <210> 139

[1745] <211> 111

[1746] <212> PRT

[1747] <213> 人工序列

[1748] <220>

[1749] <223> 人工序列的描述: 合成多肽

[1750] <400> 139

[1751] Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly

[1752] 1 5 10 15

[1753] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ala

[1754] 20 25 30

[1755] Asn Asn Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[1756] 35 40 45
[1757] Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[1758] 50 55 60
[1759] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val
[1760] 65 70 75 80
[1761] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Asp Asp
[1762] 85 90 95
[1763] Asp Gly Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[1764] 100 105 110
[1765] <210> 140
[1766] <211> 113
[1767] <212> PRT
[1768] <213> 人工序列
[1769] <220>
[1770] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1771] <400> 140
[1772] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[1773] 1 5 10 15
[1774] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asp
[1775] 20 25 30
[1776] Asn Arg Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[1777] 35 40 45
[1778] Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[1779] 50 55 60
[1780] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
[1781] 65 70 75 80
[1782] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gly Glu Phe Ile Cys
[1783] 85 90 95
[1784] Thr Ser Ala Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
[1785] 100 105 110
[1786] Lys
[1787] <210> 141
[1788] <211> 110
[1789] <212> PRT
[1790] <213> 人工序列
[1791] <220>
[1792] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1793] <400> 141

[1794] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[1795] 1 5 10 15
[1796] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Cys Ser Gln Ser Val Tyr Gly His
[1797] 20 25 30
[1798] Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[1799] 35 40 45
[1800] Leu Met Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[1801] 50 55 60
[1802] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gln Phe Thr Leu Thr Ile Gly Glu Val
[1803] 65 70 75 80
[1804] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Tyr Asn Gly
[1805] 85 90 95
[1806] Gly Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Arg
[1807] 100 105 110
[1808] <210> 142
[1809] <211> 110
[1810] <212> PRT
[1811] <213> 人工序列
[1812] <220>
[1813] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1814] <400> 142
[1815] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
[1816] 1 5 10 15
[1817] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asn Phe
[1818] 20 25 30
[1819] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[1820] 35 40 45
[1821] Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[1822] 50 55 60
[1823] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser
[1824] 65 70 75 80
[1825] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Trp Asn Ser Gly Ile
[1826] 85 90 95
[1827] Leu Asp Asn Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[1828] 100 105 110
[1829] <210> 143
[1830] <211> 110
[1831] <212> PRT
[1832] <213> 人工序列

[1833] <220>

[1834] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1835] <400> 143

[1836] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly

[1837] 1 5 10 15

[1838] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

[1839] 20 25 30

[1840] Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

[1841] 35 40 45

[1842] Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

[1843] 50 55 60

[1844] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Glu Val

[1845] 65 70 75 80

[1846] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Tyr Ser Gly

[1847] 85 90 95

[1848] Gly Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

[1849] 100 105 110

[1850] <210> 144

[1851] <211> 111

[1852] <212> PRT

[1853] <213> 人工序列

[1854] <220>

[1855] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[1856] <400> 144

[1857] Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val

[1858] 1 5 10 15

[1859] Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser

[1860] 20 25 30

[1861] Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu

[1862] 35 40 45

[1863] Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys

[1864] 50 55 60

[1865] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu

[1866] 65 70 75 80

[1867] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Asn His Met Ile Val

[1868] 85 90 95

[1869] Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

[1870] 100 105 110

[1871] <210> 145

[1872] <211> 110
[1873] <212> PRT
[1874] <213> 人工序列
[1875] <220>
[1876] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1877] <400> 145
[1878] Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Phe Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
[1879] 1 5 10 15
[1880] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Ser
[1881] 20 25 30
[1882] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[1883] 35 40 45
[1884] Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1885] 50 55 60
[1886] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser
[1887] 65 70 75 80
[1888] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser
[1889] 85 90 95
[1890] Thr Gly Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[1891] 100 105 110
[1892] <210> 146
[1893] <211> 110
[1894] <212> PRT
[1895] <213> 人工序列
[1896] <220>
[1897] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[1898] <400> 146
[1899] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[1900] 1 5 10 15
[1901] Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Lys Asn
[1902] 20 25 30
[1903] Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Leu Lys Cys
[1904] 35 40 45
[1905] Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[1906] 50 55 60
[1907] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu
[1908] 65 70 75 80
[1909] Glu Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
[1910] 85 90 95

[1911] Asn Ile Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[1912] 100 105 110
[1913] <210> 147
[1914] <211> 110
[1915] <212> PRT
[1916] <213> 人工序列
[1917] <220>
[1918] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[1919] <400> 147
[1920] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[1921] 1 5 10 15
[1922] Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Lys Asn
[1923] 20 25 30
[1924] Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gly
[1925] 35 40 45
[1926] Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[1927] 50 55 60
[1928] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu
[1929] 65 70 75 80
[1930] Glu Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Thr Gly
[1931] 85 90 95
[1932] Asn Ile Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[1933] 100 105 110
[1934] <210> 148
[1935] <211> 112
[1936] <212> PRT
[1937] <213> 人工序列
[1938] <220>
[1939] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[1940] <400> 148
[1941] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[1942] 1 5 10 15
[1943] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Ile Ala Asn Ser
[1944] 20 25 30
[1945] Asp Glu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[1946] 35 40 45
[1947] Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe
[1948] 50 55 60
[1949] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val

[1950] 65 70 75 80
[1951] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Thr Val Tyr Asp
[1952] 85 90 95
[1953] Ser Gly Trp Tyr Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[1954] 100 105 110
[1955] <210> 149
[1956] <211> 112
[1957] <212> PRT
[1958] <213> 人工序列
[1959] <220>
[1960] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[1961] <400> 149
[1962] Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val
[1963] 1 5 10 15
[1964] Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Gly Ser
[1965] 20 25 30
[1966] Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
[1967] 35 40 45
[1968] Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
[1969] 50 55 60
[1970] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Asp
[1971] 65 70 75 80
[1972] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Tyr Thr Ser
[1973] 85 90 95
[1974] Thr Ser Tyr Pro Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[1975] 100 105 110
[1976] <210> 150
[1977] <211> 112
[1978] <212> PRT
[1979] <213> 人工序列
[1980] <220>
[1981] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[1982] <400> 150
[1983] Ala Asp Ile Val Met Thr His Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
[1984] 1 5 10 15
[1985] Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Gly
[1986] 20 25 30
[1987] Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu
[1988] 35 40 45

[1989] Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
[1990] 50 55 60
[1991] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
[1992] 65 70 75 80
[1993] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Tyr Ser Gly
[1994] 85 90 95
[1995] Ser Ser Arg Tyr Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[1996] 100 105 110
[1997] <210> 151
[1998] <211> 113
[1999] <212> PRT
[2000] <213> 人工序列
[2001] <220>
[2002] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2003] <400> 151
[2004] Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
[2005] 1 5 10 15
[2006] Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser
[2007] 20 25 30
[2008] Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu
[2009] 35 40 45
[2010] Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
[2011] 50 55 60
[2012] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Ala
[2013] 65 70 75 80
[2014] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Gly Ala Thr
[2015] 85 90 95
[2016] Ser Ser Ser Phe Gly Tyr Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
[2017] 100 105 110
[2018] Lys
[2019] <210> 152
[2020] <211> 112
[2021] <212> PRT
[2022] <213> 人工序列
[2023] <220>
[2024] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2025] <400> 152
[2026] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Val Val Gly
[2027] 1 5 10 15

[2028] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Ile Ala Asn Ser
[2029] 20 25 30
[2030] Asn Glu Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[2031] 35 40 45
[2032] Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[2033] 50 55 60
[2034] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Ile Ile Ser Gly Val
[2035] 65 70 75 80
[2036] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Thr Val Tyr Asp
[2037] 85 90 95
[2038] Asn Val Trp Tyr Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[2039] 100 105 110
[2040] <210> 153
[2041] <211> 110
[2042] <212> PRT
[2043] <213> 人工序列
[2044] <220>
[2045] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2046] <400> 153
[2047] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
[2048] 1 5 10 15
[2049] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
[2050] 20 25 30
[2051] Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[2052] 35 40 45
[2053] Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[2054] 50 55 60
[2055] Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Glu Val
[2056] 65 70 75 80
[2057] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Tyr Arg Asp
[2058] 85 90 95
[2059] Pro Thr Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[2060] 100 105 110
[2061] <210> 154
[2062] <211> 114
[2063] <212> PRT
[2064] <213> 人工序列
[2065] <220>
[2066] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[2067] <400> 154

[2068] Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val

[2069] 1 5 10 15

[2070] Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asn

[2071] 20 25 30

[2072] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Val Leu

[2073] 35 40 45

[2074] Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys

[2075] 50 55 60

[2076] Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu

[2077] 65 70 75 80

[2078] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Tyr Thr Thr

[2079] 85 90 95

[2080] Asp Asp Asn Tyr Arg Ser Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

[2081] 100 105 110

[2082] Val Lys

[2083] <210> 155

[2084] <211> 107

[2085] <212> PRT

[2086] <213> 人工序列

[2087] <220>

[2088] <223> 人工序列的描述: 合成多肽

[2089] <400> 155

[2090] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2091] 1 5 10 15

[2092] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[2093] 20 25 30

[2094] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[2095] 35 40 45

[2096] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[2097] 50 55 60

[2098] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[2099] 65 70 75 80

[2100] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[2101] 85 90 95

[2102] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[2103] 100 105

[2104] <210> 156

[2105] <211> 453

[2106] <212> PRT

[2107] <213> 人工序列

[2108] <220>

[2109] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[2110] <400> 156

[2111] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2112] 1 5 10 15

[2113] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

[2114] 20 25 30

[2115] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2116] 35 40 45

[2117] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[2118] 50 55 60

[2119] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[2120] 65 70 75 80

[2121] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2122] 85 90 95

[2123] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Gly Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr

[2124] 100 105 110

[2125] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

[2126] 115 120 125

[2127] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

[2128] 130 135 140

[2129] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

[2130] 145 150 155 160

[2131] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

[2132] 165 170 175

[2133] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

[2134] 180 185 190

[2135] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

[2136] 195 200 205

[2137] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

[2138] 210 215 220

[2139] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

[2140] 225 230 235 240

[2141] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

[2142] 245 250 255

[2143] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

[2144] 260 265 270

[2145] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2146] 275 280 285
[2147] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2148] 290 295 300
[2149] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2150] 305 310 315 320
[2151] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2152] 325 330 335
[2153] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2154] 340 345 350
[2155] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2156] 355 360 365
[2157] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[2158] 370 375 380
[2159] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2160] 385 390 395 400
[2161] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2162] 405 410 415
[2163] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2164] 420 425 430
[2165] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2166] 435 440 445
[2167] Leu Ser Pro Gly Lys
[2168] 450
[2169] <210> 157
[2170] <211> 453
[2171] <212> PRT
[2172] <213> 人工序列
[2173] <220>
[2174] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2175] <400> 157
[2176] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2177] 1 5 10 15
[2178] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Val Tyr
[2179] 20 25 30
[2180] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2181] 35 40 45
[2182] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[2183] 50 55 60

[2184] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2185] 65 70 75 80
[2186] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2187] 85 90 95
[2188] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[2189] 100 105 110
[2190] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[2191] 115 120 125
[2192] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[2193] 130 135 140
[2194] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[2195] 145 150 155 160
[2196] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[2197] 165 170 175
[2198] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[2199] 180 185 190
[2200] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[2201] 195 200 205
[2202] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[2203] 210 215 220
[2204] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[2205] 225 230 235 240
[2206] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[2207] 245 250 255
[2208] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[2209] 260 265 270
[2210] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2211] 275 280 285
[2212] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2213] 290 295 300
[2214] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2215] 305 310 315 320
[2216] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2217] 325 330 335
[2218] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2219] 340 345 350
[2220] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2221] 355 360 365
[2222] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

[2223] 370 375 380
[2224] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2225] 385 390 395 400
[2226] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2227] 405 410 415
[2228] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2229] 420 425 430
[2230] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2231] 435 440 445
[2232] Leu Ser Pro Gly Lys
[2233] 450
[2234] <210> 158
[2235] <211> 453
[2236] <212> PRT
[2237] <213> 人工序列
[2238] <220>
[2239] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2240] <400> 158
[2241] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2242] 1 5 10 15
[2243] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Ala Tyr
[2244] 20 25 30
[2245] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2246] 35 40 45
[2247] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2248] 50 55 60
[2249] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2250] 65 70 75 80
[2251] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2252] 85 90 95
[2253] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[2254] 100 105 110
[2255] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[2256] 115 120 125
[2257] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[2258] 130 135 140
[2259] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[2260] 145 150 155 160
[2261] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

[2262] 165 170 175
[2263] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[2264] 180 185 190
[2265] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[2266] 195 200 205
[2267] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[2268] 210 215 220
[2269] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[2270] 225 230 235 240
[2271] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[2272] 245 250 255
[2273] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[2274] 260 265 270
[2275] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2276] 275 280 285
[2277] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2278] 290 295 300
[2279] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2280] 305 310 315 320
[2281] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2282] 325 330 335
[2283] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2284] 340 345 350
[2285] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2286] 355 360 365
[2287] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[2288] 370 375 380
[2289] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2290] 385 390 395 400
[2291] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2292] 405 410 415
[2293] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2294] 420 425 430
[2295] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2296] 435 440 445
[2297] Leu Ser Pro Gly Lys
[2298] 450
[2299] <210> 159
[2300] <211> 453

[2301] <212> PRT

[2302] <213> 人工序列

[2303] <220>

[2304] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[2305] <400> 159

[2306] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2307] 1 5 10 15

[2308] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Gly Val Tyr

[2309] 20 25 30

[2310] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2311] 35 40 45

[2312] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

[2313] 50 55 60

[2314] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[2315] 65 70 75 80

[2316] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2317] 85 90 95

[2318] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr

[2319] 100 105 110

[2320] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

[2321] 115 120 125

[2322] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

[2323] 130 135 140

[2324] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

[2325] 145 150 155 160

[2326] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

[2327] 165 170 175

[2328] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

[2329] 180 185 190

[2330] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

[2331] 195 200 205

[2332] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

[2333] 210 215 220

[2334] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

[2335] 225 230 235 240

[2336] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

[2337] 245 250 255

[2338] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

[2339] 260 265 270

[2340] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2341] 275 280 285
[2342] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2343] 290 295 300
[2344] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2345] 305 310 315 320
[2346] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2347] 325 330 335
[2348] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2349] 340 345 350
[2350] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2351] 355 360 365
[2352] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[2353] 370 375 380
[2354] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2355] 385 390 395 400
[2356] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2357] 405 410 415
[2358] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2359] 420 425 430
[2360] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2361] 435 440 445
[2362] Leu Ser Pro Gly Lys
[2363] 450
[2364] <210> 160
[2365] <211> 453
[2366] <212> PRT
[2367] <213> 人工序列
[2368] <220>
[2369] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2370] <400> 160
[2371] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2372] 1 5 10 15
[2373] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Val Tyr
[2374] 20 25 30
[2375] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2376] 35 40 45
[2377] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[2378] 50 55 60

[2379] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2380] 65 70 75 80
[2381] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2382] 85 90 95
[2383] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[2384] 100 105 110
[2385] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[2386] 115 120 125
[2387] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[2388] 130 135 140
[2389] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[2390] 145 150 155 160
[2391] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[2392] 165 170 175
[2393] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[2394] 180 185 190
[2395] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[2396] 195 200 205
[2397] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[2398] 210 215 220
[2399] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[2400] 225 230 235 240
[2401] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[2402] 245 250 255
[2403] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[2404] 260 265 270
[2405] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2406] 275 280 285
[2407] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2408] 290 295 300
[2409] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2410] 305 310 315 320
[2411] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2412] 325 330 335
[2413] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2414] 340 345 350
[2415] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2416] 355 360 365
[2417] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

[2418] 370 375 380
[2419] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2420] 385 390 395 400
[2421] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2422] 405 410 415
[2423] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2424] 420 425 430
[2425] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2426] 435 440 445
[2427] Leu Ser Pro Gly Lys
[2428] 450
[2429] <210> 161
[2430] <211> 453
[2431] <212> PRT
[2432] <213> 人工序列
[2433] <220>
[2434] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2435] <400> 161
[2436] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2437] 1 5 10 15
[2438] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Ala Tyr
[2439] 20 25 30
[2440] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2441] 35 40 45
[2442] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2443] 50 55 60
[2444] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2445] 65 70 75 80
[2446] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2447] 85 90 95
[2448] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[2449] 100 105 110
[2450] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[2451] 115 120 125
[2452] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[2453] 130 135 140
[2454] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[2455] 145 150 155 160
[2456] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

[2457] 165 170 175
[2458] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[2459] 180 185 190
[2460] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[2461] 195 200 205
[2462] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[2463] 210 215 220
[2464] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[2465] 225 230 235 240
[2466] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[2467] 245 250 255
[2468] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[2469] 260 265 270
[2470] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2471] 275 280 285
[2472] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2473] 290 295 300
[2474] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2475] 305 310 315 320
[2476] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2477] 325 330 335
[2478] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2479] 340 345 350
[2480] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2481] 355 360 365
[2482] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[2483] 370 375 380
[2484] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2485] 385 390 395 400
[2486] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2487] 405 410 415
[2488] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2489] 420 425 430
[2490] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2491] 435 440 445
[2492] Leu Ser Pro Gly Lys
[2493] 450
[2494] <210> 162
[2495] <211> 453

[2496] <212> PRT

[2497] <213> 人工序列

[2498] <220>

[2499] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[2500] <400> 162

[2501] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2502] 1 5 10 15
[2503] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Ala Tyr
[2504] 20 25 30
[2505] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2506] 35 40 45
[2507] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[2508] 50 55 60
[2509] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2510] 65 70 75 80
[2511] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2512] 85 90 95
[2513] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[2514] 100 105 110
[2515] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[2516] 115 120 125
[2517] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[2518] 130 135 140
[2519] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[2520] 145 150 155 160
[2521] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[2522] 165 170 175
[2523] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[2524] 180 185 190
[2525] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[2526] 195 200 205
[2527] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[2528] 210 215 220
[2529] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[2530] 225 230 235 240
[2531] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[2532] 245 250 255
[2533] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[2534] 260 265 270

[2535] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2536] 275 280 285
[2537] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2538] 290 295 300
[2539] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2540] 305 310 315 320
[2541] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2542] 325 330 335
[2543] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2544] 340 345 350
[2545] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2546] 355 360 365
[2547] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[2548] 370 375 380
[2549] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2550] 385 390 395 400
[2551] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2552] 405 410 415
[2553] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2554] 420 425 430
[2555] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2556] 435 440 445
[2557] Leu Ser Pro Gly Lys
[2558] 450
[2559] <210> 163
[2560] <211> 453
[2561] <212> PRT
[2562] <213> 人工序列
[2563] <220>
[2564] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2565] <400> 163
[2566] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2567] 1 5 10 15
[2568] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Gly Val Tyr
[2569] 20 25 30
[2570] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2571] 35 40 45
[2572] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[2573] 50 55 60

[2574] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2575] 65 70 75 80
[2576] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2577] 85 90 95
[2578] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[2579] 100 105 110
[2580] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[2581] 115 120 125
[2582] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[2583] 130 135 140
[2584] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[2585] 145 150 155 160
[2586] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[2587] 165 170 175
[2588] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[2589] 180 185 190
[2590] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[2591] 195 200 205
[2592] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[2593] 210 215 220
[2594] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[2595] 225 230 235 240
[2596] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[2597] 245 250 255
[2598] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[2599] 260 265 270
[2600] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2601] 275 280 285
[2602] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2603] 290 295 300
[2604] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2605] 305 310 315 320
[2606] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2607] 325 330 335
[2608] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2609] 340 345 350
[2610] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2611] 355 360 365
[2612] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

[2613] 370 375 380
[2614] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2615] 385 390 395 400
[2616] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2617] 405 410 415
[2618] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2619] 420 425 430
[2620] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2621] 435 440 445
[2622] Leu Ser Pro Gly Lys
[2623] 450
[2624] <210> 164
[2625] <211> 453
[2626] <212> PRT
[2627] <213> 人工序列
[2628] <220>
[2629] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2630] <400> 164
[2631] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2632] 1 5 10 15
[2633] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Thr Tyr
[2634] 20 25 30
[2635] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2636] 35 40 45
[2637] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2638] 50 55 60
[2639] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2640] 65 70 75 80
[2641] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2642] 85 90 95
[2643] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[2644] 100 105 110
[2645] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[2646] 115 120 125
[2647] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[2648] 130 135 140
[2649] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[2650] 145 150 155 160
[2651] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

[2652] 165 170 175
[2653] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[2654] 180 185 190
[2655] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[2656] 195 200 205
[2657] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[2658] 210 215 220
[2659] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[2660] 225 230 235 240
[2661] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[2662] 245 250 255
[2663] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[2664] 260 265 270
[2665] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2666] 275 280 285
[2667] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2668] 290 295 300
[2669] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2670] 305 310 315 320
[2671] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2672] 325 330 335
[2673] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2674] 340 345 350
[2675] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2676] 355 360 365
[2677] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[2678] 370 375 380
[2679] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2680] 385 390 395 400
[2681] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2682] 405 410 415
[2683] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2684] 420 425 430
[2685] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2686] 435 440 445
[2687] Leu Ser Pro Gly Lys
[2688] 450
[2689] <210> 165
[2690] <211> 453

[2691] <212> PRT

[2692] <213> 人工序列

[2693] <220>

[2694] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[2695] <400> 165

[2696] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2697] 1 5 10 15

[2698] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Gly Thr Tyr

[2699] 20 25 30

[2700] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2701] 35 40 45

[2702] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

[2703] 50 55 60

[2704] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[2705] 65 70 75 80

[2706] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2707] 85 90 95

[2708] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Gly Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr

[2709] 100 105 110

[2710] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

[2711] 115 120 125

[2712] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

[2713] 130 135 140

[2714] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

[2715] 145 150 155 160

[2716] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

[2717] 165 170 175

[2718] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

[2719] 180 185 190

[2720] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

[2721] 195 200 205

[2722] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

[2723] 210 215 220

[2724] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

[2725] 225 230 235 240

[2726] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

[2727] 245 250 255

[2728] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

[2729] 260 265 270

[2730] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[2731] 275 280 285
[2732] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[2733] 290 295 300
[2734] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[2735] 305 310 315 320
[2736] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2737] 325 330 335
[2738] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2739] 340 345 350
[2740] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[2741] 355 360 365
[2742] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[2743] 370 375 380
[2744] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2745] 385 390 395 400
[2746] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2747] 405 410 415
[2748] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2749] 420 425 430
[2750] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2751] 435 440 445
[2752] Leu Ser Pro Gly Lys
[2753] 450
[2754] <210> 166
[2755] <211> 446
[2756] <212> PRT
[2757] <213> 人工序列
[2758] <220>
[2759] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2760] <400> 166
[2761] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[2762] 1 5 10 15
[2763] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Tyr
[2764] 20 25 30
[2765] Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[2766] 35 40 45
[2767] Ile Ile Tyr Ile Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[2768] 50 55 60

[2769] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ser Ala Thr Thr Val Asp Leu Arg Ile Ala
[2770] 65 70 75 80
[2771] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Ala Trp
[2772] 85 90 95
[2773] Pro Val Gly Thr Tyr Val Leu Pro Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
[2774] 100 105 110
[2775] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[2776] 115 120 125
[2777] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[2778] 130 135 140
[2779] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[2780] 145 150 155 160
[2781] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[2782] 165 170 175
[2783] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[2784] 180 185 190
[2785] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[2786] 195 200 205
[2787] Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[2788] 210 215 220
[2789] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[2790] 225 230 235 240
[2791] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[2792] 245 250 255
[2793] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[2794] 260 265 270
[2795] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[2796] 275 280 285
[2797] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[2798] 290 295 300
[2799] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[2800] 305 310 315 320
[2801] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[2802] 325 330 335
[2803] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[2804] 340 345 350
[2805] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[2806] 355 360 365
[2807] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

[2808] 370 375 380
[2809] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[2810] 385 390 395 400
[2811] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[2812] 405 410 415
[2813] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[2814] 420 425 430
[2815] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2816] 435 440 445
[2817] <210> 167
[2818] <211> 444
[2819] <212> PRT
[2820] <213> 人工序列
[2821] <220>
[2822] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[2823] <400> 167
[2824] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[2825] 1 5 10 15
[2826] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Tyr
[2827] 20 25 30
[2828] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[2829] 35 40 45
[2830] Phe Ile Ser Lys Thr Ala Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Arg Gly
[2831] 50 55 60
[2832] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Ala Val Asp Leu Lys Ile Thr
[2833] 65 70 75 80
[2834] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Asp
[2835] 85 90 95
[2836] Ala Tyr Ser Ala Gly Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val
[2837] 100 105 110
[2838] Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
[2839] 115 120 125
[2840] Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
[2841] 130 135 140
[2842] Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
[2843] 145 150 155 160
[2844] Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
[2845] 165 170 175
[2846] Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

[2847] 180 185 190

[2848] Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

[2849] 195 200 205

[2850] Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

[2851] 210 215 220

[2852] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

[2853] 225 230 235 240

[2854] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

[2855] 245 250 255

[2856] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

[2857] 260 265 270

[2858] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

[2859] 275 280 285

[2860] Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

[2861] 290 295 300

[2862] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

[2863] 305 310 315 320

[2864] Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

[2865] 325 330 335

[2866] Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

[2867] 340 345 350

[2868] Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

[2869] 355 360 365

[2870] Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

[2871] 370 375 380

[2872] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

[2873] 385 390 395 400

[2874] Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

[2875] 405 410 415

[2876] Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

[2877] 420 425 430

[2878] Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[2879] 435 440

[2880] <210> 168

[2881] <211> 451

[2882] <212> PRT

[2883] <213> 人工序列

[2884] <220>

[2885] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[2886] <400> 168

[2887] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
[2888] 1 5 10 15
[2889] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asn Asn Tyr Trp
[2890] 20 25 30
[2891] Ile Cys Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
[2892] 35 40 45
[2893] Cys Ile Tyr Ser Pro Ser Gly Asp Ile Lys Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala
[2894] 50 55 60
[2895] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
[2896] 65 70 75 80
[2897] Gln Met Thr Ser Leu Thr Gly Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
[2898] 85 90 95
[2899] Arg Glu Leu Ser Gly Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Glu Ser Trp Gly
[2900] 100 105 110
[2901] Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[2902] 115 120 125
[2903] Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[2904] 130 135 140
[2905] Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[2906] 145 150 155 160
[2907] Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[2908] 165 170 175
[2909] Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[2910] 180 185 190
[2911] Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[2912] 195 200 205
[2913] Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[2914] 210 215 220
[2915] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[2916] 225 230 235 240
[2917] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[2918] 245 250 255
[2919] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[2920] 260 265 270
[2921] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[2922] 275 280 285
[2923] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[2924] 290 295 300

[2925] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[2926] 305 310 315 320
[2927] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[2928] 325 330 335
[2929] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[2930] 340 345 350
[2931] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[2932] 355 360 365
[2933] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[2934] 370 375 380
[2935] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[2936] 385 390 395 400
[2937] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[2938] 405 410 415
[2939] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[2940] 420 425 430
[2941] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[2942] 435 440 445
[2943] Pro Gly Lys
[2944] 450
[2945] <210> 169
[2946] <211> 451
[2947] <212> PRT
[2948] <213> 人工序列
[2949] <220>
[2950] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[2951] <400> 169
[2952] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[2953] 1 5 10 15
[2954] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr Ala
[2955] 20 25 30
[2956] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Tyr Ile Gly
[2957] 35 40 45
[2958] Ile Met Thr Ser Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
[2959] 50 55 60
[2960] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Ile Thr
[2961] 65 70 75 80
[2962] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Arg
[2963] 85 90 95

[2964] Glu Phe Tyr Gly Gly Gly Thr Ser Gly Ser Arg Leu Asp Leu Trp Gly
[2965] 100 105 110
[2966] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[2967] 115 120 125
[2968] Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[2969] 130 135 140
[2970] Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[2971] 145 150 155 160
[2972] Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[2973] 165 170 175
[2974] Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[2975] 180 185 190
[2976] Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[2977] 195 200 205
[2978] Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[2979] 210 215 220
[2980] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[2981] 225 230 235 240
[2982] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[2983] 245 250 255
[2984] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[2985] 260 265 270
[2986] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[2987] 275 280 285
[2988] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[2989] 290 295 300
[2990] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[2991] 305 310 315 320
[2992] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[2993] 325 330 335
[2994] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[2995] 340 345 350
[2996] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[2997] 355 360 365
[2998] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[2999] 370 375 380
[3000] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[3001] 385 390 395 400
[3002] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

[3003] 405 410 415

[3004] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

[3005] 420 425 430

[3006] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

[3007] 435 440 445

[3008] Pro Gly Lys

[3009] 450

[3010] <210> 170

[3011] <211> 451

[3012] <212> PRT

[3013] <213> 人工序列

[3014] <220>

[3015] <223> 人工序列的描述: 合成多肽

[3016] <400> 170

[3017] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser

[3018] 1 5 10 15

[3019] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Arg Tyr

[3020] 20 25 30

[3021] Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[3022] 35 40 45

[3023] Ala Cys Ile Val Ala Gly Thr Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala

[3024] 50 55 60

[3025] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu

[3026] 65 70 75 80

[3027] Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

[3028] 85 90 95

[3029] Gly Asp Pro Arg Thr Gly Ser Asn Val Gly Tyr Phe Asn Leu Trp Gly

[3030] 100 105 110

[3031] Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

[3032] 115 120 125

[3033] Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

[3034] 130 135 140

[3035] Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

[3036] 145 150 155 160

[3037] Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

[3038] 165 170 175

[3039] Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

[3040] 180 185 190

[3041] Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

[3042] 195 200 205

[3043] Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

[3044] 210 215 220

[3045] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

[3046] 225 230 235 240

[3047] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

[3048] 245 250 255

[3049] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

[3050] 260 265 270

[3051] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

[3052] 275 280 285

[3053] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

[3054] 290 295 300

[3055] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

[3056] 305 310 315 320

[3057] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

[3058] 325 330 335

[3059] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

[3060] 340 345 350

[3061] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

[3062] 355 360 365

[3063] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

[3064] 370 375 380

[3065] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

[3066] 385 390 395 400

[3067] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

[3068] 405 410 415

[3069] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

[3070] 420 425 430

[3071] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

[3072] 435 440 445

[3073] Pro Gly Lys

[3074] 450

[3075] <210> 171

[3076] <211> 447

[3077] <212> PRT

[3078] <213> 人工序列

[3079] <220>

[3080] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[3081] <400> 171

[3082] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[3083] 1 5 10 15
[3084] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Gly
[3085] 20 25 30
[3086] Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[3087] 35 40 45
[3088] Tyr Ile Leu Thr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Gln Gly
[3089] 50 55 60
[3090] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[3091] 65 70 75 80
[3092] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Pro Lys
[3093] 85 90 95
[3094] Asp Ser Asp Ser Ser Ala Phe Val Ser Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[3095] 100 105 110
[3096] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[3097] 115 120 125
[3098] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[3099] 130 135 140
[3100] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[3101] 145 150 155 160
[3102] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[3103] 165 170 175
[3104] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[3105] 180 185 190
[3106] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[3107] 195 200 205
[3108] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[3109] 210 215 220
[3110] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[3111] 225 230 235 240
[3112] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3113] 245 250 255
[3114] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[3115] 260 265 270
[3116] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3117] 275 280 285
[3118] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3119] 290 295 300

[3120] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3121] 305 310 315 320
[3122] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3123] 325 330 335
[3124] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3125] 340 345 350
[3126] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3127] 355 360 365
[3128] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3129] 370 375 380
[3130] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3131] 385 390 395 400
[3132] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3133] 405 410 415
[3134] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3135] 420 425 430
[3136] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3137] 435 440 445
[3138] <210> 172
[3139] <211> 452
[3140] <212> PRT
[3141] <213> 人工序列
[3142] <220>
[3143] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3144] <400> 172
[3145] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
[3146] 1 5 10 15
[3147] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Ala Thr Thr Tyr Tyr
[3148] 20 25 30
[3149] Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[3150] 35 40 45
[3151] Ile Ala Cys Thr Tyr Thr Gly Asp Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
[3152] 50 55 60
[3153] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
[3154] 65 70 75 80
[3155] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[3156] 85 90 95
[3157] Ala Arg Ser Ala Asp Asn Ser Ile Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asn Leu Trp
[3158] 100 105 110

[3159] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[3160] 115 120 125
[3161] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[3162] 130 135 140
[3163] Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[3164] 145 150 155 160
[3165] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[3166] 165 170 175
[3167] Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[3168] 180 185 190
[3169] Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[3170] 195 200 205
[3171] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[3172] 210 215 220
[3173] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[3174] 225 230 235 240
[3175] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[3176] 245 250 255
[3177] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[3178] 260 265 270
[3179] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[3180] 275 280 285
[3181] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[3182] 290 295 300
[3183] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[3184] 305 310 315 320
[3185] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[3186] 325 330 335
[3187] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[3188] 340 345 350
[3189] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[3190] 355 360 365
[3191] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[3192] 370 375 380
[3193] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[3194] 385 390 395 400
[3195] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[3196] 405 410 415
[3197] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

[3198] 420 425 430
[3199] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[3200] 435 440 445
[3201] Ser Pro Gly Lys
[3202] 450
[3203] <210> 173
[3204] <211> 446
[3205] <212> PRT
[3206] <213> 人工序列
[3207] <220>
[3208] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3209] <400> 173
[3210] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[3211] 1 5 10 15
[3212] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Asn Ala
[3213] 20 25 30
[3214] Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
[3215] 35 40 45
[3216] Ser Ile Tyr Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[3217] 50 55 60
[3218] Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Asn
[3219] 65 70 75 80
[3220] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Gly
[3221] 85 90 95
[3222] Ala Gly Ser Ser Trp Gly Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
[3223] 100 105 110
[3224] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[3225] 115 120 125
[3226] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[3227] 130 135 140
[3228] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[3229] 145 150 155 160
[3230] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[3231] 165 170 175
[3232] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[3233] 180 185 190
[3234] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[3235] 195 200 205
[3236] Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

[3237] 210 215 220

[3238] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

[3239] 225 230 235 240

[3240] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

[3241] 245 250 255

[3242] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

[3243] 260 265 270

[3244] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

[3245] 275 280 285

[3246] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

[3247] 290 295 300

[3248] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

[3249] 305 310 315 320

[3250] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

[3251] 325 330 335

[3252] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

[3253] 340 345 350

[3254] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

[3255] 355 360 365

[3256] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

[3257] 370 375 380

[3258] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

[3259] 385 390 395 400

[3260] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

[3261] 405 410 415

[3262] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

[3263] 420 425 430

[3264] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[3265] 435 440 445

[3266] <210> 174

[3267] <211> 446

[3268] <212> PRT

[3269] <213> 人工序列

[3270] <220>

[3271] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[3272] <400> 174

[3273] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

[3274] 1 5 10 15

[3275] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Asn Ala

[3276] 20 25 30
[3277] Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
[3278] 35 40 45
[3279] Ser Ile Tyr Gly Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[3280] 50 55 60
[3281] Arg Phe Ser Val Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Asn
[3282] 65 70 75 80
[3283] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Thr Glu Gly
[3284] 85 90 95
[3285] Ala Gly Ser Ile Trp Gly Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
[3286] 100 105 110
[3287] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[3288] 115 120 125
[3289] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[3290] 130 135 140
[3291] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[3292] 145 150 155 160
[3293] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[3294] 165 170 175
[3295] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[3296] 180 185 190
[3297] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[3298] 195 200 205
[3299] Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[3300] 210 215 220
[3301] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[3302] 225 230 235 240
[3303] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[3304] 245 250 255
[3305] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[3306] 260 265 270
[3307] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[3308] 275 280 285
[3309] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[3310] 290 295 300
[3311] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[3312] 305 310 315 320
[3313] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[3314] 325 330 335

[3315] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[3316] 340 345 350
[3317] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[3318] 355 360 365
[3319] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[3320] 370 375 380
[3321] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[3322] 385 390 395 400
[3323] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[3324] 405 410 415
[3325] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[3326] 420 425 430
[3327] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3328] 435 440 445
[3329] <210> 175
[3330] <211> 448
[3331] <212> PRT
[3332] <213> 人工序列
[3333] <220>
[3334] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3335] <400> 175
[3336] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[3337] 1 5 10 15
[3338] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Asp
[3339] 20 25 30
[3340] Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[3341] 35 40 45
[3342] Val Ile Ser Ser Gly Asp Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Trp Ala Lys Gly
[3343] 50 55 60
[3344] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
[3345] 65 70 75 80
[3346] Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ile
[3347] 85 90 95
[3348] Leu Tyr Asn Lys Gly Arg Tyr Tyr Phe Thr Phe Trp Gly Pro Gly Thr
[3349] 100 105 110
[3350] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[3351] 115 120 125
[3352] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[3353] 130 135 140

[3354] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[3355] 145 150 155 160
[3356] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[3357] 165 170 175
[3358] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[3359] 180 185 190
[3360] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[3361] 195 200 205
[3362] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[3363] 210 215 220
[3364] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[3365] 225 230 235 240
[3366] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[3367] 245 250 255
[3368] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[3369] 260 265 270
[3370] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[3371] 275 280 285
[3372] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[3373] 290 295 300
[3374] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[3375] 305 310 315 320
[3376] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[3377] 325 330 335
[3378] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[3379] 340 345 350
[3380] Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[3381] 355 360 365
[3382] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[3383] 370 375 380
[3384] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[3385] 385 390 395 400
[3386] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[3387] 405 410 415
[3388] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[3389] 420 425 430
[3390] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3391] 435 440 445
[3392] <210> 176

[3393] <211> 447

[3394] <212> PRT

[3395] <213> 人工序列

[3396] <220>

[3397] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[3398] <400> 176

[3399] Gln Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Phe Gln Pro Gly Gly Ser

[3400] 1 5 10 15

[3401] Leu Ala Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ile Tyr

[3402] 20 25 30

[3403] Val Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[3404] 35 40 45

[3405] Ala Cys Ile Gly Thr Gly Ser Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Thr Trp Ala

[3406] 50 55 60

[3407] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu

[3408] 65 70 75 80

[3409] Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

[3410] 85 90 95

[3411] Arg Asp Pro Gly Ala Gly Thr Trp Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu

[3412] 100 105 110

[3413] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

[3414] 115 120 125

[3415] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

[3416] 130 135 140

[3417] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

[3418] 145 150 155 160

[3419] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

[3420] 165 170 175

[3421] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

[3422] 180 185 190

[3423] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

[3424] 195 200 205

[3425] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

[3426] 210 215 220

[3427] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

[3428] 225 230 235 240

[3429] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[3430] 245 250 255

[3431] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

[3432] 260 265 270
[3433] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3434] 275 280 285
[3435] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3436] 290 295 300
[3437] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3438] 305 310 315 320
[3439] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3440] 325 330 335
[3441] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3442] 340 345 350
[3443] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3444] 355 360 365
[3445] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3446] 370 375 380
[3447] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3448] 385 390 395 400
[3449] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3450] 405 410 415
[3451] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3452] 420 425 430
[3453] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3454] 435 440 445
[3455] <210> 177
[3456] <211> 447
[3457] <212> PRT
[3458] <213> 人工序列
[3459] <220>
[3460] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3461] <400> 177
[3462] Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
[3463] 1 5 10 15
[3464] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ala
[3465] 20 25 30
[3466] Tyr Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[3467] 35 40 45
[3468] Val Ala Cys Leu Tyr Thr Val Ser Ser Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Ser
[3469] 50 55 60
[3470] Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val

[3471] 65 70 75 80
[3472] Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
[3473] 85 90 95
[3474] Cys Ala Arg Asp Gly Asp Tyr Phe Ala Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[3475] 100 105 110
[3476] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[3477] 115 120 125
[3478] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[3479] 130 135 140
[3480] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[3481] 145 150 155 160
[3482] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[3483] 165 170 175
[3484] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[3485] 180 185 190
[3486] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[3487] 195 200 205
[3488] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[3489] 210 215 220
[3490] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[3491] 225 230 235 240
[3492] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3493] 245 250 255
[3494] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[3495] 260 265 270
[3496] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3497] 275 280 285
[3498] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3499] 290 295 300
[3500] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3501] 305 310 315 320
[3502] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3503] 325 330 335
[3504] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3505] 340 345 350
[3506] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3507] 355 360 365
[3508] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3509] 370 375 380

[3510] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3511] 385 390 395 400
[3512] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3513] 405 410 415
[3514] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3515] 420 425 430
[3516] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3517] 435 440 445
[3518] <210> 178
[3519] <211> 443
[3520] <212> PRT
[3521] <213> 人工序列
[3522] <220>
[3523] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3524] <400> 178
[3525] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[3526] 1 5 10 15
[3527] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ile Tyr Thr
[3528] 20 25 30
[3529] Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[3530] 35 40 45
[3531] Ile Ile Ser Gly Tyr Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[3532] 50 55 60
[3533] Arg Phe Ile Val Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[3534] 65 70 75 80
[3535] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Thr Thr
[3536] 85 90 95
[3537] Val Gln Ser Thr Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[3538] 100 105 110
[3539] Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
[3540] 115 120 125
[3541] Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
[3542] 130 135 140
[3543] Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
[3544] 145 150 155 160
[3545] Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
[3546] 165 170 175
[3547] Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
[3548] 180 185 190

[3549] Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
[3550] 195 200 205
[3551] Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[3552] 210 215 220
[3553] Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[3554] 225 230 235 240
[3555] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[3556] 245 250 255
[3557] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[3558] 260 265 270
[3559] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[3560] 275 280 285
[3561] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[3562] 290 295 300
[3563] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[3564] 305 310 315 320
[3565] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[3566] 325 330 335
[3567] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
[3568] 340 345 350
[3569] Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[3570] 355 360 365
[3571] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[3572] 370 375 380
[3573] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[3574] 385 390 395 400
[3575] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[3576] 405 410 415
[3577] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[3578] 420 425 430
[3579] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3580] 435 440
[3581] <210> 179
[3582] <211> 447
[3583] <212> PRT
[3584] <213> 人工序列
[3585] <220>
[3586] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3587] <400> 179

[3588] Arg Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[3589] 1 5 10 15
[3590] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Thr Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp
[3591] 20 25 30
[3592] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[3593] 35 40 45
[3594] Tyr Ile Thr Tyr Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[3595] 50 55 60
[3596] Arg Phe Thr Thr Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[3597] 65 70 75 80
[3598] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Thr Leu
[3599] 85 90 95
[3600] Tyr Thr Gly Gly Arg Tyr Tyr Phe Ser Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[3601] 100 105 110
[3602] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[3603] 115 120 125
[3604] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[3605] 130 135 140
[3606] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[3607] 145 150 155 160
[3608] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[3609] 165 170 175
[3610] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[3611] 180 185 190
[3612] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[3613] 195 200 205
[3614] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[3615] 210 215 220
[3616] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[3617] 225 230 235 240
[3618] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3619] 245 250 255
[3620] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[3621] 260 265 270
[3622] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3623] 275 280 285
[3624] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3625] 290 295 300
[3626] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

[3627] 305 310 315 320
[3628] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3629] 325 330 335
[3630] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3631] 340 345 350
[3632] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3633] 355 360 365
[3634] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3635] 370 375 380
[3636] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3637] 385 390 395 400
[3638] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3639] 405 410 415
[3640] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3641] 420 425 430
[3642] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3643] 435 440 445
[3644] <210> 180
[3645] <211> 447
[3646] <212> PRT
[3647] <213> 人工序列
[3648] <220>
[3649] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3650] <400> 180
[3651] Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly
[3652] 1 5 10 15
[3653] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Asp
[3654] 20 25 30
[3655] Ala Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[3656] 35 40 45
[3657] Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
[3658] 50 55 60
[3659] Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
[3660] 65 70 75 80
[3661] Gln Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
[3662] 85 90 95
[3663] Ser Ala Asp Thr Ile Asp Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[3664] 100 105 110
[3665] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

[3666] 115 120 125
[3667] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[3668] 130 135 140
[3669] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[3670] 145 150 155 160
[3671] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[3672] 165 170 175
[3673] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[3674] 180 185 190
[3675] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[3676] 195 200 205
[3677] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[3678] 210 215 220
[3679] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[3680] 225 230 235 240
[3681] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3682] 245 250 255
[3683] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[3684] 260 265 270
[3685] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3686] 275 280 285
[3687] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3688] 290 295 300
[3689] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3690] 305 310 315 320
[3691] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3692] 325 330 335
[3693] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3694] 340 345 350
[3695] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3696] 355 360 365
[3697] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3698] 370 375 380
[3699] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3700] 385 390 395 400
[3701] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3702] 405 410 415
[3703] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3704] 420 425 430

[3705] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3706] 435 440 445
[3707] <210> 181
[3708] <211> 445
[3709] <212> PRT
[3710] <213> 人工序列
[3711] <220>
[3712] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3713] <400> 181
[3714] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
[3715] 1 5 10 15
[3716] Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Cys
[3717] 20 25 30
[3718] Asp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[3719] 35 40 45
[3720] Ser Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala
[3721] 50 55 60
[3722] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
[3723] 65 70 75 80
[3724] Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
[3725] 85 90 95
[3726] Gly Asp Ser Asp Tyr Leu Gly Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr
[3727] 100 105 110
[3728] Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
[3729] 115 120 125
[3730] Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
[3731] 130 135 140
[3732] Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
[3733] 145 150 155 160
[3734] Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
[3735] 165 170 175
[3736] Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
[3737] 180 185 190
[3738] Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
[3739] 195 200 205
[3740] Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
[3741] 210 215 220
[3742] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
[3743] 225 230 235 240

[3744] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[3745] 245 250 255
[3746] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[3747] 260 265 270
[3748] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[3749] 275 280 285
[3750] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[3751] 290 295 300
[3752] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[3753] 305 310 315 320
[3754] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[3755] 325 330 335
[3756] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[3757] 340 345 350
[3758] Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[3759] 355 360 365
[3760] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[3761] 370 375 380
[3762] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[3763] 385 390 395 400
[3764] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[3765] 405 410 415
[3766] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[3767] 420 425 430
[3768] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3769] 435 440 445
[3770] <210> 182
[3771] <211> 214
[3772] <212> PRT
[3773] <213> 人工序列
[3774] <220>
[3775] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3776] <400> 182
[3777] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3778] 1 5 10 15
[3779] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[3780] 20 25 30
[3781] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3782] 35 40 45

[3783] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3784] 50 55 60
[3785] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3786] 65 70 75 80
[3787] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[3788] 85 90 95
[3789] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3790] 100 105 110
[3791] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3792] 115 120 125
[3793] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3794] 130 135 140
[3795] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3796] 145 150 155 160
[3797] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3798] 165 170 175
[3799] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3800] 180 185 190
[3801] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3802] 195 200 205
[3803] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3804] 210
[3805] <210> 183
[3806] <211> 214
[3807] <212> PRT
[3808] <213> 人工序列
[3809] <220>
[3810] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3811] <400> 183
[3812] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3813] 1 5 10 15
[3814] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[3815] 20 25 30
[3816] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3817] 35 40 45
[3818] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3819] 50 55 60
[3820] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3821] 65 70 75 80

[3822] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[3823] 85 90 95
[3824] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3825] 100 105 110
[3826] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3827] 115 120 125
[3828] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3829] 130 135 140
[3830] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3831] 145 150 155 160
[3832] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3833] 165 170 175
[3834] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3835] 180 185 190
[3836] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3837] 195 200 205
[3838] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3839] 210
[3840] <210> 184
[3841] <211> 214
[3842] <212> PRT
[3843] <213> 人工序列
[3844] <220>
[3845] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3846] <400> 184
[3847] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3848] 1 5 10 15
[3849] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[3850] 20 25 30
[3851] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3852] 35 40 45
[3853] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3854] 50 55 60
[3855] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3856] 65 70 75 80
[3857] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[3858] 85 90 95
[3859] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3860] 100 105 110

[3861] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3862] 115 120 125
[3863] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3864] 130 135 140
[3865] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3866] 145 150 155 160
[3867] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3868] 165 170 175
[3869] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3870] 180 185 190
[3871] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3872] 195 200 205
[3873] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3874] 210
[3875] <210> 185
[3876] <211> 214
[3877] <212> PRT
[3878] <213> 人工序列
[3879] <220>
[3880] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3881] <400> 185
[3882] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3883] 1 5 10 15
[3884] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[3885] 20 25 30
[3886] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3887] 35 40 45
[3888] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3889] 50 55 60
[3890] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3891] 65 70 75 80
[3892] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[3893] 85 90 95
[3894] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3895] 100 105 110
[3896] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3897] 115 120 125
[3898] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3899] 130 135 140

[3900] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3901] 145 150 155 160
[3902] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3903] 165 170 175
[3904] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3905] 180 185 190
[3906] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3907] 195 200 205
[3908] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3909] 210
[3910] <210> 186
[3911] <211> 214
[3912] <212> PRT
[3913] <213> 人工序列
[3914] <220>
[3915] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[3916] <400> 186
[3917] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3918] 1 5 10 15
[3919] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[3920] 20 25 30
[3921] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3922] 35 40 45
[3923] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3924] 50 55 60
[3925] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3926] 65 70 75 80
[3927] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[3928] 85 90 95
[3929] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3930] 100 105 110
[3931] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3932] 115 120 125
[3933] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3934] 130 135 140
[3935] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3936] 145 150 155 160
[3937] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3938] 165 170 175

[3939] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3940] 180 185 190
[3941] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3942] 195 200 205
[3943] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3944] 210
[3945] <210> 187
[3946] <211> 214
[3947] <212> PRT
[3948] <213> 人工序列
[3949] <220>
[3950] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3951] <400> 187
[3952] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3953] 1 5 10 15
[3954] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[3955] 20 25 30
[3956] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3957] 35 40 45
[3958] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3959] 50 55 60
[3960] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3961] 65 70 75 80
[3962] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[3963] 85 90 95
[3964] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3965] 100 105 110
[3966] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3967] 115 120 125
[3968] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3969] 130 135 140
[3970] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3971] 145 150 155 160
[3972] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3973] 165 170 175
[3974] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3975] 180 185 190
[3976] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3977] 195 200 205

[3978] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3979] 210
[3980] <210> 188
[3981] <211> 214
[3982] <212> PRT
[3983] <213> 人工序列
[3984] <220>
[3985] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[3986] <400> 188
[3987] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3988] 1 5 10 15
[3989] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[3990] 20 25 30
[3991] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3992] 35 40 45
[3993] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3994] 50 55 60
[3995] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3996] 65 70 75 80
[3997] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[3998] 85 90 95
[3999] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4000] 100 105 110
[4001] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4002] 115 120 125
[4003] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4004] 130 135 140
[4005] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4006] 145 150 155 160
[4007] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4008] 165 170 175
[4009] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4010] 180 185 190
[4011] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4012] 195 200 205
[4013] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4014] 210
[4015] <210> 189
[4016] <211> 214

[4017] <212> PRT
[4018] <213> 人工序列
[4019] <220>
[4020] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4021] <400> 189
[4022] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4023] 1 5 10 15
[4024] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[4025] 20 25 30
[4026] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4027] 35 40 45
[4028] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4029] 50 55 60
[4030] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4031] 65 70 75 80
[4032] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[4033] 85 90 95
[4034] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4035] 100 105 110
[4036] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4037] 115 120 125
[4038] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4039] 130 135 140
[4040] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4041] 145 150 155 160
[4042] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4043] 165 170 175
[4044] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4045] 180 185 190
[4046] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4047] 195 200 205
[4048] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4049] 210
[4050] <210> 190
[4051] <211> 214
[4052] <212> PRT
[4053] <213> 人工序列
[4054] <220>
[4055] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[4056] <400> 190

[4057] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4058] 1 5 10 15
[4059] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[4060] 20 25 30
[4061] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4062] 35 40 45
[4063] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4064] 50 55 60
[4065] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4066] 65 70 75 80
[4067] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[4068] 85 90 95
[4069] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4070] 100 105 110
[4071] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4072] 115 120 125
[4073] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4074] 130 135 140
[4075] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4076] 145 150 155 160
[4077] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4078] 165 170 175
[4079] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4080] 180 185 190
[4081] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4082] 195 200 205
[4083] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4084] 210

[4085] <210> 191
[4086] <211> 214
[4087] <212> PRT
[4088] <213> 人工序列
[4089] <220>
[4090] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4091] <400> 191

[4092] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4093] 1 5 10 15
[4094] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[4095] 20 25 30
[4096] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4097] 35 40 45
[4098] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4099] 50 55 60
[4100] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4101] 65 70 75 80
[4102] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[4103] 85 90 95
[4104] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4105] 100 105 110
[4106] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4107] 115 120 125
[4108] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4109] 130 135 140
[4110] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4111] 145 150 155 160
[4112] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4113] 165 170 175
[4114] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4115] 180 185 190
[4116] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4117] 195 200 205
[4118] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4119] 210
[4120] <210> 192
[4121] <211> 218
[4122] <212> PRT
[4123] <213> 人工序列
[4124] <220>
[4125] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4126] <400> 192
[4127] Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
[4128] 1 5 10 15
[4129] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ala
[4130] 20 25 30
[4131] Asn Asn Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[4132] 35 40 45
[4133] Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

[4134] 50 55 60
[4135] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val
[4136] 65 70 75 80
[4137] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Asp Asp
[4138] 85 90 95
[4139] Asp Gly Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
[4140] 100 105 110
[4141] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[4142] 115 120 125
[4143] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[4144] 130 135 140
[4145] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[4146] 145 150 155 160
[4147] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[4148] 165 170 175
[4149] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[4150] 180 185 190
[4151] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[4152] 195 200 205
[4153] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4154] 210 215
[4155] <210> 193
[4156] <211> 220
[4157] <212> PRT
[4158] <213> 人工序列
[4159] <220>
[4160] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4161] <400> 193
[4162] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[4163] 1 5 10 15
[4164] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asp
[4165] 20 25 30
[4166] Asn Arg Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[4167] 35 40 45
[4168] Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[4169] 50 55 60
[4170] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
[4171] 65 70 75 80
[4172] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gly Glu Phe Ile Cys

[4173] 85 90 95
[4174] Thr Ser Ala Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
[4175] 100 105 110
[4176] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[4177] 115 120 125
[4178] Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[4179] 130 135 140
[4180] Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[4181] 145 150 155 160
[4182] Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[4183] 165 170 175
[4184] Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[4185] 180 185 190
[4186] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[4187] 195 200 205
[4188] Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4189] 210 215 220
[4190] <210> 194
[4191] <211> 217
[4192] <212> PRT
[4193] <213> 人工序列
[4194] <220>
[4195] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4196] <400> 194
[4197] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[4198] 1 5 10 15
[4199] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Cys Ser Gln Ser Val Tyr Gly His
[4200] 20 25 30
[4201] Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[4202] 35 40 45
[4203] Leu Met Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[4204] 50 55 60
[4205] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gln Phe Thr Leu Thr Ile Gly Glu Val
[4206] 65 70 75 80
[4207] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Tyr Asn Gly
[4208] 85 90 95
[4209] Gly Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Arg Arg Thr
[4210] 100 105 110
[4211] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

[4212] 115 120 125
[4213] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[4214] 130 135 140
[4215] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[4216] 145 150 155 160
[4217] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[4218] 165 170 175
[4219] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[4220] 180 185 190
[4221] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[4222] 195 200 205
[4223] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4224] 210 215
[4225] <210> 195
[4226] <211> 217
[4227] <212> PRT
[4228] <213> 人工序列
[4229] <220>
[4230] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4231] <400> 195
[4232] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
[4233] 1 5 10 15
[4234] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asn Phe
[4235] 20 25 30
[4236] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[4237] 35 40 45
[4238] Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[4239] 50 55 60
[4240] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser
[4241] 65 70 75 80
[4242] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Trp Asn Ser Gly Ile
[4243] 85 90 95
[4244] Leu Asp Asn Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[4245] 100 105 110
[4246] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[4247] 115 120 125
[4248] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[4249] 130 135 140
[4250] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

[4251] 145 150 155 160
[4252] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[4253] 165 170 175
[4254] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[4255] 180 185 190
[4256] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[4257] 195 200 205
[4258] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4259] 210 215
[4260] <210> 196
[4261] <211> 217
[4262] <212> PRT
[4263] <213> 人工序列
[4264] <220>
[4265] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4266] <400> 196
[4267] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
[4268] 1 5 10 15
[4269] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
[4270] 20 25 30
[4271] Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[4272] 35 40 45
[4273] Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[4274] 50 55 60
[4275] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Glu Val
[4276] 65 70 75 80
[4277] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Tyr Ser Gly
[4278] 85 90 95
[4279] Gly Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[4280] 100 105 110
[4281] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[4282] 115 120 125
[4283] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[4284] 130 135 140
[4285] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[4286] 145 150 155 160
[4287] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[4288] 165 170 175
[4289] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

[4290] 180 185 190
[4291] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[4292] 195 200 205
[4293] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4294] 210 215
[4295] <210> 197
[4296] <211> 218
[4297] <212> PRT
[4298] <213> 人工序列
[4299] <220>
[4300] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4301] <400> 197
[4302] Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val
[4303] 1 5 10 15
[4304] Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser
[4305] 20 25 30
[4306] Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
[4307] 35 40 45
[4308] Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
[4309] 50 55 60
[4310] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
[4311] 65 70 75 80
[4312] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Asn His Met Ile Val
[4313] 85 90 95
[4314] Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
[4315] 100 105 110
[4316] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[4317] 115 120 125
[4318] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[4319] 130 135 140
[4320] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[4321] 145 150 155 160
[4322] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[4323] 165 170 175
[4324] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[4325] 180 185 190
[4326] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[4327] 195 200 205
[4328] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[4329] 210 215

[4330] <210> 198

[4331] <211> 217

[4332] <212> PRT

[4333] <213> 人工序列

[4334] <220>

[4335] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[4336] <400> 198

[4337] Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Phe Ser Val Ser Glu Pro Val Gly

[4338] 1 5 10 15

[4339] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Ser

[4340] 20 25 30

[4341] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

[4342] 35 40 45

[4343] Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[4344] 50 55 60

[4345] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser

[4346] 65 70 75 80

[4347] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser

[4348] 85 90 95

[4349] Thr Gly Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr

[4350] 100 105 110

[4351] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

[4352] 115 120 125

[4353] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

[4354] 130 135 140

[4355] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

[4356] 145 150 155 160

[4357] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

[4358] 165 170 175

[4359] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

[4360] 180 185 190

[4361] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

[4362] 195 200 205

[4363] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[4364] 210 215

[4365] <210> 199

[4366] <211> 217

[4367] <212> PRT

[4368] <213> 人工序列
[4369] <220>
[4370] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4371] <400> 199
[4372] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[4373] 1 5 10 15
[4374] Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Lys Asn
[4375] 20 25 30
[4376] Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Leu Lys Cys
[4377] 35 40 45
[4378] Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[4379] 50 55 60
[4380] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu
[4381] 65 70 75 80
[4382] Glu Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
[4383] 85 90 95
[4384] Asn Ile Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[4385] 100 105 110
[4386] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[4387] 115 120 125
[4388] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[4389] 130 135 140
[4390] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[4391] 145 150 155 160
[4392] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[4393] 165 170 175
[4394] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[4395] 180 185 190
[4396] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[4397] 195 200 205
[4398] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4399] 210 215
[4400] <210> 200
[4401] <211> 217
[4402] <212> PRT
[4403] <213> 人工序列
[4404] <220>
[4405] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4406] <400> 200

[4407] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[4408] 1 5 10 15
[4409] Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Lys Asn
[4410] 20 25 30
[4411] Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gly
[4412] 35 40 45
[4413] Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[4414] 50 55 60
[4415] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu
[4416] 65 70 75 80
[4417] Glu Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Thr Gly
[4418] 85 90 95
[4419] Asn Ile Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[4420] 100 105 110
[4421] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[4422] 115 120 125
[4423] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[4424] 130 135 140
[4425] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[4426] 145 150 155 160
[4427] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[4428] 165 170 175
[4429] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[4430] 180 185 190
[4431] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[4432] 195 200 205
[4433] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4434] 210 215
[4435] <210> 201
[4436] <211> 219
[4437] <212> PRT
[4438] <213> 人工序列
[4439] <220>
[4440] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4441] <400> 201
[4442] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[4443] 1 5 10 15
[4444] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Ile Ala Asn Ser
[4445] 20 25 30

[4446] Asp Glu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[4447] 35 40 45
[4448] Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe
[4449] 50 55 60
[4450] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
[4451] 65 70 75 80
[4452] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Thr Val Tyr Asp
[4453] 85 90 95
[4454] Ser Gly Trp Tyr Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[4455] 100 105 110
[4456] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[4457] 115 120 125
[4458] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[4459] 130 135 140
[4460] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[4461] 145 150 155 160
[4462] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[4463] 165 170 175
[4464] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[4465] 180 185 190
[4466] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[4467] 195 200 205
[4468] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4469] 210 215
[4470] <210> 202
[4471] <211> 219
[4472] <212> PRT
[4473] <213> 人工序列
[4474] <220>
[4475] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4476] <400> 202
[4477] Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val
[4478] 1 5 10 15
[4479] Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Gly Ser
[4480] 20 25 30
[4481] Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
[4482] 35 40 45
[4483] Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
[4484] 50 55 60

[4485] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Asp
[4486] 65 70 75 80
[4487] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Tyr Thr Ser
[4488] 85 90 95
[4489] Thr Ser Tyr Pro Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[4490] 100 105 110
[4491] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[4492] 115 120 125
[4493] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[4494] 130 135 140
[4495] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[4496] 145 150 155 160
[4497] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[4498] 165 170 175
[4499] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[4500] 180 185 190
[4501] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[4502] 195 200 205
[4503] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4504] 210 215
[4505] <210> 203
[4506] <211> 219
[4507] <212> PRT
[4508] <213> 人工序列
[4509] <220>
[4510] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[4511] <400> 203
[4512] Ala Asp Ile Val Met Thr His Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
[4513] 1 5 10 15
[4514] Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Gly
[4515] 20 25 30
[4516] Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu
[4517] 35 40 45
[4518] Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
[4519] 50 55 60
[4520] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
[4521] 65 70 75 80
[4522] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Tyr Ser Gly
[4523] 85 90 95

[4524] Ser Ser Arg Tyr Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[4525] 100 105 110
[4526] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[4527] 115 120 125
[4528] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[4529] 130 135 140
[4530] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[4531] 145 150 155 160
[4532] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[4533] 165 170 175
[4534] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[4535] 180 185 190
[4536] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[4537] 195 200 205
[4538] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4539] 210 215
[4540] <210> 204
[4541] <211> 220
[4542] <212> PRT
[4543] <213> 人工序列
[4544] <220>
[4545] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[4546] <400> 204
[4547] Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
[4548] 1 5 10 15
[4549] Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser
[4550] 20 25 30
[4551] Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu
[4552] 35 40 45
[4553] Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
[4554] 50 55 60
[4555] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Ala
[4556] 65 70 75 80
[4557] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Gly Ala Thr
[4558] 85 90 95
[4559] Ser Ser Ser Phe Gly Tyr Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
[4560] 100 105 110
[4561] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[4562] 115 120 125

[4563] Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[4564] 130 135 140
[4565] Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[4566] 145 150 155 160
[4567] Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[4568] 165 170 175
[4569] Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[4570] 180 185 190
[4571] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[4572] 195 200 205
[4573] Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4574] 210 215 220
[4575] <210> 205
[4576] <211> 219
[4577] <212> PRT
[4578] <213> 人工序列
[4579] <220>
[4580] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4581] <400> 205
[4582] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Val Val Gly
[4583] 1 5 10 15
[4584] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Ile Ala Asn Ser
[4585] 20 25 30
[4586] Asn Glu Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[4587] 35 40 45
[4588] Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[4589] 50 55 60
[4590] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Ile Ile Ser Gly Val
[4591] 65 70 75 80
[4592] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Thr Val Tyr Asp
[4593] 85 90 95
[4594] Asn Val Trp Tyr Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[4595] 100 105 110
[4596] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[4597] 115 120 125
[4598] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[4599] 130 135 140
[4600] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[4601] 145 150 155 160

[4602] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[4603] 165 170 175
[4604] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[4605] 180 185 190
[4606] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[4607] 195 200 205
[4608] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4609] 210 215
[4610] <210> 206
[4611] <211> 217
[4612] <212> PRT
[4613] <213> 人工序列
[4614] <220>
[4615] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4616] <400> 206
[4617] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
[4618] 1 5 10 15
[4619] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
[4620] 20 25 30
[4621] Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[4622] 35 40 45
[4623] Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[4624] 50 55 60
[4625] Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Glu Val
[4626] 65 70 75 80
[4627] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Tyr Arg Asp
[4628] 85 90 95
[4629] Pro Thr Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[4630] 100 105 110
[4631] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[4632] 115 120 125
[4633] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[4634] 130 135 140
[4635] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[4636] 145 150 155 160
[4637] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[4638] 165 170 175
[4639] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[4640] 180 185 190

[4641] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[4642] 195 200 205
[4643] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4644] 210 215
[4645] <210> 207
[4646] <211> 221
[4647] <212> PRT
[4648] <213> 人工序列
[4649] <220>
[4650] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[4651] <400> 207
[4652] Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val
[4653] 1 5 10 15
[4654] Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asn
[4655] 20 25 30
[4656] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Val Leu
[4657] 35 40 45
[4658] Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
[4659] 50 55 60
[4660] Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
[4661] 65 70 75 80
[4662] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Tyr Thr Thr
[4663] 85 90 95
[4664] Asp Asp Asn Tyr Arg Ser Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
[4665] 100 105 110
[4666] Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
[4667] 115 120 125
[4668] Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
[4669] 130 135 140
[4670] Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
[4671] 145 150 155 160
[4672] Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
[4673] 165 170 175
[4674] Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
[4675] 180 185 190
[4676] Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
[4677] 195 200 205
[4678] Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4679] 210 215 220

[4680] <210> 208
[4681] <211> 10
[4682] <212> PRT
[4683] <213> 人工序列
[4684] <220>
[4685] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4686] <400> 208
[4687] Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly Met Ser
[4688] 1 5 10
[4689] <210> 209
[4690] <211> 17
[4691] <212> PRT
[4692] <213> 人工序列
[4693] <220>
[4694] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4695] <400> 209
[4696] Gly Trp Ile Ser Phe Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
[4697] 1 5 10 15
[4698] Gly
[4699] <210> 210
[4700] <211> 15
[4701] <212> PRT
[4702] <213> 人工序列
[4703] <220>
[4704] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4705] <400> 210
[4706] Ala Arg Gly Gly Asp Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ile Leu Asn Leu
[4707] 1 5 10 15
[4708] <210> 211
[4709] <211> 11
[4710] <212> PRT
[4711] <213> 人工序列
[4712] <220>
[4713] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4714] <400> 211
[4715] Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Met Cys
[4716] 1 5 10
[4717] <210> 212
[4718] <211> 19

[4719] <212> PRT
[4720] <213> 人工序列
[4721] <220>
[4722] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4723] <400> 212
[4724] Ala Cys Ile Asp Gly Gly Ser Ala Gly Tyr Asn Tyr Tyr Ala Thr Trp
[4725] 1 5 10 15
[4726] Ala Lys Gly
[4727] <210> 213
[4728] <211> 10
[4729] <212> PRT
[4730] <213> 人工序列
[4731] <220>
[4732] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4733] <400> 213
[4734] Ala Arg Gly Pro Gly Ser Ser Tyr Asn Leu
[4735] 1 5 10
[4736] <210> 214
[4737] <211> 10
[4738] <212> PRT
[4739] <213> 人工序列
[4740] <220>
[4741] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4742] <400> 214
[4743] Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala Met Gly
[4744] 1 5 10
[4745] <210> 215
[4746] <211> 17
[4747] <212> PRT
[4748] <213> 人工序列
[4749] <220>
[4750] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4751] <400> 215
[4752] Gly Ile Ile Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
[4753] 1 5 10 15
[4754] Gly
[4755] <210> 216
[4756] <211> 14
[4757] <212> PRT

[4758] <213> 人工序列
[4759] <220>
[4760] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4761] <400> 216
[4762] Val Arg Asp Pro Tyr Asp Ser Tyr Asp Ala Ala Tyr Arg Leu
[4763] 1 5 10
[4764] <210> 217
[4765] <211> 10
[4766] <212> PRT
[4767] <213> 人工序列
[4768] <220>
[4769] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4770] <400> 217
[4771] Gly Phe Ser Leu Asn Asn Tyr Tyr Met Ser
[4772] 1 5 10
[4773] <210> 218
[4774] <211> 17
[4775] <212> PRT
[4776] <213> 人工序列
[4777] <220>
[4778] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4779] <400> 218
[4780] Gly Ile Ile Ser Asp Ser Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
[4781] 1 5 10 15
[4782] Gly
[4783] <210> 219
[4784] <211> 19
[4785] <212> PRT
[4786] <213> 人工序列
[4787] <220>
[4788] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4789] <400> 219
[4790] Ala Arg Asp Trp Ser Leu Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp
[4791] 1 5 10 15
[4792] Met Asp Leu
[4793] <210> 220
[4794] <211> 17
[4795] <212> PRT
[4796] <213> 人工序列

[4797] <220>
[4798] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4799] <400> 220
[4800] Gly Ile Ile Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
[4801] 1 5 10 15
[4802] Gly
[4803] <210> 221
[4804] <211> 14
[4805] <212> PRT
[4806] <213> 人工序列
[4807] <220>
[4808] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4809] <400> 221
[4810] Val Arg Asp Pro Tyr Asp Ser Phe Gly Asp Gly Tyr Arg Leu
[4811] 1 5 10
[4812] <210> 222
[4813] <211> 10
[4814] <212> PRT
[4815] <213> 人工序列
[4816] <220>
[4817] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4818] <400> 222
[4819] Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr Met Ser
[4820] 1 5 10
[4821] <210> 223
[4822] <211> 17
[4823] <212> PRT
[4824] <213> 人工序列
[4825] <220>
[4826] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4827] <400> 223
[4828] Gly Ile Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
[4829] 1 5 10 15
[4830] Gly
[4831] <210> 224
[4832] <211> 19
[4833] <212> PRT
[4834] <213> 人工序列
[4835] <220>

[4836] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[4837] <400> 224

[4838] Ala Arg Asp Trp Ser Tyr Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp

[4839] 1 5 10 15

[4840] Met Asp Leu

[4841] <210> 225

[4842] <211> 10

[4843] <212> PRT

[4844] <213> 人工序列

[4845] <220>

[4846] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[4847] <400> 225

[4848] Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

[4849] 1 5 10

[4850] <210> 226

[4851] <211> 19

[4852] <212> PRT

[4853] <213> 人工序列

[4854] <220>

[4855] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[4856] <400> 226

[4857] Ala Arg Asp Trp Ser Tyr Asp Ser Thr Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp

[4858] 1 5 10 15

[4859] Met Asp Leu

[4860] <210> 227

[4861] <211> 17

[4862] <212> PRT

[4863] <213> 人工序列

[4864] <220>

[4865] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[4866] <400> 227

[4867] Gly Ile Ile Ser Asp Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

[4868] 1 5 10 15

[4869] Gly

[4870] <210> 228

[4871] <211> 10

[4872] <212> PRT

[4873] <213> 人工序列

[4874] <220>

[4875] <223> 人工序列的描述：合成肽

[4876] <400> 228

[4877] Gly Phe Ser Leu Ser Ser His Ala Met Gly

[4878] 1 5 10

[4879] <210> 229

[4880] <211> 17

[4881] <212> PRT

[4882] <213> 人工序列

[4883] <220>

[4884] <223> 人工序列的描述：合成肽

[4885] <400> 229

[4886] Gly Ile Ile Gly Ser Ser Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

[4887] 1 5 10 15

[4888] Gly

[4889] <210> 230

[4890] <211> 14

[4891] <212> PRT

[4892] <213> 人工序列

[4893] <220>

[4894] <223> 人工序列的描述：合成肽

[4895] <400> 230

[4896] Val Arg Asp Pro Tyr Asp Ser Tyr Asp Asp Gly Tyr Arg Leu

[4897] 1 5 10

[4898] <210> 231

[4899] <211> 14

[4900] <212> PRT

[4901] <213> 人工序列

[4902] <220>

[4903] <223> 人工序列的描述：合成肽

[4904] <400> 231

[4905] Val Arg Asp Pro Tyr Asp Ser Phe Gly Asp Ala Tyr Arg Leu

[4906] 1 5 10

[4907] <210> 232

[4908] <211> 10

[4909] <212> PRT

[4910] <213> 人工序列

[4911] <220>

[4912] <223> 人工序列的描述：合成肽

[4913] <400> 232

[4914] Gly Phe Ser Leu Ser Thr His Ala Met Gly
[4915] 1 5 10
[4916] <210> 233
[4917] <211> 14
[4918] <212> PRT
[4919] <213> 人工序列
[4920] <220>
[4921] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4922] <400> 233
[4923] Val Arg Asp Pro Tyr Asp Ser Phe Asp Asp Gly Tyr Arg Leu
[4924] 1 5 10
[4925] <210> 234
[4926] <211> 17
[4927] <212> PRT
[4928] <213> 人工序列
[4929] <220>
[4930] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4931] <400> 234
[4932] Gly Trp Ile Ser Phe Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
[4933] 1 5 10 15
[4934] Gly
[4935] <210> 235
[4936] <211> 11
[4937] <212> PRT
[4938] <213> 人工序列
[4939] <220>
[4940] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4941] <400> 235
[4942] Gly Phe Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Ile Cys
[4943] 1 5 10
[4944] <210> 236
[4945] <211> 18
[4946] <212> PRT
[4947] <213> 人工序列
[4948] <220>
[4949] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4950] <400> 236
[4951] Ala Cys Ile Gly Ala Gly Ser Gly Ala Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
[4952] 1 5 10 15

[4953] Lys Gly
[4954] <210> 237
[4955] <211> 18
[4956] <212> PRT
[4957] <213> 人工序列
[4958] <220>
[4959] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4960] <400> 237
[4961] Ala Arg Gly Gly Phe Val Val Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Cys Phe
[4962] 1 5 10 15
[4963] Asn Leu
[4964] <210> 238
[4965] <211> 10
[4966] <212> PRT
[4967] <213> 人工序列
[4968] <220>
[4969] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4970] <400> 238
[4971] Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala Met Asn
[4972] 1 5 10
[4973] <210> 239
[4974] <211> 17
[4975] <212> PRT
[4976] <213> 人工序列
[4977] <220>
[4978] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4979] <400> 239
[4980] Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
[4981] 1 5 10 15
[4982] Gly
[4983] <210> 240
[4984] <211> 17
[4985] <212> PRT
[4986] <213> 人工序列
[4987] <220>
[4988] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4989] <400> 240
[4990] Ala Arg Gly Asp Leu Val Gly Gly Gly Tyr Ile Arg Gly Ser Phe Asp
[4991] 1 5 10 15

[4992] Pro
[4993] <210> 241
[4994] <211> 10
[4995] <212> PRT
[4996] <213> 人工序列
[4997] <220>
[4998] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[4999] <400> 241
[5000] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met Ser
[5001] 1 5 10
[5002] <210> 242
[5003] <211> 17
[5004] <212> PRT
[5005] <213> 人工序列
[5006] <220>
[5007] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5008] <400> 242
[5009] Thr Ile Ser Thr Gly Gly Gly Tyr Thr His Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[5010] 1 5 10 15
[5011] Gly
[5012] <210> 243
[5013] <211> 17
[5014] <212> PRT
[5015] <213> 人工序列
[5016] <220>
[5017] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5018] <400> 243
[5019] Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Pro Ala Trp Phe Ala
[5020] 1 5 10 15
[5021] Tyr
[5022] <210> 244
[5023] <211> 17
[5024] <212> PRT
[5025] <213> 人工序列
[5026] <220>
[5027] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5028] <400> 244
[5029] Thr Ile Ser Thr Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[5030] 1 5 10 15

[5031] Gly
[5032] <210> 245
[5033] <211> 17
[5034] <212> PRT
[5035] <213> 人工序列
[5036] <220>
[5037] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5038] <400> 245
[5039] Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Pro Ala Trp Leu Ala
[5040] 1 5 10 15
[5041] Tyr
[5042] <210> 246
[5043] <211> 17
[5044] <212> PRT
[5045] <213> 人工序列
[5046] <220>
[5047] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5048] <400> 246
[5049] Thr Ile Ser Thr Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[5050] 1 5 10 15
[5051] Gly
[5052] <210> 247
[5053] <211> 10
[5054] <212> PRT
[5055] <213> 人工序列
[5056] <220>
[5057] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5058] <400> 247
[5059] Glu Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Phe Met Ser
[5060] 1 5 10
[5061] <210> 248
[5062] <211> 18
[5063] <212> PRT
[5064] <213> 人工序列
[5065] <220>
[5066] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5067] <400> 248
[5068] Tyr Ile Ser Ser Gly Arg Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
[5069] 1 5 10 15

[5070] Lys Gly
[5071] <210> 249
[5072] <211> 12
[5073] <212> PRT
[5074] <213> 人工序列
[5075] <220>
[5076] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5077] <400> 249
[5078] Ala Arg Val Arg Gly Pro Gly Asp Val Phe Asp Ile
[5079] 1 5 10
[5080] <210> 250
[5081] <211> 10
[5082] <212> PRT
[5083] <213> 人工序列
[5084] <220>
[5085] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5086] <400> 250
[5087] Gly Tyr Ser Phe Ser Ser His Trp Ile Ser
[5088] 1 5 10
[5089] <210> 251
[5090] <211> 17
[5091] <212> PRT
[5092] <213> 人工序列
[5093] <220>
[5094] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5095] <400> 251
[5096] Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
[5097] 1 5 10 15
[5098] Gly
[5099] <210> 252
[5100] <211> 12
[5101] <212> PRT
[5102] <213> 人工序列
[5103] <220>
[5104] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5105] <400> 252
[5106] Ala Ile Ala Asn Trp Gly Glu Gly Ala Phe Asp Val
[5107] 1 5 10
[5108] <210> 253

[5109] <211> 13
[5110] <212> PRT
[5111] <213> 人工序列
[5112] <220>
[5113] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5114] <400> 253
[5115] Gln Ala Ser Glu Ser Val Tyr Asn Asn Lys Trp Leu Ser
[5116] 1 5 10
[5117] <210> 254
[5118] <211> 7
[5119] <212> PRT
[5120] <213> 人工序列
[5121] <220>
[5122] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5123] <400> 254
[5124] Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[5125] 1 5
[5126] <210> 255
[5127] <211> 12
[5128] <212> PRT
[5129] <213> 人工序列
[5130] <220>
[5131] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5132] <400> 255
[5133] Ala Gly Tyr Lys Asn Arg Gly Thr Asp Gly Leu Ala
[5134] 1 5 10
[5135] <210> 256
[5136] <211> 11
[5137] <212> PRT
[5138] <213> 人工序列
[5139] <220>
[5140] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5141] <400> 256
[5142] Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ser
[5143] 1 5 10
[5144] <210> 257
[5145] <211> 7
[5146] <212> PRT
[5147] <213> 人工序列

[5148] <220>
[5149] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5150] <400> 257
[5151] Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[5152] 1 5
[5153] <210> 258
[5154] <211> 14
[5155] <212> PRT
[5156] <213> 人工序列
[5157] <220>
[5158] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5159] <400> 258
[5160] Gln Ser Tyr Val Phe Gly Ser Ser Arg Ser Tyr Asp Asn Ala
[5161] 1 5 10
[5162] <210> 259
[5163] <211> 11
[5164] <212> PRT
[5165] <213> 人工序列
[5166] <220>
[5167] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5168] <400> 259
[5169] Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr Leu Ser
[5170] 1 5 10
[5171] <210> 260
[5172] <211> 7
[5173] <212> PRT
[5174] <213> 人工序列
[5175] <220>
[5176] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5177] <400> 260
[5178] Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
[5179] 1 5
[5180] <210> 261
[5181] <211> 12
[5182] <212> PRT
[5183] <213> 人工序列
[5184] <220>
[5185] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5186] <400> 261

[5187] Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn Val Asp Asn Val
[5188] 1 5 10
[5189] <210> 262
[5190] <211> 11
[5191] <212> PRT
[5192] <213> 人工序列
[5193] <220>
[5194] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5195] <400> 262
[5196] Gln Ala Ser Gln Asn Ile His Ser Trp Leu Ala
[5197] 1 5 10
[5198] <210> 263
[5199] <211> 7
[5200] <212> PRT
[5201] <213> 人工序列
[5202] <220>
[5203] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5204] <400> 263
[5205] Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[5206] 1 5
[5207] <210> 264
[5208] <211> 12
[5209] <212> PRT
[5210] <213> 人工序列
[5211] <220>
[5212] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5213] <400> 264
[5214] Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp Gly Glu His Val
[5215] 1 5 10
[5216] <210> 265
[5217] <211> 11
[5218] <212> PRT
[5219] <213> 人工序列
[5220] <220>
[5221] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5222] <400> 265
[5223] Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Tyr Leu Leu
[5224] 1 5 10
[5225] <210> 266

[5226] <211> 12
[5227] <212> PRT
[5228] <213> 人工序列
[5229] <220>
[5230] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5231] <400> 266
[5232] Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn Val Asp Asn Ala
[5233] 1 5 10
[5234] <210> 267
[5235] <211> 11
[5236] <212> PRT
[5237] <213> 人工序列
[5238] <220>
[5239] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5240] <400> 267
[5241] Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp Leu Ala
[5242] 1 5 10
[5243] <210> 268
[5244] <211> 11
[5245] <212> PRT
[5246] <213> 人工序列
[5247] <220>
[5248] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5249] <400> 268
[5250] Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp Leu Ser
[5251] 1 5 10
[5252] <210> 269
[5253] <211> 11
[5254] <212> PRT
[5255] <213> 人工序列
[5256] <220>
[5257] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5258] <400> 269
[5259] Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp Leu Val
[5260] 1 5 10
[5261] <210> 270
[5262] <211> 11
[5263] <212> PRT
[5264] <213> 人工序列

[5265] <220>
[5266] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5267] <400> 270
[5268] Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser
[5269] 1 5 10
[5270] <210> 271
[5271] <211> 12
[5272] <212> PRT
[5273] <213> 人工序列
[5274] <220>
[5275] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5276] <400> 271
[5277] Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Gly Ser Ile Asp Asn Ala
[5278] 1 5 10
[5279] <210> 272
[5280] <211> 11
[5281] <212> PRT
[5282] <213> 人工序列
[5283] <220>
[5284] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5285] <400> 272
[5286] Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr Cys Ser
[5287] 1 5 10
[5288] <210> 273
[5289] <211> 7
[5290] <212> PRT
[5291] <213> 人工序列
[5292] <220>
[5293] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5294] <400> 273
[5295] Asp Ala Ser Lys Val Ala Ser
[5296] 1 5
[5297] <210> 274
[5298] <211> 11
[5299] <212> PRT
[5300] <213> 人工序列
[5301] <220>
[5302] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5303] <400> 274

[5304] Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser Tyr Leu Ser
[5305] 1 5 10
[5306] <210> 275
[5307] <211> 7
[5308] <212> PRT
[5309] <213> 人工序列
[5310] <220>
[5311] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5312] <400> 275
[5313] Ala Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[5314] 1 5
[5315] <210> 276
[5316] <211> 13
[5317] <212> PRT
[5318] <213> 人工序列
[5319] <220>
[5320] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5321] <400> 276
[5322] Gln Ser Tyr Ser Gly Thr Ile Thr Thr Ser Gly Gly Ala
[5323] 1 5 10
[5324] <210> 277
[5325] <211> 11
[5326] <212> PRT
[5327] <213> 人工序列
[5328] <220>
[5329] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5330] <400> 277
[5331] Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Ser
[5332] 1 5 10
[5333] <210> 278
[5334] <211> 13
[5335] <212> PRT
[5336] <213> 人工序列
[5337] <220>
[5338] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[5339] <400> 278
[5340] Gln Ser Tyr Ser Gly Thr Ile Ser Thr Ser Gly Gly Ala
[5341] 1 5 10
[5342] <210> 279

[5343] <211> 12
[5344] <212> PRT
[5345] <213> 人工序列
[5346] <220>
[5347] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5348] <400> 279
[5349] Gln Ser Ser Glu Ser Val Asp Val Asn Asn Leu Ala
[5350] 1 5 10
[5351] <210> 280
[5352] <211> 7
[5353] <212> PRT
[5354] <213> 人工序列
[5355] <220>
[5356] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5357] <400> 280
[5358] Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[5359] 1 5
[5360] <210> 281
[5361] <211> 10
[5362] <212> PRT
[5363] <213> 人工序列
[5364] <220>
[5365] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5366] <400> 281
[5367] Ala Gly Gly Tyr Ser Gly Asn Ile Phe Ala
[5368] 1 5 10
[5369] <210> 282
[5370] <211> 13
[5371] <212> PRT
[5372] <213> 人工序列
[5373] <220>
[5374] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5375] <400> 282
[5376] Gln Ser Ser Gln Ser Val Val Ser Asp Lys Leu Leu Ser
[5377] 1 5 10
[5378] <210> 283
[5379] <211> 7
[5380] <212> PRT
[5381] <213> 人工序列

[5382] <220>
[5383] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5384] <400> 283
[5385] Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
[5386] 1 5
[5387] <210> 284
[5388] <211> 12
[5389] <212> PRT
[5390] <213> 人工序列
[5391] <220>
[5392] <223> 人工序列的描述：合成肽
[5393] <400> 284
[5394] Ala Gly Ala Tyr Ser Thr Asp Ser Asp Ile Arg Ala
[5395] 1 5 10
[5396] <210> 285
[5397] <400> 285
[5398] 000
[5399] <210> 286
[5400] <400> 286
[5401] 000
[5402] <210> 287
[5403] <400> 287
[5404] 000
[5405] <210> 288
[5406] <211> 119
[5407] <212> PRT
[5408] <213> 人工序列
[5409] <220>
[5410] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5411] <400> 288
[5412] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5413] 1 5 10 15
[5414] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[5415] 20 25 30
[5416] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5417] 35 40 45
[5418] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[5419] 50 55 60
[5420] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[5421] 65 70 75 80
[5422] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[5423] 85 90 95
[5424] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly
[5425] 100 105 110
[5426] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[5427] 115
[5428] <210> 289
[5429] <211> 118
[5430] <212> PRT
[5431] <213> 人工序列
[5432] <220>
[5433] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5434] <400> 289
[5435] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
[5436] 1 5 10 15
[5437] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly
[5438] 20 25 30
[5439] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[5440] 35 40 45
[5441] Trp Ile Ser Phe Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[5442] 50 55 60
[5443] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[5444] 65 70 75 80
[5445] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
[5446] 85 90 95
[5447] Asp Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr
[5448] 100 105 110
[5449] Leu Val Thr Val Ser Ser
[5450] 115
[5451] <210> 290
[5452] <211> 117
[5453] <212> PRT
[5454] <213> 人工序列
[5455] <220>
[5456] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5457] <400> 290
[5458] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
[5459] 1 5 10 15

[5460] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
[5461] 20 25 30
[5462] Trp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[5463] 35 40 45
[5464] Ala Cys Ile Asp Gly Gly Ser Ala Gly Tyr Asn Tyr Tyr Ala Thr Trp
[5465] 50 55 60
[5466] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
[5467] 65 70 75 80
[5468] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Arg Ala Thr Tyr Phe Cys
[5469] 85 90 95
[5470] Ala Arg Gly Pro Gly Ser Ser Tyr Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[5471] 100 105 110
[5472] Val Thr Val Ser Ser
[5473] 115
[5474] <210> 291
[5475] <211> 117
[5476] <212> PRT
[5477] <213> 人工序列
[5478] <220>
[5479] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5480] <400> 291
[5481] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Thr
[5482] 1 5 10 15
[5483] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
[5484] 20 25 30
[5485] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[5486] 35 40 45
[5487] Ile Ile Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
[5488] 50 55 60
[5489] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[5490] 65 70 75 80
[5491] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro
[5492] 85 90 95
[5493] Tyr Asp Ser Tyr Asp Ala Ala Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[5494] 100 105 110
[5495] Val Thr Val Ser Ser
[5496] 115
[5497] <210> 292
[5498] <211> 122

[5499] <212> PRT
[5500] <213> 人工序列
[5501] <220>
[5502] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5503] <400> 292
[5504] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[5505] 1 5 10 15
[5506] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Tyr Tyr
[5507] 20 25 30
[5508] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[5509] 35 40 45
[5510] Ile Ile Ser Asp Ser Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[5511] 50 55 60
[5512] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[5513] 65 70 75 80
[5514] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Trp
[5515] 85 90 95
[5516] Ser Leu Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu Trp
[5517] 100 105 110
[5518] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[5519] 115 120
[5520] <210> 293
[5521] <211> 117
[5522] <212> PRT
[5523] <213> 人工序列
[5524] <220>
[5525] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5526] <400> 293
[5527] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Thr
[5528] 1 5 10 15
[5529] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
[5530] 20 25 30
[5531] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[5532] 35 40 45
[5533] Ile Ile Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[5534] 50 55 60
[5535] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[5536] 65 70 75 80
[5537] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro

[5538] 85 90 95
[5539] Tyr Asp Ser Phe Gly Asp Gly Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[5540] 100 105 110
[5541] Val Thr Val Ser Ser
[5542] 115
[5543] <210> 294
[5544] <211> 122
[5545] <212> PRT
[5546] <213> 人工序列
[5547] <220>
[5548] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[5549] <400> 294
[5550] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[5551] 1 5 10 15
[5552] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr
[5553] 20 25 30
[5554] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[5555] 35 40 45
[5556] Ile Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[5557] 50 55 60
[5558] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[5559] 65 70 75 80
[5560] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Trp
[5561] 85 90 95
[5562] Ser Tyr Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu Trp
[5563] 100 105 110
[5564] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[5565] 115 120
[5566] <210> 295
[5567] <211> 123
[5568] <212> PRT
[5569] <213> 人工序列
[5570] <220>
[5571] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[5572] <400> 295
[5573] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[5574] 1 5 10 15
[5575] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Tyr
[5576] 20 25 30

[5577] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[5578] 35 40 45
[5579] Ile Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[5580] 50 55 60
[5581] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
[5582] 65 70 75 80
[5583] Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp
[5584] 85 90 95
[5585] Trp Ser Tyr Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu
[5586] 100 105 110
[5587] Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[5588] 115 120
[5589] <210> 296
[5590] <211> 122
[5591] <212> PRT
[5592] <213> 人工序列
[5593] <220>
[5594] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5595] <400> 296
[5596] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[5597] 1 5 10 15
[5598] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr
[5599] 20 25 30
[5600] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[5601] 35 40 45
[5602] Ile Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[5603] 50 55 60
[5604] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Ser Ile Thr
[5605] 65 70 75 80
[5606] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Trp
[5607] 85 90 95
[5608] Ser Tyr Asp Ser Thr Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu Trp
[5609] 100 105 110
[5610] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[5611] 115 120
[5612] <210> 297
[5613] <211> 122
[5614] <212> PRT
[5615] <213> 人工序列

[5616] <220>

[5617] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[5618] <400> 297

[5619] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

[5620] 1 5 10 15

[5621] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr

[5622] 20 25 30

[5623] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[5624] 35 40 45

[5625] Ile Ile Ser Asp Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

[5626] 50 55 60

[5627] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr

[5628] 65 70 75 80

[5629] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Trp

[5630] 85 90 95

[5631] Ser Tyr Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu Trp

[5632] 100 105 110

[5633] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

[5634] 115 120

[5635] <210> 298

[5636] <211> 117

[5637] <212> PRT

[5638] <213> 人工序列

[5639] <220>

[5640] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[5641] <400> 298

[5642] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Thr

[5643] 1 5 10 15

[5644] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser His Ala

[5645] 20 25 30

[5646] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly

[5647] 35 40 45

[5648] Ile Ile Gly Ser Ser Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

[5649] 50 55 60

[5650] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr

[5651] 65 70 75 80

[5652] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro

[5653] 85 90 95

[5654] Tyr Asp Ser Tyr Asp Asp Gly Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu

[5655] 100 105 110
[5656] Val Thr Val Ser Ser
[5657] 115
[5658] <210> 299
[5659] <211> 117
[5660] <212> PRT
[5661] <213> 人工序列
[5662] <220>
[5663] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5664] <400> 299
[5665] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[5666] 1 5 10 15
[5667] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser His Ala
[5668] 20 25 30
[5669] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Tyr Ile Gly
[5670] 35 40 45
[5671] Ile Ile Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[5672] 50 55 60
[5673] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Leu Thr
[5674] 65 70 75 80
[5675] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro
[5676] 85 90 95
[5677] Tyr Asp Ser Phe Gly Asp Ala Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[5678] 100 105 110
[5679] Val Thr Val Ser Ser
[5680] 115
[5681] <210> 300
[5682] <211> 117
[5683] <212> PRT
[5684] <213> 人工序列
[5685] <220>
[5686] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5687] <400> 300
[5688] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Thr
[5689] 1 5 10 15
[5690] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr His Ala
[5691] 20 25 30
[5692] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[5693] 35 40 45

[5694] Ile Ile Gly Ser Ser Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[5695] 50 55 60
[5696] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[5697] 65 70 75 80
[5698] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro
[5699] 85 90 95
[5700] Tyr Asp Ser Phe Asp Asp Gly Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[5701] 100 105 110
[5702] Val Thr Val Ser Ser
[5703] 115
[5704] <210> 301
[5705] <211> 118
[5706] <212> PRT
[5707] <213> 人工序列
[5708] <220>
[5709] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[5710] <400> 301
[5711] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[5712] 1 5 10 15
[5713] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly
[5714] 20 25 30
[5715] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[5716] 35 40 45
[5717] Trp Ile Ser Phe Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
[5718] 50 55 60
[5719] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[5720] 65 70 75 80
[5721] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
[5722] 85 90 95
[5723] Asp Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr
[5724] 100 105 110
[5725] Leu Val Thr Val Ser Ser
[5726] 115
[5727] <210> 302
[5728] <211> 118
[5729] <212> PRT
[5730] <213> 人工序列
[5731] <220>
[5732] <223> 人工序列的描述: 合成多肽

[5733] <400> 302

[5734] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser

[5735] 1 5 10 15

[5736] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly

[5737] 20 25 30

[5738] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly

[5739] 35 40 45

[5740] Trp Ile Ser Phe Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly

[5741] 50 55 60

[5742] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr

[5743] 65 70 75 80

[5744] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly

[5745] 85 90 95

[5746] Asp Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr

[5747] 100 105 110

[5748] Leu Val Thr Val Ser Ser

[5749] 115

[5750] <210> 303

[5751] <211> 124

[5752] <212> PRT

[5753] <213> 人工序列

[5754] <220>

[5755] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[5756] <400> 303

[5757] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser

[5758] 1 5 10 15

[5759] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Ser Ser Ser Gly Tyr

[5760] 20 25 30

[5761] Tyr Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[5762] 35 40 45

[5763] Ala Cys Ile Gly Ala Gly Ser Gly Ala Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala

[5764] 50 55 60

[5765] Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu

[5766] 65 70 75 80

[5767] Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

[5768] 85 90 95

[5769] Arg Gly Gly Phe Val Val Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Cys Phe Asn

[5770] 100 105 110

[5771] Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[5772] 115 120

[5773] <210> 304

[5774] <211> 120

[5775] <212> PRT

[5776] <213> 人工序列

[5777] <220>

[5778] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[5779] <400> 304

[5780] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

[5781] 1 5 10 15

[5782] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala

[5783] 20 25 30

[5784] Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[5785] 35 40 45

[5786] Tyr Ile Ser Thr Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

[5787] 50 55 60

[5788] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr

[5789] 65 70 75 80

[5790] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Asp

[5791] 85 90 95

[5792] Leu Val Gly Gly Gly Tyr Ile Arg Gly Ser Phe Asp Pro Trp Gly Pro

[5793] 100 105 110

[5794] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[5795] 115 120

[5796] <210> 305

[5797] <211> 124

[5798] <212> PRT

[5799] <213> 人工序列

[5800] <220>

[5801] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[5802] <400> 305

[5803] Glu Val Lys Leu Met Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly

[5804] 1 5 10 15

[5805] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

[5806] 20 25 30

[5807] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val

[5808] 35 40 45

[5809] Ala Thr Ile Ser Thr Gly Gly Gly Tyr Thr His Tyr Pro Asp Ser Val

[5810] 50 55 60

[5811] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[5812] 65 70 75 80
[5813] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[5814] 85 90 95
[5815] Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Pro Ala Trp Phe Ala
[5816] 100 105 110
[5817] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[5818] 115 120
[5819] <210> 306
[5820] <211> 124
[5821] <212> PRT
[5822] <213> 人工序列
[5823] <220>
[5824] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5825] <400> 306
[5826] Glu Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
[5827] 1 5 10 15
[5828] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[5829] 20 25 30
[5830] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
[5831] 35 40 45
[5832] Ala Thr Ile Ser Thr Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[5833] 50 55 60
[5834] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[5835] 65 70 75 80
[5836] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[5837] 85 90 95
[5838] Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Pro Ala Trp Leu Ala
[5839] 100 105 110
[5840] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[5841] 115 120
[5842] <210> 307
[5843] <211> 124
[5844] <212> PRT
[5845] <213> 人工序列
[5846] <220>
[5847] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5848] <400> 307
[5849] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly

[5850] 1 5 10 15
[5851] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[5852] 20 25 30
[5853] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Gln Val
[5854] 35 40 45
[5855] Ala Thr Ile Ser Thr Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[5856] 50 55 60
[5857] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[5858] 65 70 75 80
[5859] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[5860] 85 90 95
[5861] Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Pro Ala Trp Leu Ala
[5862] 100 105 110
[5863] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[5864] 115 120
[5865] <210> 308
[5866] <211> 120
[5867] <212> PRT
[5868] <213> 人工序列
[5869] <220>
[5870] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5871] <400> 308
[5872] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[5873] 1 5 10 15
[5874] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[5875] 20 25 30
[5876] Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5877] 35 40 45
[5878] Ser Tyr Ile Ser Ser Gly Arg Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
[5879] 50 55 60
[5880] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
[5881] 65 70 75 80
[5882] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
[5883] 85 90 95
[5884] Cys Ala Arg Val Arg Gly Pro Gly Asp Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln
[5885] 100 105 110
[5886] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[5887] 115 120
[5888] <210> 309

[5889] <211> 119
[5890] <212> PRT
[5891] <213> 人工序列
[5892] <220>
[5893] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5894] <400> 309
[5895] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[5896] 1 5 10 15
[5897] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser His
[5898] 20 25 30
[5899] Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
[5900] 35 40 45
[5901] Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Phe
[5902] 50 55 60
[5903] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[5904] 65 70 75 80
[5905] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[5906] 85 90 95
[5907] Ala Ile Ala Asn Trp Gly Glu Gly Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
[5908] 100 105 110
[5909] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[5910] 115
[5911] <210> 310
[5912] <211> 109
[5913] <212> PRT
[5914] <213> 人工序列
[5915] <220>
[5916] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5917] <400> 310
[5918] Ala Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[5919] 1 5 10 15
[5920] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[5921] 20 25 30
[5922] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[5923] 35 40 45
[5924] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[5925] 50 55 60
[5926] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[5927] 65 70 75 80

[5928] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[5929] 85 90 95
[5930] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[5931] 100 105
[5932] <210> 311
[5933] <211> 112
[5934] <212> PRT
[5935] <213> 人工序列
[5936] <220>
[5937] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5938] <400> 311
[5939] Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
[5940] 1 5 10 15
[5941] Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Val Tyr Asn Asn
[5942] 20 25 30
[5943] Lys Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[5944] 35 40 45
[5945] Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[5946] 50 55 60
[5947] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val
[5948] 65 70 75 80
[5949] Val Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Tyr Lys Asn Arg
[5950] 85 90 95
[5951] Gly Thr Asp Gly Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Glu
[5952] 100 105 110
[5953] <210> 312
[5954] <211> 113
[5955] <212> PRT
[5956] <213> 人工序列
[5957] <220>
[5958] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[5959] <400> 312
[5960] Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
[5961] 1 5 10 15
[5962] Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
[5963] 20 25 30
[5964] Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
[5965] 35 40 45
[5966] Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys

[5967] 50 55 60

[5968] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu

[5969] 65 70 75 80

[5970] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Val Phe Gly Ser

[5971] 85 90 95

[5972] Ser Arg Ser Tyr Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val

[5973] 100 105 110

[5974] Lys

[5975] <210> 313

[5976] <211> 110

[5977] <212> PRT

[5978] <213> 人工序列

[5979] <220>

[5980] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[5981] <400> 313

[5982] Ala Tyr Asp Met Ser Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

[5983] 1 5 10 15

[5984] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr

[5985] 20 25 30

[5986] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile

[5987] 35 40 45

[5988] Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly

[5989] 50 55 60

[5990] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser

[5991] 65 70 75 80

[5992] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn

[5993] 85 90 95

[5994] Val Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

[5995] 100 105 110

[5996] <210> 314

[5997] <211> 110

[5998] <212> PRT

[5999] <213> 人工序列

[6000] <220>

[6001] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[6002] <400> 314

[6003] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Met Glu Val Ala Val Gly

[6004] 1 5 10 15

[6005] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile His Ser Trp

[6006] 20 25 30
[6007] Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
[6008] 35 40 45
[6009] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[6010] 50 55 60
[6011] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser
[6012] 65 70 75 80
[6013] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp
[6014] 85 90 95
[6015] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[6016] 100 105 110
[6017] <210> 315
[6018] <211> 110
[6019] <212> PRT
[6020] <213> 人工序列
[6021] <220>
[6022] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6023] <400> 315
[6024] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[6025] 1 5 10 15
[6026] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Tyr
[6027] 20 25 30
[6028] Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Arg Pro Ser Leu Leu Ile
[6029] 35 40 45
[6030] Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[6031] 50 55 60
[6032] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser
[6033] 65 70 75 80
[6034] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn
[6035] 85 90 95
[6036] Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[6037] 100 105 110
[6038] <210> 316
[6039] <211> 110
[6040] <212> PRT
[6041] <213> 人工序列
[6042] <220>
[6043] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6044] <400> 316

[6045] Gly Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[6046] 1 5 10 15
[6047] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
[6048] 20 25 30
[6049] Leu Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
[6050] 35 40 45
[6051] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[6052] 50 55 60
[6053] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser
[6054] 65 70 75 80
[6055] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp
[6056] 85 90 95
[6057] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[6058] 100 105 110
[6059] <210> 317
[6060] <211> 110
[6061] <212> PRT
[6062] <213> 人工序列
[6063] <220>
[6064] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6065] <400> 317
[6066] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[6067] 1 5 10 15
[6068] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
[6069] 20 25 30
[6070] Leu Ser Trp Phe His Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
[6071] 35 40 45
[6072] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[6073] 50 55 60
[6074] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser
[6075] 65 70 75 80
[6076] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp
[6077] 85 90 95
[6078] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[6079] 100 105 110
[6080] <210> 318
[6081] <211> 110
[6082] <212> PRT
[6083] <213> 人工序列

[6084] <220>

[6085] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[6086] <400> 318

[6087] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

[6088] 1 5 10 15

[6089] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp

[6090] 20 25 30

[6091] Leu Ser Trp Phe His Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile

[6092] 35 40 45

[6093] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly

[6094] 50 55 60

[6095] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser

[6096] 65 70 75 80

[6097] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp

[6098] 85 90 95

[6099] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

[6100] 100 105 110

[6101] <210> 319

[6102] <211> 110

[6103] <212> PRT

[6104] <213> 人工序列

[6105] <220>

[6106] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[6107] <400> 319

[6108] Gly Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

[6109] 1 5 10 15

[6110] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp

[6111] 20 25 30

[6112] Leu Val Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile

[6113] 35 40 45

[6114] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly

[6115] 50 55 60

[6116] Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser

[6117] 65 70 75 80

[6118] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp

[6119] 85 90 95

[6120] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

[6121] 100 105 110

[6122] <210> 320

[6123] <211> 110
[6124] <212> PRT
[6125] <213> 人工序列
[6126] <220>
[6127] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6128] <400> 320
[6129] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[6130] 1 5 10 15
[6131] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Arg Tyr
[6132] 20 25 30
[6133] Leu Ser Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Phe Leu Ile
[6134] 35 40 45
[6135] Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Glu Gly
[6136] 50 55 60
[6137] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ser
[6138] 65 70 75 80
[6139] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Gly Ser
[6140] 85 90 95
[6141] Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[6142] 100 105 110
[6143] <210> 321
[6144] <211> 110
[6145] <212> PRT
[6146] <213> 人工序列
[6147] <220>
[6148] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6149] <400> 321
[6150] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[6151] 1 5 10 15
[6152] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr
[6153] 20 25 30
[6154] Cys Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Phe Leu Ile
[6155] 35 40 45
[6156] Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[6157] 50 55 60
[6158] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Met Gln Ser
[6159] 65 70 75 80
[6160] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn
[6161] 85 90 95

[6162] Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[6163] 100 105 110
[6164] <210> 322
[6165] <211> 110
[6166] <212> PRT
[6167] <213> 人工序列
[6168] <220>
[6169] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[6170] <400> 322
[6171] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[6172] 1 5 10 15
[6173] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr
[6174] 20 25 30
[6175] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Phe Leu Ile
[6176] 35 40 45
[6177] Tyr Asp Ala Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[6178] 50 55 60
[6179] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ala Val Gln Ser
[6180] 65 70 75 80
[6181] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn
[6182] 85 90 95
[6183] Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Met Val Lys
[6184] 100 105 110
[6185] <210> 323
[6186] <211> 111
[6187] <212> PRT
[6188] <213> 人工序列
[6189] <220>
[6190] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[6191] <400> 323
[6192] Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
[6193] 1 5 10 15
[6194] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser Tyr
[6195] 20 25 30
[6196] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[6197] 35 40 45
[6198] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[6199] 50 55 60
[6200] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Ser

[6201] 65 70 75 80
[6202] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Gly Thr Ile Thr
[6203] 85 90 95
[6204] Thr Ser Gly Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[6205] 100 105 110
[6206] <210> 324
[6207] <211> 111
[6208] <212> PRT
[6209] <213> 人工序列
[6210] <220>
[6211] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6212] <400> 324
[6213] Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
[6214] 1 5 10 15
[6215] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asn Ser Tyr
[6216] 20 25 30
[6217] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[6218] 35 40 45
[6219] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[6220] 50 55 60
[6221] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Ser
[6222] 65 70 75 80
[6223] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Gly Thr Ile Ser
[6224] 85 90 95
[6225] Thr Ser Gly Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[6226] 100 105 110
[6227] <210> 325
[6228] <211> 109
[6229] <212> PRT
[6230] <213> 人工序列
[6231] <220>
[6232] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6233] <400> 325
[6234] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Thr Val Gly
[6235] 1 5 10 15
[6236] Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Asp Val Asn
[6237] 20 25 30
[6238] Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
[6239] 35 40 45

[6240] Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
[6241] 50 55 60
[6242] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Val Ser Asp Leu Glu
[6243] 65 70 75 80
[6244] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly Asn
[6245] 85 90 95
[6246] Ile Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Ala Val Val Val Lys
[6247] 100 105
[6248] <210> 326
[6249] <211> 112
[6250] <212> PRT
[6251] <213> 人工序列
[6252] <220>
[6253] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6254] <400> 326
[6255] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
[6256] 1 5 10 15
[6257] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Val Ser Asp
[6258] 20 25 30
[6259] Lys Leu Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[6260] 35 40 45
[6261] Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[6262] 50 55 60
[6263] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val
[6264] 65 70 75 80
[6265] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Ala Tyr Ser Thr
[6266] 85 90 95
[6267] Asp Ser Asp Ile Arg Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[6268] 100 105 110
[6269] <210> 327
[6270] <400> 327
[6271] 000
[6272] <210> 328
[6273] <211> 449
[6274] <212> PRT
[6275] <213> 人工序列
[6276] <220>
[6277] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6278] <400> 328

[6279] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[6280] 1 5 10 15
[6281] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[6282] 20 25 30
[6283] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6284] 35 40 45
[6285] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[6286] 50 55 60
[6287] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[6288] 65 70 75 80
[6289] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[6290] 85 90 95
[6291] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly
[6292] 100 105 110
[6293] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[6294] 115 120 125
[6295] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[6296] 130 135 140
[6297] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[6298] 145 150 155 160
[6299] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[6300] 165 170 175
[6301] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[6302] 180 185 190
[6303] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[6304] 195 200 205
[6305] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[6306] 210 215 220
[6307] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[6308] 225 230 235 240
[6309] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[6310] 245 250 255
[6311] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[6312] 260 265 270
[6313] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[6314] 275 280 285
[6315] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[6316] 290 295 300
[6317] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

[6318] 305 310 315 320
[6319] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[6320] 325 330 335
[6321] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[6322] 340 345 350
[6323] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[6324] 355 360 365
[6325] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[6326] 370 375 380
[6327] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[6328] 385 390 395 400
[6329] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[6330] 405 410 415
[6331] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[6332] 420 425 430
[6333] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[6334] 435 440 445
[6335] Lys
[6336] <210> 329
[6337] <211> 448
[6338] <212> PRT
[6339] <213> 人工序列
[6340] <220>
[6341] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6342] <400> 329
[6343] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
[6344] 1 5 10 15
[6345] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly
[6346] 20 25 30
[6347] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[6348] 35 40 45
[6349] Trp Ile Ser Phe Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[6350] 50 55 60
[6351] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[6352] 65 70 75 80
[6353] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
[6354] 85 90 95
[6355] Asp Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr
[6356] 100 105 110

[6357] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[6358] 115 120 125
[6359] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[6360] 130 135 140
[6361] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[6362] 145 150 155 160
[6363] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[6364] 165 170 175
[6365] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[6366] 180 185 190
[6367] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[6368] 195 200 205
[6369] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[6370] 210 215 220
[6371] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[6372] 225 230 235 240
[6373] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[6374] 245 250 255
[6375] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[6376] 260 265 270
[6377] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[6378] 275 280 285
[6379] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[6380] 290 295 300
[6381] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[6382] 305 310 315 320
[6383] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[6384] 325 330 335
[6385] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[6386] 340 345 350
[6387] Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[6388] 355 360 365
[6389] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[6390] 370 375 380
[6391] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[6392] 385 390 395 400
[6393] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[6394] 405 410 415
[6395] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

[6396] 420 425 430
[6397] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6398] 435 440 445
[6399] <210> 330
[6400] <211> 447
[6401] <212> PRT
[6402] <213> 人工序列
[6403] <220>
[6404] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6405] <400> 330
[6406] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
[6407] 1 5 10 15
[6408] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
[6409] 20 25 30
[6410] Trp Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[6411] 35 40 45
[6412] Ala Cys Ile Asp Gly Gly Ser Ala Gly Tyr Asn Tyr Tyr Ala Thr Trp
[6413] 50 55 60
[6414] Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
[6415] 65 70 75 80
[6416] Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Arg Ala Thr Tyr Phe Cys
[6417] 85 90 95
[6418] Ala Arg Gly Pro Gly Ser Ser Tyr Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[6419] 100 105 110
[6420] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[6421] 115 120 125
[6422] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[6423] 130 135 140
[6424] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[6425] 145 150 155 160
[6426] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[6427] 165 170 175
[6428] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[6429] 180 185 190
[6430] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[6431] 195 200 205
[6432] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[6433] 210 215 220
[6434] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

[6435] 225 230 235 240
[6436] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[6437] 245 250 255
[6438] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[6439] 260 265 270
[6440] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[6441] 275 280 285
[6442] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[6443] 290 295 300
[6444] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[6445] 305 310 315 320
[6446] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[6447] 325 330 335
[6448] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[6449] 340 345 350
[6450] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[6451] 355 360 365
[6452] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[6453] 370 375 380
[6454] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[6455] 385 390 395 400
[6456] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[6457] 405 410 415
[6458] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[6459] 420 425 430
[6460] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6461] 435 440 445
[6462] <210> 331
[6463] <211> 447
[6464] <212> PRT
[6465] <213> 人工序列
[6466] <220>
[6467] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6468] <400> 331
[6469] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Thr
[6470] 1 5 10 15
[6471] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
[6472] 20 25 30
[6473] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly

[6474] 35 40 45

[6475] Ile Ile Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

[6476] 50 55 60

[6477] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr

[6478] 65 70 75 80

[6479] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro

[6480] 85 90 95

[6481] Tyr Asp Ser Tyr Asp Ala Ala Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu

[6482] 100 105 110

[6483] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

[6484] 115 120 125

[6485] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

[6486] 130 135 140

[6487] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

[6488] 145 150 155 160

[6489] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

[6490] 165 170 175

[6491] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

[6492] 180 185 190

[6493] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

[6494] 195 200 205

[6495] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

[6496] 210 215 220

[6497] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

[6498] 225 230 235 240

[6499] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[6500] 245 250 255

[6501] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

[6502] 260 265 270

[6503] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

[6504] 275 280 285

[6505] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

[6506] 290 295 300

[6507] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

[6508] 305 310 315 320

[6509] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

[6510] 325 330 335

[6511] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

[6512] 340 345 350

[6513] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[6514] 355 360 365
[6515] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[6516] 370 375 380
[6517] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[6518] 385 390 395 400
[6519] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[6520] 405 410 415
[6521] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[6522] 420 425 430
[6523] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6524] 435 440 445
[6525] <210> 332
[6526] <211> 452
[6527] <212> PRT
[6528] <213> 人工序列
[6529] <220>
[6530] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[6531] <400> 332
[6532] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[6533] 1 5 10 15
[6534] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Tyr Tyr
[6535] 20 25 30
[6536] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[6537] 35 40 45
[6538] Ile Ile Ser Asp Ser Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[6539] 50 55 60
[6540] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[6541] 65 70 75 80
[6542] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Trp
[6543] 85 90 95
[6544] Ser Leu Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu Trp
[6545] 100 105 110
[6546] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[6547] 115 120 125
[6548] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[6549] 130 135 140
[6550] Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[6551] 145 150 155 160

[6552] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[6553] 165 170 175
[6554] Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[6555] 180 185 190
[6556] Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[6557] 195 200 205
[6558] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[6559] 210 215 220
[6560] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[6561] 225 230 235 240
[6562] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[6563] 245 250 255
[6564] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[6565] 260 265 270
[6566] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[6567] 275 280 285
[6568] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[6569] 290 295 300
[6570] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[6571] 305 310 315 320
[6572] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[6573] 325 330 335
[6574] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[6575] 340 345 350
[6576] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[6577] 355 360 365
[6578] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[6579] 370 375 380
[6580] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[6581] 385 390 395 400
[6582] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[6583] 405 410 415
[6584] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[6585] 420 425 430
[6586] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[6587] 435 440 445
[6588] Ser Pro Gly Lys
[6589] 450
[6590] <210> 333

[6591] <211> 447

[6592] <212> PRT

[6593] <213> 人工序列

[6594] <220>

[6595] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[6596] <400> 333

[6597] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Thr

[6598] 1 5 10 15

[6599] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala

[6600] 20 25 30

[6601] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly

[6602] 35 40 45

[6603] Ile Ile Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

[6604] 50 55 60

[6605] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr

[6606] 65 70 75 80

[6607] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro

[6608] 85 90 95

[6609] Tyr Asp Ser Phe Gly Asp Gly Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu

[6610] 100 105 110

[6611] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

[6612] 115 120 125

[6613] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

[6614] 130 135 140

[6615] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

[6616] 145 150 155 160

[6617] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

[6618] 165 170 175

[6619] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

[6620] 180 185 190

[6621] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

[6622] 195 200 205

[6623] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

[6624] 210 215 220

[6625] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

[6626] 225 230 235 240

[6627] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[6628] 245 250 255

[6629] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

[6630] 260 265 270
[6631] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[6632] 275 280 285
[6633] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[6634] 290 295 300
[6635] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[6636] 305 310 315 320
[6637] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[6638] 325 330 335
[6639] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[6640] 340 345 350
[6641] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[6642] 355 360 365
[6643] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[6644] 370 375 380
[6645] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[6646] 385 390 395 400
[6647] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[6648] 405 410 415
[6649] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[6650] 420 425 430
[6651] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6652] 435 440 445
[6653] <210> 334
[6654] <211> 452
[6655] <212> PRT
[6656] <213> 人工序列
[6657] <220>
[6658] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[6659] <400> 334
[6660] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[6661] 1 5 10 15
[6662] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr
[6663] 20 25 30
[6664] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[6665] 35 40 45
[6666] Ile Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[6667] 50 55 60
[6668] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr

[6669] 65 70 75 80
[6670] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Trp
[6671] 85 90 95
[6672] Ser Tyr Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu Trp
[6673] 100 105 110
[6674] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[6675] 115 120 125
[6676] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[6677] 130 135 140
[6678] Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[6679] 145 150 155 160
[6680] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[6681] 165 170 175
[6682] Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[6683] 180 185 190
[6684] Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[6685] 195 200 205
[6686] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[6687] 210 215 220
[6688] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[6689] 225 230 235 240
[6690] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[6691] 245 250 255
[6692] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[6693] 260 265 270
[6694] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[6695] 275 280 285
[6696] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[6697] 290 295 300
[6698] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[6699] 305 310 315 320
[6700] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[6701] 325 330 335
[6702] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[6703] 340 345 350
[6704] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[6705] 355 360 365
[6706] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[6707] 370 375 380

[6708] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[6709] 385 390 395 400
[6710] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[6711] 405 410 415
[6712] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[6713] 420 425 430
[6714] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[6715] 435 440 445
[6716] Ser Pro Gly Lys
[6717] 450
[6718] <210> 335
[6719] <211> 453
[6720] <212> PRT
[6721] <213> 人工序列
[6722] <220>
[6723] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[6724] <400> 335
[6725] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[6726] 1 5 10 15
[6727] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Tyr
[6728] 20 25 30
[6729] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[6730] 35 40 45
[6731] Ile Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[6732] 50 55 60
[6733] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
[6734] 65 70 75 80
[6735] Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp
[6736] 85 90 95
[6737] Trp Ser Tyr Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu
[6738] 100 105 110
[6739] Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly
[6740] 115 120 125
[6741] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[6742] 130 135 140
[6743] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[6744] 145 150 155 160
[6745] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[6746] 165 170 175

[6747] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[6748] 180 185 190
[6749] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[6750] 195 200 205
[6751] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[6752] 210 215 220
[6753] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[6754] 225 230 235 240
[6755] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[6756] 245 250 255
[6757] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[6758] 260 265 270
[6759] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[6760] 275 280 285
[6761] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[6762] 290 295 300
[6763] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[6764] 305 310 315 320
[6765] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[6766] 325 330 335
[6767] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[6768] 340 345 350
[6769] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[6770] 355 360 365
[6771] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[6772] 370 375 380
[6773] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[6774] 385 390 395 400
[6775] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[6776] 405 410 415
[6777] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[6778] 420 425 430
[6779] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[6780] 435 440 445
[6781] Leu Ser Pro Gly Lys
[6782] 450
[6783] <210> 336
[6784] <211> 452
[6785] <212> PRT

[6786] <213> 人工序列

[6787] <220>

[6788] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[6789] <400> 336

[6790] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

[6791] 1 5 10 15

[6792] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr

[6793] 20 25 30

[6794] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[6795] 35 40 45

[6796] Ile Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

[6797] 50 55 60

[6798] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Ser Ile Thr

[6799] 65 70 75 80

[6800] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Trp

[6801] 85 90 95

[6802] Ser Tyr Asp Ser Thr Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu Trp

[6803] 100 105 110

[6804] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro

[6805] 115 120 125

[6806] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

[6807] 130 135 140

[6808] Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

[6809] 145 150 155 160

[6810] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

[6811] 165 170 175

[6812] Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

[6813] 180 185 190

[6814] Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

[6815] 195 200 205

[6816] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

[6817] 210 215 220

[6818] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

[6819] 225 230 235 240

[6820] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

[6821] 245 250 255

[6822] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[6823] 260 265 270

[6824] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

[6825] 275 280 285
[6826] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[6827] 290 295 300
[6828] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[6829] 305 310 315 320
[6830] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[6831] 325 330 335
[6832] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[6833] 340 345 350
[6834] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[6835] 355 360 365
[6836] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[6837] 370 375 380
[6838] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[6839] 385 390 395 400
[6840] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[6841] 405 410 415
[6842] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[6843] 420 425 430
[6844] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[6845] 435 440 445
[6846] Ser Pro Gly Lys
[6847] 450
[6848] <210> 337
[6849] <211> 452
[6850] <212> PRT
[6851] <213> 人工序列
[6852] <220>
[6853] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[6854] <400> 337
[6855] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[6856] 1 5 10 15
[6857] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Tyr
[6858] 20 25 30
[6859] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[6860] 35 40 45
[6861] Ile Ile Ser Asp Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[6862] 50 55 60
[6863] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr

[6864] 65 70 75 80
[6865] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Trp
[6866] 85 90 95
[6867] Ser Tyr Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Leu Trp
[6868] 100 105 110
[6869] Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[6870] 115 120 125
[6871] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[6872] 130 135 140
[6873] Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[6874] 145 150 155 160
[6875] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[6876] 165 170 175
[6877] Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[6878] 180 185 190
[6879] Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[6880] 195 200 205
[6881] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[6882] 210 215 220
[6883] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[6884] 225 230 235 240
[6885] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[6886] 245 250 255
[6887] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[6888] 260 265 270
[6889] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[6890] 275 280 285
[6891] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[6892] 290 295 300
[6893] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[6894] 305 310 315 320
[6895] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[6896] 325 330 335
[6897] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[6898] 340 345 350
[6899] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[6900] 355 360 365
[6901] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[6902] 370 375 380

[6903] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[6904] 385 390 395 400
[6905] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[6906] 405 410 415
[6907] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[6908] 420 425 430
[6909] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[6910] 435 440 445
[6911] Ser Pro Gly Lys
[6912] 450
[6913] <210> 338
[6914] <211> 447
[6915] <212> PRT
[6916] <213> 人工序列
[6917] <220>
[6918] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[6919] <400> 338
[6920] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Thr
[6921] 1 5 10 15
[6922] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser His Ala
[6923] 20 25 30
[6924] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[6925] 35 40 45
[6926] Ile Ile Gly Ser Ser Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[6927] 50 55 60
[6928] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[6929] 65 70 75 80
[6930] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro
[6931] 85 90 95
[6932] Tyr Asp Ser Tyr Asp Asp Gly Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[6933] 100 105 110
[6934] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[6935] 115 120 125
[6936] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[6937] 130 135 140
[6938] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[6939] 145 150 155 160
[6940] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[6941] 165 170 175

[6942] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[6943] 180 185 190
[6944] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[6945] 195 200 205
[6946] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[6947] 210 215 220
[6948] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[6949] 225 230 235 240
[6950] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[6951] 245 250 255
[6952] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[6953] 260 265 270
[6954] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[6955] 275 280 285
[6956] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[6957] 290 295 300
[6958] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[6959] 305 310 315 320
[6960] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[6961] 325 330 335
[6962] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[6963] 340 345 350
[6964] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[6965] 355 360 365
[6966] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[6967] 370 375 380
[6968] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[6969] 385 390 395 400
[6970] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[6971] 405 410 415
[6972] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[6973] 420 425 430
[6974] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6975] 435 440 445
[6976] <210> 339
[6977] <211> 447
[6978] <212> PRT
[6979] <213> 人工序列
[6980] <220>

[6981] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[6982] <400> 339

[6983] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[6984] 1 5 10 15
[6985] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser His Ala
[6986] 20 25 30
[6987] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Tyr Ile Gly
[6988] 35 40 45
[6989] Ile Ile Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[6990] 50 55 60
[6991] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Leu Thr
[6992] 65 70 75 80
[6993] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro
[6994] 85 90 95
[6995] Tyr Asp Ser Phe Gly Asp Ala Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[6996] 100 105 110
[6997] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[6998] 115 120 125
[6999] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[7000] 130 135 140
[7001] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[7002] 145 150 155 160
[7003] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[7004] 165 170 175
[7005] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[7006] 180 185 190
[7007] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[7008] 195 200 205
[7009] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[7010] 210 215 220
[7011] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[7012] 225 230 235 240
[7013] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[7014] 245 250 255
[7015] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[7016] 260 265 270
[7017] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[7018] 275 280 285
[7019] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

[7020] 290 295 300
[7021] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[7022] 305 310 315 320
[7023] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[7024] 325 330 335
[7025] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[7026] 340 345 350
[7027] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[7028] 355 360 365
[7029] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[7030] 370 375 380
[7031] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[7032] 385 390 395 400
[7033] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[7034] 405 410 415
[7035] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[7036] 420 425 430
[7037] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7038] 435 440 445
[7039] <210> 340
[7040] <211> 447
[7041] <212> PRT
[7042] <213> 人工序列
[7043] <220>
[7044] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7045] <400> 340
[7046] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Thr
[7047] 1 5 10 15
[7048] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr His Ala
[7049] 20 25 30
[7050] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[7051] 35 40 45
[7052] Ile Ile Gly Ser Ser Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[7053] 50 55 60
[7054] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[7055] 65 70 75 80
[7056] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro
[7057] 85 90 95
[7058] Tyr Asp Ser Phe Asp Asp Gly Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu

[7059] 100 105 110
[7060] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[7061] 115 120 125
[7062] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[7063] 130 135 140
[7064] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[7065] 145 150 155 160
[7066] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[7067] 165 170 175
[7068] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[7069] 180 185 190
[7070] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[7071] 195 200 205
[7072] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[7073] 210 215 220
[7074] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[7075] 225 230 235 240
[7076] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[7077] 245 250 255
[7078] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[7079] 260 265 270
[7080] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[7081] 275 280 285
[7082] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[7083] 290 295 300
[7084] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[7085] 305 310 315 320
[7086] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[7087] 325 330 335
[7088] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[7089] 340 345 350
[7090] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[7091] 355 360 365
[7092] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[7093] 370 375 380
[7094] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[7095] 385 390 395 400
[7096] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[7097] 405 410 415

[7098] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[7099] 420 425 430
[7100] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7101] 435 440 445
[7102] <210> 341
[7103] <211> 448
[7104] <212> PRT
[7105] <213> 人工序列
[7106] <220>
[7107] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7108] <400> 341
[7109] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[7110] 1 5 10 15
[7111] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly
[7112] 20 25 30
[7113] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[7114] 35 40 45
[7115] Trp Ile Ser Phe Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
[7116] 50 55 60
[7117] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[7118] 65 70 75 80
[7119] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
[7120] 85 90 95
[7121] Asp Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr
[7122] 100 105 110
[7123] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[7124] 115 120 125
[7125] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[7126] 130 135 140
[7127] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[7128] 145 150 155 160
[7129] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[7130] 165 170 175
[7131] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[7132] 180 185 190
[7133] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[7134] 195 200 205
[7135] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[7136] 210 215 220

[7137] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[7138] 225 230 235 240
[7139] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[7140] 245 250 255
[7141] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[7142] 260 265 270
[7143] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[7144] 275 280 285
[7145] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[7146] 290 295 300
[7147] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[7148] 305 310 315 320
[7149] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[7150] 325 330 335
[7151] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[7152] 340 345 350
[7153] Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[7154] 355 360 365
[7155] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[7156] 370 375 380
[7157] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[7158] 385 390 395 400
[7159] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[7160] 405 410 415
[7161] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[7162] 420 425 430
[7163] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7164] 435 440 445
[7165] <210> 342
[7166] <211> 448
[7167] <212> PRT
[7168] <213> 人工序列
[7169] <220>
[7170] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7171] <400> 342
[7172] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
[7173] 1 5 10 15
[7174] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly
[7175] 20 25 30

[7176] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[7177] 35 40 45
[7178] Trp Ile Ser Phe Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
[7179] 50 55 60
[7180] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
[7181] 65 70 75 80
[7182] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
[7183] 85 90 95
[7184] Asp Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr
[7185] 100 105 110
[7186] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[7187] 115 120 125
[7188] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[7189] 130 135 140
[7190] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[7191] 145 150 155 160
[7192] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[7193] 165 170 175
[7194] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[7195] 180 185 190
[7196] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[7197] 195 200 205
[7198] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[7199] 210 215 220
[7200] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[7201] 225 230 235 240
[7202] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[7203] 245 250 255
[7204] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[7205] 260 265 270
[7206] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[7207] 275 280 285
[7208] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[7209] 290 295 300
[7210] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[7211] 305 310 315 320
[7212] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[7213] 325 330 335
[7214] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

[7215] 340 345 350
[7216] Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[7217] 355 360 365
[7218] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[7219] 370 375 380
[7220] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[7221] 385 390 395 400
[7222] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[7223] 405 410 415
[7224] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[7225] 420 425 430
[7226] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7227] 435 440 445
[7228] <210> 343
[7229] <211> 454
[7230] <212> PRT
[7231] <213> 人工序列
[7232] <220>
[7233] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7234] <400> 343
[7235] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
[7236] 1 5 10 15
[7237] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Ser Ser Ser Gly Tyr
[7238] 20 25 30
[7239] Tyr Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[7240] 35 40 45
[7241] Ala Cys Ile Gly Ala Gly Ser Gly Ala Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
[7242] 50 55 60
[7243] Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
[7244] 65 70 75 80
[7245] Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
[7246] 85 90 95
[7247] Arg Gly Gly Phe Val Val Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Cys Phe Asn
[7248] 100 105 110
[7249] Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
[7250] 115 120 125
[7251] Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
[7252] 130 135 140
[7253] Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

[7254] 145 150 155 160
[7255] Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
[7256] 165 170 175
[7257] Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
[7258] 180 185 190
[7259] Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
[7260] 195 200 205
[7261] Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
[7262] 210 215 220
[7263] Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[7264] 225 230 235 240
[7265] Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[7266] 245 250 255
[7267] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[7268] 260 265 270
[7269] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[7270] 275 280 285
[7271] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[7272] 290 295 300
[7273] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[7274] 305 310 315 320
[7275] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[7276] 325 330 335
[7277] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[7278] 340 345 350
[7279] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
[7280] 355 360 365
[7281] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[7282] 370 375 380
[7283] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[7284] 385 390 395 400
[7285] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[7286] 405 410 415
[7287] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[7288] 420 425 430
[7289] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[7290] 435 440 445
[7291] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7292] 450

[7293] <210> 344

[7294] <211> 450

[7295] <212> PRT

[7296] <213> 人工序列

[7297] <220>

[7298] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[7299] <400> 344

[7300] Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

[7301] 1 5 10 15

[7302] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala

[7303] 20 25 30

[7304] Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[7305] 35 40 45

[7306] Tyr Ile Ser Thr Arg Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

[7307] 50 55 60

[7308] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr

[7309] 65 70 75 80

[7310] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Asp

[7311] 85 90 95

[7312] Leu Val Gly Gly Gly Tyr Ile Arg Gly Ser Phe Asp Pro Trp Gly Pro

[7313] 100 105 110

[7314] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[7315] 115 120 125

[7316] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[7317] 130 135 140

[7318] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[7319] 145 150 155 160

[7320] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[7321] 165 170 175

[7322] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[7323] 180 185 190

[7324] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[7325] 195 200 205

[7326] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[7327] 210 215 220

[7328] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

[7329] 225 230 235 240

[7330] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[7331] 245 250 255

[7332] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[7333] 260 265 270
[7334] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[7335] 275 280 285
[7336] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[7337] 290 295 300
[7338] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[7339] 305 310 315 320
[7340] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[7341] 325 330 335
[7342] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[7343] 340 345 350
[7344] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[7345] 355 360 365
[7346] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[7347] 370 375 380
[7348] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[7349] 385 390 395 400
[7350] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[7351] 405 410 415
[7352] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[7353] 420 425 430
[7354] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7355] 435 440 445
[7356] Gly Lys
[7357] 450
[7358] <210> 345
[7359] <211> 454
[7360] <212> PRT
[7361] <213> 人工序列
[7362] <220>
[7363] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7364] <400> 345
[7365] Glu Val Lys Leu Met Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
[7366] 1 5 10 15
[7367] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[7368] 20 25 30
[7369] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
[7370] 35 40 45

[7371] Ala Thr Ile Ser Thr Gly Gly Gly Tyr Thr His Tyr Pro Asp Ser Val
[7372] 50 55 60
[7373] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[7374] 65 70 75 80
[7375] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[7376] 85 90 95
[7377] Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Pro Ala Trp Phe Ala
[7378] 100 105 110
[7379] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys
[7380] 115 120 125
[7381] Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
[7382] 130 135 140
[7383] Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
[7384] 145 150 155 160
[7385] Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
[7386] 165 170 175
[7387] Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
[7388] 180 185 190
[7389] Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
[7390] 195 200 205
[7391] Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
[7392] 210 215 220
[7393] Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[7394] 225 230 235 240
[7395] Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[7396] 245 250 255
[7397] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[7398] 260 265 270
[7399] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[7400] 275 280 285
[7401] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[7402] 290 295 300
[7403] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[7404] 305 310 315 320
[7405] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[7406] 325 330 335
[7407] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[7408] 340 345 350
[7409] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

[7410] 355 360 365
[7411] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[7412] 370 375 380
[7413] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[7414] 385 390 395 400
[7415] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[7416] 405 410 415
[7417] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[7418] 420 425 430
[7419] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[7420] 435 440 445
[7421] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7422] 450
[7423] <210> 346
[7424] <211> 454
[7425] <212> PRT
[7426] <213> 人工序列
[7427] <220>
[7428] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[7429] <400> 346
[7430] Glu Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
[7431] 1 5 10 15
[7432] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[7433] 20 25 30
[7434] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
[7435] 35 40 45
[7436] Ala Thr Ile Ser Thr Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[7437] 50 55 60
[7438] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[7439] 65 70 75 80
[7440] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[7441] 85 90 95
[7442] Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Pro Ala Trp Leu Ala
[7443] 100 105 110
[7444] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys
[7445] 115 120 125
[7446] Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
[7447] 130 135 140
[7448] Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

[7449] 145 150 155 160
[7450] Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
[7451] 165 170 175
[7452] Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
[7453] 180 185 190
[7454] Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
[7455] 195 200 205
[7456] Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
[7457] 210 215 220
[7458] Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[7459] 225 230 235 240
[7460] Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[7461] 245 250 255
[7462] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[7463] 260 265 270
[7464] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[7465] 275 280 285
[7466] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[7467] 290 295 300
[7468] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[7469] 305 310 315 320
[7470] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[7471] 325 330 335
[7472] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[7473] 340 345 350
[7474] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
[7475] 355 360 365
[7476] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[7477] 370 375 380
[7478] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[7479] 385 390 395 400
[7480] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[7481] 405 410 415
[7482] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[7483] 420 425 430
[7484] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[7485] 435 440 445
[7486] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7487] 450

[7488] <210> 347

[7489] <211> 454

[7490] <212> PRT

[7491] <213> 人工序列

[7492] <220>

[7493] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[7494] <400> 347

[7495] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly

[7496] 1 5 10 15

[7497] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

[7498] 20 25 30

[7499] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Gln Val

[7500] 35 40 45

[7501] Ala Thr Ile Ser Thr Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

[7502] 50 55 60

[7503] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

[7504] 65 70 75 80

[7505] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[7506] 85 90 95

[7507] Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Pro Ala Trp Leu Ala

[7508] 100 105 110

[7509] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys

[7510] 115 120 125

[7511] Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

[7512] 130 135 140

[7513] Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

[7514] 145 150 155 160

[7515] Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

[7516] 165 170 175

[7517] Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

[7518] 180 185 190

[7519] Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

[7520] 195 200 205

[7521] Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

[7522] 210 215 220

[7523] Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

[7524] 225 230 235 240

[7525] Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

[7526] 245 250 255

[7527] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[7528] 260 265 270
[7529] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[7530] 275 280 285
[7531] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[7532] 290 295 300
[7533] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[7534] 305 310 315 320
[7535] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[7536] 325 330 335
[7537] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[7538] 340 345 350
[7539] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
[7540] 355 360 365
[7541] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[7542] 370 375 380
[7543] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[7544] 385 390 395 400
[7545] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[7546] 405 410 415
[7547] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[7548] 420 425 430
[7549] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[7550] 435 440 445
[7551] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7552] 450
[7553] <210> 348
[7554] <211> 450
[7555] <212> PRT
[7556] <213> 人工序列
[7557] <220>
[7558] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7559] <400> 348
[7560] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[7561] 1 5 10 15
[7562] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[7563] 20 25 30
[7564] Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[7565] 35 40 45

[7566] Ser Tyr Ile Ser Ser Gly Arg Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
[7567] 50 55 60
[7568] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
[7569] 65 70 75 80
[7570] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
[7571] 85 90 95
[7572] Cys Ala Arg Val Arg Gly Pro Gly Asp Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln
[7573] 100 105 110
[7574] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[7575] 115 120 125
[7576] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[7577] 130 135 140
[7578] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[7579] 145 150 155 160
[7580] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[7581] 165 170 175
[7582] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[7583] 180 185 190
[7584] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[7585] 195 200 205
[7586] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[7587] 210 215 220
[7588] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[7589] 225 230 235 240
[7590] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[7591] 245 250 255
[7592] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[7593] 260 265 270
[7594] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[7595] 275 280 285
[7596] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[7597] 290 295 300
[7598] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[7599] 305 310 315 320
[7600] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[7601] 325 330 335
[7602] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[7603] 340 345 350
[7604] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[7605] 355 360 365
[7606] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[7607] 370 375 380
[7608] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[7609] 385 390 395 400
[7610] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[7611] 405 410 415
[7612] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[7613] 420 425 430
[7614] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7615] 435 440 445
[7616] Gly Lys
[7617] 450
[7618] <210> 349
[7619] <211> 449
[7620] <212> PRT
[7621] <213> 人工序列
[7622] <220>
[7623] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7624] <400> 349
[7625] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[7626] 1 5 10 15
[7627] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser His
[7628] 20 25 30
[7629] Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
[7630] 35 40 45
[7631] Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Phe
[7632] 50 55 60
[7633] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[7634] 65 70 75 80
[7635] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[7636] 85 90 95
[7637] Ala Ile Ala Asn Trp Gly Glu Gly Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
[7638] 100 105 110
[7639] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[7640] 115 120 125
[7641] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[7642] 130 135 140
[7643] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

[7644] 145 150 155 160
[7645] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[7646] 165 170 175
[7647] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[7648] 180 185 190
[7649] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[7650] 195 200 205
[7651] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[7652] 210 215 220
[7653] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[7654] 225 230 235 240
[7655] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[7656] 245 250 255
[7657] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[7658] 260 265 270
[7659] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[7660] 275 280 285
[7661] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[7662] 290 295 300
[7663] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[7664] 305 310 315 320
[7665] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[7666] 325 330 335
[7667] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[7668] 340 345 350
[7669] Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[7670] 355 360 365
[7671] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[7672] 370 375 380
[7673] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[7674] 385 390 395 400
[7675] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[7676] 405 410 415
[7677] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[7678] 420 425 430
[7679] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[7680] 435 440 445
[7681] Lys
[7682] <210> 350

[7683] <211> 215
[7684] <212> PRT
[7685] <213> 人工序列
[7686] <220>
[7687] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7688] <400> 350
[7689] Ala Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[7690] 1 5 10 15
[7691] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[7692] 20 25 30
[7693] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[7694] 35 40 45
[7695] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[7696] 50 55 60
[7697] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[7698] 65 70 75 80
[7699] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[7700] 85 90 95
[7701] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
[7702] 100 105 110
[7703] Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
[7704] 115 120 125
[7705] Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
[7706] 130 135 140
[7707] Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
[7708] 145 150 155 160
[7709] Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
[7710] 165 170 175
[7711] Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
[7712] 180 185 190
[7713] Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
[7714] 195 200 205
[7715] Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[7716] 210 215
[7717] <210> 351
[7718] <211> 219
[7719] <212> PRT
[7720] <213> 人工序列
[7721] <220>

[7722] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[7723] <400> 351

[7724] Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly

[7725] 1 5 10 15

[7726] Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Val Tyr Asn Asn

[7727] 20 25 30

[7728] Lys Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

[7729] 35 40 45

[7730] Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

[7731] 50 55 60

[7732] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val

[7733] 65 70 75 80

[7734] Val Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Tyr Lys Asn Arg

[7735] 85 90 95

[7736] Gly Thr Asp Gly Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Glu

[7737] 100 105 110

[7738] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

[7739] 115 120 125

[7740] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

[7741] 130 135 140

[7742] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

[7743] 145 150 155 160

[7744] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

[7745] 165 170 175

[7746] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

[7747] 180 185 190

[7748] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

[7749] 195 200 205

[7750] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[7751] 210 215

[7752] <210> 352

[7753] <211> 220

[7754] <212> PRT

[7755] <213> 人工序列

[7756] <220>

[7757] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[7758] <400> 352

[7759] Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val

[7760] 1 5 10 15

[7761] Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
[7762] 20 25 30
[7763] Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
[7764] 35 40 45
[7765] Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
[7766] 50 55 60
[7767] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
[7768] 65 70 75 80
[7769] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Val Phe Gly Ser
[7770] 85 90 95
[7771] Ser Arg Ser Tyr Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
[7772] 100 105 110
[7773] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[7774] 115 120 125
[7775] Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[7776] 130 135 140
[7777] Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[7778] 145 150 155 160
[7779] Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[7780] 165 170 175
[7781] Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[7782] 180 185 190
[7783] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[7784] 195 200 205
[7785] Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[7786] 210 215 220
[7787] <210> 353
[7788] <211> 217
[7789] <212> PRT
[7790] <213> 人工序列
[7791] <220>
[7792] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7793] <400> 353
[7794] Ala Tyr Asp Met Ser Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[7795] 1 5 10 15
[7796] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr
[7797] 20 25 30
[7798] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile
[7799] 35 40 45

[7800] Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
[7801] 50 55 60
[7802] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser
[7803] 65 70 75 80
[7804] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn
[7805] 85 90 95
[7806] Val Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[7807] 100 105 110
[7808] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[7809] 115 120 125
[7810] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[7811] 130 135 140
[7812] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[7813] 145 150 155 160
[7814] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[7815] 165 170 175
[7816] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[7817] 180 185 190
[7818] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[7819] 195 200 205
[7820] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[7821] 210 215
[7822] <210> 354
[7823] <211> 217
[7824] <212> PRT
[7825] <213> 人工序列
[7826] <220>
[7827] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7828] <400> 354
[7829] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Met Glu Val Ala Val Gly
[7830] 1 5 10 15
[7831] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile His Ser Trp
[7832] 20 25 30
[7833] Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
[7834] 35 40 45
[7835] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[7836] 50 55 60
[7837] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser
[7838] 65 70 75 80

[7839] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp
[7840] 85 90 95
[7841] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[7842] 100 105 110
[7843] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[7844] 115 120 125
[7845] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[7846] 130 135 140
[7847] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[7848] 145 150 155 160
[7849] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[7850] 165 170 175
[7851] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[7852] 180 185 190
[7853] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[7854] 195 200 205
[7855] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[7856] 210 215
[7857] <210> 355
[7858] <211> 217
[7859] <212> PRT
[7860] <213> 人工序列
[7861] <220>
[7862] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7863] <400> 355
[7864] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[7865] 1 5 10 15
[7866] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Tyr
[7867] 20 25 30
[7868] Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Arg Pro Ser Leu Leu Ile
[7869] 35 40 45
[7870] Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[7871] 50 55 60
[7872] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser
[7873] 65 70 75 80
[7874] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn
[7875] 85 90 95
[7876] Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[7877] 100 105 110

[7878] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[7879] 115 120 125
[7880] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[7881] 130 135 140
[7882] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[7883] 145 150 155 160
[7884] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[7885] 165 170 175
[7886] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[7887] 180 185 190
[7888] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[7889] 195 200 205
[7890] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[7891] 210 215
[7892] <210> 356
[7893] <211> 217
[7894] <212> PRT
[7895] <213> 人工序列
[7896] <220>
[7897] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[7898] <400> 356
[7899] Gly Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[7900] 1 5 10 15
[7901] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
[7902] 20 25 30
[7903] Leu Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
[7904] 35 40 45
[7905] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[7906] 50 55 60
[7907] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser
[7908] 65 70 75 80
[7909] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp
[7910] 85 90 95
[7911] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[7912] 100 105 110
[7913] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[7914] 115 120 125
[7915] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[7916] 130 135 140

[7917] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[7918] 145 150 155 160
[7919] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[7920] 165 170 175
[7921] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[7922] 180 185 190
[7923] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[7924] 195 200 205
[7925] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[7926] 210 215
[7927] <210> 357
[7928] <211> 217
[7929] <212> PRT
[7930] <213> 人工序列
[7931] <220>
[7932] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[7933] <400> 357
[7934] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[7935] 1 5 10 15
[7936] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
[7937] 20 25 30
[7938] Leu Ser Trp Phe His Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
[7939] 35 40 45
[7940] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[7941] 50 55 60
[7942] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser
[7943] 65 70 75 80
[7944] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp
[7945] 85 90 95
[7946] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[7947] 100 105 110
[7948] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[7949] 115 120 125
[7950] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[7951] 130 135 140
[7952] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[7953] 145 150 155 160
[7954] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[7955] 165 170 175

[7956] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[7957] 180 185 190
[7958] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[7959] 195 200 205
[7960] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[7961] 210 215
[7962] <210> 358
[7963] <211> 217
[7964] <212> PRT
[7965] <213> 人工序列
[7966] <220>
[7967] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[7968] <400> 358
[7969] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[7970] 1 5 10 15
[7971] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
[7972] 20 25 30
[7973] Leu Ser Trp Phe His Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
[7974] 35 40 45
[7975] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[7976] 50 55 60
[7977] Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser
[7978] 65 70 75 80
[7979] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp
[7980] 85 90 95
[7981] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[7982] 100 105 110
[7983] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[7984] 115 120 125
[7985] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[7986] 130 135 140
[7987] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[7988] 145 150 155 160
[7989] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[7990] 165 170 175
[7991] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[7992] 180 185 190
[7993] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[7994] 195 200 205

[7995] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[7996] 210 215
[7997] <210> 359
[7998] <211> 217
[7999] <212> PRT
[8000] <213> 人工序列
[8001] <220>
[8002] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8003] <400> 359
[8004] Gly Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[8005] 1 5 10 15
[8006] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
[8007] 20 25 30
[8008] Leu Val Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
[8009] 35 40 45
[8010] Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[8011] 50 55 60
[8012] Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ser
[8013] 65 70 75 80
[8014] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Asp
[8015] 85 90 95
[8016] Gly Glu His Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[8017] 100 105 110
[8018] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[8019] 115 120 125
[8020] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[8021] 130 135 140
[8022] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[8023] 145 150 155 160
[8024] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[8025] 165 170 175
[8026] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[8027] 180 185 190
[8028] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[8029] 195 200 205
[8030] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[8031] 210 215
[8032] <210> 360
[8033] <211> 217

[8034] <212> PRT
[8035] <213> 人工序列
[8036] <220>
[8037] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8038] <400> 360
[8039] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[8040] 1 5 10 15
[8041] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Arg Tyr
[8042] 20 25 30
[8043] Leu Ser Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Phe Leu Ile
[8044] 35 40 45
[8045] Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Glu Gly
[8046] 50 55 60
[8047] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ser
[8048] 65 70 75 80
[8049] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Gly Ser
[8050] 85 90 95
[8051] Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
[8052] 100 105 110
[8053] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[8054] 115 120 125
[8055] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[8056] 130 135 140
[8057] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[8058] 145 150 155 160
[8059] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[8060] 165 170 175
[8061] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[8062] 180 185 190
[8063] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[8064] 195 200 205
[8065] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[8066] 210 215
[8067] <210> 361
[8068] <211> 217
[8069] <212> PRT
[8070] <213> 人工序列
[8071] <220>
[8072] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[8073] <400> 361

[8074] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

[8075] 1 5 10 15

[8076] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr

[8077] 20 25 30

[8078] Cys Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Phe Leu Ile

[8079] 35 40 45

[8080] Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly

[8081] 50 55 60

[8082] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Met Gln Ser

[8083] 65 70 75 80

[8084] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn

[8085] 85 90 95

[8086] Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr

[8087] 100 105 110

[8088] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

[8089] 115 120 125

[8090] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

[8091] 130 135 140

[8092] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

[8093] 145 150 155 160

[8094] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

[8095] 165 170 175

[8096] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

[8097] 180 185 190

[8098] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

[8099] 195 200 205

[8100] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[8101] 210 215

[8102] <210> 362

[8103] <211> 217

[8104] <212> PRT

[8105] <213> 人工序列

[8106] <220>

[8107] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[8108] <400> 362

[8109] Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

[8110] 1 5 10 15

[8111] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr

[8112] 20 25 30
[8113] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Phe Leu Ile
[8114] 35 40 45
[8115] Tyr Asp Ala Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[8116] 50 55 60
[8117] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ala Val Gln Ser
[8118] 65 70 75 80
[8119] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Asn
[8120] 85 90 95
[8121] Val Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Met Val Lys Arg Thr
[8122] 100 105 110
[8123] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[8124] 115 120 125
[8125] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[8126] 130 135 140
[8127] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[8128] 145 150 155 160
[8129] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[8130] 165 170 175
[8131] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[8132] 180 185 190
[8133] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[8134] 195 200 205
[8135] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[8136] 210 215
[8137] <210> 363
[8138] <211> 218
[8139] <212> PRT
[8140] <213> 人工序列
[8141] <220>
[8142] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8143] <400> 363
[8144] Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
[8145] 1 5 10 15
[8146] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asp Ser Tyr
[8147] 20 25 30
[8148] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[8149] 35 40 45
[8150] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly

[8151] 50 55 60

[8152] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Ser

[8153] 65 70 75 80

[8154] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Gly Thr Ile Thr

[8155] 85 90 95

[8156] Thr Ser Gly Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

[8157] 100 105 110

[8158] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

[8159] 115 120 125

[8160] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

[8161] 130 135 140

[8162] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

[8163] 145 150 155 160

[8164] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

[8165] 165 170 175

[8166] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

[8167] 180 185 190

[8168] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

[8169] 195 200 205

[8170] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[8171] 210 215

[8172] <210> 364

[8173] <211> 218

[8174] <212> PRT

[8175] <213> 人工序列

[8176] <220>

[8177] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[8178] <400> 364

[8179] Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val Gly

[8180] 1 5 10 15

[8181] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asn Ser Tyr

[8182] 20 25 30

[8183] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

[8184] 35 40 45

[8185] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly

[8186] 50 55 60

[8187] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Ser

[8188] 65 70 75 80

[8189] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Gly Thr Ile Ser

[8190] 85 90 95
[8191] Thr Ser Gly Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
[8192] 100 105 110
[8193] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[8194] 115 120 125
[8195] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[8196] 130 135 140
[8197] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[8198] 145 150 155 160
[8199] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[8200] 165 170 175
[8201] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[8202] 180 185 190
[8203] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[8204] 195 200 205
[8205] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[8206] 210 215
[8207] <210> 365
[8208] <211> 216
[8209] <212> PRT
[8210] <213> 人工序列
[8211] <220>
[8212] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8213] <400> 365
[8214] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Thr Val Gly
[8215] 1 5 10 15
[8216] Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Asp Val Asn
[8217] 20 25 30
[8218] Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
[8219] 35 40 45
[8220] Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
[8221] 50 55 60
[8222] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Val Ser Asp Leu Glu
[8223] 65 70 75 80
[8224] Ser Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly Asn
[8225] 85 90 95
[8226] Ile Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Ala Val Val Val Lys Arg Thr Val
[8227] 100 105 110
[8228] Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

[8229] 115 120 125
[8230] Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
[8231] 130 135 140
[8232] Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
[8233] 145 150 155 160
[8234] Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
[8235] 165 170 175
[8236] Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
[8237] 180 185 190
[8238] Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
[8239] 195 200 205
[8240] Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[8241] 210 215
[8242] <210> 366
[8243] <211> 219
[8244] <212> PRT
[8245] <213> 人工序列
[8246] <220>
[8247] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8248] <400> 366
[8249] Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
[8250] 1 5 10 15
[8251] Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Val Ser Asp
[8252] 20 25 30
[8253] Lys Leu Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[8254] 35 40 45
[8255] Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[8256] 50 55 60
[8257] Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val
[8258] 65 70 75 80
[8259] Gln Ser Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Ala Tyr Ser Thr
[8260] 85 90 95
[8261] Asp Ser Asp Ile Arg Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[8262] 100 105 110
[8263] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[8264] 115 120 125
[8265] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[8266] 130 135 140
[8267] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

[8268] 145 150 155 160
[8269] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[8270] 165 170 175
[8271] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[8272] 180 185 190
[8273] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[8274] 195 200 205
[8275] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[8276] 210 215
[8277] <210> 367
[8278] <211> 497
[8279] <212> PRT
[8280] <213> 人工序列
[8281] <220>
[8282] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8283] <400> 367
[8284] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[8285] 1 5 10 15
[8286] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[8287] 20 25 30
[8288] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[8289] 35 40 45
[8290] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[8291] 50 55 60
[8292] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[8293] 65 70 75 80
[8294] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[8295] 85 90 95
[8296] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[8297] 100 105 110
[8298] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[8299] 115 120 125
[8300] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[8301] 130 135 140
[8302] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[8303] 145 150 155 160
[8304] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[8305] 165 170 175
[8306] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

[8307] 180 185 190
[8308] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[8309] 195 200 205
[8310] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[8311] 210 215 220
[8312] Pro Gly Ala Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
[8313] 225 230 235 240
[8314] Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe
[8315] 245 250 255
[8316] Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro
[8317] 260 265 270
[8318] Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly
[8319] 275 280 285
[8320] Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln
[8321] 290 295 300
[8322] Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu
[8323] 305 310 315 320
[8324] Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln
[8325] 325 330 335
[8326] Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp
[8327] 340 345 350
[8328] Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln
[8329] 355 360 365
[8330] Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val
[8331] 370 375 380
[8332] Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val
[8333] 385 390 395 400
[8334] Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn
[8335] 405 410 415
[8336] Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val
[8337] 420 425 430
[8338] Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg
[8339] 435 440 445
[8340] Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser
[8341] 450 455 460
[8342] Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys
[8343] 465 470 475 480
[8344] Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu
[8345] 485 490 495

[8346] Ile

[8347] <210> 368

[8348] <211> 274

[8349] <212> PRT

[8350] <213> 人工序列

[8351] <220>

[8352] <223> 人工序列的描述: 合成多肽

[8353] <400> 368

[8354] Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

[8355] 1 5 10 15

[8356] Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg

[8357] 20 25 30

[8358] Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His

[8359] 35 40 45

[8360] Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys

[8361] 50 55 60

[8362] Gly Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr

[8363] 65 70 75 80

[8364] Gln Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile

[8365] 85 90 95

[8366] Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val

[8367] 100 105 110

[8368] Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala

[8369] 115 120 125

[8370] Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr

[8371] 130 135 140

[8372] Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser

[8373] 145 150 155 160

[8374] Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp

[8375] 165 170 175

[8376] Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys

[8377] 180 185 190

[8378] Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys

[8379] 195 200 205

[8380] Val Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser

[8381] 210 215 220

[8382] Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile

[8383] 225 230 235 240

[8384] Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp

[8385] 245 250 255
[8386] Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser
[8387] 260 265 270
[8388] Glu Ile
[8389] <210> 369
[8390] <211> 274
[8391] <212> PRT
[8392] <213> 人工序列
[8393] <220>
[8394] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8395] <400> 369
[8396] Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
[8397] 1 5 10 15
[8398] Leu Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg
[8399] 20 25 30
[8400] Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His
[8401] 35 40 45
[8402] Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
[8403] 50 55 60
[8404] Gly Ala Phe Ile Ser Lys Tyr Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
[8405] 65 70 75 80
[8406] Gln Pro Leu Val Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Thr
[8407] 85 90 95
[8408] Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
[8409] 100 105 110
[8410] Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Met Leu Leu Gly Tyr Leu Ala
[8411] 115 120 125
[8412] Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr
[8413] 130 135 140
[8414] Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
[8415] 145 150 155 160
[8416] Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly
[8417] 165 170 175
[8418] Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
[8419] 180 185 190
[8420] Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
[8421] 195 200 205
[8422] Val Gln Ala Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
[8423] 210 215 220

[8424] Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
[8425] 225 230 235 240
[8426] Ser Lys Arg Asn Ile Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
[8427] 245 250 255
[8428] Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser
[8429] 260 265 270
[8430] Gly Ile
[8431] <210> 370
[8432] <211> 691
[8433] <212> PRT
[8434] <213> 人工序列
[8435] <220>
[8436] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[8437] <400> 370
[8438] Gln Thr Ser Val Ser Pro Ser Lys Val Ile Leu Pro Arg Gly Gly Ser
[8439] 1 5 10 15
[8440] Val Leu Val Thr Cys Ser Thr Ser Cys Asp Gln Pro Lys Leu Leu Gly
[8441] 20 25 30
[8442] Ile Glu Thr Pro Leu Pro Lys Lys Glu Leu Leu Leu Pro Gly Asn Asn
[8443] 35 40 45
[8444] Arg Lys Val Tyr Glu Leu Ser Asn Val Gln Glu Asp Ser Gln Pro Met
[8445] 50 55 60
[8446] Cys Tyr Ser Asn Cys Pro Asp Gly Gln Ser Thr Ala Lys Thr Phe Leu
[8447] 65 70 75 80
[8448] Thr Val Tyr Trp Thr Pro Glu Arg Val Glu Leu Ala Pro Leu Pro Ser
[8449] 85 90 95
[8450] Trp Gln Pro Val Gly Lys Asn Leu Thr Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly
[8451] 100 105 110
[8452] Gly Ala Pro Arg Ala Asn Leu Thr Val Val Leu Leu Arg Gly Glu Lys
[8453] 115 120 125
[8454] Glu Leu Lys Arg Glu Pro Ala Val Gly Glu Pro Ala Glu Val Thr Thr
[8455] 130 135 140
[8456] Thr Val Leu Val Arg Arg Asp His His Gly Ala Asn Phe Ser Cys Arg
[8457] 145 150 155 160
[8458] Thr Glu Leu Asp Leu Arg Pro Gln Gly Leu Glu Leu Phe Glu Asn Thr
[8459] 165 170 175
[8460] Ser Ala Pro Tyr Gln Leu Gln Thr Phe Val Leu Pro Ala Thr Pro Pro
[8461] 180 185 190
[8462] Gln Leu Val Ser Pro Arg Val Leu Glu Val Asp Thr Gln Gly Thr Val

[8463] 195 200 205
[8464] Val Cys Ser Leu Asp Gly Leu Phe Pro Val Ser Glu Ala Gln Val His
[8465] 210 215 220
[8466] Leu Ala Leu Gly Asp Gln Arg Leu Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Asn
[8467] 225 230 235 240
[8468] Asp Ser Phe Ser Ala Lys Ala Ser Val Ser Val Thr Ala Glu Asp Glu
[8469] 245 250 255
[8470] Gly Thr Gln Arg Leu Thr Cys Ala Val Ile Leu Gly Asn Gln Ser Gln
[8471] 260 265 270
[8472] Glu Thr Leu Gln Thr Val Thr Ile Tyr Ser Phe Pro Ala Pro Asn Val
[8473] 275 280 285
[8474] Ile Leu Thr Lys Pro Glu Val Ser Glu Gly Thr Glu Val Thr Val Lys
[8475] 290 295 300
[8476] Cys Glu Ala His Pro Arg Ala Lys Val Thr Leu Asn Gly Val Pro Ala
[8477] 305 310 315 320
[8478] Gln Pro Leu Gly Pro Arg Ala Gln Leu Leu Leu Lys Ala Thr Pro Glu
[8479] 325 330 335
[8480] Asp Asn Gly Arg Ser Phe Ser Cys Ser Ala Thr Leu Glu Val Ala Gly
[8481] 340 345 350
[8482] Gln Leu Ile His Lys Asn Gln Thr Arg Glu Leu Arg Val Leu Tyr Gly
[8483] 355 360 365
[8484] Pro Arg Leu Asp Glu Arg Asp Cys Pro Gly Asn Trp Thr Trp Pro Glu
[8485] 370 375 380
[8486] Asn Ser Gln Gln Thr Pro Met Cys Gln Ala Trp Gly Asn Pro Leu Pro
[8487] 385 390 395 400
[8488] Glu Leu Lys Cys Leu Lys Asp Gly Thr Phe Pro Leu Pro Ile Gly Glu
[8489] 405 410 415
[8490] Ser Val Thr Val Thr Arg Asp Leu Glu Gly Thr Tyr Leu Cys Arg Ala
[8491] 420 425 430
[8492] Arg Ser Thr Gln Gly Glu Val Thr Arg Lys Val Thr Val Asn Val Leu
[8493] 435 440 445
[8494] Ser Pro Arg Tyr Glu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8495] 450 455 460
[8496] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[8497] 465 470 475 480
[8498] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[8499] 485 490 495
[8500] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[8501] 500 505 510

[8502] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[8503] 515 520 525
[8504] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[8505] 530 535 540
[8506] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[8507] 545 550 555 560
[8508] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[8509] 565 570 575
[8510] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[8511] 580 585 590
[8512] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[8513] 595 600 605
[8514] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[8515] 610 615 620
[8516] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[8517] 625 630 635 640
[8518] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[8519] 645 650 655
[8520] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[8521] 660 665 670
[8522] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[8523] 675 680 685
[8524] Pro Gly Lys
[8525] 690
[8526] <210> 371
[8527] <211> 609
[8528] <212> PRT
[8529] <213> 人工序列
[8530] <220>
[8531] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8532] <400> 371
[8533] Tyr Trp Thr Pro Glu Arg Val Glu Leu Ala Pro Leu Pro Ser Trp Gln
[8534] 1 5 10 15
[8535] Pro Val Gly Lys Asn Leu Thr Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly Gly Ala
[8536] 20 25 30
[8537] Pro Arg Ala Asn Leu Thr Val Val Leu Leu Arg Gly Glu Lys Glu Leu
[8538] 35 40 45
[8539] Lys Arg Glu Pro Ala Val Gly Glu Pro Ala Glu Val Thr Thr Thr Val
[8540] 50 55 60

[8541] Leu Val Arg Arg Asp His His Gly Ala Asn Phe Ser Cys Arg Thr Glu
[8542] 65 70 75 80
[8543] Leu Asp Leu Arg Pro Gln Gly Leu Glu Leu Phe Glu Asn Thr Ser Ala
[8544] 85 90 95
[8545] Pro Tyr Gln Leu Gln Thr Phe Val Leu Pro Ala Thr Pro Pro Gln Leu
[8546] 100 105 110
[8547] Val Ser Pro Arg Val Leu Glu Val Asp Thr Gln Gly Thr Val Val Cys
[8548] 115 120 125
[8549] Ser Leu Asp Gly Leu Phe Pro Val Ser Glu Ala Gln Val His Leu Ala
[8550] 130 135 140
[8551] Leu Gly Asp Gln Arg Leu Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Asn Asp Ser
[8552] 145 150 155 160
[8553] Phe Ser Ala Lys Ala Ser Val Ser Val Thr Ala Glu Asp Glu Gly Thr
[8554] 165 170 175
[8555] Gln Arg Leu Thr Cys Ala Val Ile Leu Gly Asn Gln Ser Gln Glu Thr
[8556] 180 185 190
[8557] Leu Gln Thr Val Thr Ile Tyr Ser Phe Pro Ala Pro Asn Val Ile Leu
[8558] 195 200 205
[8559] Thr Lys Pro Glu Val Ser Glu Gly Thr Glu Val Thr Val Lys Cys Glu
[8560] 210 215 220
[8561] Ala His Pro Arg Ala Lys Val Thr Leu Asn Gly Val Pro Ala Gln Pro
[8562] 225 230 235 240
[8563] Leu Gly Pro Arg Ala Gln Leu Leu Leu Lys Ala Thr Pro Glu Asp Asn
[8564] 245 250 255
[8565] Gly Arg Ser Phe Ser Cys Ser Ala Thr Leu Glu Val Ala Gly Gln Leu
[8566] 260 265 270
[8567] Ile His Lys Asn Gln Thr Arg Glu Leu Arg Val Leu Tyr Gly Pro Arg
[8568] 275 280 285
[8569] Leu Asp Glu Arg Asp Cys Pro Gly Asn Trp Thr Trp Pro Glu Asn Ser
[8570] 290 295 300
[8571] Gln Gln Thr Pro Met Cys Gln Ala Trp Gly Asn Pro Leu Pro Glu Leu
[8572] 305 310 315 320
[8573] Lys Cys Leu Lys Asp Gly Thr Phe Pro Leu Pro Ile Gly Glu Ser Val
[8574] 325 330 335
[8575] Thr Val Thr Arg Asp Leu Glu Gly Thr Tyr Leu Cys Arg Ala Arg Ser
[8576] 340 345 350
[8577] Thr Gln Gly Glu Val Thr Arg Lys Val Thr Val Asn Val Leu Ser Pro
[8578] 355 360 365
[8579] Arg Tyr Glu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys

[8580] 370 375 380
[8581] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[8582] 385 390 395 400
[8583] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[8584] 405 410 415
[8585] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[8586] 420 425 430
[8587] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[8588] 435 440 445
[8589] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[8590] 450 455 460
[8591] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[8592] 465 470 475 480
[8593] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[8594] 485 490 495
[8595] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[8596] 500 505 510
[8597] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[8598] 515 520 525
[8599] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[8600] 530 535 540
[8601] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[8602] 545 550 555 560
[8603] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[8604] 565 570 575
[8605] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[8606] 580 585 590
[8607] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[8608] 595 600 605
[8609] Lys
[8610] <210> 372
[8611] <211> 409
[8612] <212> PRT
[8613] <213> 人工序列
[8614] <220>
[8615] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8616] <400> 372
[8617] Phe Pro Ala Pro Asn Val Ile Leu Thr Lys Pro Glu Val Ser Glu Gly
[8618] 1 5 10 15

[8619] Thr Glu Val Thr Val Lys Cys Glu Ala His Pro Arg Ala Lys Val Thr
[8620] 20 25 30
[8621] Leu Asn Gly Val Pro Ala Gln Pro Leu Gly Pro Arg Ala Gln Leu Leu
[8622] 35 40 45
[8623] Leu Lys Ala Thr Pro Glu Asp Asn Gly Arg Ser Phe Ser Cys Ser Ala
[8624] 50 55 60
[8625] Thr Leu Glu Val Ala Gly Gln Leu Ile His Lys Asn Gln Thr Arg Glu
[8626] 65 70 75 80
[8627] Leu Arg Val Leu Tyr Gly Pro Arg Leu Asp Glu Arg Asp Cys Pro Gly
[8628] 85 90 95
[8629] Asn Trp Thr Trp Pro Glu Asn Ser Gln Gln Thr Pro Met Cys Gln Ala
[8630] 100 105 110
[8631] Trp Gly Asn Pro Leu Pro Glu Leu Lys Cys Leu Lys Asp Gly Thr Phe
[8632] 115 120 125
[8633] Pro Leu Pro Ile Gly Glu Ser Val Thr Val Thr Arg Asp Leu Glu Gly
[8634] 130 135 140
[8635] Thr Tyr Leu Cys Arg Ala Arg Ser Thr Gln Gly Glu Val Thr Arg Lys
[8636] 145 150 155 160
[8637] Val Thr Val Asn Val Leu Ser Pro Arg Tyr Glu Gly Gly Gly Gly Gly
[8638] 165 170 175
[8639] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[8640] 180 185 190
[8641] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[8642] 195 200 205
[8643] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[8644] 210 215 220
[8645] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[8646] 225 230 235 240
[8647] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[8648] 245 250 255
[8649] Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[8650] 260 265 270
[8651] Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[8652] 275 280 285
[8653] Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[8654] 290 295 300
[8655] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[8656] 305 310 315 320
[8657] Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

[8658] 325 330 335
[8659] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[8660] 340 345 350
[8661] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[8662] 355 360 365
[8663] Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[8664] 370 375 380
[8665] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[8666] 385 390 395 400
[8667] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8668] 405
[8669] <210> 373
[8670] <211> 480
[8671] <212> PRT
[8672] <213> 人工序列
[8673] <220>
[8674] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8675] <400> 373
[8676] Gln Thr Ser Val Ser Pro Ser Lys Val Ile Leu Pro Arg Gly Gly Ser
[8677] 1 5 10 15
[8678] Val Leu Val Thr Cys Ser Thr Ser Cys Asp Gln Pro Lys Leu Leu Gly
[8679] 20 25 30
[8680] Ile Glu Thr Pro Leu Pro Lys Lys Glu Leu Leu Leu Pro Gly Asn Asn
[8681] 35 40 45
[8682] Arg Lys Val Tyr Glu Leu Ser Asn Val Gln Glu Asp Ser Gln Pro Met
[8683] 50 55 60
[8684] Cys Tyr Ser Asn Cys Pro Asp Gly Gln Ser Thr Ala Lys Thr Phe Leu
[8685] 65 70 75 80
[8686] Thr Val Tyr Trp Thr Pro Glu Arg Val Glu Leu Ala Pro Leu Pro Ser
[8687] 85 90 95
[8688] Trp Gln Pro Val Gly Lys Asn Leu Thr Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly
[8689] 100 105 110
[8690] Gly Ala Pro Arg Ala Asn Leu Thr Val Val Leu Leu Arg Gly Glu Lys
[8691] 115 120 125
[8692] Glu Leu Lys Arg Glu Pro Ala Val Gly Glu Pro Ala Glu Val Thr Thr
[8693] 130 135 140
[8694] Thr Val Leu Val Arg Arg Asp His His Gly Ala Asn Phe Ser Cys Arg
[8695] 145 150 155 160
[8696] Thr Glu Leu Asp Leu Arg Pro Gln Gly Leu Glu Leu Phe Glu Asn Thr

[8697] 165 170 175
[8698] Ser Ala Pro Tyr Gln Leu Gln Thr Phe Val Leu Pro Ala Thr Pro Pro
[8699] 180 185 190
[8700] Gln Leu Val Ser Pro Arg Val Leu Glu Val Asp Thr Gln Gly Thr Val
[8701] 195 200 205
[8702] Val Cys Ser Leu Asp Gly Leu Phe Pro Val Ser Glu Ala Gln Val His
[8703] 210 215 220
[8704] Leu Ala Leu Gly Asp Gln Arg Leu Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Asn
[8705] 225 230 235 240
[8706] Asp Ser Phe Ser Ala Lys Ala Ser Val Ser Val Thr Ala Glu Asp Glu
[8707] 245 250 255
[8708] Gly Thr Gln Arg Leu Thr Cys Ala Val Ile Leu Gly Asn Gln Ser Gln
[8709] 260 265 270
[8710] Glu Thr Leu Gln Thr Val Thr Ile Tyr Ser Phe Pro Ala Pro Asn Val
[8711] 275 280 285
[8712] Ile Leu Thr Lys Pro Glu Val Ser Glu Gly Thr Glu Val Thr Val Lys
[8713] 290 295 300
[8714] Cys Glu Ala His Pro Arg Ala Lys Val Thr Leu Asn Gly Val Pro Ala
[8715] 305 310 315 320
[8716] Gln Pro Leu Gly Pro Arg Ala Gln Leu Leu Leu Lys Ala Thr Pro Glu
[8717] 325 330 335
[8718] Asp Asn Gly Arg Ser Phe Ser Cys Ser Ala Thr Leu Glu Val Ala Gly
[8719] 340 345 350
[8720] Gln Leu Ile His Lys Asn Gln Thr Arg Glu Leu Arg Val Leu Tyr Gly
[8721] 355 360 365
[8722] Pro Arg Leu Asp Glu Arg Asp Cys Pro Gly Asn Trp Thr Trp Pro Glu
[8723] 370 375 380
[8724] Asn Ser Gln Gln Thr Pro Met Cys Gln Ala Trp Gly Asn Pro Leu Pro
[8725] 385 390 395 400
[8726] Glu Leu Lys Cys Leu Lys Asp Gly Thr Phe Pro Leu Pro Ile Gly Glu
[8727] 405 410 415
[8728] Ser Val Thr Val Thr Arg Asp Leu Glu Gly Thr Tyr Leu Cys Arg Ala
[8729] 420 425 430
[8730] Arg Ser Thr Gln Gly Glu Val Thr Arg Lys Val Thr Val Asn Val Leu
[8731] 435 440 445
[8732] Ser Pro Arg Tyr Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile
[8733] 450 455 460
[8734] Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
[8735] 465 470 475 480

[8736] <210> 374

[8737] <211> 480

[8738] <212> PRT

[8739] <213> 人工序列

[8740] <220>

[8741] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[8742] <400> 374

[8743] Gln Thr Ser Val Phe Pro Pro Glu Val Ile Leu Pro Arg Gly Gly Ser

[8744] 1 5 10 15

[8745] Val Lys Val Asn Cys Ser Ala Ser Cys Asp Gln Pro Ile Ser Leu Gly

[8746] 20 25 30

[8747] Met Glu Thr Pro Leu Pro Lys Lys Glu Ile Leu Pro Gly Gly Asn Asn

[8748] 35 40 45

[8749] Trp Lys Met Tyr Glu Leu Ser Asn Val Gln Glu Asp Ser Gln Pro Met

[8750] 50 55 60

[8751] Cys Tyr Ser Asn Cys Pro Asp Gly Gln Ser Ser Ala Lys Thr Leu Leu

[8752] 65 70 75 80

[8753] Thr Val Tyr Trp Thr Pro Glu Arg Val Glu Leu Ala Pro Leu Pro Pro

[8754] 85 90 95

[8755] Trp Gln Pro Val Gly Lys Asn Leu Thr Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly

[8756] 100 105 110

[8757] Gly Ala Pro Arg Ala Asn Leu Thr Val Met Leu Leu Arg Gly Glu Lys

[8758] 115 120 125

[8759] Glu Leu Ser Arg Gln Ser Ala Val Gly Glu Pro Ala Glu Val Thr Thr

[8760] 130 135 140

[8761] Thr Val Pro Val Gly Arg Asp Asp His Gly Ala Asn Phe Ser Cys Arg

[8762] 145 150 155 160

[8763] Thr Glu Leu Asp Leu Arg Pro Tyr Val Leu Lys Leu Phe Glu Asn Thr

[8764] 165 170 175

[8765] Ser Ala Pro His Gln Leu Gln Thr Phe Asp Leu Pro Ala Thr Pro Pro

[8766] 180 185 190

[8767] Gln Leu Val Ser Pro Gln Val Leu Glu Val Asp Thr Gln Gly Thr Val

[8768] 195 200 205

[8769] Val Cys Ser Leu Asp Gly Leu Phe Pro Val Ser Glu Ala Gln Val Ser

[8770] 210 215 220

[8771] Leu Ala Leu Gly Asp Gln Lys Leu Asn Pro Thr Ile Thr Tyr Gly Asn

[8772] 225 230 235 240

[8773] Asn Ser Leu Ser Ala Lys Ala Ser Val Lys Val Thr Ala Glu Glu Glu

[8774] 245 250 255

[8775] Gly Thr Gln Gln Leu Leu Cys Gly Val Met Leu Gly Asn Gln Thr Gln
[8776] 260 265 270
[8777] Glu Thr Arg Gln Thr Val Thr Ile Tyr Ser Phe Pro Ala Pro Asn Val
[8778] 275 280 285
[8779] Asn Leu Thr Lys Pro Glu Val Ser Glu Gly Thr Glu Val Ile Val Glu
[8780] 290 295 300
[8781] Cys Glu Ala His Pro Arg Ala Lys Val Met Leu Asn Gly Val Pro Ala
[8782] 305 310 315 320
[8783] Gln Pro Pro Gly Pro Arg Ala Gln Phe Leu Leu Lys Ala Thr Pro Glu
[8784] 325 330 335
[8785] Asp Asn Gly Arg Ser Phe Ser Cys Ser Ala Thr Leu Glu Val Ala Gly
[8786] 340 345 350
[8787] Gln Leu Val His Lys Asn Gln Thr Arg Glu Leu Arg Val Leu Tyr Gly
[8788] 355 360 365
[8789] Pro Arg Leu Asp Glu Lys Asp Cys Pro Gly Asn Trp Thr Trp Pro Glu
[8790] 370 375 380
[8791] Asn Ser Gln Gln Thr Pro Met Cys Gln Ala Trp Gly Asn Pro Leu Pro
[8792] 385 390 395 400
[8793] Gln Leu Lys Cys Leu Lys Asp Gly Thr Phe Pro Leu Pro Ile Gly Gln
[8794] 405 410 415
[8795] Ser Val Thr Val Thr Arg Asp Leu Glu Gly Thr Tyr Leu Cys Gln Ala
[8796] 420 425 430
[8797] Arg Ser Thr Arg Gly Glu Val Thr Arg Glu Val Thr Val Asn Val Leu
[8798] 435 440 445
[8799] Ser Pro Arg Tyr Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile
[8800] 450 455 460
[8801] Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
[8802] 465 470 475 480
[8803] <210> 375
[8804] <211> 609
[8805] <212> PRT
[8806] <213> 人工序列
[8807] <220>
[8808] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8809] <400> 375
[8810] Tyr Trp Thr Pro Glu Arg Val Glu Leu Ala Pro Leu Pro Pro Trp Gln
[8811] 1 5 10 15
[8812] Pro Val Gly Lys Asn Leu Thr Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly Gly Ala
[8813] 20 25 30

[8814] Pro Arg Ala Asn Leu Thr Val Met Leu Leu Arg Gly Glu Lys Glu Leu
[8815] 35 40 45
[8816] Ser Arg Gln Ser Ala Val Gly Glu Pro Ala Glu Val Thr Thr Thr Val
[8817] 50 55 60
[8818] Pro Val Gly Arg Asp Asp His Gly Ala Asn Phe Ser Cys Arg Thr Glu
[8819] 65 70 75 80
[8820] Leu Asp Leu Arg Pro Tyr Val Leu Lys Leu Phe Glu Asn Thr Ser Ala
[8821] 85 90 95
[8822] Pro His Gln Leu Gln Thr Phe Asp Leu Pro Ala Thr Pro Pro Gln Leu
[8823] 100 105 110
[8824] Val Ser Pro Gln Val Leu Glu Val Asp Thr Gln Gly Thr Val Val Cys
[8825] 115 120 125
[8826] Ser Leu Asp Gly Leu Phe Pro Val Ser Glu Ala Gln Val Ser Leu Ala
[8827] 130 135 140
[8828] Leu Gly Asp Gln Lys Leu Asn Pro Thr Ile Thr Tyr Gly Asn Asn Ser
[8829] 145 150 155 160
[8830] Leu Ser Ala Lys Ala Ser Val Lys Val Thr Ala Glu Glu Glu Gly Thr
[8831] 165 170 175
[8832] Gln Gln Leu Leu Cys Gly Val Met Leu Gly Asn Gln Thr Gln Glu Thr
[8833] 180 185 190
[8834] Arg Gln Thr Val Thr Ile Tyr Ser Phe Pro Ala Pro Asn Val Asn Leu
[8835] 195 200 205
[8836] Thr Lys Pro Glu Val Ser Glu Gly Thr Glu Val Ile Val Glu Cys Glu
[8837] 210 215 220
[8838] Ala His Pro Arg Ala Lys Val Met Leu Asn Gly Val Pro Ala Gln Pro
[8839] 225 230 235 240
[8840] Pro Gly Pro Arg Ala Gln Phe Leu Leu Lys Ala Thr Pro Glu Asp Asn
[8841] 245 250 255
[8842] Gly Arg Ser Phe Ser Cys Ser Ala Thr Leu Glu Val Ala Gly Gln Leu
[8843] 260 265 270
[8844] Val His Lys Asn Gln Thr Arg Glu Leu Arg Val Leu Tyr Gly Pro Arg
[8845] 275 280 285
[8846] Leu Asp Glu Lys Asp Cys Pro Gly Asn Trp Thr Trp Pro Glu Asn Ser
[8847] 290 295 300
[8848] Gln Gln Thr Pro Met Cys Gln Ala Trp Gly Asn Pro Leu Pro Gln Leu
[8849] 305 310 315 320
[8850] Lys Cys Leu Lys Asp Gly Thr Phe Pro Leu Pro Ile Gly Gln Ser Val
[8851] 325 330 335
[8852] Thr Val Thr Arg Asp Leu Glu Gly Thr Tyr Leu Cys Gln Ala Arg Ser

[8853] 340 345 350
[8854] Thr Arg Gly Glu Val Thr Arg Glu Val Thr Val Asn Val Leu Ser Pro
[8855] 355 360 365
[8856] Arg Tyr Glu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys
[8857] 370 375 380
[8858] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[8859] 385 390 395 400
[8860] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[8861] 405 410 415
[8862] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[8863] 420 425 430
[8864] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[8865] 435 440 445
[8866] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[8867] 450 455 460
[8868] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[8869] 465 470 475 480
[8870] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[8871] 485 490 495
[8872] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[8873] 500 505 510
[8874] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[8875] 515 520 525
[8876] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[8877] 530 535 540
[8878] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[8879] 545 550 555 560
[8880] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[8881] 565 570 575
[8882] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[8883] 580 585 590
[8884] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[8885] 595 600 605
[8886] Lys
[8887] <210> 376
[8888] <211> 452
[8889] <212> PRT
[8890] <213> 人工序列
[8891] <220>

[8892] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[8893] <400> 376

[8894] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[8895] 1 5 10 15

[8896] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe

[8897] 20 25 30

[8898] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[8899] 35 40 45

[8900] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[8901] 50 55 60

[8902] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[8903] 65 70 75 80

[8904] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

[8905] 85 90 95

[8906] Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp

[8907] 100 105 110

[8908] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

[8909] 115 120 125

[8910] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

[8911] 130 135 140

[8912] Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

[8913] 145 150 155 160

[8914] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

[8915] 165 170 175

[8916] Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

[8917] 180 185 190

[8918] Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

[8919] 195 200 205

[8920] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser

[8921] 210 215 220

[8922] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

[8923] 225 230 235 240

[8924] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

[8925] 245 250 255

[8926] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[8927] 260 265 270

[8928] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

[8929] 275 280 285

[8930] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

[8931] 290 295 300
[8932] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[8933] 305 310 315 320
[8934] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[8935] 325 330 335
[8936] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[8937] 340 345 350
[8938] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[8939] 355 360 365
[8940] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[8941] 370 375 380
[8942] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[8943] 385 390 395 400
[8944] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[8945] 405 410 415
[8946] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[8947] 420 425 430
[8948] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[8949] 435 440 445
[8950] Ser Pro Gly Lys
[8951] 450
[8952] <210> 377
[8953] <211> 710
[8954] <212> PRT
[8955] <213> 人工序列
[8956] <220>
[8957] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[8958] <400> 377
[8959] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[8960] 1 5 10 15
[8961] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe
[8962] 20 25 30
[8963] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[8964] 35 40 45
[8965] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[8966] 50 55 60
[8967] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[8968] 65 70 75 80
[8969] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

[8970] 85 90 95
[8971] Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp
[8972] 100 105 110
[8973] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[8974] 115 120 125
[8975] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[8976] 130 135 140
[8977] Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[8978] 145 150 155 160
[8979] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[8980] 165 170 175
[8981] Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[8982] 180 185 190
[8983] Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[8984] 195 200 205
[8985] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[8986] 210 215 220
[8987] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[8988] 225 230 235 240
[8989] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[8990] 245 250 255
[8991] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[8992] 260 265 270
[8993] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[8994] 275 280 285
[8995] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[8996] 290 295 300
[8997] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[8998] 305 310 315 320
[8999] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[9000] 325 330 335
[9001] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[9002] 340 345 350
[9003] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[9004] 355 360 365
[9005] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[9006] 370 375 380
[9007] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[9008] 385 390 395 400

[9009] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[9010] 405 410 415
[9011] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[9012] 420 425 430
[9013] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[9014] 435 440 445
[9015] Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[9016] 450 455 460
[9017] Gly Ser Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[9018] 465 470 475 480
[9019] Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[9020] 485 490 495
[9021] Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[9022] 500 505 510
[9023] Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
[9024] 515 520 525
[9025] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[9026] 530 535 540
[9027] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[9028] 545 550 555 560
[9029] Phe Tyr Tyr Cys Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr
[9030] 565 570 575
[9031] Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9032] 580 585 590
[9033] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp
[9034] 595 600 605
[9035] Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln
[9036] 610 615 620
[9037] Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro
[9038] 625 630 635 640
[9039] Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser
[9040] 645 650 655
[9041] Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser
[9042] 660 665 670
[9043] Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
[9044] 675 680 685
[9045] Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly
[9046] 690 695 700
[9047] Thr Lys Val Thr Val Leu

[9048] 705 710

[9049] <210> 378

[9050] <211> 584

[9051] <212> PRT

[9052] <213> 人工序列

[9053] <220>

[9054] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[9055] <400> 378

[9056] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly

[9057] 1 5 10 15

[9058] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

[9059] 20 25 30

[9060] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[9061] 35 40 45

[9062] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[9063] 50 55 60

[9064] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[9065] 65 70 75 80

[9066] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys

[9067] 85 90 95

[9068] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly

[9069] 100 105 110

[9070] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

[9071] 115 120 125

[9072] Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

[9073] 130 135 140

[9074] Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr

[9075] 145 150 155 160

[9076] Phe Asn Ser Phe Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

[9077] 165 170 175

[9078] Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr

[9079] 180 185 190

[9080] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

[9081] 195 200 205

[9082] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

[9083] 210 215 220

[9084] Val Tyr Phe Cys Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val

[9085] 225 230 235 240

[9086] Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

[9087] 245 250 255
[9088] Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
[9089] 260 265 270
[9090] Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
[9091] 275 280 285
[9092] Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
[9093] 290 295 300
[9094] His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
[9095] 305 310 315 320
[9096] Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
[9097] 325 330 335
[9098] Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
[9099] 340 345 350
[9100] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[9101] 355 360 365
[9102] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[9103] 370 375 380
[9104] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[9105] 385 390 395 400
[9106] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[9107] 405 410 415
[9108] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[9109] 420 425 430
[9110] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[9111] 435 440 445
[9112] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[9113] 450 455 460
[9114] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[9115] 465 470 475 480
[9116] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
[9117] 485 490 495
[9118] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[9119] 500 505 510
[9120] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[9121] 515 520 525
[9122] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[9123] 530 535 540
[9124] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[9125] 545 550 555 560

[9126] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[9127] 565 570 575
[9128] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9129] 580
[9130] <210> 379
[9131] <211> 717
[9132] <212> PRT
[9133] <213> 人工序列
[9134] <220>
[9135] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[9136] <400> 379
[9137] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly
[9138] 1 5 10 15
[9139] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[9140] 20 25 30
[9141] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[9142] 35 40 45
[9143] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[9144] 50 55 60
[9145] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[9146] 65 70 75 80
[9147] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[9148] 85 90 95
[9149] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly
[9150] 100 105 110
[9151] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Arg Gly Ser
[9152] 115 120 125
[9153] Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
[9154] 130 135 140
[9155] Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[9156] 145 150 155 160
[9157] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[9158] 165 170 175
[9159] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[9160] 180 185 190
[9161] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[9162] 195 200 205
[9163] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[9164] 210 215 220

[9165] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[9166] 225 230 235 240
[9167] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
[9168] 245 250 255
[9169] Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
[9170] 260 265 270
[9171] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[9172] 275 280 285
[9173] Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe Ala Met Ser Trp Val Arg Gln
[9174] 290 295 300
[9175] Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly
[9176] 305 310 315 320
[9177] Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[9178] 325 330 335
[9179] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
[9180] 340 345 350
[9181] Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp
[9182] 355 360 365
[9183] Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[9184] 370 375 380
[9185] Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
[9186] 385 390 395 400
[9187] Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
[9188] 405 410 415
[9189] Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
[9190] 420 425 430
[9191] Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
[9192] 435 440 445
[9193] Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
[9194] 450 455 460
[9195] Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
[9196] 465 470 475 480
[9197] Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
[9198] 485 490 495
[9199] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
[9200] 500 505 510
[9201] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[9202] 515 520 525
[9203] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

[9204] 530 535 540
[9205] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[9206] 545 550 555 560
[9207] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[9208] 565 570 575
[9209] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[9210] 580 585 590
[9211] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[9212] 595 600 605
[9213] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[9214] 610 615 620
[9215] Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[9216] 625 630 635 640
[9217] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[9218] 645 650 655
[9219] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[9220] 660 665 670
[9221] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[9222] 675 680 685
[9223] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[9224] 690 695 700
[9225] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9226] 705 710 715
[9227] <210> 380
[9228] <211> 493
[9229] <212> PRT
[9230] <213> 人工序列
[9231] <220>
[9232] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[9233] <400> 380
[9234] Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
[9235] 1 5 10 15
[9236] Val His Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
[9237] 20 25 30
[9238] Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
[9239] 35 40 45
[9240] Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
[9241] 50 55 60
[9242] Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg

[9243] 65 70 75 80
[9244] Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
[9245] 85 90 95
[9246] Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn
[9247] 100 105 110
[9248] Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
[9249] 115 120 125
[9250] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[9251] 130 135 140
[9252] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[9253] 145 150 155 160
[9254] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[9255] 165 170 175
[9256] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[9257] 180 185 190
[9258] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[9259] 195 200 205
[9260] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[9261] 210 215 220
[9262] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[9263] 225 230 235 240
[9264] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ser Gln Val Gln Leu Val Glu
[9265] 245 250 255
[9266] Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
[9267] 260 265 270
[9268] Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg
[9269] 275 280 285
[9270] Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser
[9271] 290 295 300
[9272] Gly Gly Ser Thr His Cys Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
[9273] 305 310 315 320
[9274] Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu
[9275] 325 330 335
[9276] Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys Ala Asn Ser Ala Tyr Thr
[9277] 340 345 350
[9278] Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[9279] 355 360 365
[9280] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9281] 370 375 380

[9282] Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr
[9283] 385 390 395 400
[9284] Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser
[9285] 405 410 415
[9286] Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly
[9287] 420 425 430
[9288] Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser
[9289] 435 440 445
[9290] Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp
[9291] 450 455 460
[9292] Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu
[9293] 465 470 475 480
[9294] Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[9295] 485 490
[9296] <210> 381
[9297] <211> 214
[9298] <212> PRT
[9299] <213> 人工序列
[9300] <220>
[9301] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[9302] <400> 381
[9303] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[9304] 1 5 10 15
[9305] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[9306] 20 25 30
[9307] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[9308] 35 40 45
[9309] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[9310] 50 55 60
[9311] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[9312] 65 70 75 80
[9313] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
[9314] 85 90 95
[9315] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[9316] 100 105 110
[9317] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[9318] 115 120 125
[9319] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[9320] 130 135 140

[9321] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[9322] 145 150 155 160
[9323] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[9324] 165 170 175
[9325] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[9326] 180 185 190
[9327] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[9328] 195 200 205
[9329] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[9330] 210
[9331] <210> 382
[9332] <211> 335
[9333] <212> PRT
[9334] <213> 人工序列
[9335] <220>
[9336] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[9337] <400> 382
[9338] Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[9339] 1 5 10 15
[9340] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[9341] 20 25 30
[9342] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[9343] 35 40 45
[9344] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[9345] 50 55 60
[9346] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[9347] 65 70 75 80
[9348] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[9349] 85 90 95
[9350] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Thr Val
[9351] 100 105 110
[9352] Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
[9353] 115 120 125
[9354] Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
[9355] 130 135 140
[9356] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
[9357] 145 150 155 160
[9358] Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala
[9359] 165 170 175

[9360] Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
[9361] 180 185 190
[9362] Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
[9363] 195 200 205
[9364] Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
[9365] 210 215 220
[9366] Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
[9367] 225 230 235 240
[9368] Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
[9369] 245 250 255
[9370] Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
[9371] 260 265 270
[9372] Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
[9373] 275 280 285
[9374] Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
[9375] 290 295 300
[9376] Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
[9377] 305 310 315 320
[9378] Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[9379] 325 330 335
[9380] <210> 383
[9381] <211> 489
[9382] <212> PRT
[9383] <213> 人工序列
[9384] <220>
[9385] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[9386] <400> 383
[9387] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly
[9388] 1 5 10 15
[9389] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[9390] 20 25 30
[9391] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[9392] 35 40 45
[9393] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[9394] 50 55 60
[9395] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[9396] 65 70 75 80
[9397] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[9398] 85 90 95

[9399] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly
[9400] 100 105 110
[9401] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Arg Gly Ser
[9402] 115 120 125
[9403] Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
[9404] 130 135 140
[9405] Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[9406] 145 150 155 160
[9407] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[9408] 165 170 175
[9409] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[9410] 180 185 190
[9411] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[9412] 195 200 205
[9413] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[9414] 210 215 220
[9415] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[9416] 225 230 235 240
[9417] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser
[9418] 245 250 255
[9419] Gly Gly Ser Gly Gly Ala Ser Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[9420] 260 265 270
[9421] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[9422] 275 280 285
[9423] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[9424] 290 295 300
[9425] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[9426] 305 310 315 320
[9427] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[9428] 325 330 335
[9429] Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[9430] 340 345 350
[9431] Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[9432] 355 360 365
[9433] Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[9434] 370 375 380
[9435] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
[9436] 385 390 395 400
[9437] Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

[9438] 405 410 415
[9439] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[9440] 420 425 430
[9441] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[9442] 435 440 445
[9443] Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[9444] 450 455 460
[9445] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[9446] 465 470 475 480
[9447] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9448] 485
[9449] <210> 384
[9450] <211> 713
[9451] <212> PRT
[9452] <213> 人工序列
[9453] <220>
[9454] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[9455] <400> 384
[9456] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[9457] 1 5 10 15
[9458] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[9459] 20 25 30
[9460] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[9461] 35 40 45
[9462] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[9463] 50 55 60
[9464] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[9465] 65 70 75 80
[9466] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9467] 85 90 95
[9468] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Gly Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[9469] 100 105 110
[9470] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[9471] 115 120 125
[9472] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[9473] 130 135 140
[9474] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[9475] 145 150 155 160
[9476] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

[9477] 165 170 175
[9478] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[9479] 180 185 190
[9480] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[9481] 195 200 205
[9482] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[9483] 210 215 220
[9484] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[9485] 225 230 235 240
[9486] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[9487] 245 250 255
[9488] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[9489] 260 265 270
[9490] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[9491] 275 280 285
[9492] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[9493] 290 295 300
[9494] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[9495] 305 310 315 320
[9496] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[9497] 325 330 335
[9498] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[9499] 340 345 350
[9500] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[9501] 355 360 365
[9502] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[9503] 370 375 380
[9504] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[9505] 385 390 395 400
[9506] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[9507] 405 410 415
[9508] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[9509] 420 425 430
[9510] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[9511] 435 440 445
[9512] Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9513] 450 455 460
[9514] Gly Gly Gly Ser Arg Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
[9515] 465 470 475 480

[9516] Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
[9517] 485 490 495
[9518] Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
[9519] 500 505 510
[9520] Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
[9521] 515 520 525
[9522] His Cys Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[9523] 530 535 540
[9524] Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp
[9525] 545 550 555 560
[9526] Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr
[9527] 565 570 575
[9528] Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[9529] 580 585 590
[9530] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr
[9531] 595 600 605
[9532] Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Lys Ile Thr
[9533] 610 615 620
[9534] Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln
[9535] 625 630 635 640
[9536] Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Glu Asn Ser Arg
[9537] 645 650 655
[9538] Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr
[9539] 660 665 670
[9540] Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
[9541] 675 680 685
[9542] Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Arg Val Phe Gly
[9543] 690 695 700
[9544] Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[9545] 705 710
[9546] <210> 385
[9547] <211> 718
[9548] <212> PRT
[9549] <213> 人工序列
[9550] <220>
[9551] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[9552] <400> 385
[9553] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly
[9554] 1 5 10 15

[9555] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[9556] 20 25 30
[9557] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[9558] 35 40 45
[9559] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[9560] 50 55 60
[9561] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[9562] 65 70 75 80
[9563] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[9564] 85 90 95
[9565] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly
[9566] 100 105 110
[9567] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Arg Gly Ser
[9568] 115 120 125
[9569] Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
[9570] 130 135 140
[9571] Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[9572] 145 150 155 160
[9573] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[9574] 165 170 175
[9575] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[9576] 180 185 190
[9577] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[9578] 195 200 205
[9579] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[9580] 210 215 220
[9581] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[9582] 225 230 235 240
[9583] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
[9584] 245 250 255
[9585] Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
[9586] 260 265 270
[9587] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[9588] 275 280 285
[9589] Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln
[9590] 290 295 300
[9591] Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly
[9592] 305 310 315 320
[9593] Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

[9594] 325 330 335
[9595] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
[9596] 340 345 350
[9597] Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Gly
[9598] 355 360 365
[9599] Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9600] 370 375 380
[9601] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[9602] 385 390 395 400
[9603] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[9604] 405 410 415
[9605] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[9606] 420 425 430
[9607] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[9608] 435 440 445
[9609] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[9610] 450 455 460
[9611] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[9612] 465 470 475 480
[9613] Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[9614] 485 490 495
[9615] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[9616] 500 505 510
[9617] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[9618] 515 520 525
[9619] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[9620] 530 535 540
[9621] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9622] 545 550 555 560
[9623] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9624] 565 570 575
[9625] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9626] 580 585 590
[9627] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[9628] 595 600 605
[9629] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[9630] 610 615 620
[9631] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[9632] 625 630 635 640

[9633] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[9634] 645 650 655
[9635] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[9636] 660 665 670
[9637] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9638] 675 680 685
[9639] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9640] 690 695 700
[9641] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9642] 705 710 715
[9643] <210> 386
[9644] <211> 585
[9645] <212> PRT
[9646] <213> 人工序列
[9647] <220>
[9648] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[9649] <400> 386
[9650] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly
[9651] 1 5 10 15
[9652] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[9653] 20 25 30
[9654] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[9655] 35 40 45
[9656] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[9657] 50 55 60
[9658] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[9659] 65 70 75 80
[9660] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[9661] 85 90 95
[9662] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly
[9663] 100 105 110
[9664] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[9665] 115 120 125
[9666] Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[9667] 130 135 140
[9668] Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[9669] 145 150 155 160
[9670] Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[9671] 165 170 175

[9672] Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
[9673] 180 185 190
[9674] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[9675] 195 200 205
[9676] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[9677] 210 215 220
[9678] Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Gly Tyr Ser Phe Pro Thr
[9679] 225 230 235 240
[9680] Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
[9681] 245 250 255
[9682] Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
[9683] 260 265 270
[9684] Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
[9685] 275 280 285
[9686] Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
[9687] 290 295 300
[9688] Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
[9689] 305 310 315 320
[9690] Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
[9691] 325 330 335
[9692] Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
[9693] 340 345 350
[9694] Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[9695] 355 360 365
[9696] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[9697] 370 375 380
[9698] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[9699] 385 390 395 400
[9700] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[9701] 405 410 415
[9702] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[9703] 420 425 430
[9704] Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[9705] 435 440 445
[9706] Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[9707] 450 455 460
[9708] Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[9709] 465 470 475 480
[9710] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

[9711] 485 490 495
[9712] Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[9713] 500 505 510
[9714] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[9715] 515 520 525
[9716] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[9717] 530 535 540
[9718] Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[9719] 545 550 555 560
[9720] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[9721] 565 570 575
[9722] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9723] 580 585
[9724] <210> 387
[9725] <211> 718
[9726] <212> PRT
[9727] <213> 人工序列
[9728] <220>
[9729] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[9730] <400> 387
[9731] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly
[9732] 1 5 10 15
[9733] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[9734] 20 25 30
[9735] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[9736] 35 40 45
[9737] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[9738] 50 55 60
[9739] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[9740] 65 70 75 80
[9741] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[9742] 85 90 95
[9743] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly
[9744] 100 105 110
[9745] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Arg Gly Ser
[9746] 115 120 125
[9747] Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
[9748] 130 135 140
[9749] Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

[9750] 145 150 155 160
[9751] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[9752] 165 170 175
[9753] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[9754] 180 185 190
[9755] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[9756] 195 200 205
[9757] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[9758] 210 215 220
[9759] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[9760] 225 230 235 240
[9761] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
[9762] 245 250 255
[9763] Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
[9764] 260 265 270
[9765] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[9766] 275 280 285
[9767] Ala Ser Gly Phe Pro Phe Gly Val Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln
[9768] 290 295 300
[9769] Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly
[9770] 305 310 315 320
[9771] Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[9772] 325 330 335
[9773] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
[9774] 340 345 350
[9775] Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala
[9776] 355 360 365
[9777] Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9778] 370 375 380
[9779] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[9780] 385 390 395 400
[9781] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[9782] 405 410 415
[9783] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[9784] 420 425 430
[9785] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[9786] 435 440 445
[9787] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[9788] 450 455 460

[9789] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[9790] 465 470 475 480
[9791] Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[9792] 485 490 495
[9793] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[9794] 500 505 510
[9795] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[9796] 515 520 525
[9797] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[9798] 530 535 540
[9799] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9800] 545 550 555 560
[9801] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9802] 565 570 575
[9803] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9804] 580 585 590
[9805] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[9806] 595 600 605
[9807] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[9808] 610 615 620
[9809] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[9810] 625 630 635 640
[9811] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[9812] 645 650 655
[9813] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[9814] 660 665 670
[9815] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9816] 675 680 685
[9817] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9818] 690 695 700
[9819] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9820] 705 710 715
[9821] <210> 388
[9822] <211> 718
[9823] <212> PRT
[9824] <213> 人工序列
[9825] <220>
[9826] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[9827] <400> 388

[9828] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly
[9829] 1 5 10 15
[9830] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[9831] 20 25 30
[9832] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[9833] 35 40 45
[9834] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[9835] 50 55 60
[9836] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[9837] 65 70 75 80
[9838] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[9839] 85 90 95
[9840] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly
[9841] 100 105 110
[9842] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Arg Gly Ser
[9843] 115 120 125
[9844] Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
[9845] 130 135 140
[9846] Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[9847] 145 150 155 160
[9848] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[9849] 165 170 175
[9850] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[9851] 180 185 190
[9852] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[9853] 195 200 205
[9854] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[9855] 210 215 220
[9856] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[9857] 225 230 235 240
[9858] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
[9859] 245 250 255
[9860] Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
[9861] 260 265 270
[9862] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[9863] 275 280 285
[9864] Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Thr Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln
[9865] 290 295 300
[9866] Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly

[9867] 305 310 315 320
[9868] Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[9869] 325 330 335
[9870] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
[9871] 340 345 350
[9872] Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala
[9873] 355 360 365
[9874] Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9875] 370 375 380
[9876] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[9877] 385 390 395 400
[9878] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[9879] 405 410 415
[9880] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[9881] 420 425 430
[9882] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[9883] 435 440 445
[9884] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[9885] 450 455 460
[9886] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[9887] 465 470 475 480
[9888] Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[9889] 485 490 495
[9890] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[9891] 500 505 510
[9892] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[9893] 515 520 525
[9894] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[9895] 530 535 540
[9896] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9897] 545 550 555 560
[9898] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9899] 565 570 575
[9900] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9901] 580 585 590
[9902] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[9903] 595 600 605
[9904] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[9905] 610 615 620

[9906] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[9907] 625 630 635 640
[9908] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[9909] 645 650 655
[9910] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[9911] 660 665 670
[9912] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9913] 675 680 685
[9914] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9915] 690 695 700
[9916] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9917] 705 710 715
[9918] <210> 389
[9919] <211> 718
[9920] <212> PRT
[9921] <213> 人工序列
[9922] <220>
[9923] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[9924] <400> 389
[9925] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly
[9926] 1 5 10 15
[9927] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[9928] 20 25 30
[9929] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[9930] 35 40 45
[9931] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[9932] 50 55 60
[9933] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[9934] 65 70 75 80
[9935] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[9936] 85 90 95
[9937] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly
[9938] 100 105 110
[9939] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Arg Gly Ser
[9940] 115 120 125
[9941] Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
[9942] 130 135 140
[9943] Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[9944] 145 150 155 160

[9945] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[9946] 165 170 175
[9947] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[9948] 180 185 190
[9949] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[9950] 195 200 205
[9951] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[9952] 210 215 220
[9953] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[9954] 225 230 235 240
[9955] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
[9956] 245 250 255
[9957] Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
[9958] 260 265 270
[9959] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[9960] 275 280 285
[9961] Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Val Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln
[9962] 290 295 300
[9963] Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly
[9964] 305 310 315 320
[9965] Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[9966] 325 330 335
[9967] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
[9968] 340 345 350
[9969] Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala
[9970] 355 360 365
[9971] Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9972] 370 375 380
[9973] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[9974] 385 390 395 400
[9975] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[9976] 405 410 415
[9977] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[9978] 420 425 430
[9979] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[9980] 435 440 445
[9981] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[9982] 450 455 460
[9983] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

[9984] 465 470 475 480
[9985] Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[9986] 485 490 495
[9987] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[9988] 500 505 510
[9989] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[9990] 515 520 525
[9991] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[9992] 530 535 540
[9993] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9994] 545 550 555 560
[9995] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9996] 565 570 575
[9997] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9998] 580 585 590
[9999] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[10000] 595 600 605
[10001] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[10002] 610 615 620
[10003] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[10004] 625 630 635 640
[10005] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[10006] 645 650 655
[10007] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[10008] 660 665 670
[10009] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[10010] 675 680 685
[10011] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[10012] 690 695 700
[10013] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10014] 705 710 715
[10015] <210> 390
[10016] <211> 453
[10017] <212> PRT
[10018] <213> 人工序列
[10019] <220>
[10020] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[10021] <400> 390
[10022] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[10023] 1 5 10 15

[10024] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Gly Val Tyr

[10025] 20 25 30

[10026] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[10027] 35 40 45

[10028] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

[10029] 50 55 60

[10030] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[10031] 65 70 75 80

[10032] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[10033] 85 90 95

[10034] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr

[10035] 100 105 110

[10036] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

[10037] 115 120 125

[10038] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

[10039] 130 135 140

[10040] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

[10041] 145 150 155 160

[10042] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

[10043] 165 170 175

[10044] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

[10045] 180 185 190

[10046] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

[10047] 195 200 205

[10048] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

[10049] 210 215 220

[10050] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

[10051] 225 230 235 240

[10052] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

[10053] 245 250 255

[10054] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

[10055] 260 265 270

[10056] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

[10057] 275 280 285

[10058] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

[10059] 290 295 300

[10060] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

[10061] 305 310 315 320

[10062] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[10063] 325 330 335
[10064] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[10065] 340 345 350
[10066] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[10067] 355 360 365
[10068] Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[10069] 370 375 380
[10070] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[10071] 385 390 395 400
[10072] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[10073] 405 410 415
[10074] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[10075] 420 425 430
[10076] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[10077] 435 440 445
[10078] Leu Ser Pro Gly Lys
[10079] 450
[10080] <210> 391
[10081] <211> 453
[10082] <212> PRT
[10083] <213> 人工序列
[10084] <220>
[10085] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[10086] <400> 391
[10087] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10088] 1 5 10 15
[10089] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Val Tyr
[10090] 20 25 30
[10091] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10092] 35 40 45
[10093] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[10094] 50 55 60
[10095] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10096] 65 70 75 80
[10097] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10098] 85 90 95
[10099] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[10100] 100 105 110

[10101] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[10102] 115 120 125
[10103] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[10104] 130 135 140
[10105] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[10106] 145 150 155 160
[10107] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[10108] 165 170 175
[10109] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[10110] 180 185 190
[10111] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[10112] 195 200 205
[10113] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[10114] 210 215 220
[10115] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[10116] 225 230 235 240
[10117] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[10118] 245 250 255
[10119] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[10120] 260 265 270
[10121] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[10122] 275 280 285
[10123] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[10124] 290 295 300
[10125] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[10126] 305 310 315 320
[10127] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[10128] 325 330 335
[10129] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[10130] 340 345 350
[10131] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[10132] 355 360 365
[10133] Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[10134] 370 375 380
[10135] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[10136] 385 390 395 400
[10137] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[10138] 405 410 415
[10139] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

[10140] 420 425 430
[10141] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[10142] 435 440 445
[10143] Leu Ser Pro Gly Lys
[10144] 450
[10145] <210> 392
[10146] <211> 453
[10147] <212> PRT
[10148] <213> 人工序列
[10149] <220>
[10150] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[10151] <400> 392
[10152] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10153] 1 5 10 15
[10154] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Asp Thr Tyr
[10155] 20 25 30
[10156] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10157] 35 40 45
[10158] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10159] 50 55 60
[10160] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10161] 65 70 75 80
[10162] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10163] 85 90 95
[10164] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Ala Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[10165] 100 105 110
[10166] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[10167] 115 120 125
[10168] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[10169] 130 135 140
[10170] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[10171] 145 150 155 160
[10172] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[10173] 165 170 175
[10174] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[10175] 180 185 190
[10176] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[10177] 195 200 205
[10178] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

[10179] 210 215 220

[10180] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

[10181] 225 230 235 240

[10182] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

[10183] 245 250 255

[10184] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

[10185] 260 265 270

[10186] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

[10187] 275 280 285

[10188] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

[10189] 290 295 300

[10190] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

[10191] 305 310 315 320

[10192] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

[10193] 325 330 335

[10194] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

[10195] 340 345 350

[10196] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

[10197] 355 360 365

[10198] Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

[10199] 370 375 380

[10200] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

[10201] 385 390 395 400

[10202] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

[10203] 405 410 415

[10204] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

[10205] 420 425 430

[10206] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

[10207] 435 440 445

[10208] Leu Ser Pro Gly Lys

[10209] 450

[10210] <210> 393

[10211] <211> 474

[10212] <212> PRT

[10213] <213> 人工序列

[10214] <220>

[10215] <223> 人工序列的描述：合成多肽

[10216] <400> 393

[10217] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[10218] 1 5 10 15
[10219] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[10220] 20 25 30
[10221] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10222] 35 40 45
[10223] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10224] 50 55 60
[10225] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10226] 65 70 75 80
[10227] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[10228] 85 90 95
[10229] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[10230] 100 105 110
[10231] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[10232] 115 120 125
[10233] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[10234] 130 135 140
[10235] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[10236] 145 150 155 160
[10237] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[10238] 165 170 175
[10239] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[10240] 180 185 190
[10241] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[10242] 195 200 205
[10243] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10244] 210 215 220
[10245] Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[10246] 225 230 235 240
[10247] Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
[10248] 245 250 255
[10249] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
[10250] 260 265 270
[10251] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser
[10252] 275 280 285
[10253] Thr His Cys Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[10254] 290 295 300
[10255] Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu
[10256] 305 310 315 320

[10257] Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp
[10258] 325 330 335
[10259] Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
[10260] 340 345 350
[10261] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu
[10262] 355 360 365
[10263] Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Lys Ile
[10264] 370 375 380
[10265] Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln
[10266] 385 390 395 400
[10267] Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Glu Asn Ser
[10268] 405 410 415
[10269] Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn
[10270] 420 425 430
[10271] Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
[10272] 435 440 445
[10273] Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Arg Val Phe
[10274] 450 455 460
[10275] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[10276] 465 470
[10277] <210> 394
[10278] <211> 335
[10279] <212> PRT
[10280] <213> 人工序列
[10281] <220>
[10282] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[10283] <400> 394
[10284] Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[10285] 1 5 10 15
[10286] Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[10287] 20 25 30
[10288] Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[10289] 35 40 45
[10290] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[10291] 50 55 60
[10292] Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
[10293] 65 70 75 80
[10294] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
[10295] 85 90 95

[10296] Leu Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Thr Val
[10297] 100 105 110
[10298] Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
[10299] 115 120 125
[10300] Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
[10301] 130 135 140
[10302] Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
[10303] 145 150 155 160
[10304] Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr
[10305] 165 170 175
[10306] Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe
[10307] 180 185 190
[10308] Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
[10309] 195 200 205
[10310] Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
[10311] 210 215 220
[10312] Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
[10313] 225 230 235 240
[10314] Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
[10315] 245 250 255
[10316] Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
[10317] 260 265 270
[10318] Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
[10319] 275 280 285
[10320] Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
[10321] 290 295 300
[10322] Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
[10323] 305 310 315 320
[10324] Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[10325] 325 330 335
[10326] <210> 395
[10327] <211> 474
[10328] <212> PRT
[10329] <213> 人工序列
[10330] <220>
[10331] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[10332] <400> 395
[10333] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10334] 1 5 10 15

[10335] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[10336] 20 25 30
[10337] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10338] 35 40 45
[10339] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10340] 50 55 60
[10341] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10342] 65 70 75 80
[10343] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[10344] 85 90 95
[10345] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[10346] 100 105 110
[10347] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[10348] 115 120 125
[10349] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[10350] 130 135 140
[10351] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[10352] 145 150 155 160
[10353] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[10354] 165 170 175
[10355] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[10356] 180 185 190
[10357] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[10358] 195 200 205
[10359] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10360] 210 215 220
[10361] Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[10362] 225 230 235 240
[10363] Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
[10364] 245 250 255
[10365] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
[10366] 260 265 270
[10367] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser
[10368] 275 280 285
[10369] Thr His Cys Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[10370] 290 295 300
[10371] Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu
[10372] 305 310 315 320
[10373] Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp

[10374] 325 330 335
[10375] Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
[10376] 340 345 350
[10377] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu
[10378] 355 360 365
[10379] Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Lys Ile
[10380] 370 375 380
[10381] Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln
[10382] 385 390 395 400
[10383] Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Glu Asn Ser
[10384] 405 410 415
[10385] Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn
[10386] 420 425 430
[10387] Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
[10388] 435 440 445
[10389] Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Arg Val Phe
[10390] 450 455 460
[10391] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[10392] 465 470
[10393] <210> 396
[10394] <211> 474
[10395] <212> PRT
[10396] <213> 人工序列
[10397] <220>
[10398] <223> 人工序列的描述: 合成多肽
[10399] <400> 396
[10400] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10401] 1 5 10 15
[10402] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[10403] 20 25 30
[10404] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10405] 35 40 45
[10406] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10407] 50 55 60
[10408] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10409] 65 70 75 80
[10410] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[10411] 85 90 95
[10412] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[10413] 100 105 110
[10414] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[10415] 115 120 125
[10416] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[10417] 130 135 140
[10418] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[10419] 145 150 155 160
[10420] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[10421] 165 170 175
[10422] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[10423] 180 185 190
[10424] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[10425] 195 200 205
[10426] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10427] 210 215 220
[10428] Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[10429] 225 230 235 240
[10430] Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
[10431] 245 250 255
[10432] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
[10433] 260 265 270
[10434] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser
[10435] 275 280 285
[10436] Thr His Cys Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[10437] 290 295 300
[10438] Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu
[10439] 305 310 315 320
[10440] Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp
[10441] 325 330 335
[10442] Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
[10443] 340 345 350
[10444] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu
[10445] 355 360 365
[10446] Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Lys Ile
[10447] 370 375 380
[10448] Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln
[10449] 385 390 395 400
[10450] Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Glu Asn Ser
[10451] 405 410 415

[10452] Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn
[10453] 420 425 430
[10454] Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
[10455] 435 440 445
[10456] Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Arg Val Phe
[10457] 450 455 460
[10458] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[10459] 465 470
[10460] <210> 397
[10461] <211> 474
[10462] <212> PRT
[10463] <213> 人工序列
[10464] <220>
[10465] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[10466] <400> 397
[10467] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10468] 1 5 10 15
[10469] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[10470] 20 25 30
[10471] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10472] 35 40 45
[10473] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10474] 50 55 60
[10475] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10476] 65 70 75 80
[10477] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[10478] 85 90 95
[10479] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[10480] 100 105 110
[10481] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[10482] 115 120 125
[10483] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[10484] 130 135 140
[10485] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[10486] 145 150 155 160
[10487] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[10488] 165 170 175
[10489] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[10490] 180 185 190

[10491] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[10492] 195 200 205
[10493] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10494] 210 215 220
[10495] Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[10496] 225 230 235 240
[10497] Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
[10498] 245 250 255
[10499] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
[10500] 260 265 270
[10501] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser
[10502] 275 280 285
[10503] Thr His Cys Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[10504] 290 295 300
[10505] Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu
[10506] 305 310 315 320
[10507] Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp
[10508] 325 330 335
[10509] Tyr Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
[10510] 340 345 350
[10511] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu
[10512] 355 360 365
[10513] Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Lys Ile
[10514] 370 375 380
[10515] Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln
[10516] 385 390 395 400
[10517] Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Glu Asn Ser
[10518] 405 410 415
[10519] Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn
[10520] 420 425 430
[10521] Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
[10522] 435 440 445
[10523] Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Arg Val Phe
[10524] 450 455 460
[10525] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[10526] 465 470
[10527] <210> 398
[10528] <211> 10
[10529] <212> PRT

[10530] <213> 人工序列
[10531] <220>
[10532] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10533] <400> 398
[10534] Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe Ala Met Ser
[10535] 1 5 10
[10536] <210> 399
[10537] <211> 15
[10538] <212> PRT
[10539] <213> 人工序列
[10540] <220>
[10541] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10542] <400> 399
[10543] Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[10544] 1 5 10 15
[10545] <210> 400
[10546] <211> 15
[10547] <212> PRT
[10548] <213> 人工序列
[10549] <220>
[10550] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10551] <400> 400
[10552] Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr
[10553] 1 5 10 15
[10554] <210> 401
[10555] <211> 11
[10556] <212> PRT
[10557] <213> 人工序列
[10558] <220>
[10559] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10560] <400> 401
[10561] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
[10562] 1 5 10
[10563] <210> 402
[10564] <211> 7
[10565] <212> PRT
[10566] <213> 人工序列
[10567] <220>
[10568] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[10569] <400> 402
[10570] Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
[10571] 1 5
[10572] <210> 403
[10573] <211> 9
[10574] <212> PRT
[10575] <213> 人工序列
[10576] <220>
[10577] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10578] <400> 403
[10579] Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr
[10580] 1 5
[10581] <210> 404
[10582] <211> 10
[10583] <212> PRT
[10584] <213> 人工序列
[10585] <220>
[10586] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10587] <400> 404
[10588] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
[10589] 1 5 10
[10590] <210> 405
[10591] <211> 17
[10592] <212> PRT
[10593] <213> 人工序列
[10594] <220>
[10595] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10596] <400> 405
[10597] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[10598] 1 5 10 15
[10599] Gly
[10600] <210> 406
[10601] <211> 12
[10602] <212> PRT
[10603] <213> 人工序列
[10604] <220>
[10605] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10606] <400> 406
[10607] Ala Asn Ser Ala Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Asp Tyr

[10608] 1 5 10

[10609] <210> 407

[10610] <211> 11

[10611] <212> PRT

[10612] <213> 人工序列

[10613] <220>

[10614] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[10615] <400> 407

[10616] Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser

[10617] 1 5 10

[10618] <210> 408

[10619] <211> 7

[10620] <212> PRT

[10621] <213> 人工序列

[10622] <220>

[10623] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[10624] <400> 408

[10625] Gly Glu Asn Ser Arg Pro Ser

[10626] 1 5

[10627] <210> 409

[10628] <211> 12

[10629] <212> PRT

[10630] <213> 人工序列

[10631] <220>

[10632] <223> 人工序列的描述: 合成肽

[10633] <400> 409

[10634] Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Leu Arg Val

[10635] 1 5 10

[10636] <210> 410

[10637] <211> 447

[10638] <212> PRT

[10639] <213> 人工序列

[10640] <220>

[10641] <223> 人工序列的描述: 合成多肽

[10642] <220>

[10643] <221> MOD_RES

[10644] <222> (9)..(9)

[10645] <223> Gly或Arg

[10646] <220>

[10647] <221> MOD_RES
[10648] <222> (12)..(12)
[10649] <223> Lys或Thr
[10650] <220>
[10651] <221> MOD_RES
[10652] <222> (15)..(15)
[10653] <223> Gly或Thr
[10654] <220>
[10655] <221> MOD_RES
[10656] <222> (16)..(16)
[10657] <223> Thr或Pro
[10658] <220>
[10659] <221> MOD_RES
[10660] <222> (30)..(30)
[10661] <223> Ser或Thr
[10662] <220>
[10663] <221> MOD_RES
[10664] <222> (31)..(31)
[10665] <223> His或Tyr
[10666] <220>
[10667] <221> MOD_RES
[10668] <222> (45)..(45)
[10669] <223> Gln或Glu
[10670] <220>
[10671] <221> MOD_RES
[10672] <222> (54)..(54)
[10673] <223> Asp或Gly
[10674] <220>
[10675] <221> MOD_RES
[10676] <222> (55)..(55)
[10677] <223> Arg或Ser
[10678] <220>
[10679] <221> MOD_RES
[10680] <222> (60)..(60)
[10681] <223> Ser或Thr
[10682] <220>
[10683] <221> MOD_RES
[10684] <222> (78)..(78)
[10685] <223> Lys或Arg

[10686] <220>
[10687] <221> MOD_RES
[10688] <222> (79)..(79)
[10689] <223> Ile或Leu
[10690] <220>
[10691] <221> MOD_RES
[10692] <222> (100)..(100)
[10693] <223> Phe或Tyr
[10694] <220>
[10695] <221> MOD_RES
[10696] <222> (101)..(101)
[10697] <223> Asp或Gly
[10698] <220>
[10699] <221> MOD_RES
[10700] <222> (102)..(102)
[10701] <223> Asp或Ala
[10702] <220>
[10703] <221> MOD_RES
[10704] <222> (103)..(103)
[10705] <223> Gly或Ala
[10706] <400> 410

[10707] Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Xaa Leu Val Xaa Pro Gly Xaa Xaa
[10708] 1 5 10 15
[10709] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Xaa Xaa Ala
[10710] 20 25 30
[10711] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Xaa Tyr Ile Gly
[10712] 35 40 45
[10713] Ile Ile Gly Ser Ser Xaa Xaa Thr Tyr Tyr Ala Xaa Trp Ala Lys Gly
[10714] 50 55 60
[10715] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Xaa Xaa Thr
[10716] 65 70 75 80
[10717] Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Asp Pro
[10718] 85 90 95
[10719] Tyr Asp Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Arg Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[10720] 100 105 110
[10721] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[10722] 115 120 125
[10723] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[10724] 130 135 140

[10725] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[10726] 145 150 155 160
[10727] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[10728] 165 170 175
[10729] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[10730] 180 185 190
[10731] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[10732] 195 200 205
[10733] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[10734] 210 215 220
[10735] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[10736] 225 230 235 240
[10737] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[10738] 245 250 255
[10739] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[10740] 260 265 270
[10741] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[10742] 275 280 285
[10743] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[10744] 290 295 300
[10745] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[10746] 305 310 315 320
[10747] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[10748] 325 330 335
[10749] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[10750] 340 345 350
[10751] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[10752] 355 360 365
[10753] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[10754] 370 375 380
[10755] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[10756] 385 390 395 400
[10757] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[10758] 405 410 415
[10759] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[10760] 420 425 430
[10761] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10762] 435 440 445
[10763] <210> 411

[10764] <211> 217
[10765] <212> PRT
[10766] <213> 人工序列
[10767] <220>
[10768] <223> 人工序列的描述：合成多肽
[10769] <220>
[10770] <221> MOD_RES
[10771] <222> (5)..(5)
[10772] <223> Thr或Ser
[10773] <220>
[10774] <221> MOD_RES
[10775] <222> (27)..(27)
[10776] <223> Gln或Glu
[10777] <220>
[10778] <221> MOD_RES
[10779] <222> (28)..(28)
[10780] <223> Ser或Asn
[10781] <220>
[10782] <221> MOD_RES
[10783] <222> (31)..(31)
[10784] <223> Ser或Arg
[10785] <220>
[10786] <221> MOD_RES
[10787] <222> (33)..(33)
[10788] <223> Cys或Leu
[10789] <220>
[10790] <221> MOD_RES
[10791] <222> (34)..(34)
[10792] <223> Ser或Leu
[10793] <220>
[10794] <221> MOD_RES
[10795] <222> (38)..(38)
[10796] <223> Lys或Gln
[10797] <220>
[10798] <221> MOD_RES
[10799] <222> (40)..(40)
[10800] <223> Leu或Pro
[10801] <220>
[10802] <221> MOD_RES

[10803] <222> (45)..(45)
[10804] <223> Lys或Ser
[10805] <220>
[10806] <221> MOD_RES
[10807] <222> (46)..(46)
[10808] <223> Leu或Phe
[10809] <220>
[10810] <221> MOD_RES
[10811] <222> (54)..(54)
[10812] <223> Val或Leu
[10813] <220>
[10814] <221> MOD_RES
[10815] <222> (63)..(63)
[10816] <223> Lys, Glu或Thr
[10817] <220>
[10818] <221> MOD_RES
[10819] <222> (77)..(77)
[10820] <223> Ala或Gly
[10821] <220>
[10822] <221> MOD_RES
[10823] <222> (78)..(78)
[10824] <223> Val, Met或Ala
[10825] <220>
[10826] <221> MOD_RES
[10827] <222> (95)..(95)
[10828] <223> Ser或Gly
[10829] <220>
[10830] <221> MOD_RES
[10831] <222> (96)..(96)
[10832] <223> Ser或Asn
[10833] <220>
[10834] <221> MOD_RES
[10835] <222> (97)..(97)
[10836] <223> Val或Ile
[10837] <220>
[10838] <221> MOD_RES
[10839] <222> (100)..(100)
[10840] <223> Val或Ala
[10841] <220>

[10842] <221> MOD_RES
[10843] <222> (108)..(108)
[10844] <223> Val或Met
[10845] <400> 411
[10846] Ala Tyr Asp Met Xaa Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
[10847] 1 5 10 15
[10848] Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Xaa Xaa Ile Tyr Xaa Tyr
[10849] 20 25 30
[10850] Xaa Xaa Trp Tyr Gln Xaa Lys Xaa Gly Gln Arg Pro Xaa Xaa Leu Ile
[10851] 35 40 45
[10852] Tyr Asp Ala Ser Lys Xaa Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Xaa Gly
[10853] 50 55 60
[10854] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Xaa Xaa Gln Ser
[10855] 65 70 75 80
[10856] Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Xaa Xaa
[10857] 85 90 95
[10858] Xaa Asp Asn Xaa Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Xaa Val Lys Arg Thr
[10859] 100 105 110
[10860] Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
[10861] 115 120 125
[10862] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
[10863] 130 135 140
[10864] Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
[10865] 145 150 155 160
[10866] Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
[10867] 165 170 175
[10868] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
[10869] 180 185 190
[10870] Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
[10871] 195 200 205
[10872] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[10873] 210 215
[10874] <210> 412
[10875] <211> 10
[10876] <212> PRT
[10877] <213> 人工序列
[10878] <220>
[10879] <223> 人工序列的描述：合成肽
[10880] <220>

[10881] <221> MOD_RES
[10882] <222> (6)..(6)
[10883] <223> Ser或Thr
[10884] <220>
[10885] <221> MOD_RES
[10886] <222> (7)..(7)
[10887] <223> His或Tyr
[10888] <400> 412
[10889] Gly Phe Ser Leu Ser Xaa Xaa Ala Met Gly
[10890] 1 5 10
[10891] <210> 413
[10892] <211> 17
[10893] <212> PRT
[10894] <213> 人工序列
[10895] <220>
[10896] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10897] <220>
[10898] <221> MOD_RES
[10899] <222> (7)..(7)
[10900] <223> Asp或Gly
[10901] <220>
[10902] <221> MOD_RES
[10903] <222> (8)..(8)
[10904] <223> Arg或Ser
[10905] <220>
[10906] <221> MOD_RES
[10907] <222> (13)..(13)
[10908] <223> Ser或Thr
[10909] <400> 413
[10910] Gly Ile Ile Gly Ser Ser Xaa Xaa Thr Tyr Tyr Ala Xaa Trp Ala Lys
[10911] 1 5 10 15
[10912] Gly
[10913] <210> 414
[10914] <211> 14
[10915] <212> PRT
[10916] <213> 人工序列
[10917] <220>
[10918] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10919] <220>

[10920] <221> MOD_RES
[10921] <222> (8)..(8)
[10922] <223> Phe或Tyr
[10923] <220>
[10924] <221> MOD_RES
[10925] <222> (9)..(9)
[10926] <223> Asp或Gly
[10927] <220>
[10928] <221> MOD_RES
[10929] <222> (10)..(10)
[10930] <223> Asp或Ala
[10931] <220>
[10932] <221> MOD_RES
[10933] <222> (11)..(11)
[10934] <223> Gly或Ala
[10935] <400> 414
[10936] Val Arg Asp Pro Tyr Asp Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Arg Leu
[10937] 1 5 10
[10938] <210> 415
[10939] <211> 11
[10940] <212> PRT
[10941] <213> 人工序列
[10942] <220>
[10943] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10944] <220>
[10945] <221> MOD_RES
[10946] <222> (4)..(4)
[10947] <223> Glu或Gln
[10948] <220>
[10949] <221> MOD_RES
[10950] <222> (5)..(5)
[10951] <223> Ser或Asn
[10952] <220>
[10953] <221> MOD_RES
[10954] <222> (8)..(8)
[10955] <223> Ser或Arg
[10956] <220>
[10957] <221> MOD_RES
[10958] <222> (10)..(10)

[10959] <223> Cys或Leu
[10960] <220>
[10961] <221> MOD_RES
[10962] <222> (11)..(11)
[10963] <223> Ser或Leu
[10964] <400> 415
[10965] Gln Ala Ser Xaa Xaa Ile Tyr Xaa Tyr Xaa Xaa
[10966] 1 5 10
[10967] <210> 416
[10968] <211> 7
[10969] <212> PRT
[10970] <213> 人工序列
[10971] <220>
[10972] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10973] <220>
[10974] <221> MOD_RES
[10975] <222> (5)..(5)
[10976] <223> Val或Leu
[10977] <400> 416
[10978] Asp Ala Ser Lys Xaa Ala Ser
[10979] 1 5
[10980] <210> 417
[10981] <211> 12
[10982] <212> PRT
[10983] <213> 人工序列
[10984] <220>
[10985] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[10986] <220>
[10987] <221> MOD_RES
[10988] <222> (7)..(7)
[10989] <223> Ser或Gly
[10990] <220>
[10991] <221> MOD_RES
[10992] <222> (8)..(8)
[10993] <223> Ser或Asn
[10994] <220>
[10995] <221> MOD_RES
[10996] <222> (9)..(9)
[10997] <223> Val或Ile

[10998] <220>
[10999] <221> MOD_RES
[11000] <222> (12)..(12)
[11001] <223> Val或Ala
[11002] <400> 417
[11003] Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Xaa Xaa Xaa Asp Asn Xaa
[11004] 1 5 10
[11005] <210> 418
[11006] <211> 17
[11007] <212> PRT
[11008] <213> 人工序列
[11009] <220>
[11010] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11011] <220>
[11012] <221> MOD_RES
[11013] <222> (10)..(10)
[11014] <223> Phe或Tyr
[11015] <400> 418
[11016] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11017] 1 5 10 15
[11018] Gly
[11019] <210> 419
[11020] <211> 12
[11021] <212> PRT
[11022] <213> 人工序列
[11023] <220>
[11024] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11025] <220>
[11026] <221> MOD_RES
[11027] <222> (4)..(4)
[11028] <223> Phe或Ala
[11029] <220>
[11030] <221> MOD_RES
[11031] <222> (5)..(6)
[11032] <223> Ser, Thr或Asn
[11033] <220>
[11034] <221> MOD_RES
[11035] <222> (7)..(7)
[11036] <223> Tyr, Arg, Ala或Gly

[11037] <220>
[11038] <221> MOD_RES
[11039] <222> (8)..(8)
[11040] <223> Trp, Tyr或Cys
[11041] <220>
[11042] <221> MOD_RES
[11043] <222> (9)..(9)
[11044] <223> Ile, Trp, Tyr或Asp
[11045] <220>
[11046] <221> MOD_RES
[11047] <222> (10)..(10)
[11048] <223> Cys, Ile, Tyr或Met
[11049] <220>
[11050] <221> MOD_RES
[11051] <222> (11)..(11)
[11052] <223> Cys, Met或不存在
[11053] <220>
[11054] <221> MISC_FEATURE
[11055] <222> (12)..(12)
[11056] <223> 可以存在或可以不存在
[11057] <400> 419
[11058] Gly Phe Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
[11059] 1 5 10
[11060] <210> 420
[11061] <211> 17
[11062] <212> PRT
[11063] <213> 人工序列
[11064] <220>
[11065] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11066] <220>
[11067] <221> MOD_RES
[11068] <222> (2)..(2)
[11069] <223> Trp, Ile或Tyr
[11070] <220>
[11071] <221> MOD_RES
[11072] <222> (4)..(4)
[11073] <223> Ser或Gly
[11074] <220>
[11075] <221> MOD_RES

[11076] <222> (5)..(5)
[11077] <223> Phe, Ser, Asp或Thr
[11078] <220>
[11079] <221> MOD_RES
[11080] <222> (6)..(6)
[11081] <223> Ser或Arg
[11082] <220>
[11083] <221> MOD_RES
[11084] <222> (7)..(7)
[11085] <223> Gly或Asp
[11086] <220>
[11087] <221> MOD_RES
[11088] <222> (8)..(8)
[11089] <223> Ser, Arg, Thr或Asn
[11090] <220>
[11091] <221> MOD_RES
[11092] <222> (9)..(9)
[11093] <223> Thr或Ala
[11094] <220>
[11095] <221> MOD_RES
[11096] <222> (13)..(13)
[11097] <223> Ser, Thr或Asn
[11098] <400> 420
[11099] Gly Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Ala Xaa Trp Ala Lys
[11100] 1 5 10 15
[11101] Gly
[11102] <210> 421
[11103] <211> 16
[11104] <212> PRT
[11105] <213> 人工序列
[11106] <220>
[11107] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11108] <220>
[11109] <221> MOD_RES
[11110] <222> (7)..(7)
[11111] <223> Ala或Gly
[11112] <220>
[11113] <221> MOD_RES
[11114] <222> (10)..(10)

[11115] <223> Phe或Tyr
[11116] <400> 421
[11117] Ala Lys Arg Gly Thr Tyr Xaa Tyr Ser Xaa Pro Thr Gly Phe Asp Tyr
[11118] 1 5 10 15
[11119] <210> 422
[11120] <211> 15
[11121] <212> PRT
[11122] <213> 人工序列
[11123] <220>
[11124] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11125] <220>
[11126] <221> MOD_RES
[11127] <222> (2)..(2)
[11128] <223> Arg或Gly
[11129] <220>
[11130] <221> MOD_RES
[11131] <222> (3)..(3)
[11132] <223> Glu, Asp或Ser
[11133] <220>
[11134] <221> MOD_RES
[11135] <222> (4)..(4)
[11136] <223> Gly, Leu, Pro, Ser或Ala
[11137] <220>
[11138] <221> MOD_RES
[11139] <222> (5)..(5)
[11140] <223> Asp, Ser或Arg
[11141] <220>
[11142] <221> MOD_RES
[11143] <222> (6)..(6)
[11144] <223> Tyr, Thr, Asn或Gly
[11145] <220>
[11146] <221> MOD_RES
[11147] <222> (7)..(7)
[11148] <223> Gly, Ser, Phe或Leu
[11149] <220>
[11150] <221> MOD_RES
[11151] <222> (8)..(8)
[11152] <223> Ala, Gly, Ser或Ile
[11153] <220>

[11154] <221> MOD_RES
[11155] <222> (9)..(9)
[11156] <223> Tyr, Asn或Leu
[11157] <220>
[11158] <221> MOD_RES
[11159] <222> (10)..(10)
[11160] <223> Val, Tyr, Glu或不存在
[11161] <220>
[11162] <221> MISC_FEATURE
[11163] <222> (11)..(13)
[11164] <223> 可以存在或可以不存在
[11165] <220>
[11166] <221> MOD_RES
[11167] <222> (14)..(14)
[11168] <223> Glu, Asn或不存在
[11169] <220>
[11170] <221> MOD_RES
[11171] <222> (15)..(15)
[11172] <223> Ser, Leu或不存在
[11173] <400> 422
[11174] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Tyr Phe Xaa Xaa
[11175] 1 5 10 15
[11176] <210> 423
[11177] <211> 10
[11178] <212> PRT
[11179] <213> 人工序列
[11180] <220>
[11181] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11182] <220>
[11183] <221> MOD_RES
[11184] <222> (5)..(5)
[11185] <223> Asp或Gly
[11186] <220>
[11187] <221> MOD_RES
[11188] <222> (6)..(6)
[11189] <223> Val, Ala或Thr
[11190] <400> 423
[11191] Gly Phe Pro Phe Xaa Xaa Tyr Ala Met Ser
[11192] 1 5 10

[11193] <210> 424
[11194] <211> 19
[11195] <212> PRT
[11196] <213> 人工序列
[11197] <220>
[11198] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11199] <220>
[11200] <221> MOD_RES
[11201] <222> (1)..(1)
[11202] <223> Ala或Val
[11203] <220>
[11204] <221> MOD_RES
[11205] <222> (3)..(3)
[11206] <223> Gly或Asp
[11207] <220>
[11208] <221> MOD_RES
[11209] <222> (4)..(4)
[11210] <223> Gly, Pro, Trp或Asp
[11211] <220>
[11212] <221> MOD_RES
[11213] <222> (5)..(5)
[11214] <223> Asp, Tyr, Ser或Leu
[11215] <220>
[11216] <221> MOD_RES
[11217] <222> (6)..(6)
[11218] <223> Tyr, Asp, Val或Leu
[11219] <220>
[11220] <221> MOD_RES
[11221] <222> (7)..(7)
[11222] <223> Gly, Ser或Asp
[11223] <220>
[11224] <221> MOD_RES
[11225] <222> (8)..(8)
[11226] <223> Gly, Tyr, Phe或Ser
[11227] <220>
[11228] <221> MOD_RES
[11229] <222> (9)..(9)
[11230] <223> Ser, Asp, Gly或Thr
[11231] <220>

[11232] <221> MOD_RES
[11233] <222> (10)..(10)
[11234] <223> Thr, Ala, Asp, Ser或Tyr
[11235] <220>
[11236] <221> MOD_RES
[11237] <222> (11)..(11)
[11238] <223> Tyr, Ala, Gly或Ile
[11239] <220>
[11240] <221> MOD_RES
[11241] <222> (12)..(12)
[11242] <223> Ile, Tyr或Arg
[11243] <220>
[11244] <221> MOD_RES
[11245] <222> (13)..(13)
[11246] <223> Leu, Arg, Tyr或Gly
[11247] <220>
[11248] <221> MOD_RES
[11249] <222> (14)..(14)
[11250] <223> Asn, Leu, Tyr或Ser
[11251] <220>
[11252] <221> MOD_RES
[11253] <222> (15)..(15)
[11254] <223> Leu, Tyr, Phe或不存在
[11255] <220>
[11256] <221> MISC_FEATURE
[11257] <222> (16)..(16)
[11258] <223> 可以存在或可以不存在
[11259] <220>
[11260] <221> MOD_RES
[11261] <222> (17)..(17)
[11262] <223> Met, Pro或不存在
[11263] <220>
[11264] <221> MISC_FEATURE
[11265] <222> (18)..(19)
[11266] <223> 可以存在或可以不存在
[11267] <400> 424
[11268] Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp
[11269] 1 5 10 15
[11270] Xaa Asp Leu

[11271] <210> 425
[11272] <211> 10
[11273] <212> PRT
[11274] <213> 人工序列
[11275] <220>
[11276] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11277] <220>
[11278] <221> MOD_RES
[11279] <222> (5)..(5)
[11280] <223> Ser或Asn
[11281] <220>
[11282] <221> MOD_RES
[11283] <222> (6)..(6)
[11284] <223> Ser, Asn, Thr或Asp
[11285] <220>
[11286] <221> MOD_RES
[11287] <222> (7)..(7)
[11288] <223> Tyr或His
[11289] <220>
[11290] <221> MOD_RES
[11291] <222> (8)..(8)
[11292] <223> Gly, Ala或Tyr
[11293] <220>
[11294] <221> MOD_RES
[11295] <222> (10)..(10)
[11296] <223> Ser, Gly或Asn
[11297] <400> 425
[11298] Gly Phe Ser Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Met Xaa
[11299] 1 5 10
[11300] <210> 426
[11301] <211> 11
[11302] <212> PRT
[11303] <213> 人工序列
[11304] <220>
[11305] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11306] <220>
[11307] <221> MOD_RES
[11308] <222> (5)..(5)
[11309] <223> Ser或Asn

[11310] <220>
[11311] <221> MOD_RES
[11312] <222> (6)..(6)
[11313] <223> Arg, Ser或Asn
[11314] <220>
[11315] <221> MOD_RES
[11316] <222> (7)..(7)
[11317] <223> Tyr, Ile或Asn
[11318] <220>
[11319] <221> MOD_RES
[11320] <222> (8)..(8)
[11321] <223> Tyr, Asp, Gly或Ala
[11322] <220>
[11323] <221> MOD_RES
[11324] <222> (9)..(9)
[11325] <223> Val, Met或Ile
[11326] <220>
[11327] <221> MOD_RES
[11328] <222> (10)..(10)
[11329] <223> Thr, Ser或Met
[11330] <220>
[11331] <221> MISC_FEATURE
[11332] <222> (11)..(11)
[11333] <223> 可以存在或可以不存在
[11334] <400> 426
[11335] Gly Phe Ser Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
[11336] 1 5 10
[11337] <210> 427
[11338] <211> 4
[11339] <212> PRT
[11340] <213> 人工序列
[11341] <220>
[11342] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11343] <400> 427
[11344] Gly Phe Leu Gly
[11345] 1
[11346] <210> 428
[11347] <211> 4
[11348] <212> PRT

[11349] <213> 人工序列
[11350] <220>
[11351] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11352] <400> 428
[11353] Ala Leu Ala Leu
[11354] 1
[11355] <210> 429
[11356] <211> 4
[11357] <212> PRT
[11358] <213> 人工序列
[11359] <220>
[11360] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11361] <400> 429
[11362] Gly Gly Phe Gly
[11363] 1
[11364] <210> 430
[11365] <211> 12
[11366] <212> PRT
[11367] <213> 人工序列
[11368] <220>
[11369] <223> 人工序列的描述: 合成肽
[11370] <400> 430
[11371] Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Gly Ser Ile Asp Asn Ala
[11372] 1 5 10

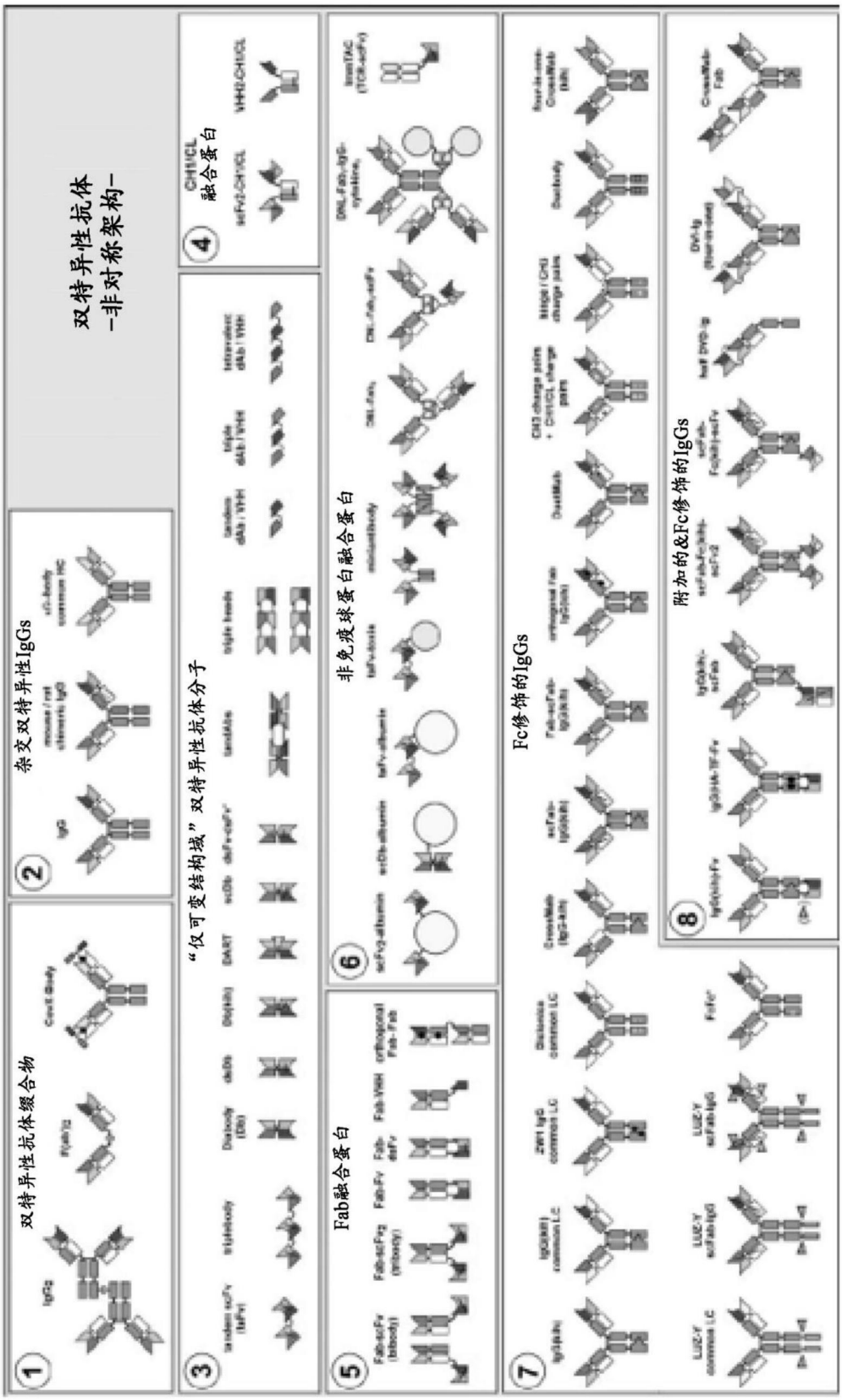

双特异性抗体-非对称架构-
1 双特异性抗体缀合物
2 杂交双特异性IgGs
3 “仅可变结构域”双特异性抗体分子
4 CH1/CL融合蛋白
5 Fab融合蛋白
6 非免疫球蛋白融合蛋白
7 Fc修饰的IgGs
8 附加的&Fc修饰的IgGs

图1A

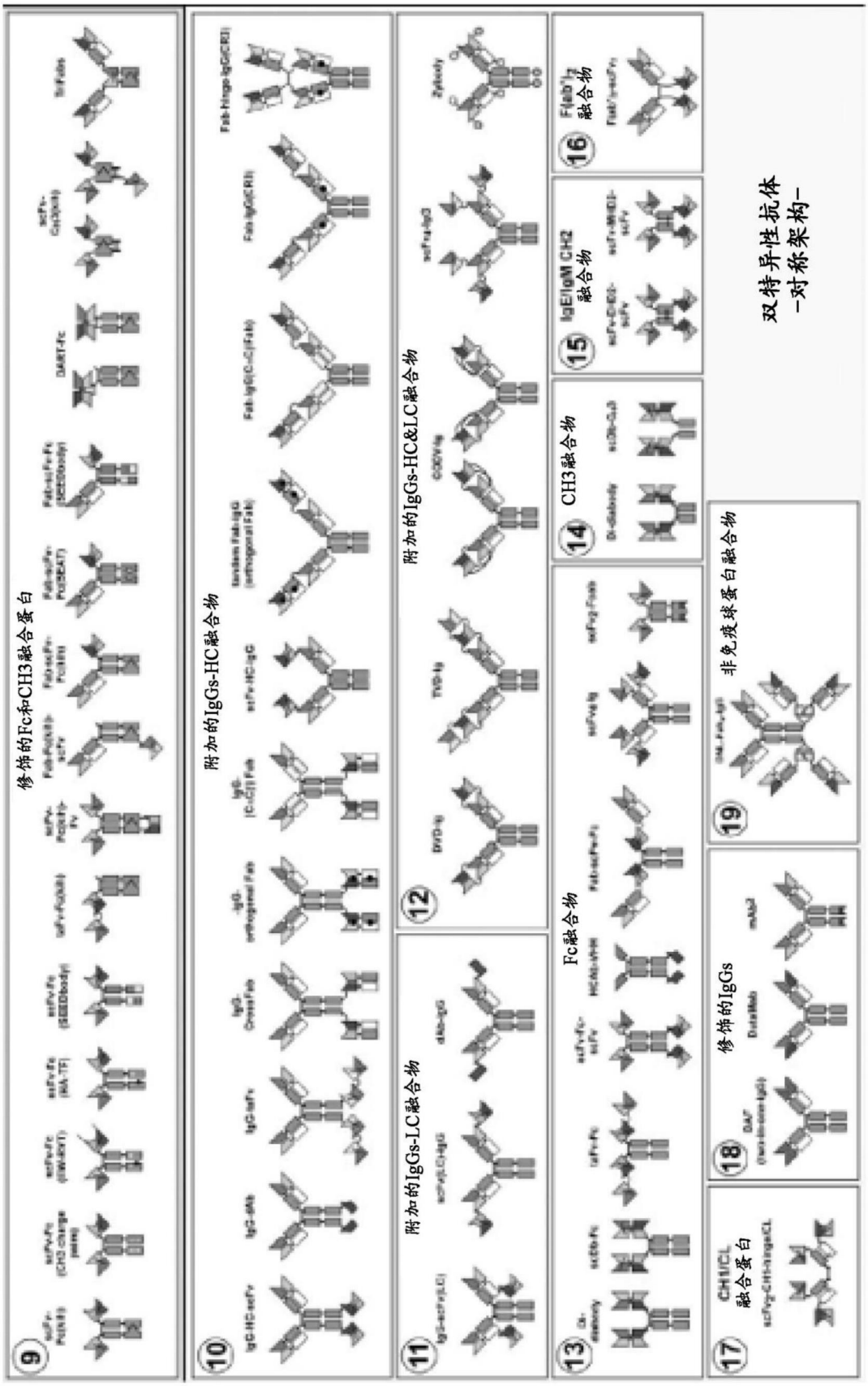

修饰的Fc和CH3融合蛋白
附加的IgGs-HC融合物
附加的IgGs-LC融合物
附加的IgGs-HC&LC融合物
Fc融合物
修饰的IgGs
CH3融合物
IgE/IgM CH2融合物
CH1/CL融合蛋白
非免疫球蛋白融合物
双特异性抗体
-对称架构-

图1B



图2A

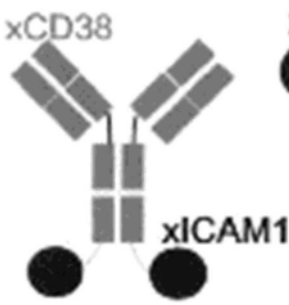


图 2B

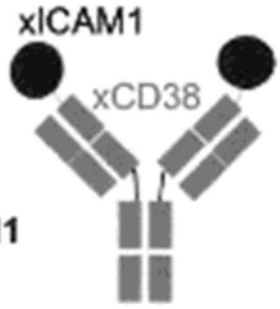


图 2C

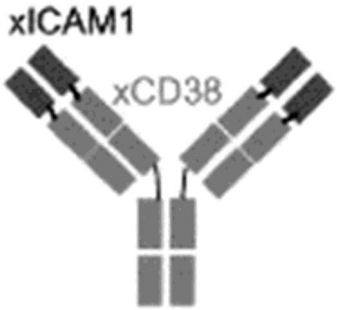


图2D

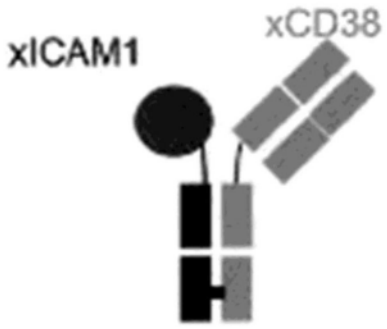

xICAM1
xCD38

图2E

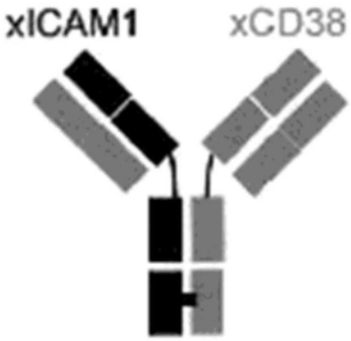

xICAM1
xCD38

图2F

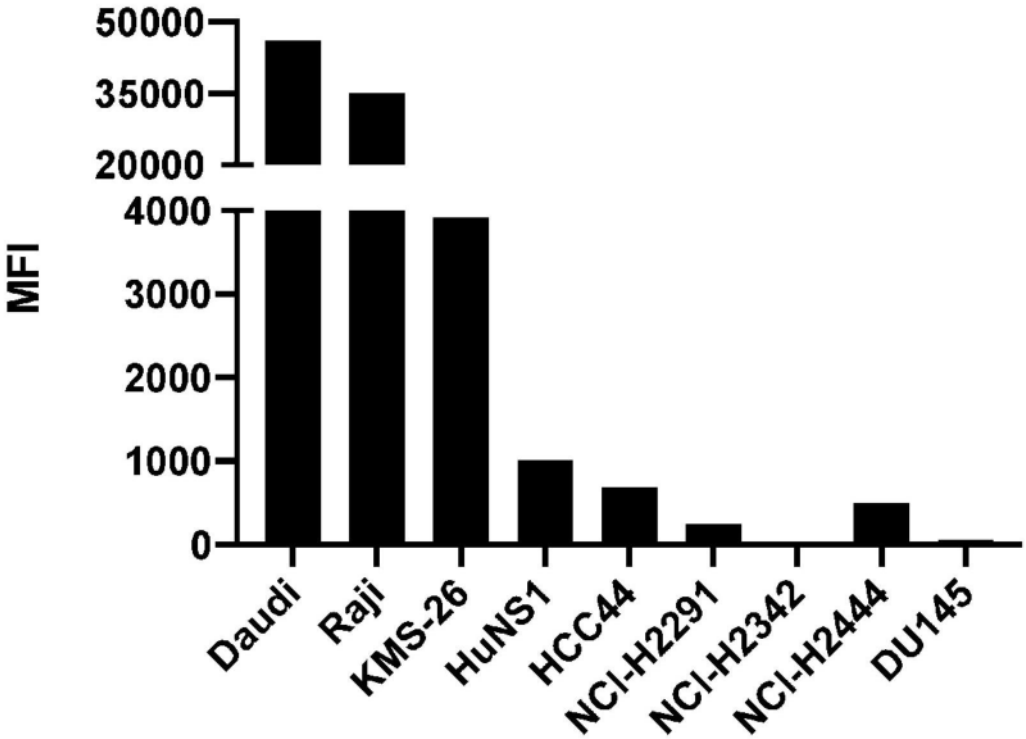

MFI
50000
35000
20000
4000
3000
2000
1000
0
Daudi
Raji
KMS-26
HuNS1
HCC44
NCI-H2291
NCI-H2342
NCI-H2444
DU145

图3A

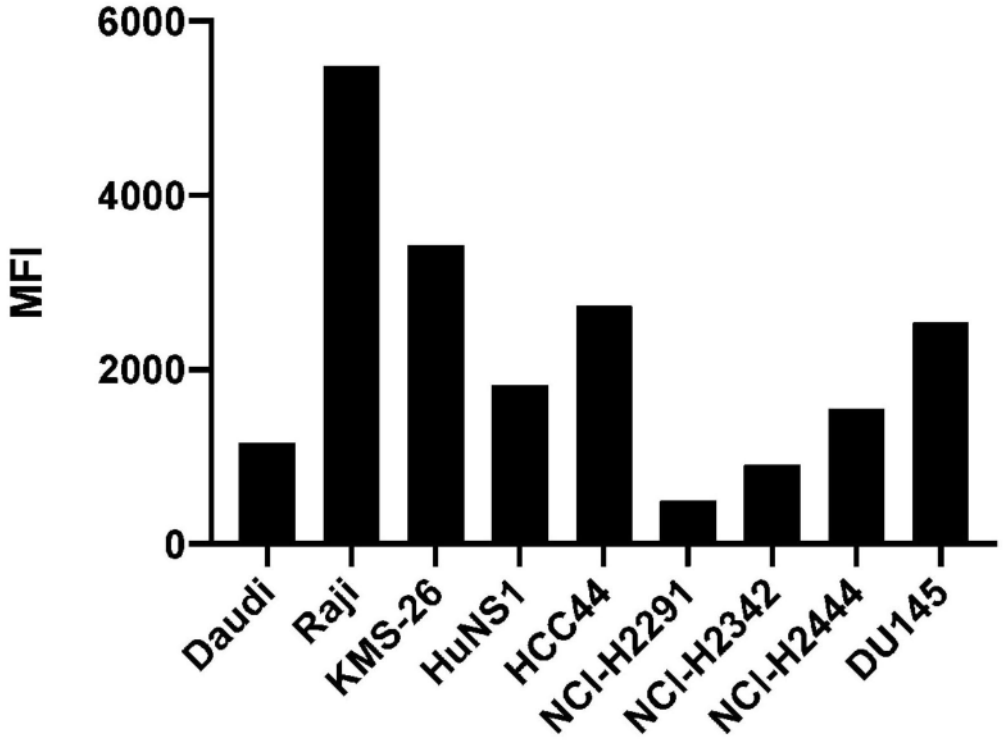

6000
4000
2000
0
MFI
Daudi
Raji
KMS-26
HuNS1
HCC44
NCI-H2291
NCI-H2342
NCI-H2444
DU145

图3B

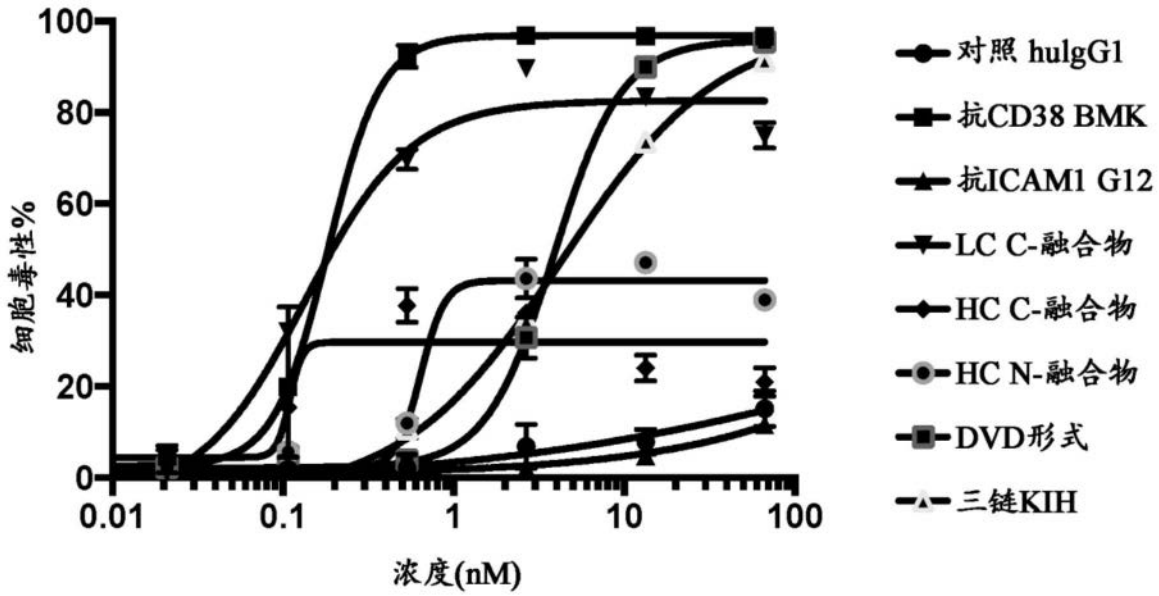

100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照 hulgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12
LC C-融合物
HC C-融合物
HC N-融合物
DVD形式
三链KIH

图4A

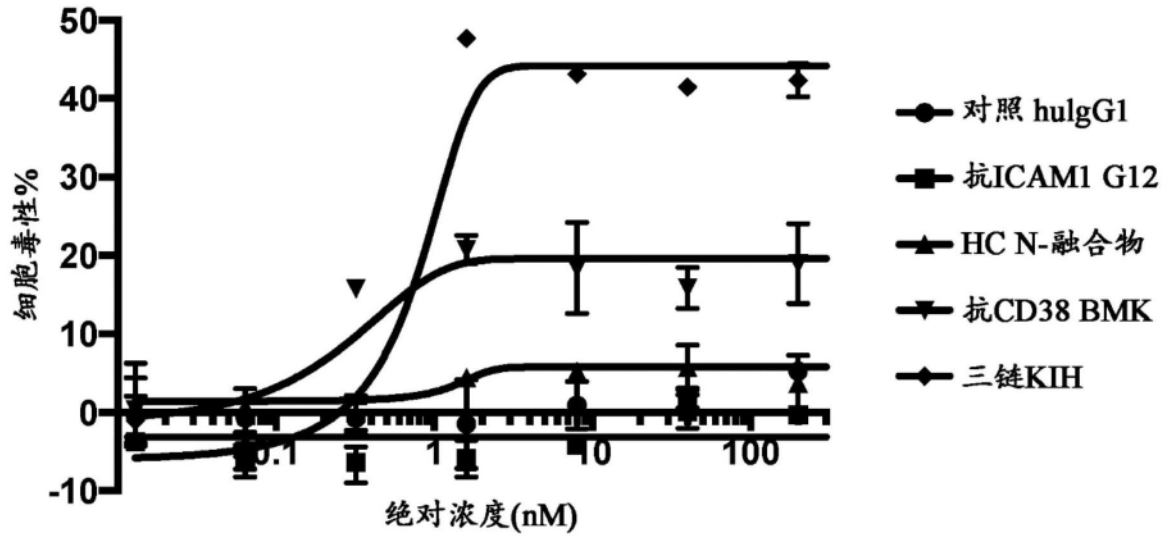

50
40
30
20
10
0
-10
细胞毒性%
0.1
1
10
100
绝对浓度(nM)
对照 hulgG1
抗ICAM1 G12
HC N-融合物
抗CD38 BMK
三链KIH

图4B

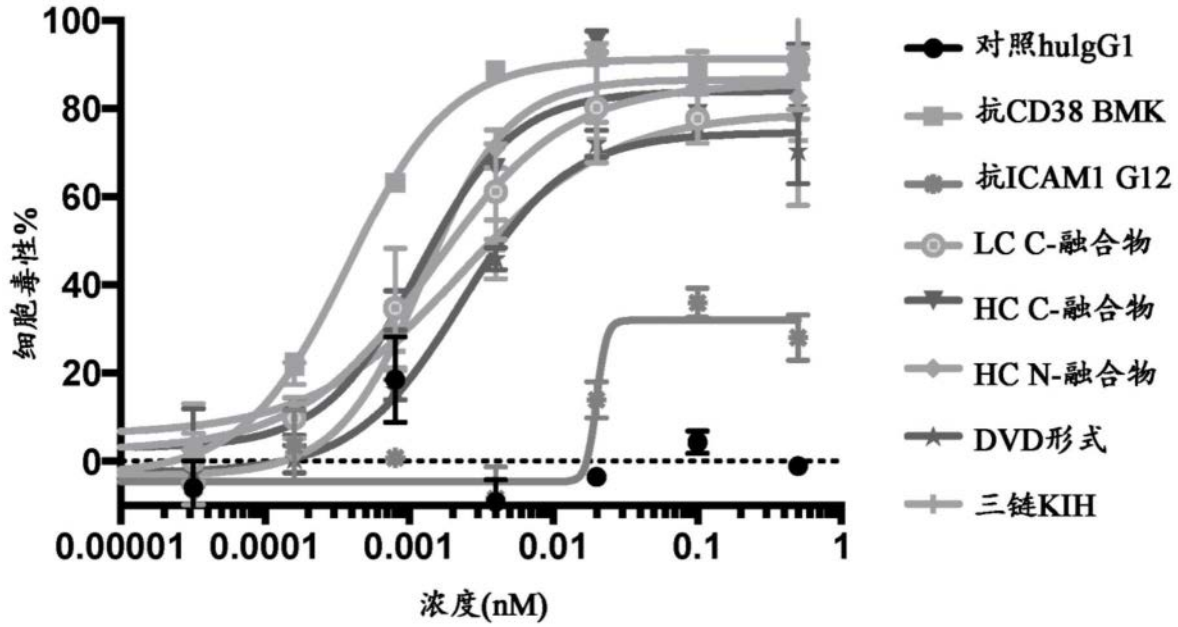

100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
浓度(nM)
对照hulgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12
LC C-融合物
HC C-融合物
HC N-融合物
DVD形式
三链KIH

图5A

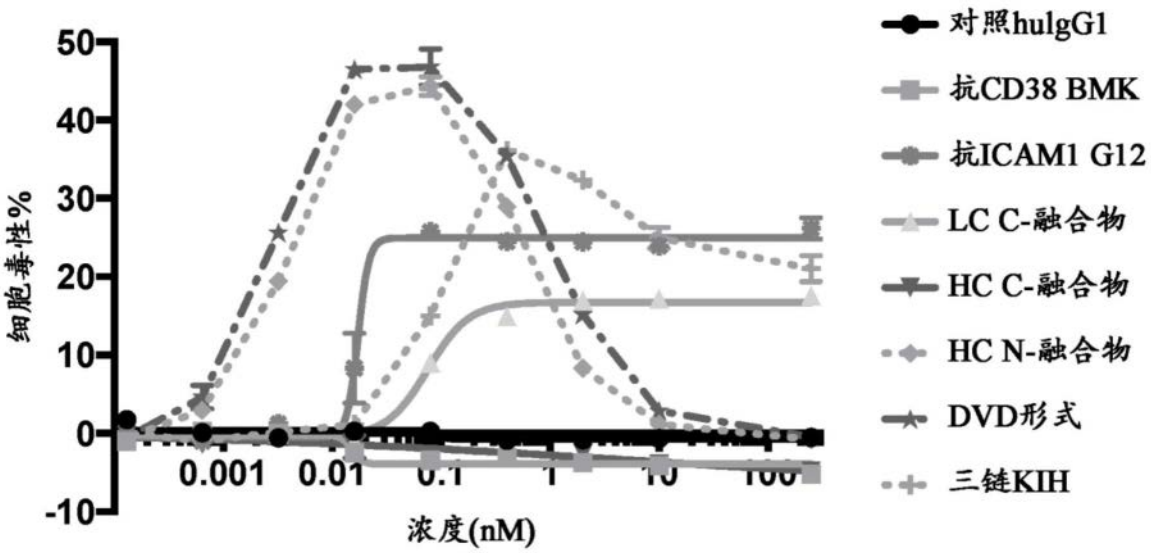

50
40
30
20
10
0
-10
细胞毒性%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照hulgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12
LC C-融合物
HC C-融合物
HC N-融合物
DVD形式
三链KIH

图5B

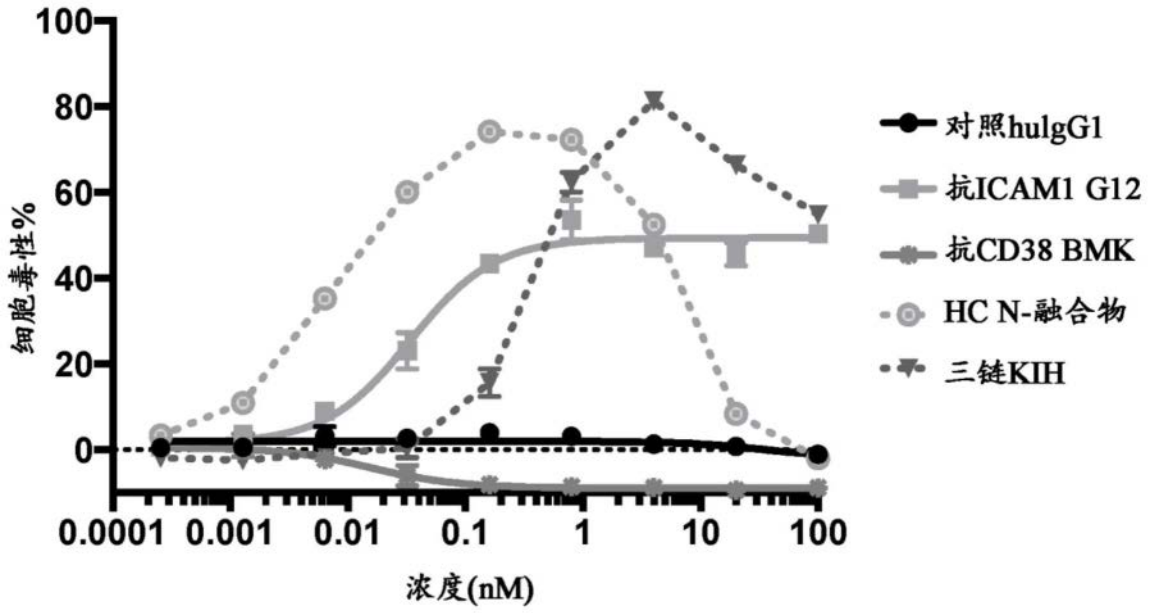

100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照hulgG1
抗ICAM1 G12
抗CD38 BMK
HC N-融合物
三链KIH

图5C

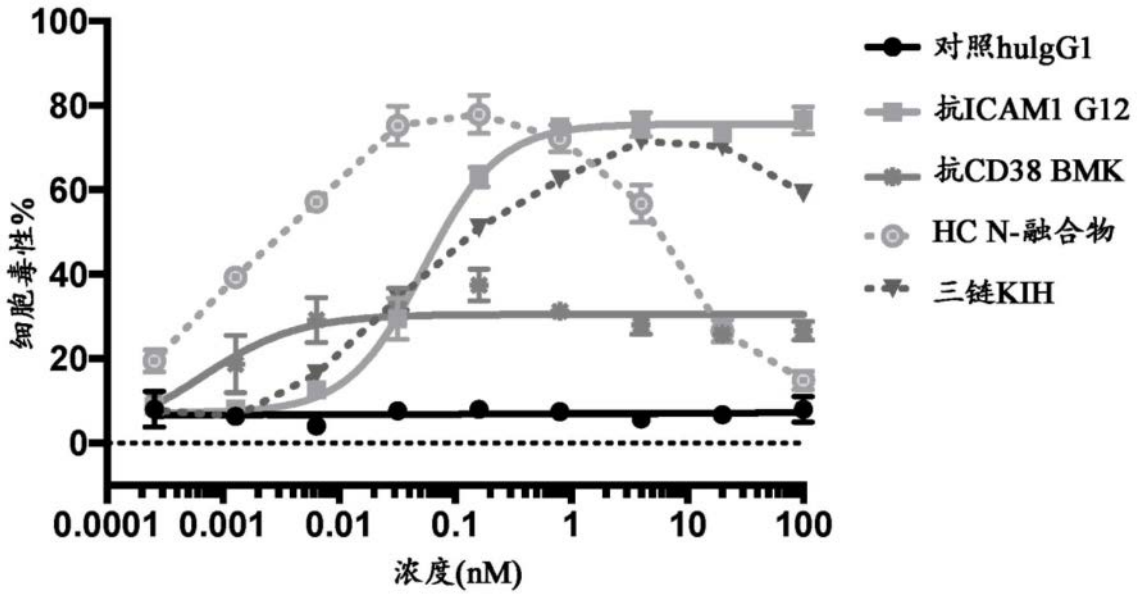

100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照hulgG1
抗ICAM1 G12
抗CD38 BMK
HC N-融合物
三链KIH

图5D

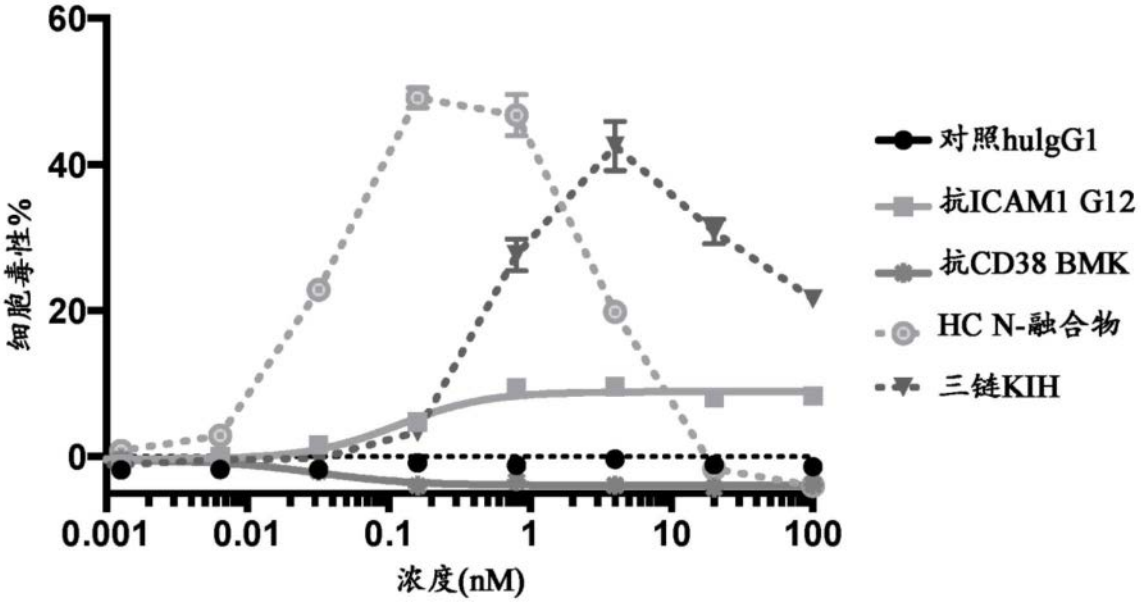

60
40
20
0
细胞毒性%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照hulgG1
抗ICAM1 G12
抗CD38 BMK
HC N-融合物
三链KIH

图5E

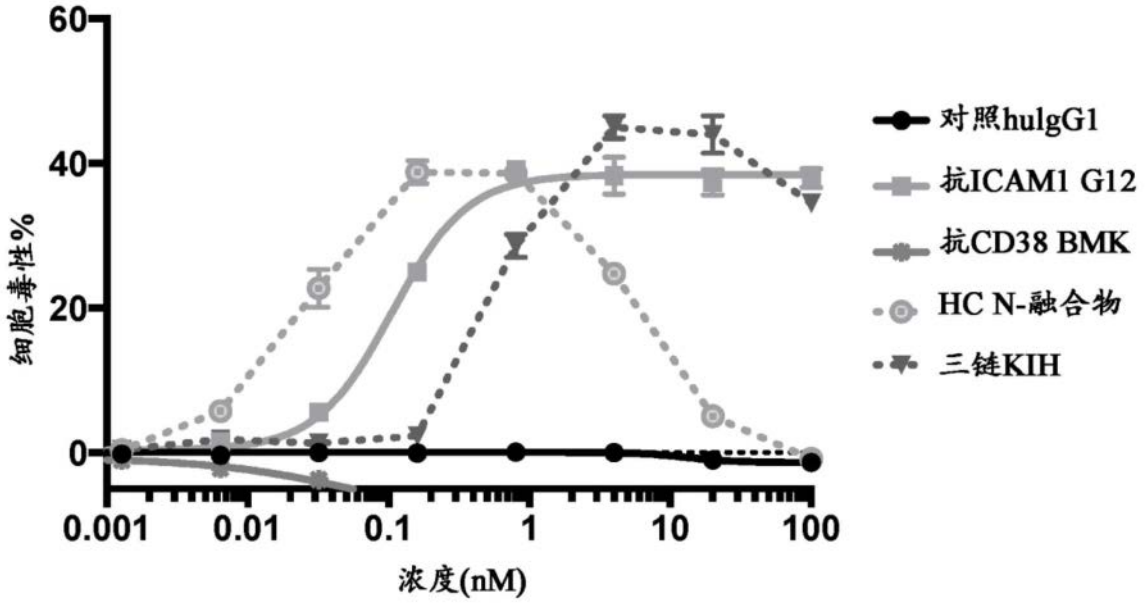

60
40
20
0
细胞毒性%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照hulgG1
抗ICAM1 G12
抗CD38 BMK
HC N-融合物
三链KIH

图5F

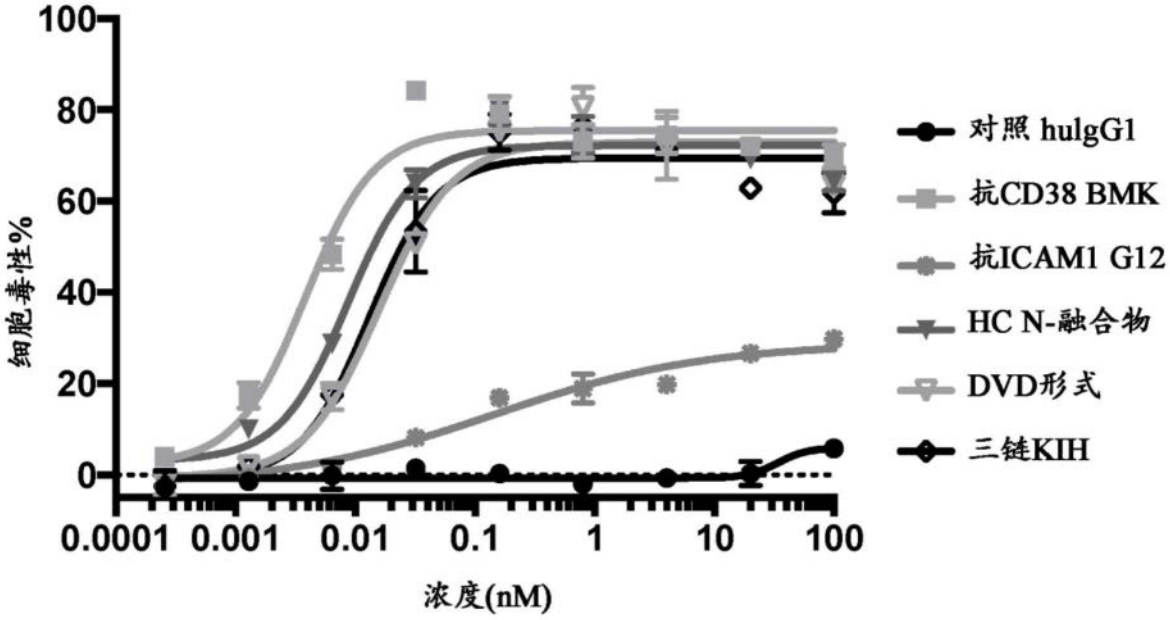

100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照 hulgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12
HC N-融合物
DVD形式
三链KIH

图6A

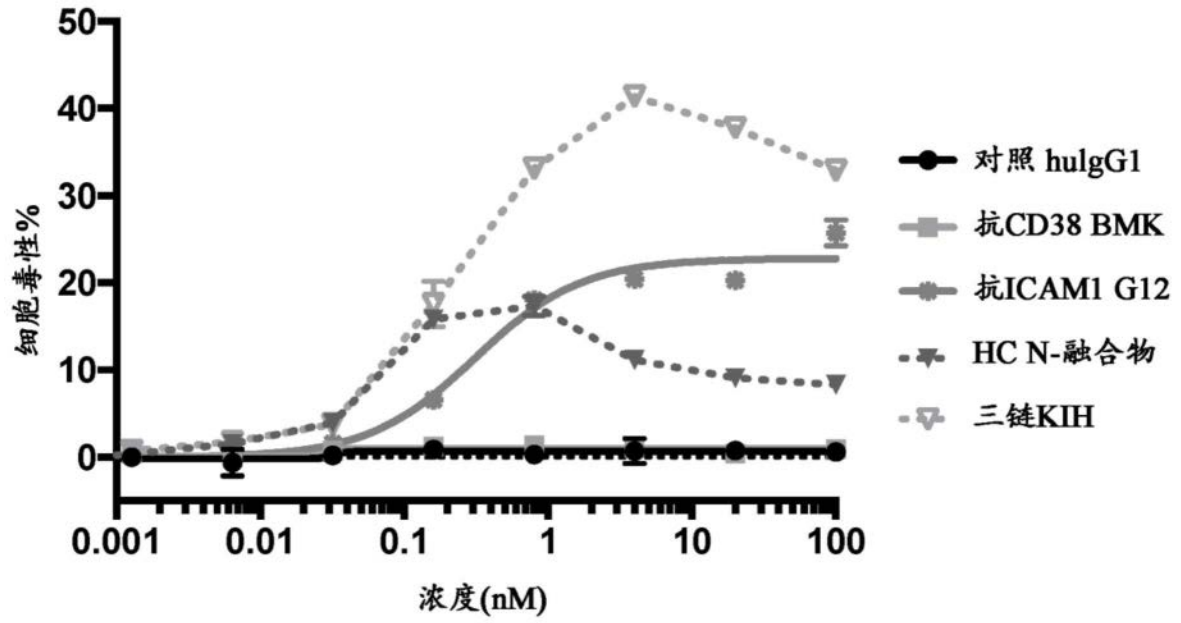

50
40
30
20
10
0
细胞毒性%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照 hulgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12
HC N-融合物
三链KIH

图6B

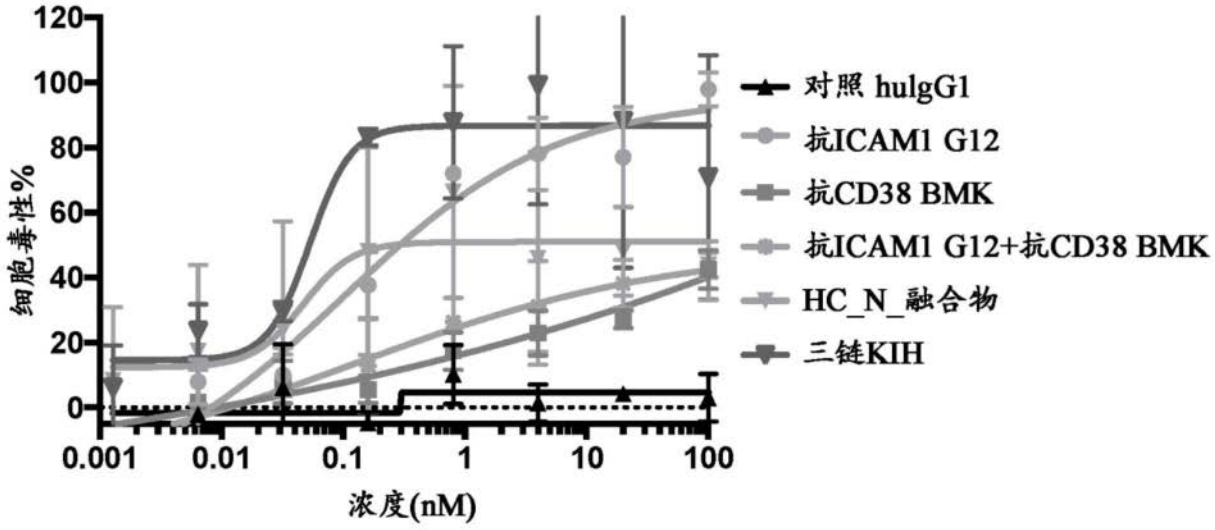

120
100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照 hulgG1
抗ICAM1 G12
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12+抗CD38 BMK
HC_N_融合物
三链KIH

图6C

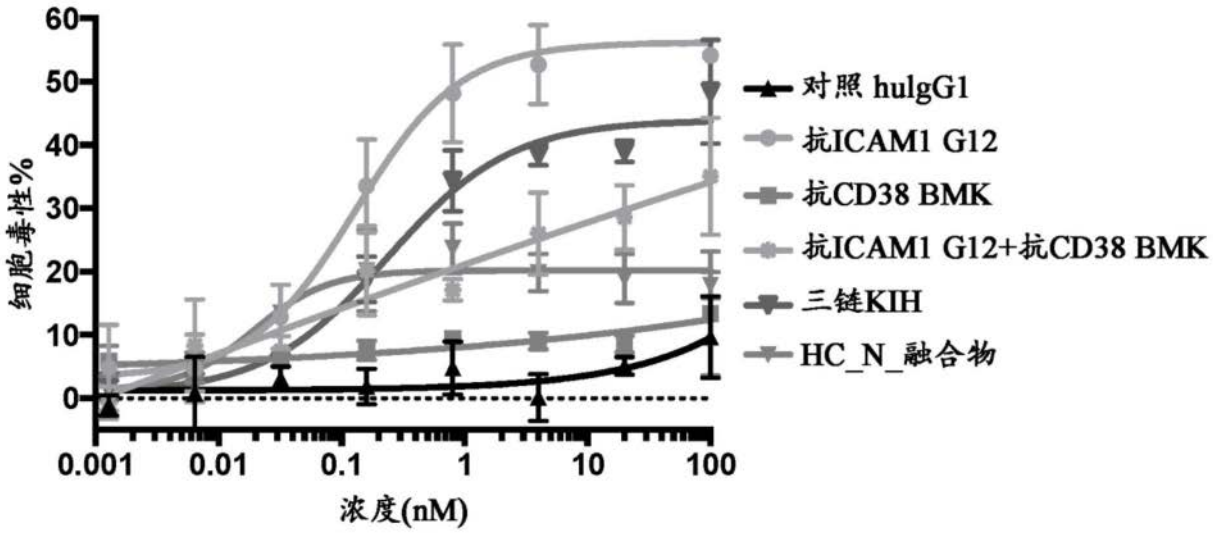

细胞毒性%
60
50
40
30
20
10
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
对照 hulgG1
抗ICAM1 G12
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12+抗CD38 BMK
三链KIH
HC_N_融合物

图6D

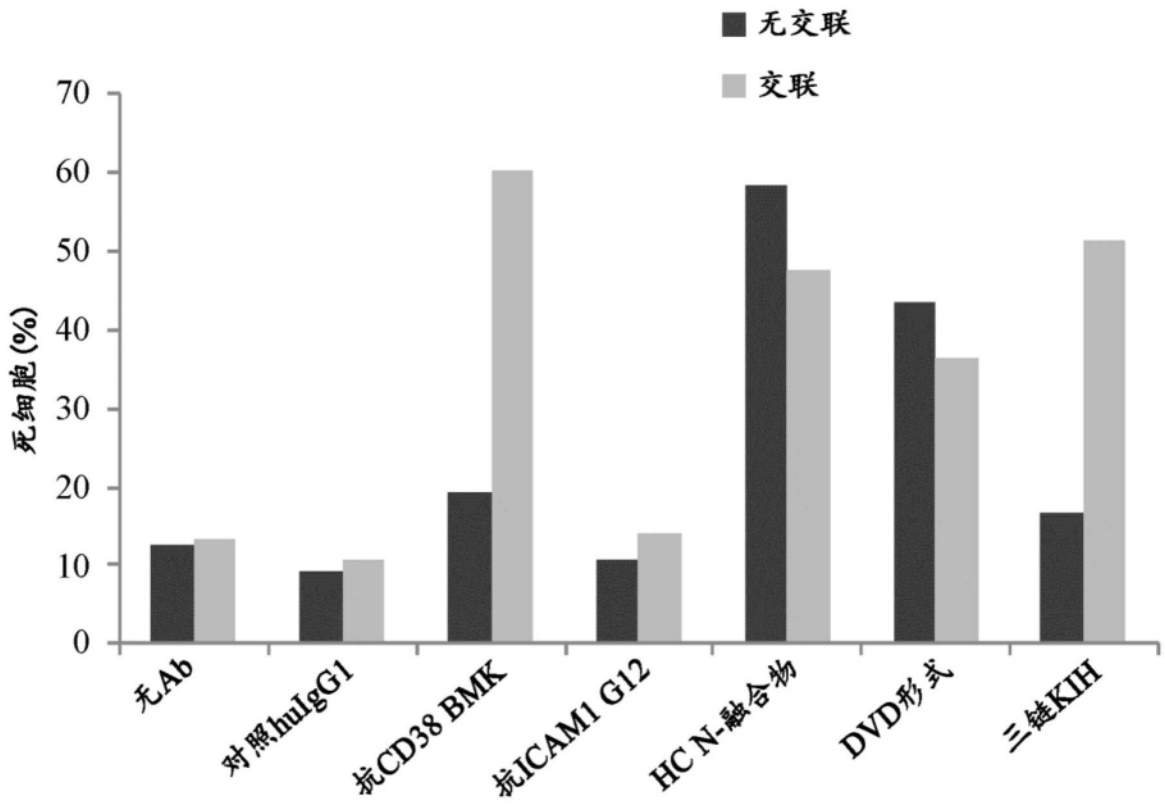

无交联
交联
死细胞(%)
70
60
50
40
30
20
10
0
无Ab
对照huIgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12
HC N-融合物
DVD形式
三链KIH

图7

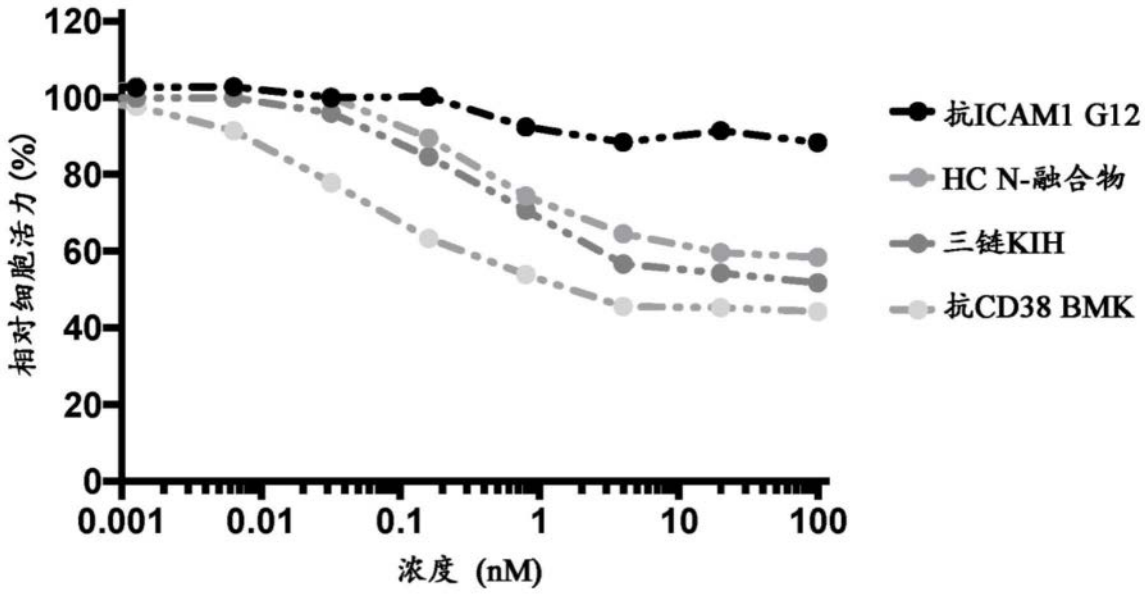

120
100
80
60
40
20
0
相对细胞活力 (%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度 (nM)
抗ICAM1 G12
HC N-融合物
三链KIH
抗CD38 BMK

图8A

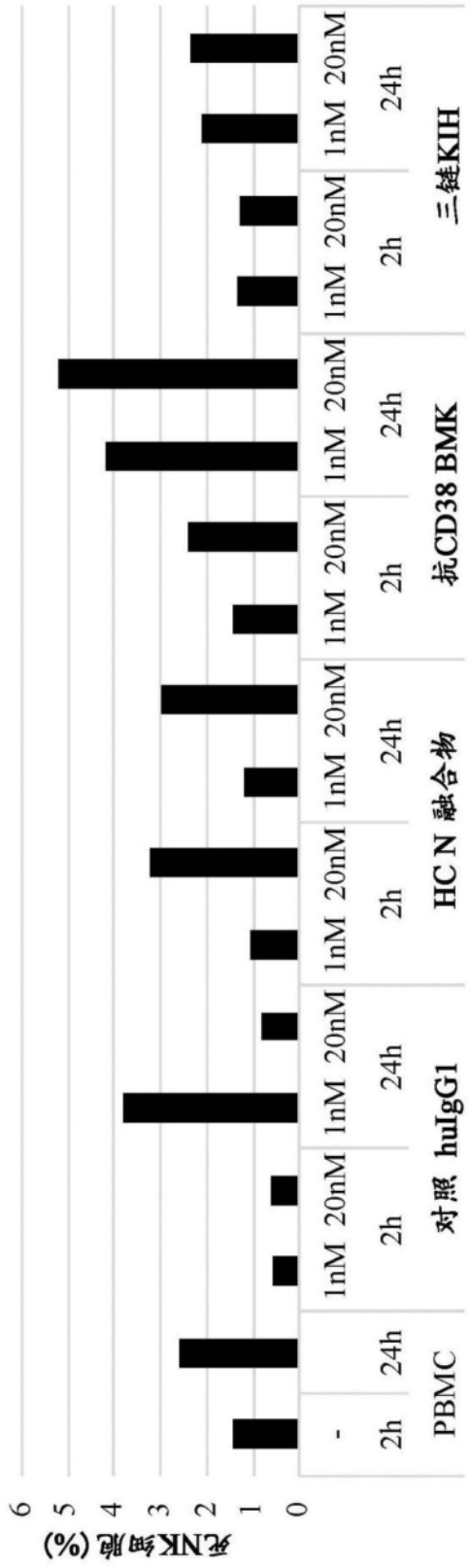

死NK细胞(%)
0
1
2
3
4
5
6
PBMC
-
2h
24h
对照 huIgG1
1nM 20nM
2h
24h
HC N 融合物
抗CD38 BMK
三链KIH

图8B

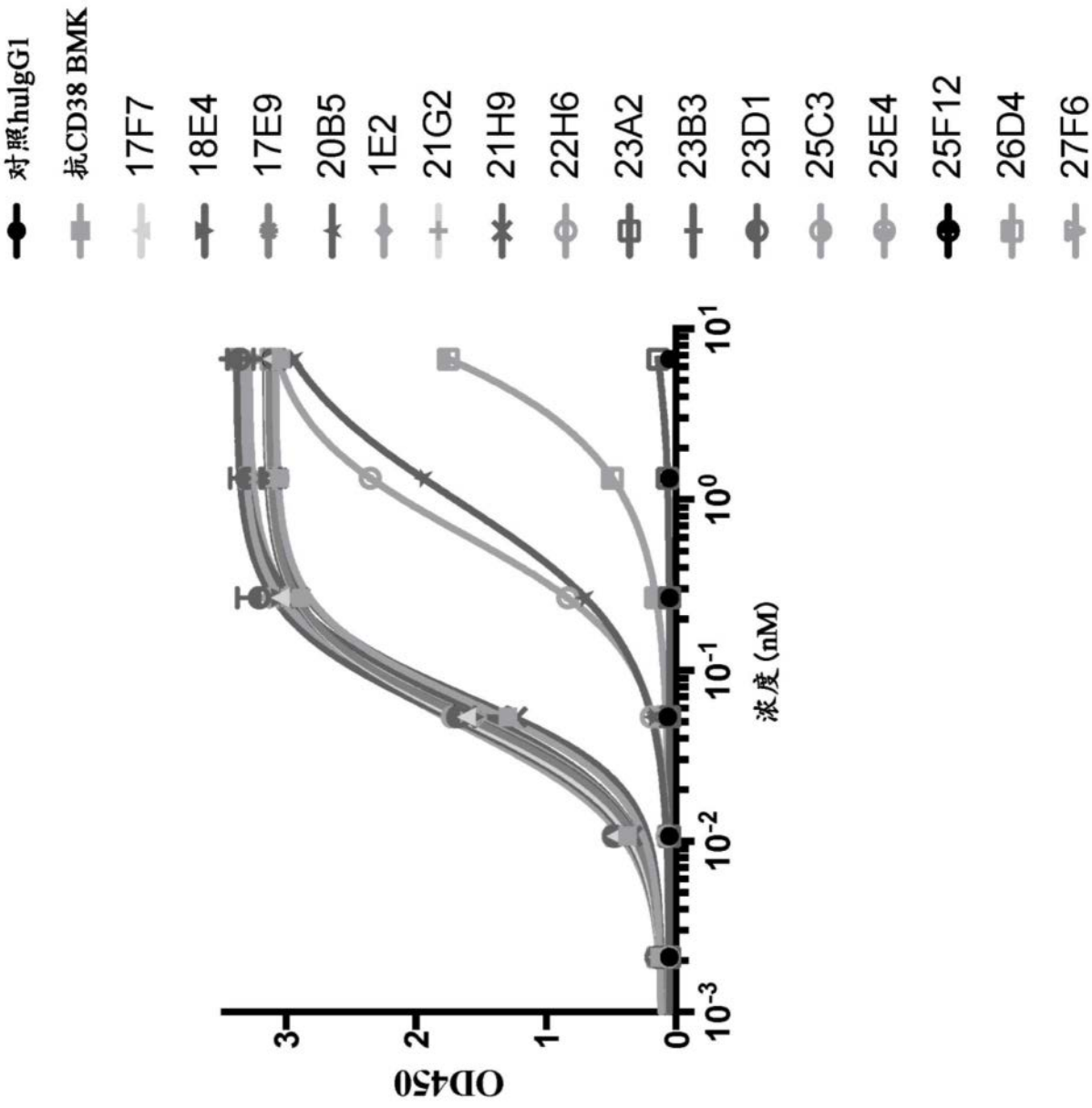

对照hulgG1
抗CD38 BMK
17F7
18E4
17E9
20B5
1E2
21G2
21H9
22H6
23A2
23B3
23D1
25C3
25E4
25F12
26D4
27F6
OD450
0
1
2
3
10-3
10-2
10-1
100
101
浓度(nM)

图9A

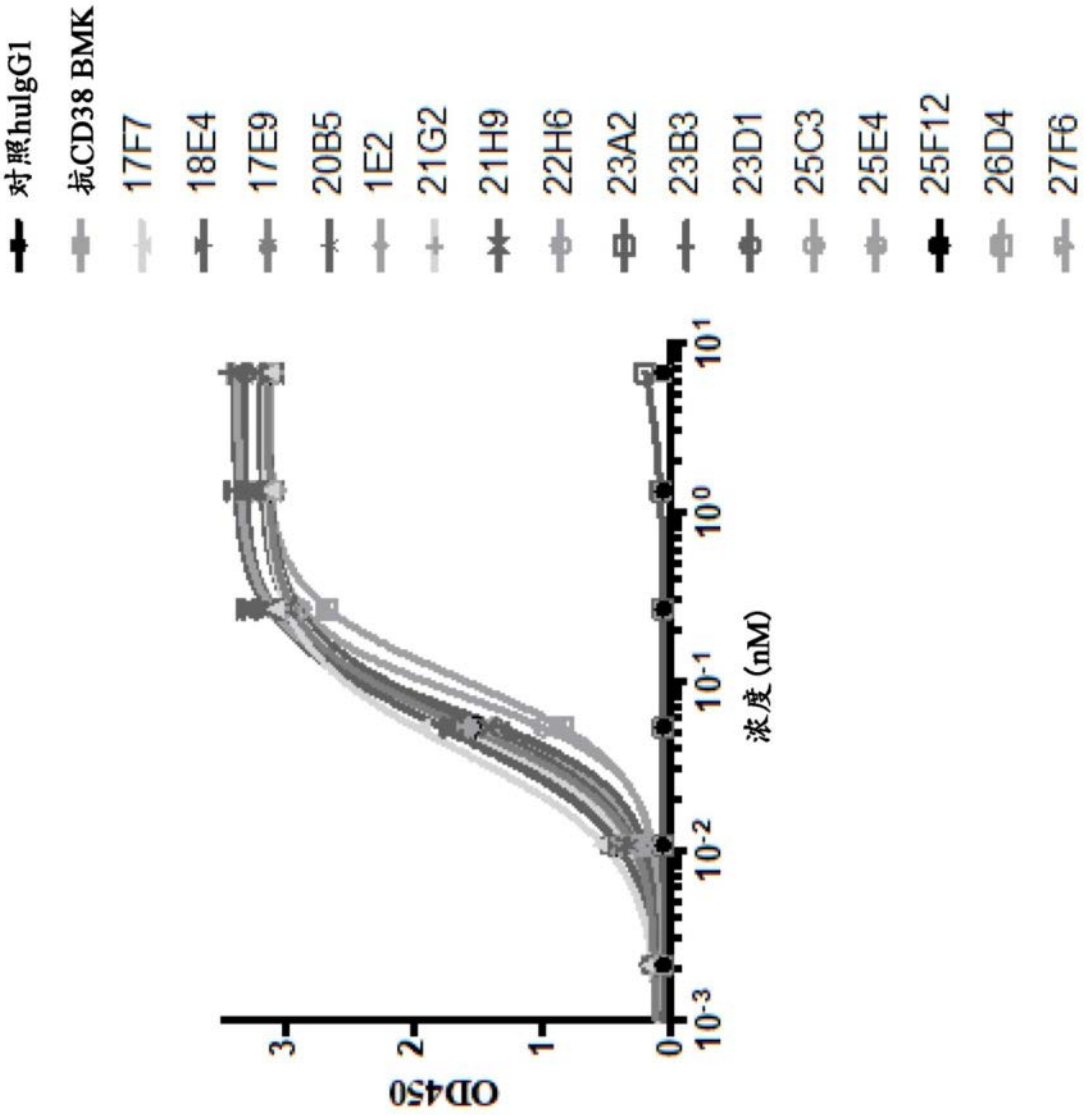

对照hulgG1
抗CD38 BMK
17F7
18E4
17E9
20B5
1E2
21G2
21H9
22H6
23A2
23B3
23D1
25C3
25E4
25F12
26D4
27F6
OD450
0
1
2
3
10-3
10-2
10-1
100
101
浓度(nM)

图9B

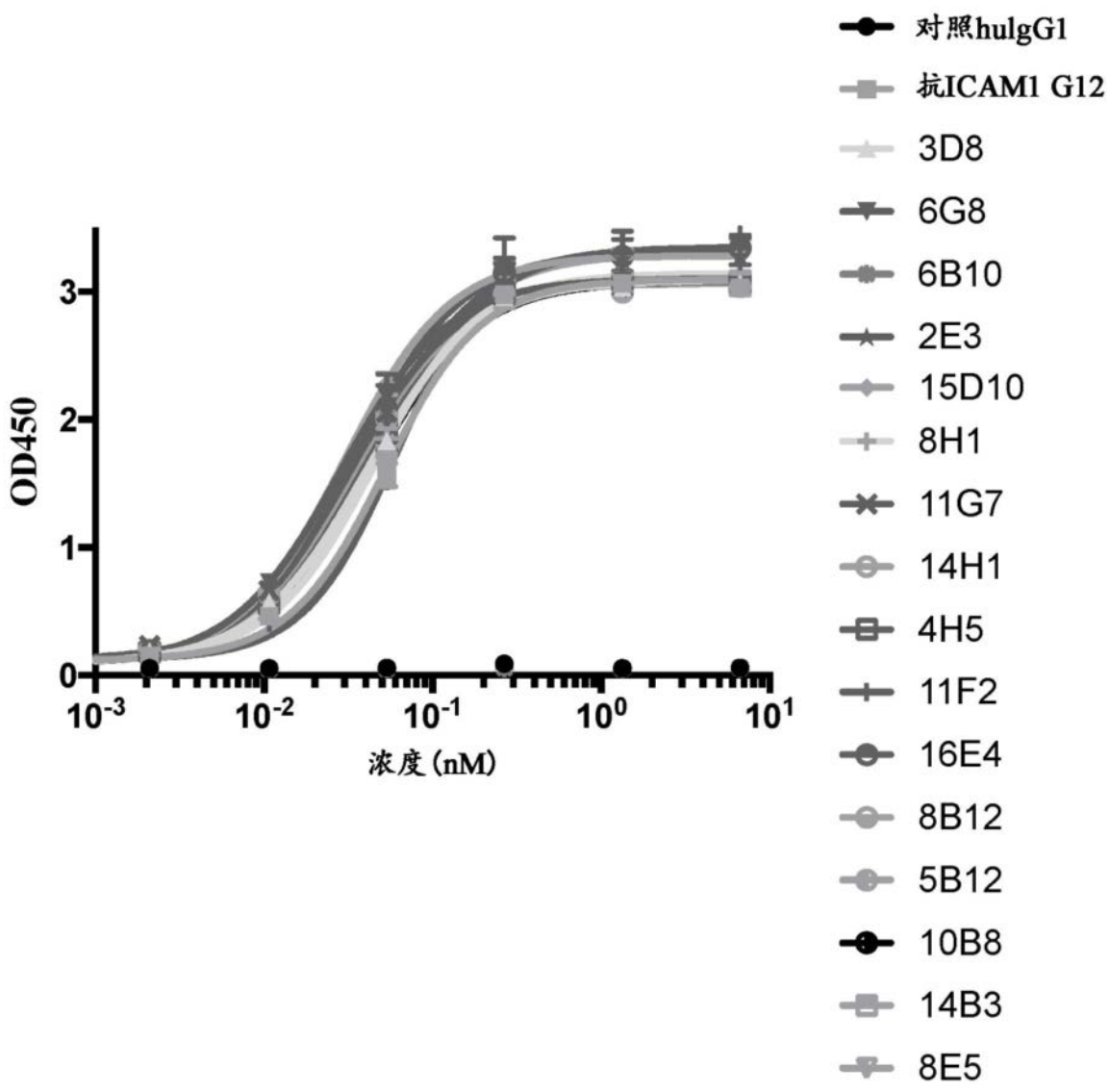

对照hulgG1
抗ICAM1 G12
3D8
6G8
6B10
2E3
15D10
8H1
11G7
14H1
4H5
11F2
16E4
8B12
5B12
10B8
14B3
8E5
OD450
0
1
2
3
10-3
10-2
10-1
100
101
浓度(nM)

图10A

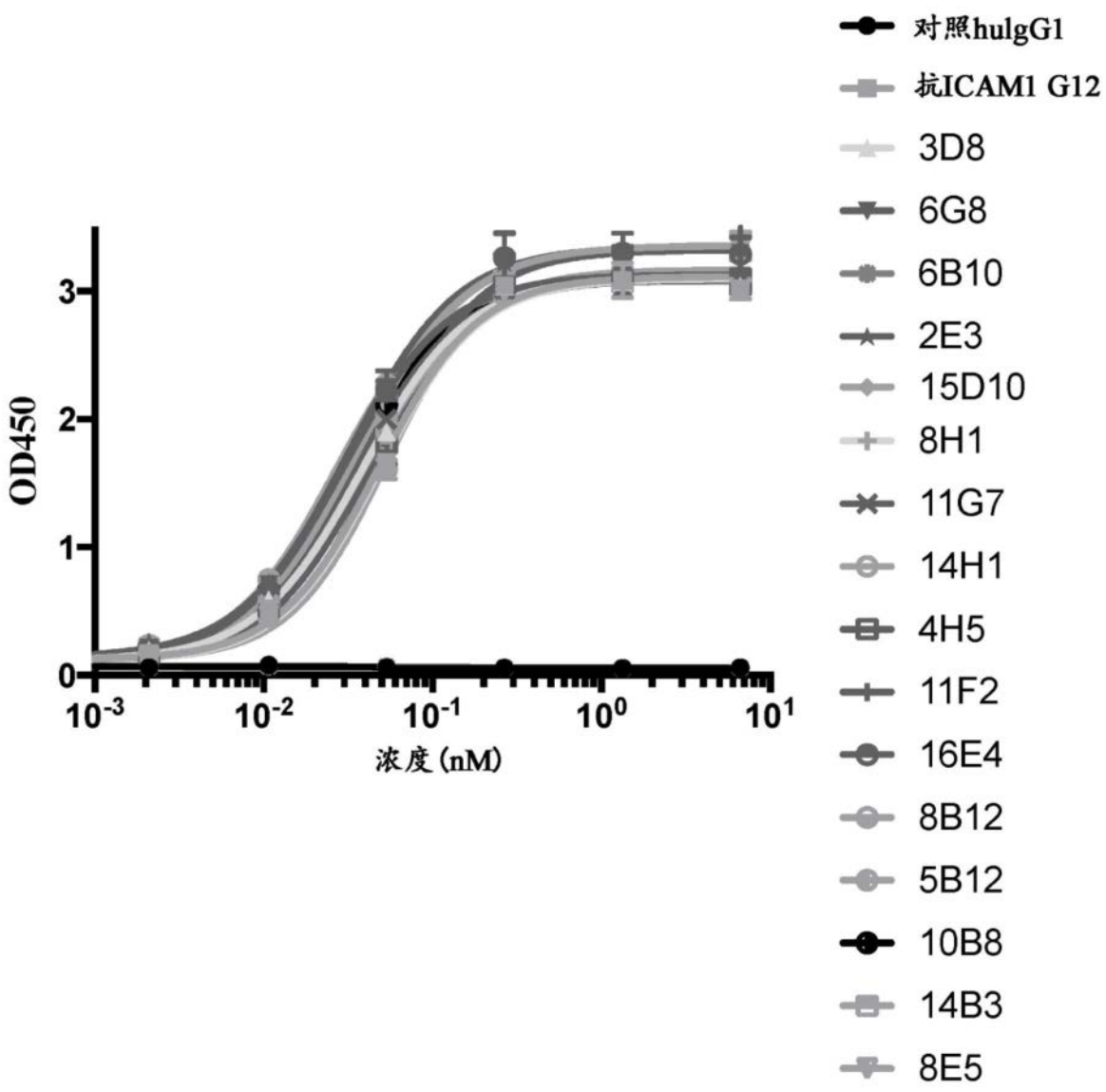

OD450
3
2
1
0
10-3
10-2
10-1
100
101
浓度(nM)
对照hulgG1
抗ICAM1 G12
3D8
6G8
6B10
2E3
15D10
8H1
11G7
14H1
4H5
11F2
16E4
8B12
5B12
10B8
14B3
8E5

图10B

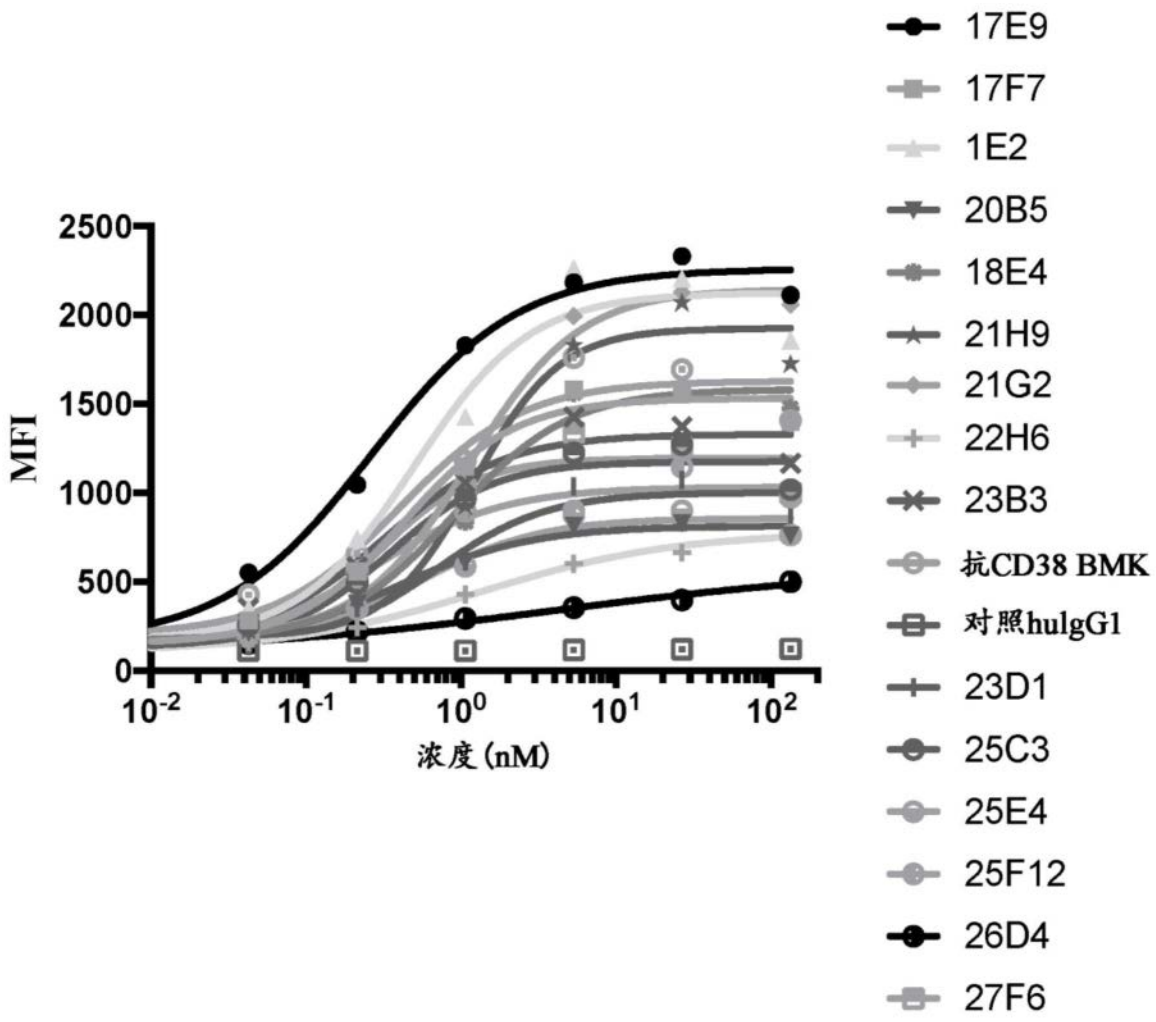

MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
浓度(nM)
17E9
17F7
1E2
20B5
18E4
21H9
21G2
22H6
23B3
抗CD38 BMK
对照hulgG1
23D1
25C3
25E4
25F12
26D4
27F6

图11

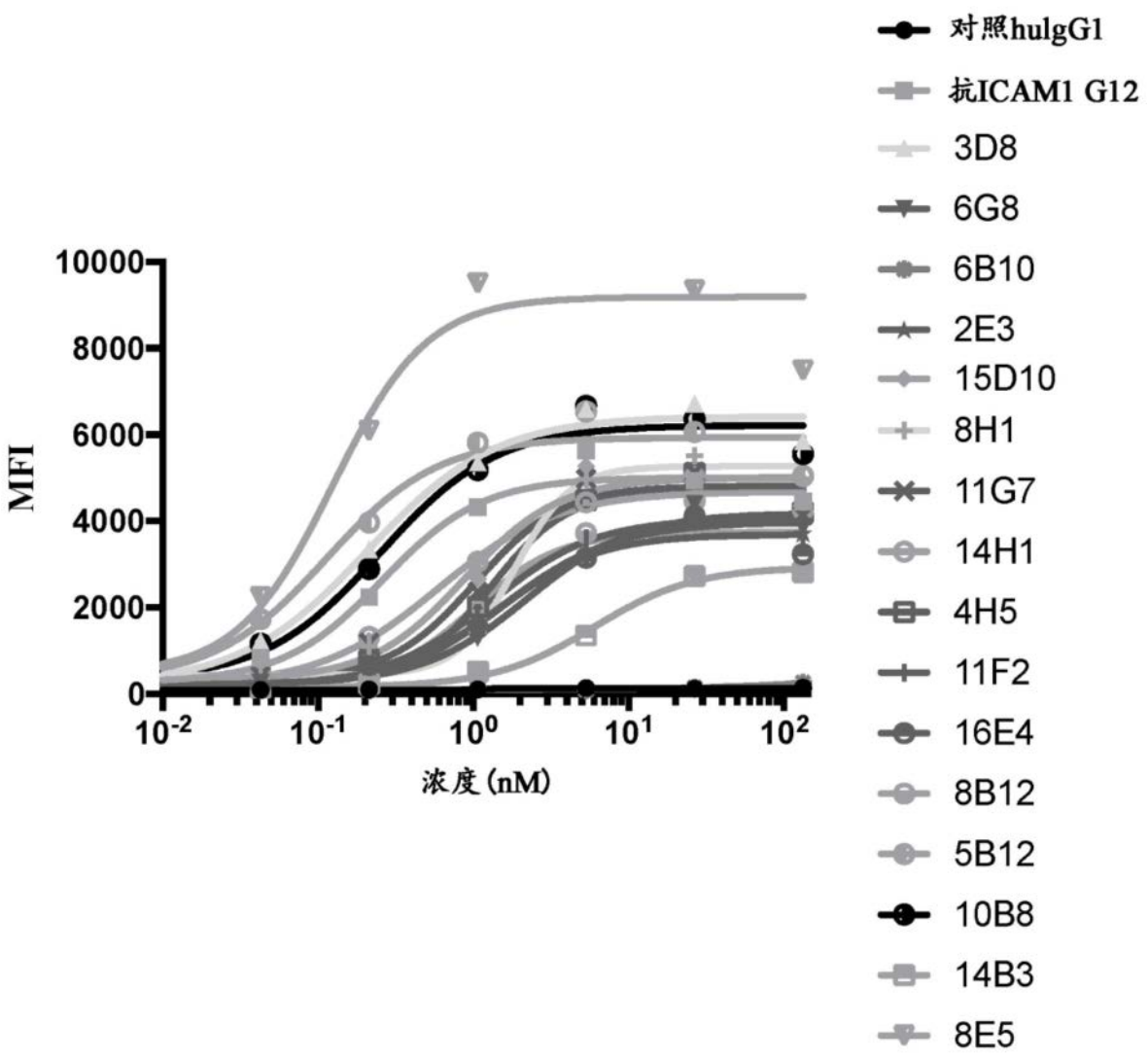

MFI
10000
8000
6000
4000
2000
0
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
浓度(nM)
对照hulgG1
抗ICAM1 G12
3D8
6G8
6B10
2E3
15D10
8H1
11G7
14H1
4H5
11F2
16E4
8B12
5B12
10B8
14B3
8E5

图12

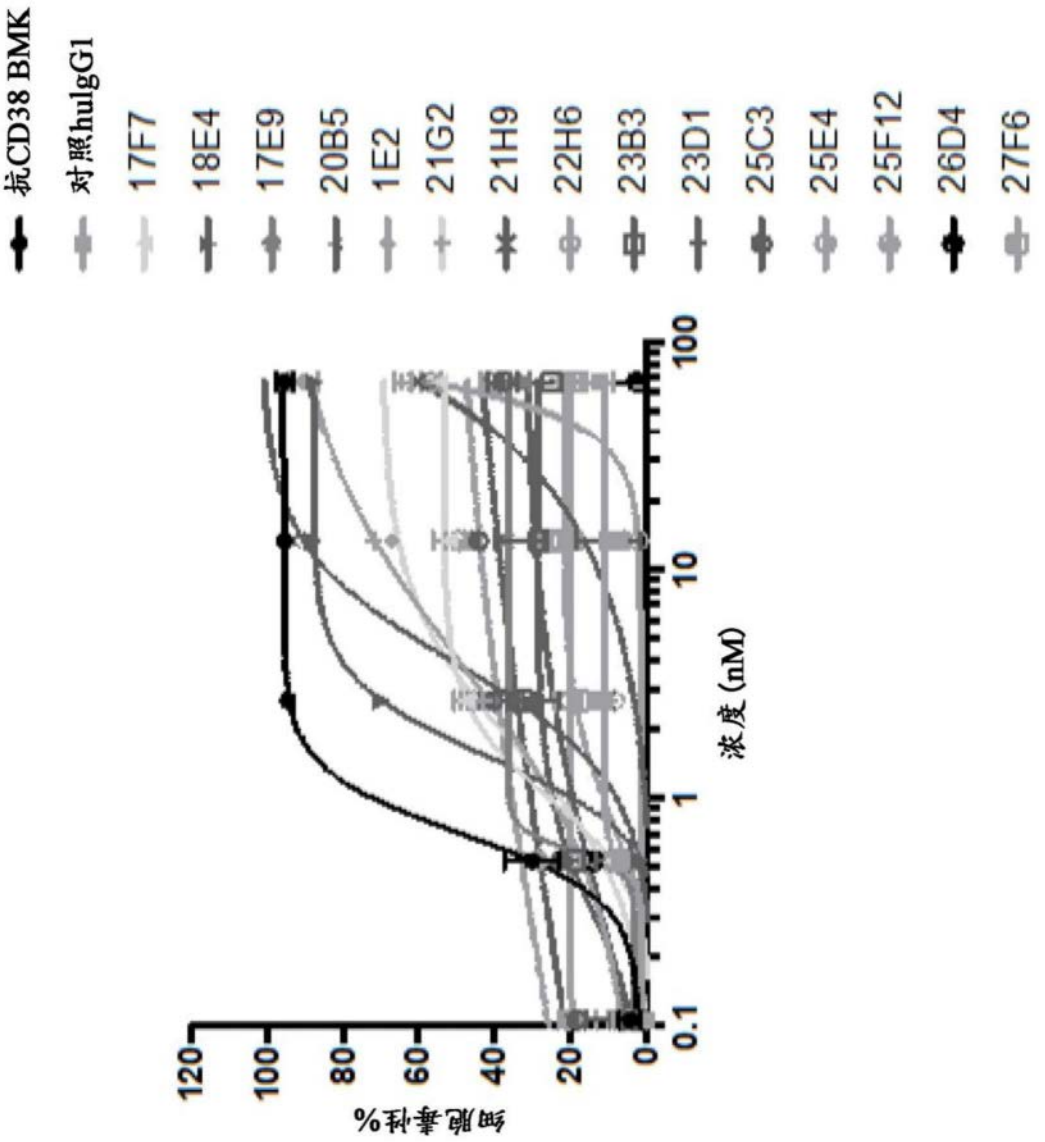

抗CD38 BMK
对照hulgG1
17F7
18E4
17E9
20B5
1E2
21G2
21H9
22H6
23B3
23D1
25C3
25E4
25F12
26D4
27F6
细胞毒性%
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
浓度(nM)

图13

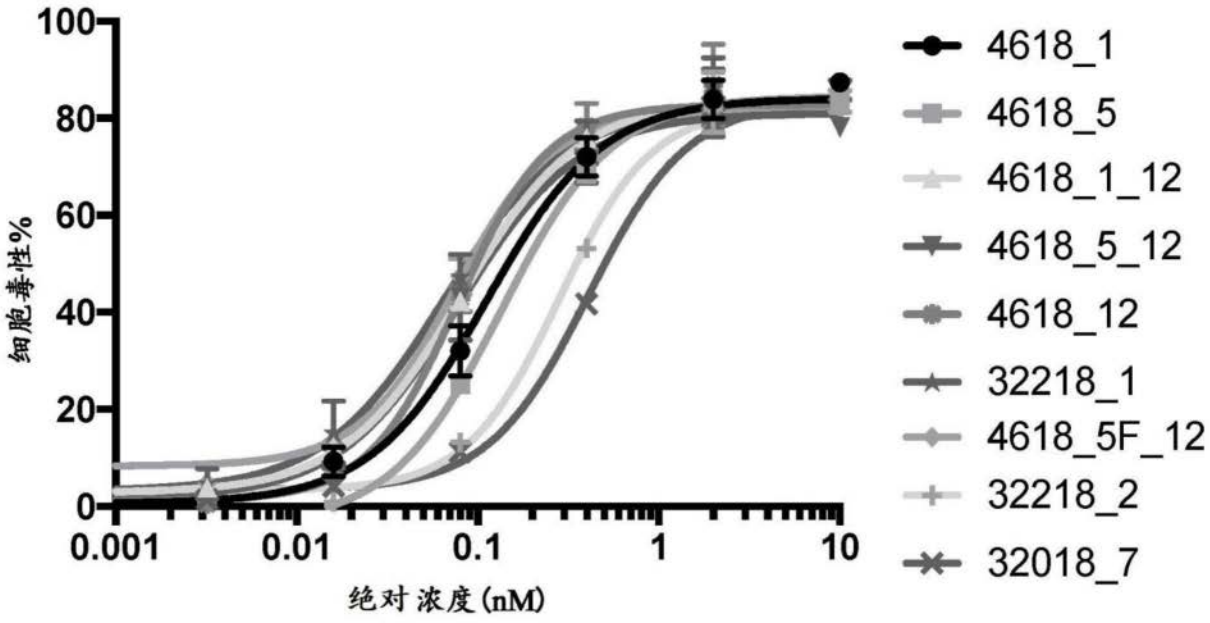

100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.001
0.01
0.1
1
10
绝对浓度(nM)
4618_1
4618_5
4618_1_12
4618_5_12
4618_12
32218_1
4618_5F_12
32218_2
32018_7

图14A

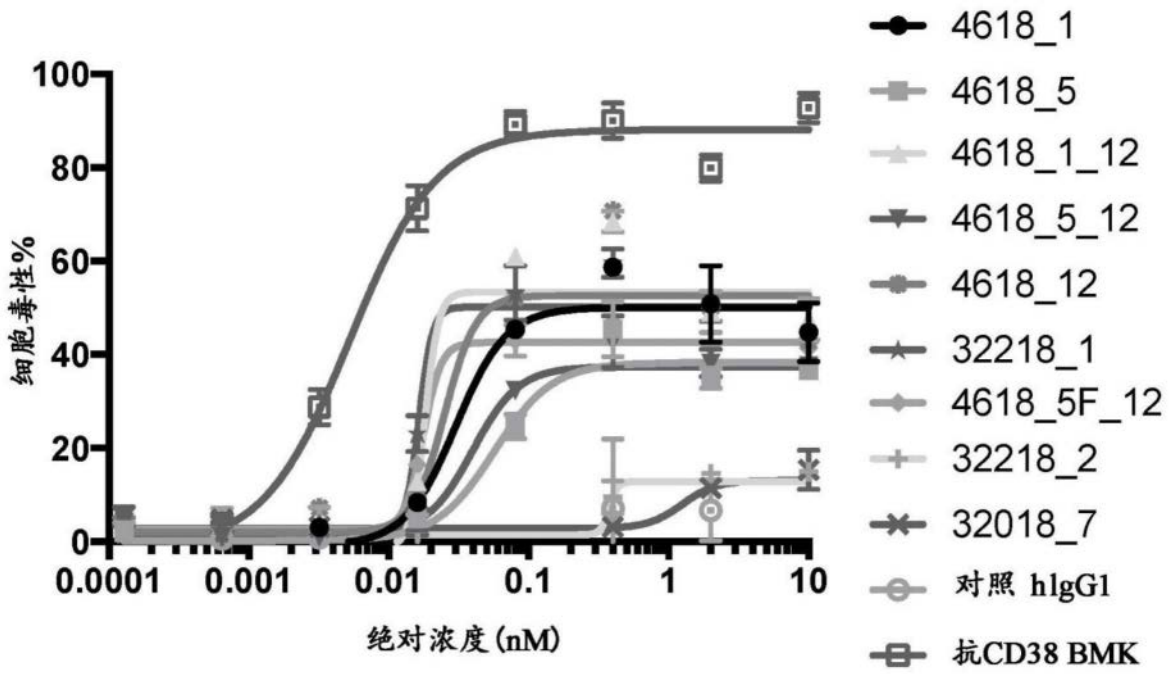

100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
绝对浓度(nM)
4618_1
4618_5
4618_1_12
4618_5_12
4618_12
32218_1
4618_5F_12
32218_2
32018_7
对照 hIgG1
抗CD38 BMK

图14B

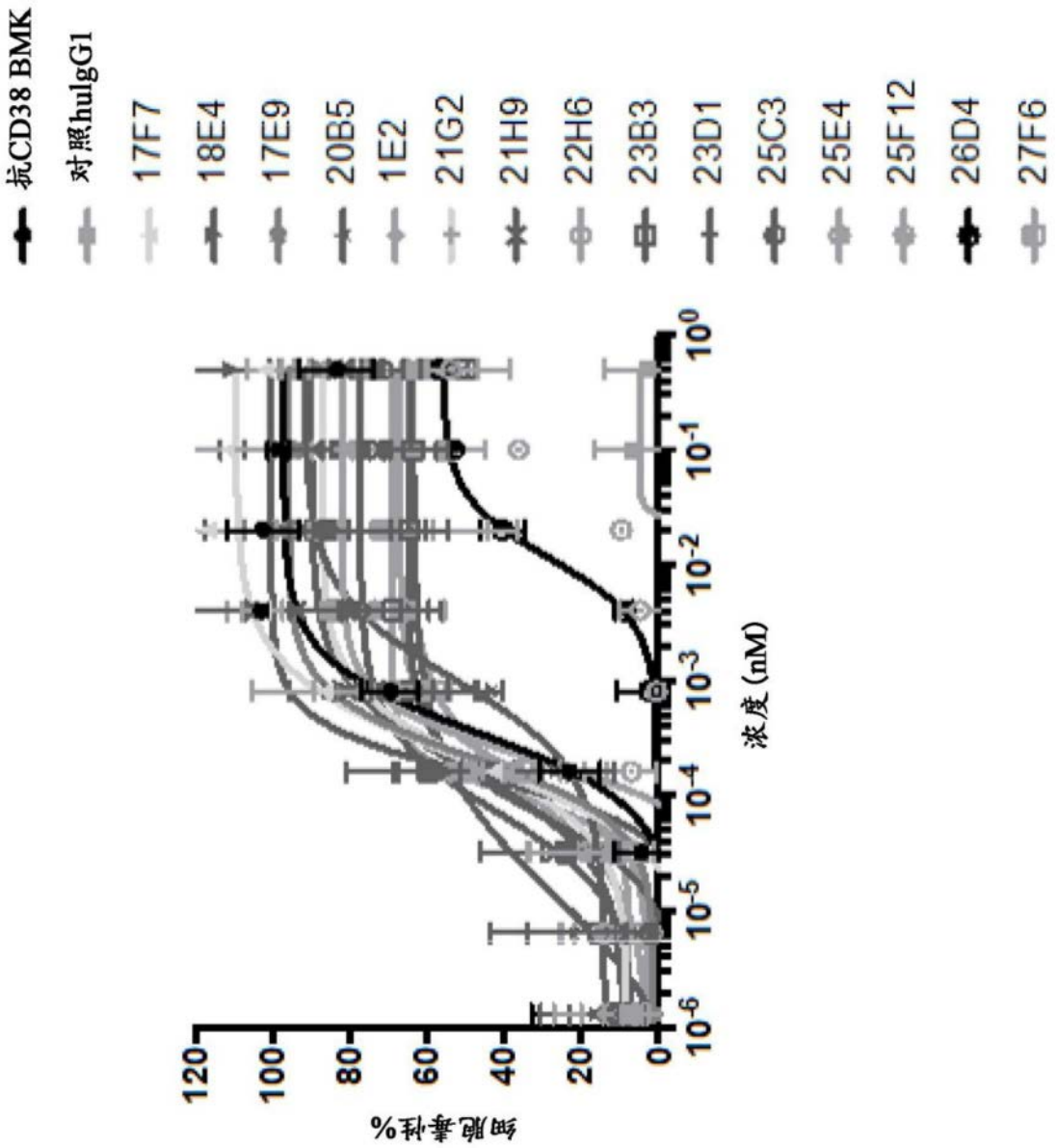

抗CD38 BMK
对照hulgG1
17F7
18E4
17E9
20B5
1E2
21G2
21H9
22H6
23B3
23D1
25C3
25E4
25F12
26D4
27F6
细胞毒性%
120
100
80
60
40
20
0
浓度(nM)
10^0
10^-1
10^-2
10^-3
10^-4
10^-5
10^-6

图15A

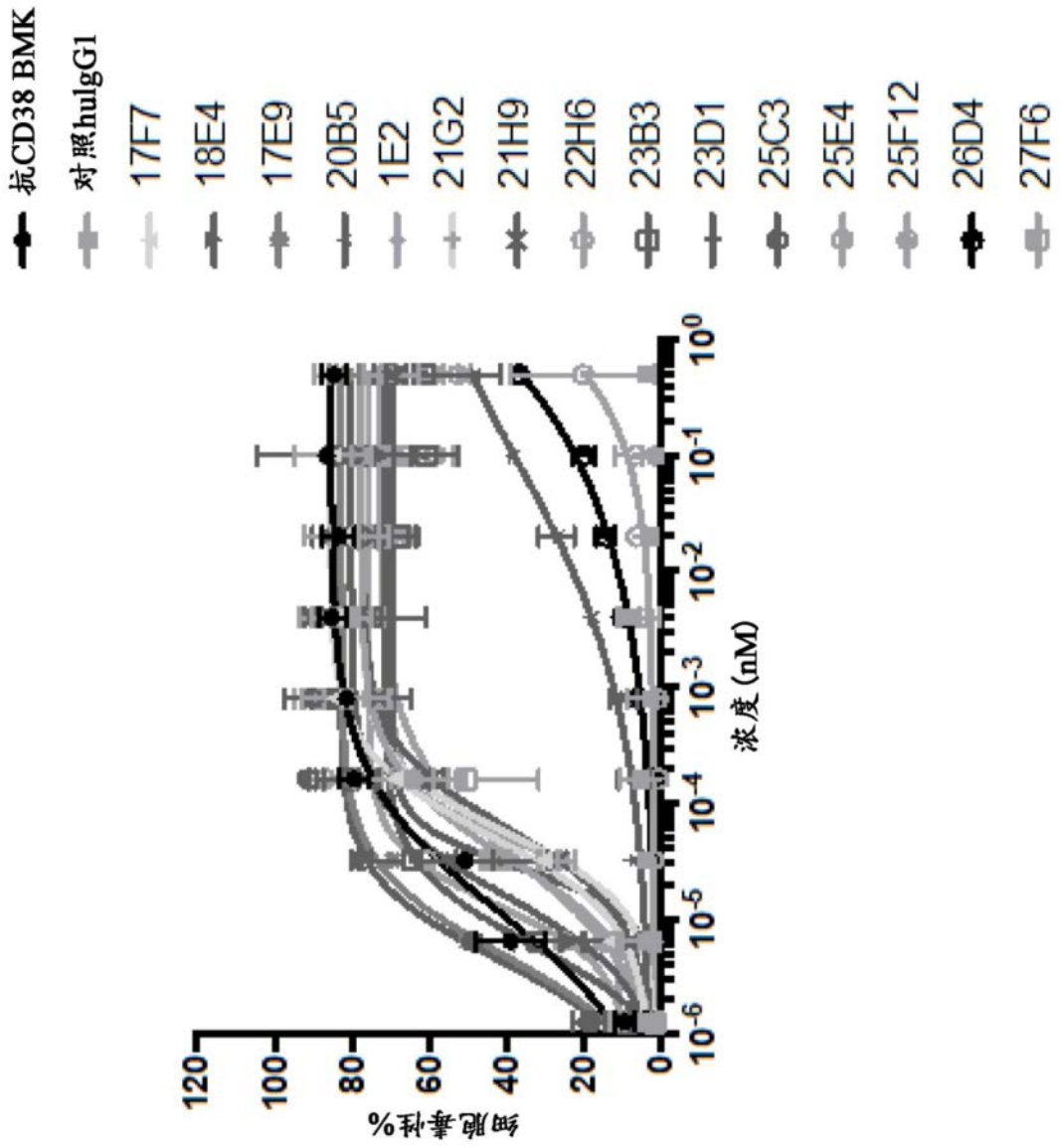

抗CD38 BMK
对照hulgG1
17F7
18E4
17E9
20B5
1E2
21G2
21H9
22H6
23B3
23D1
25C3
25E4
25F12
26D4
27F6
细胞毒性%
120
100
80
60
40
20
0
浓度(nM)
10^0
10^-1
10^-2
10^-3
10^-4
10^-5
10^-6

图15B

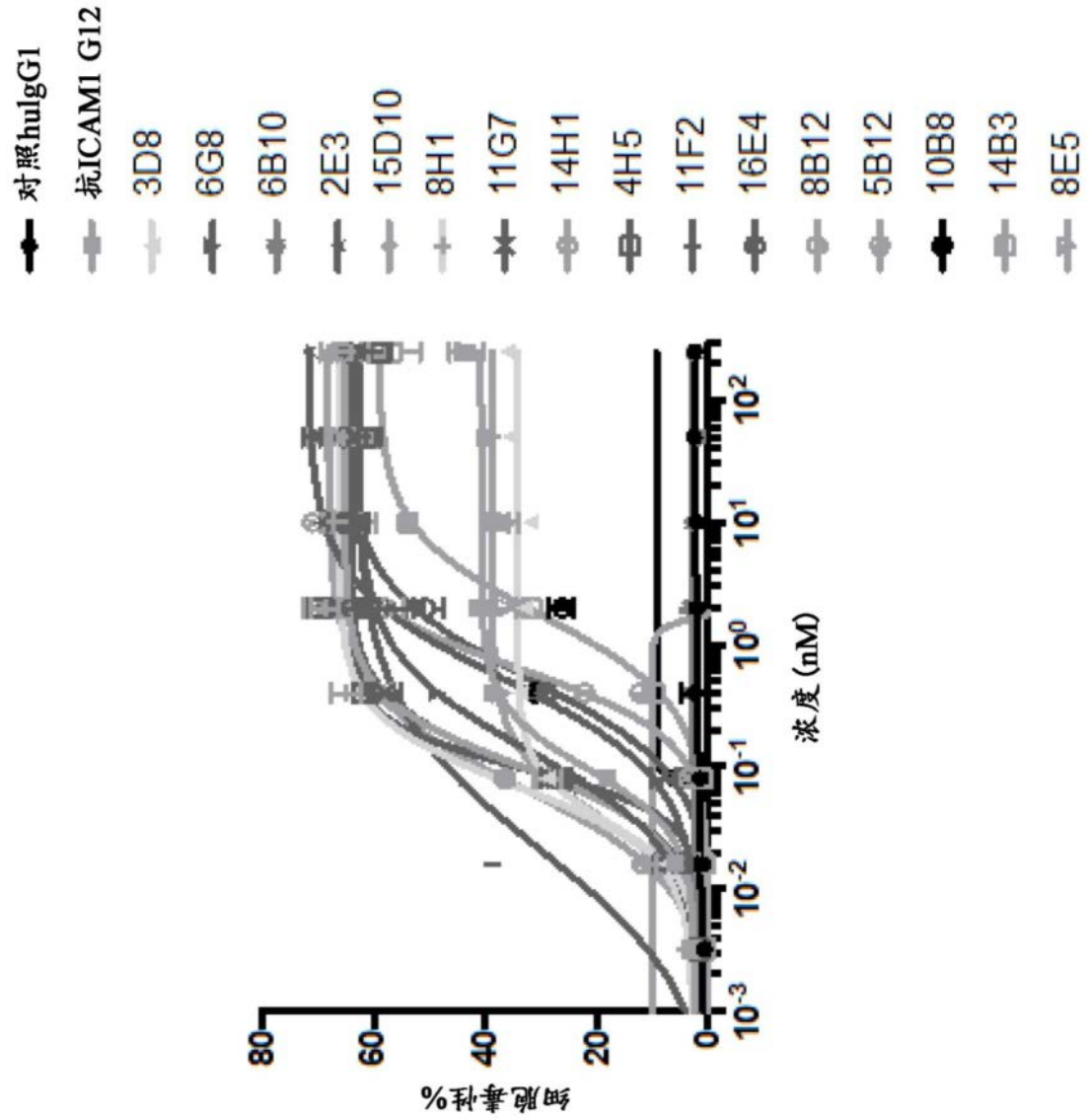

对照hulgG1
抗ICAM1 G12
3D8
6G8
6B10
2E3
15D10
8H1
11G7
14H1
4H5
11F2
16E4
8B12
5B12
10B8
14B3
8E5
细胞毒性%
浓度(nM)

图16A

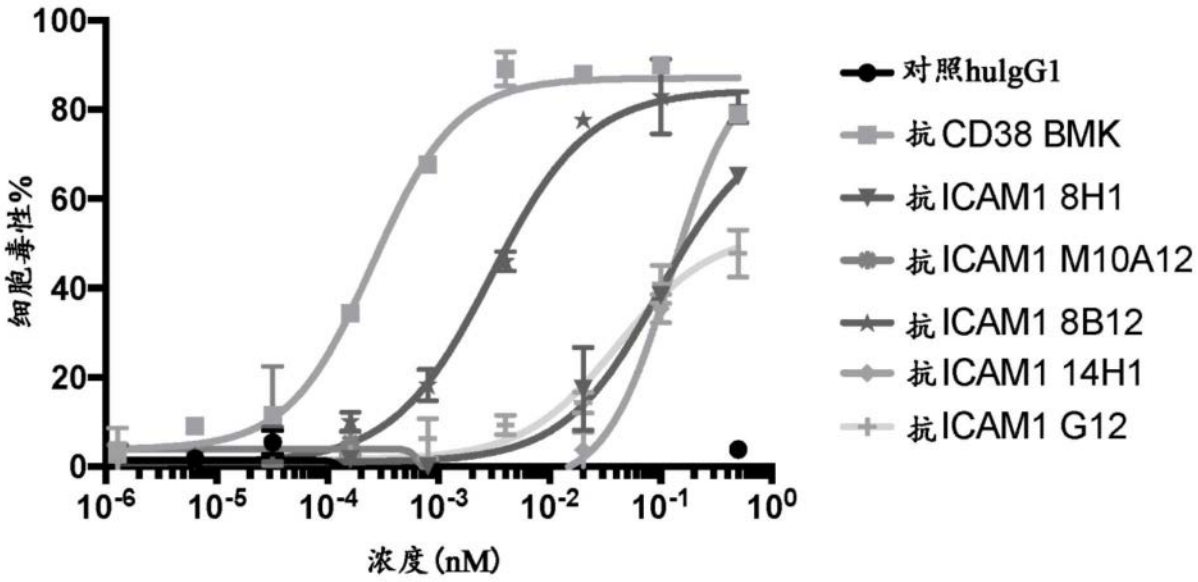

100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
10-6
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
浓度(nM)
对照hulgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 8H1
抗ICAM1 M10A12
抗ICAM1 8B12
抗ICAM1 14H1
抗ICAM1 G12

图16B

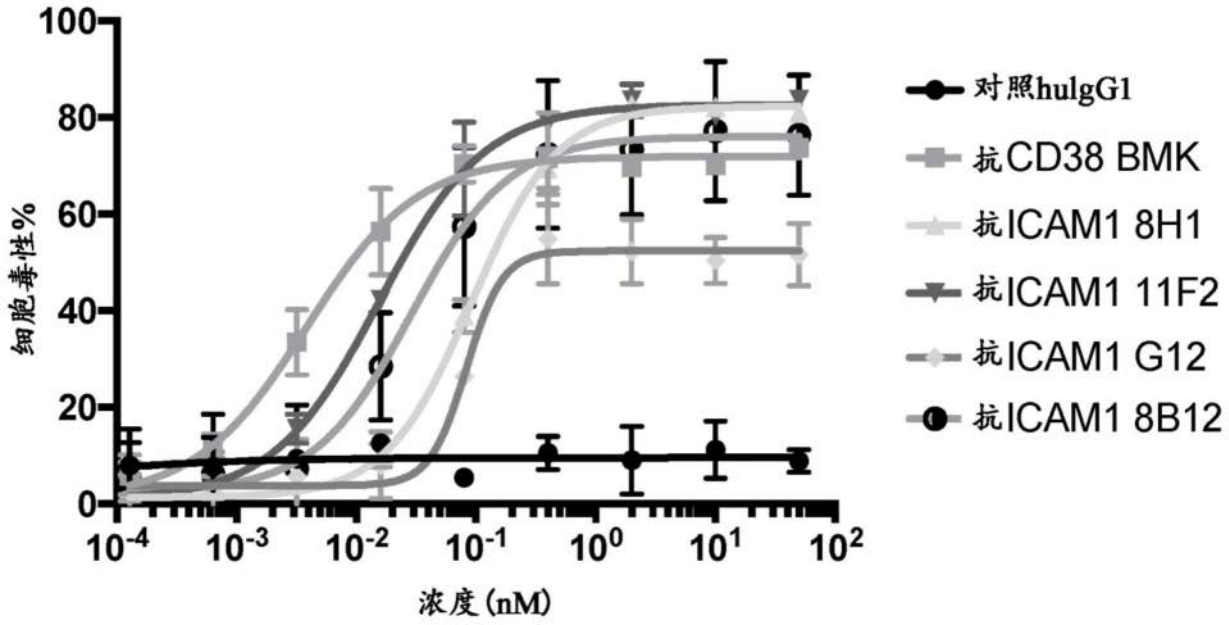

100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
浓度(nM)
对照hulgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 8H1
抗ICAM1 11F2
抗ICAM1 G12
抗ICAM1 8B12

图16C

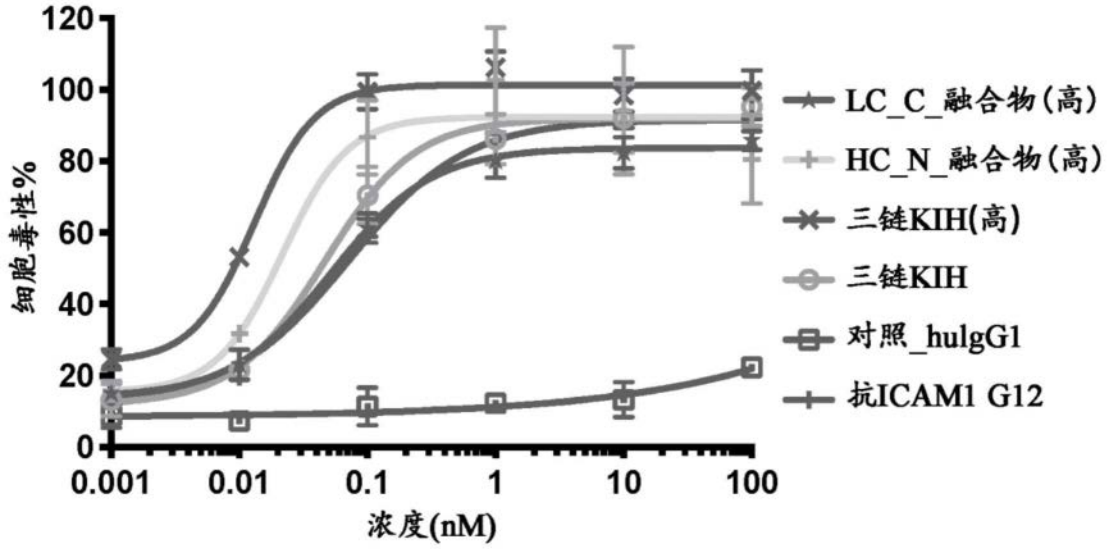

120
100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
LC_C_融合物(高)
HC_N_融合物(高)
三链KIH(高)
三链KIH
对照_hulgG1
抗ICAM1 G12

图17A

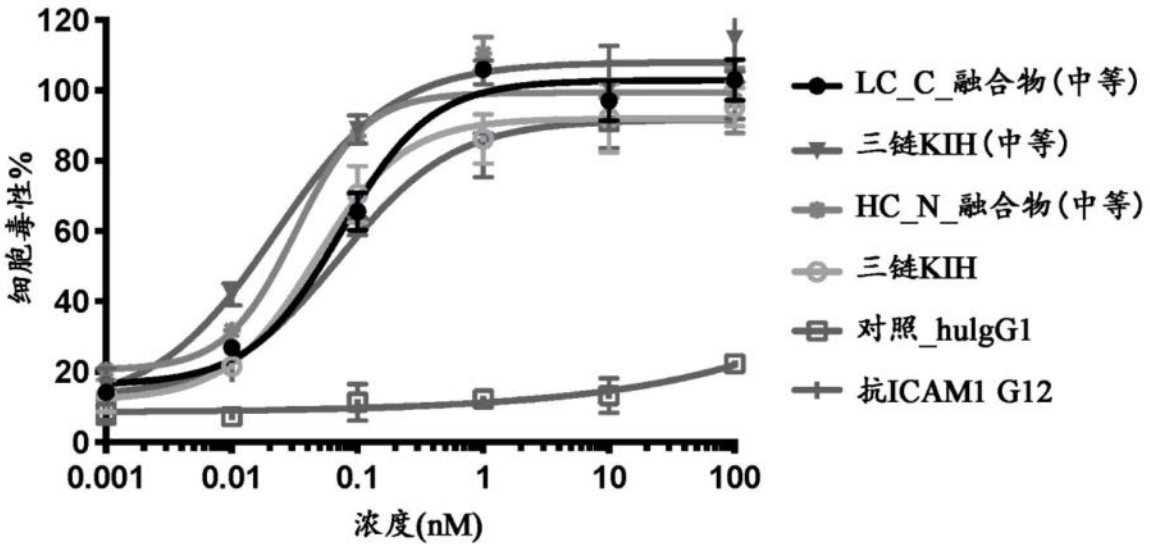

120
100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
LC_C_融合物(中等)
三链KIH(中等)
HC_N_融合物(中等)
三链KIH
对照_hulgG1
抗ICAM1 G12

图17B

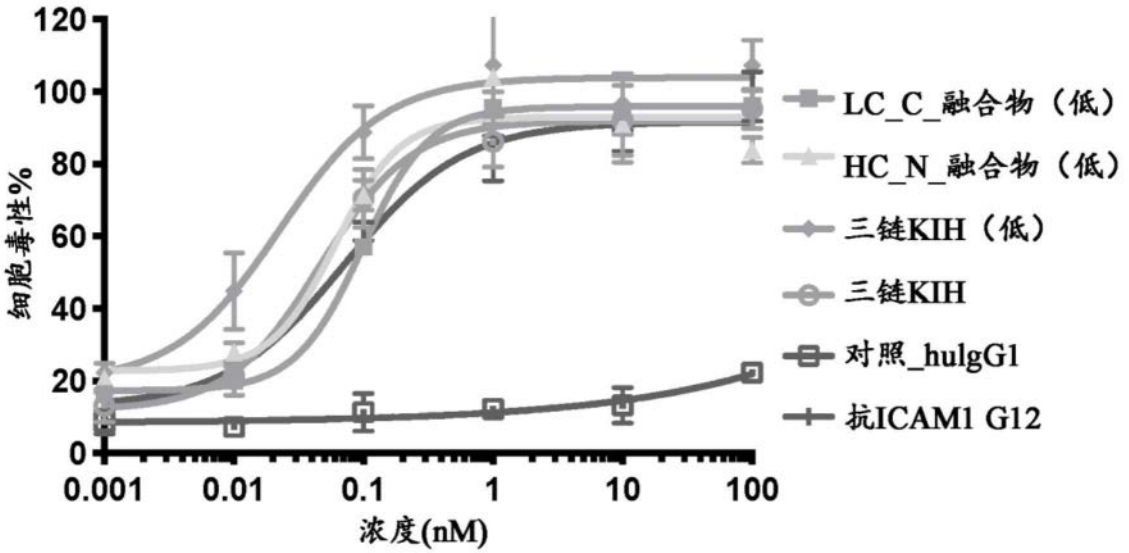

120
100
80
60
40
20
0
细胞毒性%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
LC_C_融合物（低）
HC_N_融合物（低）
三链KIH（低）
三链KIH
对照_hulgG1
抗ICAM1 G12

图17C

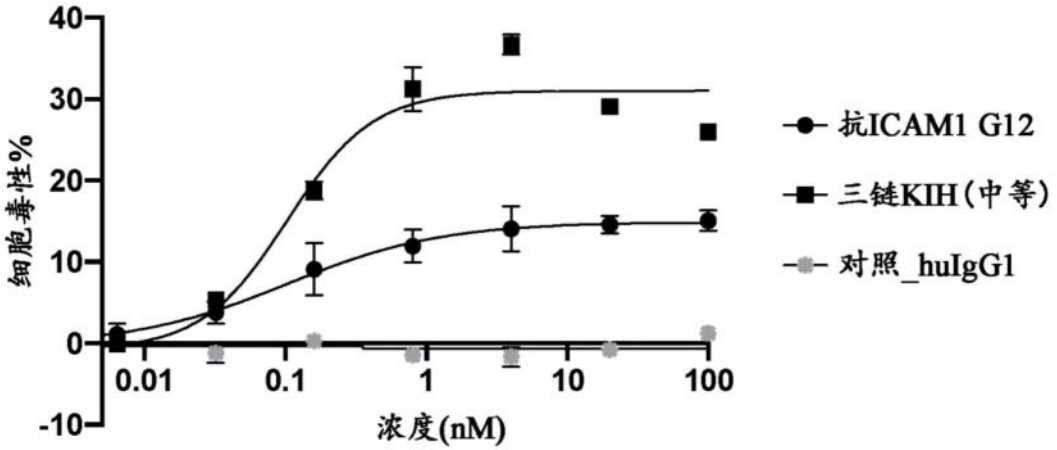

40
30
20
10
0
-10
细胞毒性%
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
抗ICAM1 G12
三链KIH(中等)
对照_huIgG1

图18A

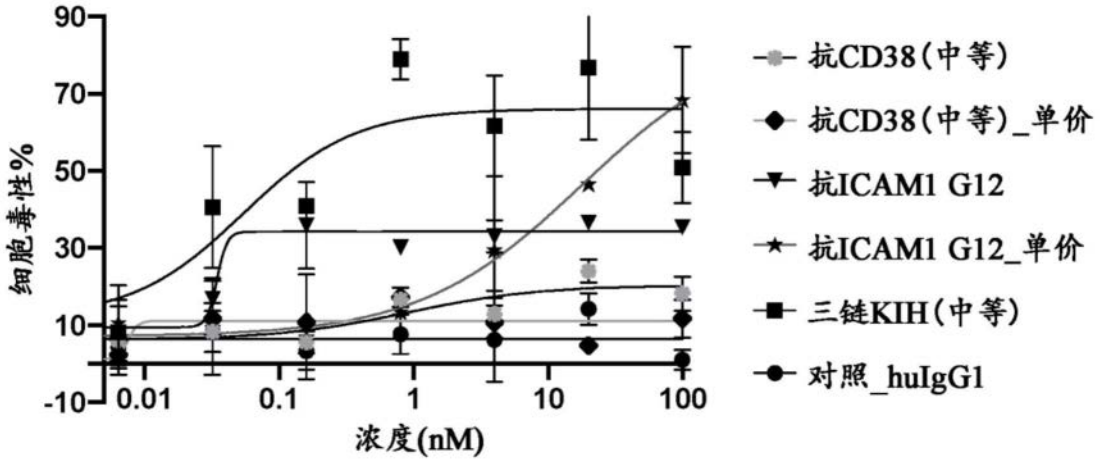


图18B

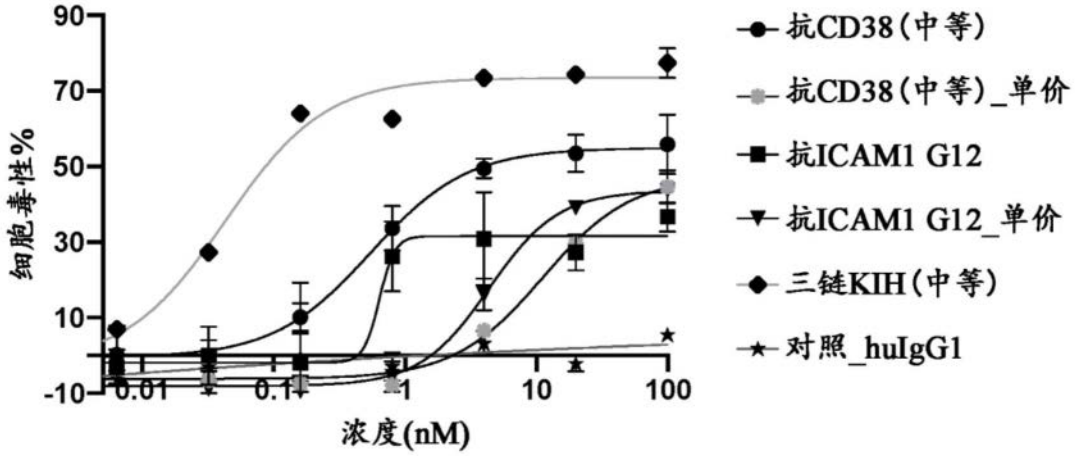


图18C

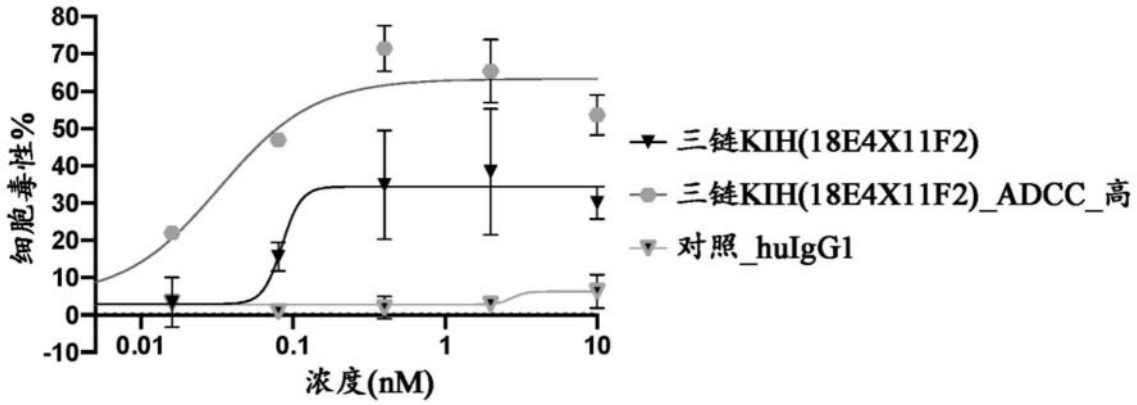


图19A

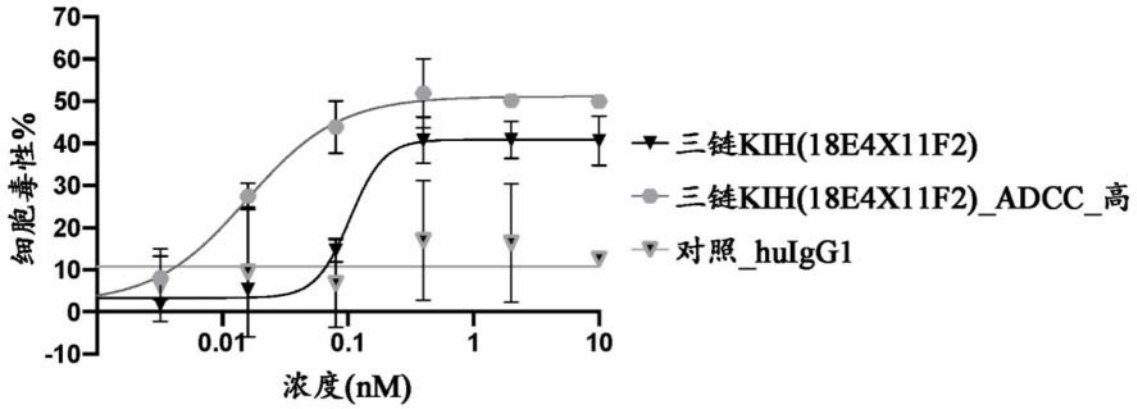


图19B

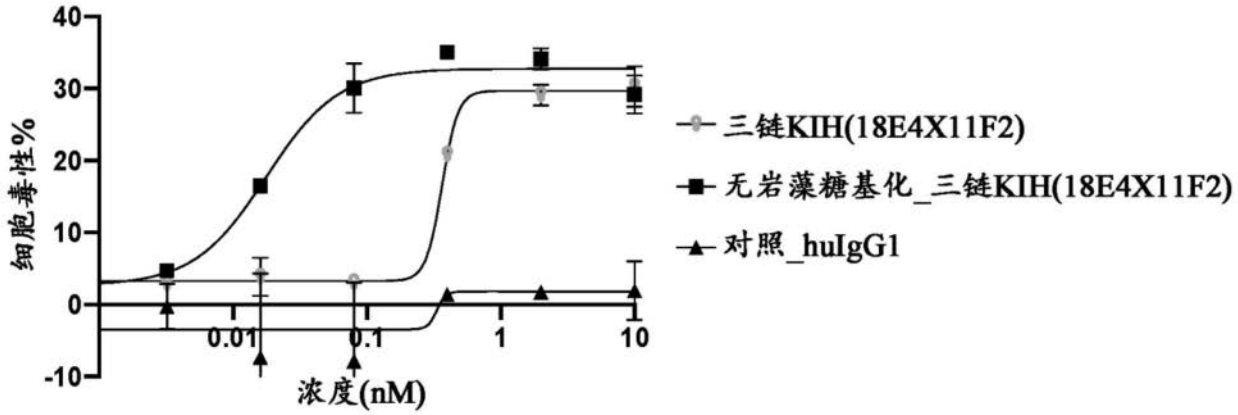


图20A

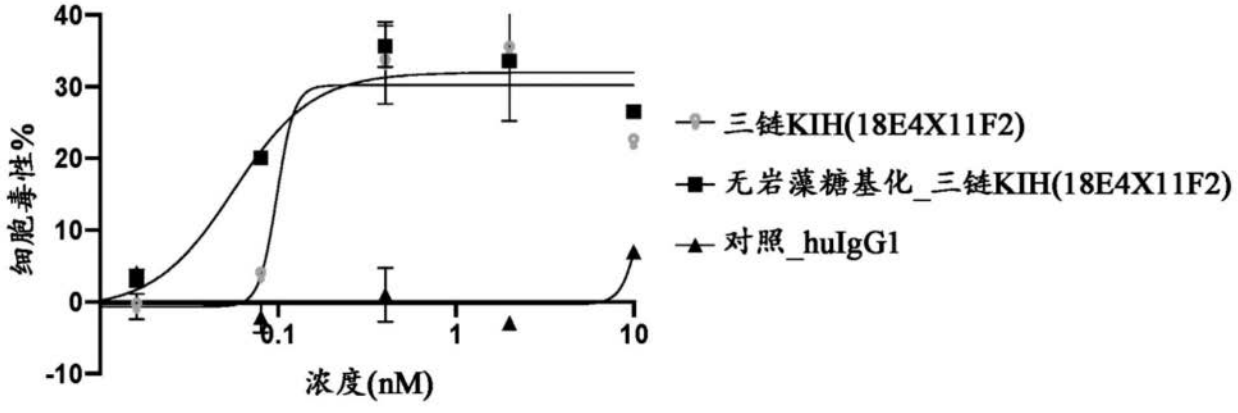


图20B

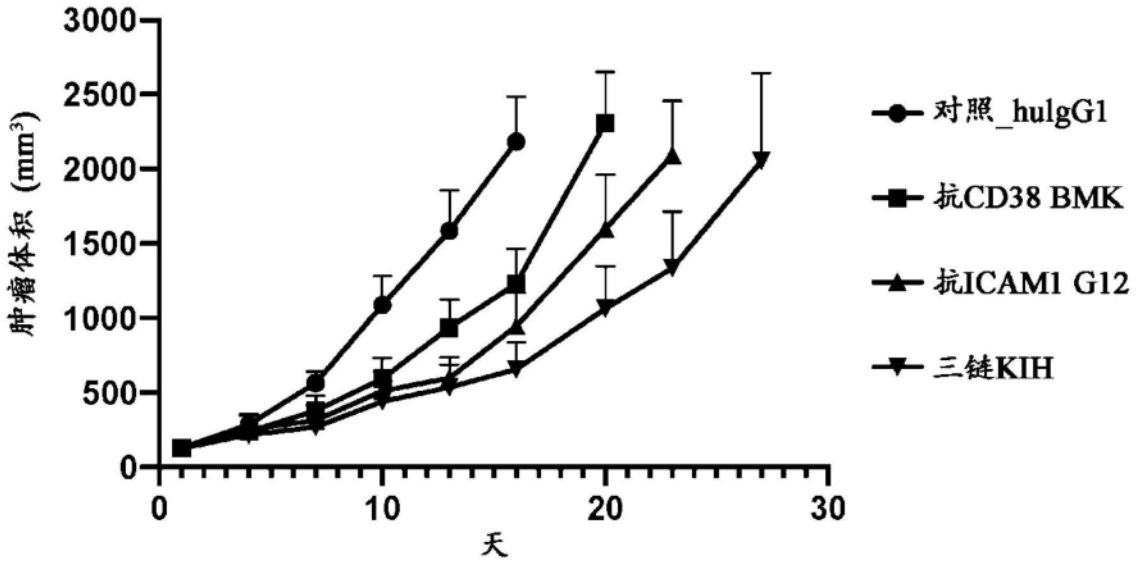

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm³)
0
10
20
30
天
对照_hulgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12
三链KIH

图21

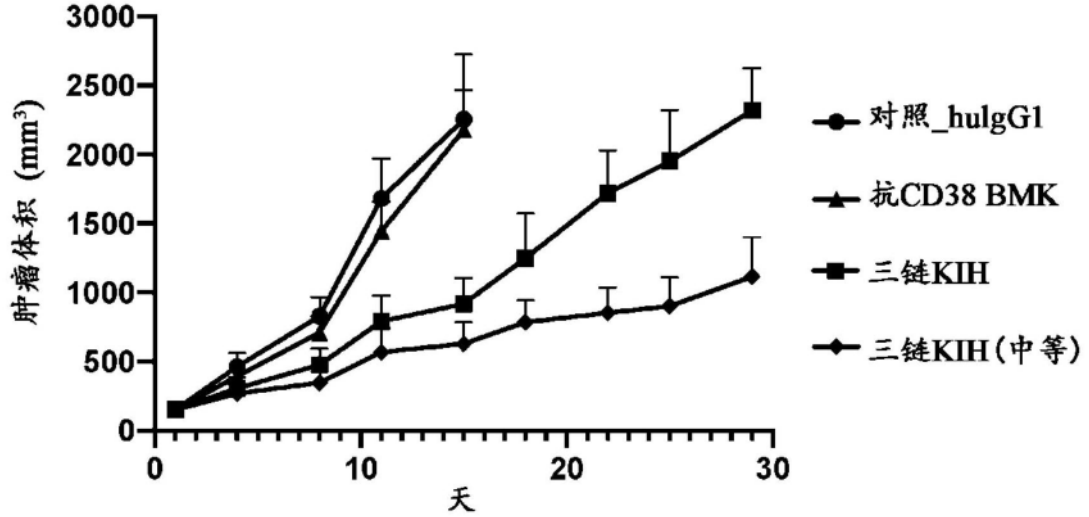

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm³)
0
10
20
30
天
对照_hulgG1
抗CD38 BMK
三链KIH
三链KIH(中等)

图22

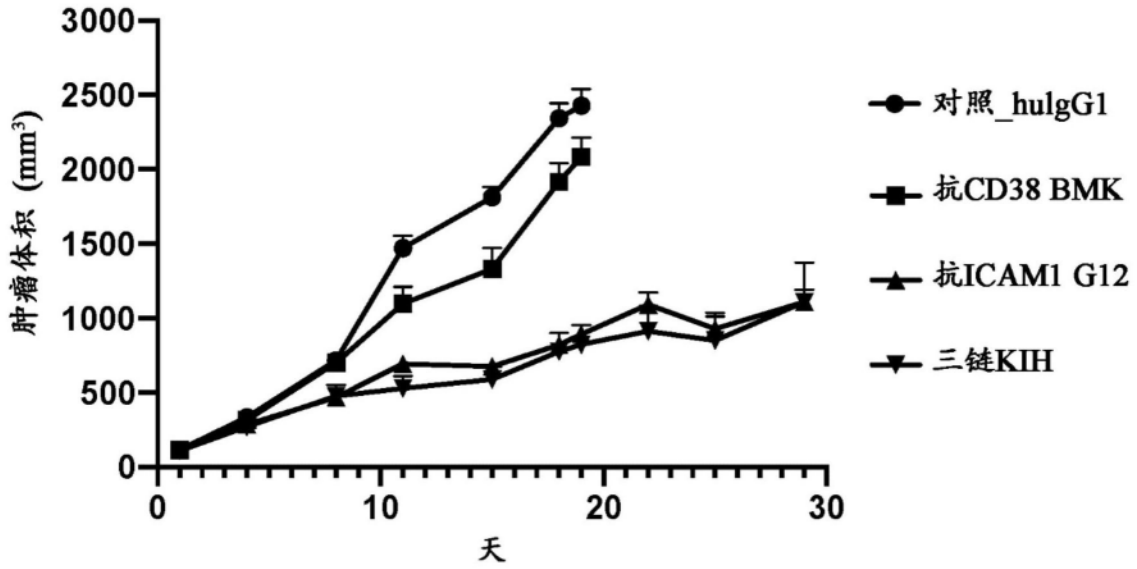

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm³)
0
10
20
30
天
对照_hulgG1
抗CD38 BMK
抗ICAM1 G12
三链KIH

图23

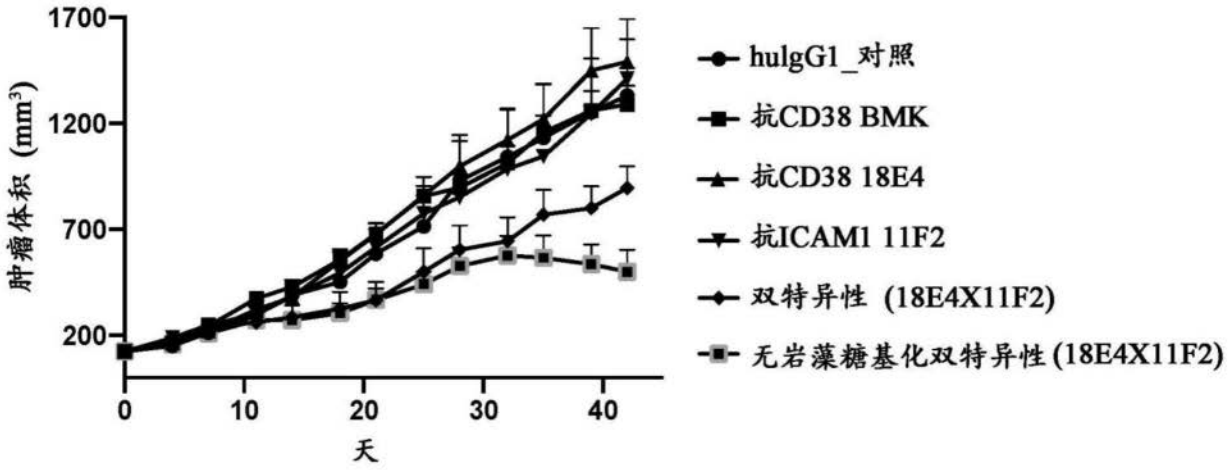

1700
1200
700
200
肿瘤体积 (mm³)
0
10
20
30
40
天
hulgG1_对照
抗CD38 BMK
抗CD38 18E4
抗ICAM1 11F2
双特异性 (18E4X11F2)
无岩藻糖基化双特异性 (18E4X11F2)

图24