(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114478704 B
(45)授权公告日 2024.07.26

(21)申请号 202210057236.3
(22)申请日 2016.01.20
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114478704 A
(43)申请公布日 2022.05.13
(30)优先权数据
62/105490 2015.01.20 US
62/258015 2015.11.20 US
62/278713 2016.01.14 US
(62)分案原申请数据
201680016951.5 2016.01.20
(73)专利权人 西托姆克斯治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 S·J·摩尔 M·T·L·阮
D·R·霍斯特特 O·瓦西尔耶瓦
J·G·萨格特 J·A·特雷特
J·W·韦斯特
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 任晓华 彭昶
(51)Int.Cl.
C07K 7/08(2006.01)
C07K 14/00(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2014052462 A2,2014.04.03
WO 2014107599 A2,2014.07.10
Jeannette Gerspach等.Target-selective activation of a TNF prodrug by urokinase-type plasminogen activator (uPA) mediated proteolytic processing at the cell surface.《Cancer Immunology, Immunotherapy》.2006,第55卷(第12期),摘要、第1591页左栏第8行至第1592页左栏第7行、第1593页左栏第39行至第1594页左栏第20行、第1598页右栏第9行至第1599页左栏第7行.
Jeannette Gerspach等.Target-selective activation of a TNF prodrug by urokinase-type plasminogen activator (uPA) mediated proteolytic processing at the cell surface.《Cancer Immunology, Immunotherapy》.2006,第55卷(第12期),摘要、第1591页左栏第8行至第1592页左栏第7行、第1593页左栏第39行至第1594页左栏第20行、第1598页右栏第9行至第1599页左栏第7行.
审查员 刘晓晨

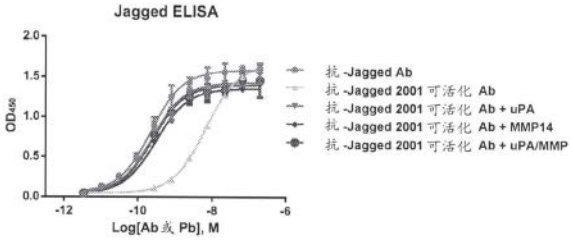
权利要求书3页 说明书155页
序列表306页 附图11页

(54)发明名称

基质金属蛋白酶可切割且丝氨酸蛋白酶可切割底物及其使用方法

(57)摘要

本发明一般地涉及包括作为至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物的至少第一可切割部分(CM1)和作为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物的至少第二可切割部分(CM2)的多肽,涉及这些包括作为至少一种MM蛋白酶的底物的至少CM1和作为至少一种SP蛋白酶的底物的至少CM2的多肽的可活化抗体和其它更大分子,和涉及在各种治疗、诊断和预防适应症中制备和使用这些包括作为至少一种MM蛋白酶的底物的至少CM1和作为至少一种SP蛋白酶的底物的至少CM2的多肽的方法。



CN 114478704 B

1.一种包含CM1-CM2底物的分离的多肽,所述CM1-CM2底物包含作为至少一种基质金属蛋白酶MMP的底物的至少第一可切割部分CM1和作为至少一种丝氨酸蛋白酶SP的底物的至少第二可切割部分CM2,其中所述CM1-CM2底物包含选自SEQ ID NO:3、4、470和471的氨基酸序列。

2.权利要求1的分离的多肽,其中所述MMP是MMP2、MMP9或MMP14。

3.权利要求1或权利要求2的分离的多肽,其中所述SP是uPA或matriptase。

4.一种分离的多肽,其包含抗体或其抗原结合片段AB,和CM1-CM2底物,所述CM1-CM2底物包含作为至少一种基质金属蛋白酶MMP的底物的至少第一可切割部分CM1和作为至少一种丝氨酸蛋白酶SP的底物的至少第二可切割部分CM2,其中所述CM1-CM2底物包含选自SEQ ID NO:3、4、470和471的氨基酸序列。

5.权利要求4的分离的多肽,其中所述MMP、SP或MMP和SP两者与靶标共同定位于组织中。

6.权利要求4的分离的多肽,其中其抗原结合片段选自Fab片段、$F(ab')_2$片段、scFv、scAb、dAb、单结构域重链抗体和单结构域轻链抗体。

7.权利要求4的分离的多肽,其中所述AB与所述CM1连接。

8.权利要求7的分离的多肽,其中所述AB与所述CM1直接连接。

9.权利要求7的分离的多肽,其中所述AB经由连接肽与所述CM1连接。

10.权利要求4的分离的多肽,其中所述AB与CM2连接。

11.权利要求10的分离的多肽,其中所述AB与CM2直接连接。

12.权利要求10的分离的多肽,其中所述AB经由连接肽与所述CM1连接。

13.权利要求4的分离的多肽,其中所述MMP是MMP2、MMP9或MMP14。

14.权利要求4的分离的多肽,其中所述SP是uPA或matriptase。

15.权利要求4的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含掩蔽部分MM。

16.权利要求15的分离的多肽,其中所述MM与AB结合的解离常数大于AB与靶标结合的解离常数。

17.权利要求15的分离的多肽,其中所述MM是不超过40个氨基酸长的多肽。

18.权利要求15的分离的多肽,其中所述MM与所述CM1连接,使得未切割状态下的分离的多肽包含如下的N-端至C-端的结构排列:MM-CM1-CM2-AB或AB-CM2-CM1-MM。

19.权利要求18的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含所述MM和所述CM1之间的连接肽。

20.权利要求18的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含CM2和所述AB之间的连接肽。

21.权利要求15的分离的多肽,其中所述MM与CM2连接,使得未切割状态下的分离的多肽包含如下的N-端至C-端的结构排列:MM-CM2-CM1-AB或AB-CM1-CM2-MM。

22.权利要求21的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含所述MM和CM2之间的连接肽。

23.权利要求21的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含CM1和所述AB之间的连接肽。

24.权利要求15的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含第一连接肽LP1和第二连接肽LP2,且其中未切割状态下的分离的多肽具有如下的N-端至C-端的结构排列:MM-LP1-CM1-CM2-LP2-AB、AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM、MM-LP1-CM2-CM1-LP2-AB或AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM。

25.权利要求24的分离的多肽,其中两个连接肽不需要彼此相同。

26.权利要求24的分离的多肽,其中LP1和LP2各自是1-20个氨基酸长的肽。

27.权利要求15的分离的多肽,其中所述MM的氨基酸序列不同于靶标的氨基酸序列,并且与所述AB的天然结合配偶体的氨基酸序列具有不超过10%同一性。

28.权利要求15的分离的多肽,其中在切割状态下,所述MM不干扰AB结合靶标或不与AB竞争结合靶标。

29.权利要求4的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含选自SEQ ID NO:53、55、424、426、474、475、478和479的轻链氨基酸序列。

30.权利要求4的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含选自SEQ ID NO:474的氨基酸序列。

31.权利要求4的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含选自SEQ ID NO:424、426、428和479的氨基酸序列。

32.权利要求15的分离的多肽,其中所述MMP是MMP2、MMP9或MMP14。

33.权利要求15的分离的多肽,其中所述SP是uPA或matriptase。

34.一种缀合的可活化抗体,其包含与试剂缀合的如权利要求15中所述的分离的多肽。

35.权利要求34的缀合的可活化抗体,其中所述试剂经由接头与所述AB缀合。

36.权利要求35的缀合的可活化抗体,其中所述接头是可切割接头。

37.权利要求35的缀合的可活化抗体,其中所述接头是不可切割接头。

38.权利要求34的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是毒素或其片段。

39.权利要求34的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是微管抑制剂。

40.权利要求34的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是核酸损伤剂。

41.权利要求38的缀合的可活化抗体,其中所述试剂选自多拉司他汀或其衍生物、阿里他汀或其衍生物、美登木素或其衍生物、倍癌霉素或其衍生物和加利车霉素或其衍生物。

42.权利要求41的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是阿里他汀E或其衍生物。

43.权利要求41的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是单甲基阿里他汀E(MMAE)。

44.权利要求41的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是单甲基阿里他汀D(MMAD)。

45.权利要求41的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是选自DM1和DM4的美登木素。

46.权利要求34的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是可检测部分。

47.权利要求46的缀合的可活化抗体,其中所述可检测部分是诊断剂。

48.一种药物组合物,其包含如权利要求4-33中任一项中所述的分离的多肽和载体。

49.权利要求48的药物组合物,其包含额外试剂。

50.权利要求49的药物组合物,其中所述额外试剂是治疗剂。

51.一种分离的核酸分子,其编码如权利要求1-33中任一项中所述的分离的多肽。

52.一种载体,其包含权利要求51的分离的核酸分子。

53.一种通过在导致如权利要求1-33中任一项中所述的分离的多肽表达的条件下培养细胞来产生抗体或可活化抗体的方法,其中所述细胞包含权利要求51的核酸分子。

54.一种制造可活化抗体的方法,所述可活化抗体在活化状态下结合靶标,所述方法包括:(a)培养包含编码如权利要求15-33中任一项中所述的分离的多肽的核酸构建体的细胞;和

(b)回收所述可活化抗体。

55.如权利要求4-33中任一项中所述的分离的多肽、如权利要求34-47中任一项中所述的缀合的可活化抗体或如权利要求48-50中任一项中所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗、缓解病症或疾病的症状或延缓病症或疾病的进展,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求4-33中任一项中所述的分离的多肽、如权利要求34-47中任一项中所述的缀合的可活化抗体或如权利要求48-50中任一项中所述的药物组合物,

其中所述病症或疾病是癌症。

56.权利要求55的用途,其中治疗、缓解病症或疾病的症状或延缓病症或疾病的进展包括向所述受试者施用额外试剂。

57.权利要求56的用途,其中所述额外试剂是治疗剂。

基质金属蛋白酶可切割且丝氨酸蛋白酶可切割底物及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2016年1月20日,申请号为201680016951.5, 发明名称为“基质金属蛋白酶可切割且丝氨酸蛋白酶可切割底物及其 使用方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求享有2015年1月20日提交的美国临时申请号 62/105,490、2015年11月20日提交的美国临时申请号62/258,015和 2016年1月14日提交的美国临时申请号62/278,713的权益,所述申请 各自的内容全文通过引用并入本文。

[0003] 序列表的并入

[0004] 在2016年1月15日创建且大小为456KB的命名为 “CYTM037001WO_ST25”的文本文件的内容以其整体通过引用并入 本文。

技术领域

[0005] 本发明总体涉及包括作为至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物 的至少第一可切割部分(CM1)和作为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底 物的至少第二可切割部分(CM2)的多肽,包括这些至少包括作为至少一 种MM蛋白酶的底物的CM1和作为至少一种SP蛋白酶的底物的CM2 的多肽的可活化抗体和其它更大分子,并涉及各种治疗、诊断和预防适应症中制备和使用这些至少包括作为至少一种MM蛋白酶的底物的 CM1和作为至少一种SP蛋白酶的底物的CM2的多肽的方法。

背景技术

[0006] 蛋白酶是通过切割氨基酸残基之间的肽键来降解蛋白的酶。蛋白 酶天然存在于所有生物体中,并且涉及从简单降解至高度调节的途径 的各种生理反应。已知一些蛋白酶基于蛋白内特定氨基酸序列的存在 而破坏特定的肽键。

[0007] 因此,需要鉴定蛋白酶的新底物并且在各种治疗、诊断和预防适 应症中使用这些底物。

发明内容

[0008] 本发明提供了包括作为至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物的 至少第一可切割部分(CM1)和作为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物 的至少第二可切割部分(CM2)的氨基酸序列。这些氨基酸序列在本文中 统称为“CM1-CM2底物”。该术语不旨在传达关于作为至少一种基质 金属蛋白酶(MMP)的底物的第一可切割部分(CM1)和作为至少一种丝 氨酸蛋白酶(SP)的底物的至少第二可切割部分(CM2)的取向或其它结 构排列的任何要求。因此,术语“CM1-CM2底物”涵盖具有如下的 N-端至C-端的结构排列的CM1-CM2底物:CM1-CM2或CM2-CM1。术语“CM1-CM2底物”还涵盖其中CM1序列的至少一部分与CM2序 列的至少一部分重叠的底物。

[0009] 本文所述的CM1-CM2底物可用于各种治疗、诊断和预防性适应症 中。例如,这些

CM1-CM2底物可用于可活化抗体,其包括抗体或其抗 原结合片段(AB),其包括与AB的至少一个抗原或表位结合结构域连 接的至少一个掩蔽部分(MM),使得MM的偶联降低AB结合其靶标的能力。

[0010] 在一些实施方案中,可活化抗体至少包括第一CM(CM1)和第二 CM(CM2)。在一些实施方案中,CM1底物序列的至少部分与CM2序 列的至少部分重叠。在一些实施方案中,CM1底物序列和CM2底物序 列共有至少一个共同氨基酸残基。在一些实施方案中,CM1底物序列和CM2底物序列共有至少两个共同氨基酸残基。在一些实施方案中, CM1底物序列和CM2底物序列共有至少三个共同氨基酸残基。在一些 实施方案中,CM1底物序列和CM2底物序列共有三个或更多个共同氨 基酸残基。

[0011] 在一些实施方案中,CM1和CM2是可操作连接在一起的分开的多 肽。

[0012] 在一些实施方案中,CM1和CM2是直接连接在一起的分开的多肽, 即,一个底物的N-端与另一底物多肽的C-端直接连接。在一些实施方 案中,CM1的N-端与CM2的C-端直接连接。在一些实施方案中,CM2 的N-端与CM1的C-端直接连接。

[0013] 在一些实施方案中,CM1和CM2是经由至少一个连接部分可操作 连接在一起的分开的多肽。

[0014] 在一些实施方案中,未切割状态下的可活化抗体中的第一可切割 部分CM1和第二可切割部分CM2具有如下的从N-端至C-端的结构排 列:MM-CM1-CM2-AB、AB-CM2-CM1-MM、MM-CM2-CM1-AB或AB-CM1-CM2-MM。

[0015] 在一些实施方案中,可活化抗体包括CM1和CM2之间的连接肽 (LP′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括掩蔽部分(MM)和CM1之 间的连接肽(LP″)。在一些实施方案中,可活化抗体包括CM2和AB之 间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括MM和CM1之间的连接肽(LP″)和CM2和AB之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方 案中,可活化抗体包括MM和CM1之间的连接肽(LP″)和CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)和CM2和AB之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括MM和CM1之间的连接肽(LP″)、CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)和CM2和AB之间的连接肽(LP″′)。

[0016] 在一些实施方案中,可活化抗体包括CM1和CM2之间的连接肽 (LP′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括AB和CM1之间的连接肽 (LP″)。在一些实施方案中,可活化抗体包括CM2和掩蔽部分(MM)之 间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括AB和CM1之间的连接肽(LP″)和CM2和MM之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方 案中,可活化抗体包括AB和CM1之间的连接肽(LP″)和CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)和CM2和MM之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方 案中,可活化抗体包括AB和CM1之间的连接肽(LP″)、CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)和CM2和MM之间的连接肽(LP″′)。

[0017] 在一些实施方案中,LP′是GG。在一些实施方案中,LP′是GGSGGS (SEQ ID NO:350)。

[0018] 在一些实施方案中,CM1是至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底 物。MMP的实例包括MMP1;MMP2;MMP3;MMP7;MMP8;MMP9; MMP10;MMP11;MMP12;MMP13;MMP14;MMP15;MMP16;MMP17;MMP19;MMP20;MMP23;MMP24;MMP26;和MMP27。

[0019] 在一些实施方案中,CM1是MMP2、MMP9、MMP14、MMP1、 MMP3、MMP13、MMP17、MMP11和/或MMP19的底物。在一些实 施方案中,CM1是MMP2的底物。在一些实施方案中,CM1是MMP9 的底物。在一些实施方案中,CM1是MMP14的底物。在一些实施方 案中,CM1是两种或更多种MMP的底物。在一些实施方案中,CM1 是至少MMP9和MMP14的底物。在一些实施方案中,CM1是至少 MMP2和MMP9的底物。在一些实施方案中,CM1是至少MMP2和 MMP14的底物。在一些实施方案中,CM1是三种或更多种MMP的底 物。在一些实施方案中,CM1是至少MMP2、MMP9和MMP14的底 物。在一些实施方案中,CM1包含相同的MMP的两种或更多种底物。 在一些实施方案中,CM1包含至少两种或更多种MMP2底物。在一些 实施方案中,CM1包含至少两种或更多种MMP9底物。在一些实施方 案中,CM1包含至少两种或更多种MMP14底物。

[0020] 在一些实施方案中,CM1是MMP的底物且至少包括序列 ISSGLLSS(SEQ ID NO:20); QNQALRMA(SEQ ID NO:21); AQNLLGMV(SEQ ID NO:351);STFPFGMF(SEQ ID NO:352); PVGYTSSL(SEQ ID NO:353);DWLYWPGI(SEQ ID NO:354); MIAPVAYR(SEQ ID NO:355); RPSPMWAY(SEQ ID NO:356); WATPRPMR(SEQ ID NO:357);FRLLDWQW(SEQ ID NO:358); LKAAPRWA(SEQ ID NO:359);GPSHLVLT(SEQ ID NO:360); LPGGLSPW(SEQ ID NO:361); MGLFSEAG(SEQ ID NO:362); SPLPLRVP(SEQ ID NO:363);RMHLRSLG(SEQ ID NO:364); LAAPLGLL(SEQ ID NO:365);AVGLLAPP(SEQ ID NO:366); LLAPSHRA(SEQ ID NO:367); PAGLWLDP(SEQ ID NO:368); ISSGLSS(SEQ ID NO:369);ISSGL(SEQ ID NO:480);ISSGLLS(SEQ ID NO:481);ISSGLL(SEQ ID NO:482);和/或VHMPLGFLGP(SEQ ID NO:411)。

[0021] 在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列ISSGLLSS(SEQ ID NO:20)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列QNQALRMA(SEQ ID NO:21)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列AQNLLGMV (SEQ ID NO:351)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列 STFPFGMF(SEQ ID NO:352)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序 列PVGYTSSL(SEQ ID NO:353)。在一些实施方案中,CM1包含氨基 酸序列DWLYWPGI(SEQ ID NO:354)。在一些实施方案中,CM1包含 氨基酸序列MIAPVAYR(SEQ ID NO:355)。在一些实施方案中,CM1 包含氨基酸序列RPSPMWAY(SEQ ID NO:356)。在一些实施方案中, CM1包含氨基酸序列WATPRPMR(SEQ ID NO:357)。在一些实施方案 中,CM1包含氨基酸序列FRLLDWQW(SEQ ID NO:358)。在一些实施 方案中,CM1包含氨基酸序列LKAAPRWA(SEQ ID NO:359)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列GPSHLVLT(SEQ ID NO:360)。在 一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列LPGGLSPW(SEQ ID NO:361)。 在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列MGLFSEAG(SEQ ID NO:362)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列SPLPLRVP(SEQ ID NO:363)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列RMHLRSLG(SEQ ID NO:364)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列LAAPLGLL (SEQ ID NO:365)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸序列 AVGLLAPP(SEQ ID NO:366)。在一些实施方案中,CM1包含氨基酸 序列LLAPSHRA(SEQ ID NO:367)。在一些实施方案中,CM1包含氨 基酸序列PAGLWLDP(SEQ ID NO:368)。在一些实施方案中,CM1包 含氨基酸序列ISSGLSS(SEQ ID NO:369)。在一些实施方案中,CM1 包含氨基酸序列VHMPLGFLGP(SEQ ID NO:411)。在一些实施方案中, CM1包含氨基酸序列ISSGL(SEQ ID NO:480)。在一些实施方案中, CM1包含氨基酸序列ISSGLLS(SEQ ID NO:481)。在一些实施方案中, CM1包含氨基酸序列ISSGLL(SEQ ID NO:482)。

[0022] 在一些实施方案中,CM2是至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物。 在一些实施方案

中,SP选自u-型纤溶酶原激活物(uPA,也称为尿激酶)、matriptase(本文也称为MT-SP1或MTSP1)及其组合。通过非限制性实 例,切割本文所述的CM2的其它SP的实例包括活化蛋白C;组织蛋 白酶A;组织蛋白酶G;糜蛋白酶;凝血因子蛋白酶,诸如例如FVIIa、FIXa、FXa、FXIa、FXIIa;弹性蛋白酶;颗粒酶B;Guanidinobenzoatase; HtrA1;人中性粒细胞弹性蛋白酶;乳铁蛋白;Marapsin;NS3/4A;PACE4; 纤溶酶;PSA;tPA;凝血酶;类胰蛋白酶;II型跨膜丝氨酸蛋白酶(TTSP), 诸如例如DESC1、DPP-4、FAP、Hepsin、Matriptase-2、TMPRSS2、TMPRSS3和/或TMPRSS4。

[0023] 例如,合适的CM2由至少一种丝氨酸蛋白酶切割且包括序列 TGRGPSWV(SEQ ID NO:370);SARGPSRW(SEQ ID NO:371); TARGPSFK(SEQ ID NO:372);LSGRSDNH(SEQ ID NO:18); GGWHTGRN(SEQ ID NO:373);HTGRSGAL(SEQ ID NO:374); PLTGRSGG(SEQ ID NO:375);AARGPAIH(SEQ ID NO:376);RGPAFNPM(SEQ ID NO:377);SSRGPAYL(SEQ ID NO:378);RGPATPIM(SEQ ID NO:379);RGPA(SEQ ID NO:380);LSGRSGNH (SEQ ID NO:412);TSTSGRSANPRG(SEQ ID NO:413);TSGRSANP (SEQ ID NO:414);SGRSANPRG(SEQ ID NO:468);VAGRSMRP(SEQ ID NO:415);LSGRSDDH(SEQ ID NO:547);LSGRSDIH(SEQ ID NO:548);LSGRSDQH(SEQ ID NO:549);LSGRSDTH(SEQ ID NO:550); LSGRSDYH(SEQ ID NO:551);LSGRSDNP(SEQ ID NO:552); LSGRSANP(SEQ ID NO:553);LSGRSANI(SEQ ID NO:554);和/或 LSGRSDNI(SEQ ID NO:71)。

[0024] 在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TGRGPSWV(SEQ ID NO:370)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列SARGPSRW(SEQ ID NO:371)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TARGPSFK (SEQ ID NO:372)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列 LSGRSDNH(SEQ ID NO:18)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序 列GGWHTGRN(SEQ ID NO:373)。在一些实施方案中,CM2包含氨基 酸序列HTGRSGAL(SEQ ID NO:374)。在一些实施方案中,CM2包含 氨基酸序列PLTGRSGG(SEQ ID NO:375)。在一些实施方案中,CM2 包含氨基酸序列AARGPAIH(SEQ ID NO:376)。在一些实施方案中, CM2包含氨基酸序列RGPAFNPM(SEQ ID NO:377)。在一些实施方案 中,CM2包含氨基酸序列SSRGPAYL(SEQ ID NO:378)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列RGPATPIM(SEQ ID NO:379)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列RGPA(SEQ ID NO:380)。在一些实 施方案中,CM2包含氨基酸序列LSGRSGNH(SEQ ID NO:412)。在一 些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TSTSGRSANPRG(SEQ ID NO:413)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列SGRSANPRG(SEQ ID NO:468)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TSGRSANP (SEQ ID NO:414)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列VAGRSMRP(SEQ ID NO:415)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸 序列LSGRSDDH(SEQ ID NO:547)。在一些实施方案中,CM2包含氨 基酸序列LSGRSDIH(SEQ ID NO:548)。在一些实施方案中,CM2包 含氨基酸序列LSGRSDQH(SEQ ID NO:549)。在一些实施方案中,CM2 包含氨基酸序列LSGRSDTH(SEQ ID NO:550)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列LSGRSDYH(SEQ ID NO:551)。在一些实施方案 中,CM2包含氨基酸序列LSGRSDNP(SEQ ID NO:552)。在一些实施 方案中,CM2包含氨基酸序列LSGRSANP(SEQ ID NO:553)。在一些 实施方案中,CM2包含氨基酸序列LSGRSANI(SEQ ID NO:554)。在 一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列LSGRSDNI(SEQ ID NO:71)。

[0025] 在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO:1);

ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH(SEQ ID NO:2)；AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG(SEQ ID NO:3)；TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP(SEQ ID NO:4)；VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG(SEQ ID NO:5)；TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP(SEQ ID NO:6)；AVGLLAPPGGLSGRSDNH(SEQ ID NO:7)；LSGRSDNHGGAVGLLAPP(SEQ ID NO:8)；VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH(SEQ ID NO:9)；LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP(SEQ ID NO:10)；LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS(SEQ ID NO:11)；LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS(SEQ ID NO:12)；ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH(SEQ ID NO:13)；LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA(SEQ ID NO:14)；QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH(SEQ ID NO:15)；LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA(SEQ ID NO:16)；QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH(SEQ ID NO:17)；ISSGLLSGRSGNH(SEQ ID NO:22)；ISSGLLSGRSANPRG(SEQ ID NO:469)；AVGLLAPPTSGRSANPRG(SEQ ID NO:470)；AVGLLAPPSGRSANPRG(SEQ ID NO:471)；ISSGLLSGRSDDH(SEQ ID NO:483)；ISSGLLSGRSDIH(SEQ ID NO:484)；ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO:485)；ISSGLLSGRSDTH(SEQ ID NO:486)；ISSGLLSGRSDYH(SEQ ID NO:487)；ISSGLLSGRSDNP(SEQ ID NO:488)；ISSGLLSGRSANP(SEQ ID NO:489)；ISSGLLSGRSANI(SEQ ID NO:490)；AVGLLAPPGGLSGRSDDH(SEQ ID NO:515)；AVGLLAPPGGLSGRSDIH(SEQ ID NO:516)；AVGLLAPPGGLSGRSDQH(SEQ ID NO:517)；AVGLLAPPGGLSGRSDTH(SEQ ID NO:518)；AVGLLAPPGGLSGRSDYH(SEQ ID NO:519)；AVGLLAPPGGLSGRSDNP(SEQ ID NO:520)；AVGLLAPPGGLSGRSANP(SEQ ID NO:521)；AVGLLAPPGGLSGRSANI(SEQ ID NO:522)；ISSGLLSGRSDNI(SEQ ID NO:555)；和/或AVGLLAPPGGLSGRSDNI(SEQ ID NO:557)。

[0026] 在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO:1)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列 ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH(SEQ ID NO:2)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG(SEQ ID NO:3)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列 TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP(SEQ ID NO:4)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG(SEQ ID NO:5)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列 TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP(SEQ ID NO:6)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDNH(SEQ ID NO:7)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSDNHGGAVGLLAPP(SEQ ID NO:8)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH(SEQ ID NO:9)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列 LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP(SEQ ID NO:10)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS(SEQ ID NO:11)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS(SEQ ID NO:12)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH(SEQ ID NO:13)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA(SEQ ID NO:14)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH(SEQ ID NO:15)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH(SEQ ID NO:17)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSGNH(SEQ ID NO:22)。在一些实施方案中,CM1-CM2底 物包括序列ISSGLLSGRSANPRG(SEQ ID NO:469)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPTSGRSANPRG(SEQ ID NO:470)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPSGRSANPRG(SEQ ID NO:471)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列

ISSGLLSGRSDDH(SEQ ID NO:483)。在一些 实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDIH(SEQ ID NO:484)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDQH(SEQ ID NO:485)。在一些实施方案中,CM1-CM2 底物包括序列。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列 ISSGLLSGRSDTH(SEQ ID NO:486)。在一些实施方案中,CM1-CM2 底物包括序列ISSGLLSGRSDYH(SEQ ID NO:487)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDNP(SEQ ID NO:488)。在一些 实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSANP(SEQ ID NO:489)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSANI(SEQ ID NO:490)。在一些实施方案中,CM1-CM2 底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDDH(SEQ ID NO:515)。在一些实 施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDIH(SEQ ID NO:516)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDQH(SEQ ID NO:517)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDTH(SEQ ID NO:518)。 在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDYH(SEQ ID NO:519)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDNP(SEQ ID NO:520)。 在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSANP(SEQ ID NO:521)。在一些实施方案中, CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSANI(SEQ ID NO:522)。 在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDNI(SEQ ID NO:555)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDNI(SEQ ID NO:557)。

[0027] 在一些实施方案中,未切割状态下的可活化抗体具有如下的从N- 端至C-端的结构排列:MM-CM1-CM2-AB、AB-CM2-CM1-MM、MM-CM2-CM1-AB或AB-CM1-CM2-MM。

[0028] 在一些实施方案中,可活化抗体包含第一连接肽(LP1)和第二连接 肽(LP2),且未切割状态下的抗体具有如下的从N-端至C-端的结构排列: MM1-LP1-CM1-CM2-LP2-AB、AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM、 MM1-LP1-CM2-CM1-LP2-AB或AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM。在一些实施方案中,LP1和LP2各自是约1-20个氨基酸长的肽。在一些实施 方案中,两个连接肽不需要彼此相同。

[0029] 在一些实施方案中,可活化抗体包括CM1和CM2之间的连接肽 (LP′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括掩蔽部分(MM)和CM1之 间的连接肽(LP″)。在一些实施方案中,可活化抗体包括CM2和AB之 间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括MM和CM1之间的连接肽(LP″)和CM2和AB之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方 案中,可活化抗体包括MM和CM1之间的连接肽(LP″)和CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)和CM2和AB之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括MM和CM1之间的连接肽(LP″)、CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)和CM2和AB之间的连接肽(LP″′)。

[0030] 在一些实施方案中,可活化抗体包括CM1和CM2之间的连接肽 (LP′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括AB和CM1之间的连接肽 (LP″)。在一些实施方案中,可活化抗体包括CM2和掩蔽部分(MM)之 间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括AB和CM1之间的连接肽(LP″)和CM2和MM之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方 案中,可活化抗体包括AB和CM1之间的连接肽(LP″)和CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)。在一些实施方案中,可活化抗体包括CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)和CM2和MM之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方 案

中,可活化抗体包括AB和CM1之间的连接肽(LP″)、CM1和CM2 之间的连接肽(LP′)和CM2和MM之间的连接肽(LP″′)。

[0031] 在一些实施方案中,LP′是GG。在一些实施方案中,LP′是GGSGGS (SEQ ID NO:350)。

[0032] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一种包含选自以下的氨 基酸序列:$(GS)_n$、$(GGS)_n$、$(GSGGS)_n$(SEQ ID NO:381)和$(GGGS)_n$(SEQ ID NO:382),其中n是至少1的整数。

[0033] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一种包含选自以下的氨 基酸序列:GGSG(SEQ ID NO:383)、GGSGG(SEQ ID NO:384)、GSGSG (SEQ ID NO:385)、GSGGG(SEQ ID NO:386)、GGGSG(SEQ ID NO:387) 和GSSSG(SEQ ID NO:388)。

[0034] 在一些实施方案中,LP1包含氨基酸序列GSSGGSGGSGGSG(SEQ ID NO:389)、GSSGGSGGSGG(SEQ ID NO:390)、GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO:391)、GSSGGSGGSGGSGGGS(SEQ ID NO:392)、 GSSGGSGGSG(SEQ ID NO:393)或GSSGGSGGSGS(SEQ ID NO:394)。

[0035] 在一些实施方案中,LP2包含氨基酸序列GSS、GGS、GGGS(SEQ ID NO:395)、GSSGT(SEQ ID NO:396)或GSSG(SEQ ID NO:397)。

[0036] 在一些实施方案中,AB对于结合靶标具有约100nM或更低的解 离常数。

[0037] 在一些实施方案中,可活化抗体包括特异性结合靶标的抗体或其 抗原结合片段(AB)。在一些实施方案中,AB是全长抗体。在一些实施 方案中,AB是免疫活性片段。在一些实施方案中,AB是抗原结合片 段。在一些实施方案中,AB是单克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab 片段、$F(ab')_2$片段、scFv、scAb、dAb、单一结构域重链抗体或单一结 构域轻链抗体。在一些实施方案中,这样的AB是小鼠、其它啮齿动物、 嵌合、人源化或全人单克隆抗体。

[0038] 在一些实施方案中,MMP蛋白酶与靶标在组织中共定位,且当抗体暴露于蛋白酶时,MMP蛋白酶切割抗体中的CM1。在一些实施方案 中,SP蛋白酶与靶标在组织中共定位,且当抗体暴露于蛋白酶时,SP 蛋白酶切割抗体中的CM2底物。在一些实施方案中,MMP蛋白酶和/ 或SP蛋白酶与靶标在组织中共定位,且当抗体暴露于蛋白酶时,MMP 蛋白酶和/或SP蛋白酶切割抗体中的CM1-CM2底物。在一些实施方案 中,MMP蛋白酶和SP蛋白酶与靶标在组织中共定位,且当抗体暴露 于蛋白酶时,MMP蛋白酶和SP蛋白酶中的至少一种切割抗体中的CM1-CM2底物。

[0039] 在一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM1底物序列和CM2底物 序列各自独立地是最多达15个氨基酸长的多肽。

[0040] 在一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM1底物序列是至少一种 MMP的底物,且包含与任何多肽序列(例如,被相同的MMP蛋白酶自 然切割的任何动物多肽序列)基本上不同的多肽序列。在一些实施方案 中,CM1-CM2底物的CM1底物序列是至少一种MMP的底物,且包含与被相同的MMP蛋白酶自然切割的任何哺乳动物多肽序列基本上 不同的多肽序列。在一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM1底物序 列是至少一种MMP的底物,且包含与被相同的MMP蛋白酶自然切割 的任何人多肽序列基本上不同的多肽序列。在一些实施方案中, CM1-CM2底物的CM1底物序列是至少一种MMP的底物,且包含与任何多肽序列(例如,被相同的MMP蛋白酶自然切割的任何动物多肽 序列)具有不超过90%或更高同一性的多肽序列。在一些实施方案中, CM1-CM2底物的CM1底物序列是至少一种MMP的底物,且包含与 被相同的MMP蛋白酶自然切割的任何哺乳动物多肽序列具有不超过 90%或更高同一性的多肽序列。在一

些实施方案中,CM1-CM2底物的 CM1底物序列是至少一种MMP的底物,且包含与被相同的MMP蛋白 酶自然切割的任何人多肽序列具有不超过90%或更高同一性的多肽序列。

[0041] 在一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM2底物序列是至少一种 SP的底物,且包含与任何多肽序列(例如,被相同的SP蛋白酶自然切 割的任何动物多肽序列)基本上不同的多肽序列。在一些实施方案中, CM1-CM2底物的CM2底物序列是至少一种SP的底物,且包含与被相 同的SP蛋白酶自然切割的任何哺乳动物多肽序列基本上不同的多肽序 列。在一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM2底物序列是至少一种 SP的底物,且包含与被相同的SP蛋白酶自然切割的任何人多肽序列 基本上不同的多肽序列。在一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM2 底物序列是至少一种SP的底物,且包含与任何多肽序列(例如,被相 同的SP蛋白酶自然切割的任何动物多肽序列)具有不超过90%或更高 同一性的多肽序列。在一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM2底物 序列是至少一种SP的底物,且包含与被相同的SP蛋白酶自然切割的 任何哺乳动物多肽序列具有不超过90%或更高同一性的多肽序列。在 一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM2底物序列是至少一种SP的底 物,且包含与被相同的SP蛋白酶自然切割的任何人多肽序列具有不超 过90%或更高同一性的多肽序列。

[0042] 在一些实施方案中,CM1-CM2底物包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:1-17、22、469-471、483-490、515-522、555和557。在一 些实施方案中,可活化抗体含有包含选自SEQ ID NO:1-17、22、469-471、 483-490、515-522、555和557的氨基酸序列的CM1-CM2底物,以及 结合靶标的抗体或其抗原结合片段(AB)和降低AB的抗原或表位结合 结构域结合其靶标的能力的掩蔽部分(MM)。

[0043] 在一些实施方案中,可活化抗体含有包含选自SEQ ID NO:1-17、 22、469-471、483-490、515-522、555和557的氨基酸序列的CM1-CM2 底物,和包含本文公开的抗Jagged抗体的氨基酸序列的抗Jagged抗体。 在一些实施方案中,可活化抗体含有包含选自SEQ ID NO:1-17、22、 469-471、483-490、515-522、555和557的氨基酸序列的CM1-CM2底 物,和具有包含氨基酸序列SEQ ID NO:162或SEQ ID NO:164的轻链 和包含氨基酸序列SEQ ID NO:67或SEQ ID NO:163的重链的抗体。

[0044] 在一些实施方案中,CM1-CM2包括在具有选自SEQ ID NO:420、 422、424、426、428、430、432、434、436、439、477、479、507-514、 539-546、561和562的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:67的重链氨基酸 序列的可活化抗体中。

[0045] 在一些实施方案中,CM1-CM2包括在具有选自SEQ ID NO:420、 422、424、426、428、430、432、434、436、439、477、479、507-514、 539-546、561和562的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:163的重链氨基 酸序列的可活化抗体中。

[0046] 在一些实施方案中,可活化抗体含有包含选自SEQ ID NO:1-17、 22、469-471、483-490、515-522、555和557的氨基酸序列的CM1-CM2 底物,和包含本文公开的抗EGFR抗体的氨基酸序列的抗EGFR抗体。 在一些实施方案中,可活化抗体含有包含选自SEQ ID NO:1-17、22、 469-471、483-490、515-522、555和557的氨基酸序列的CM1-CM2底 物,和具有包含氨基酸序列SEQ ID NO:111的轻链和包含氨基酸序列 SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109或SEQ ID NO:110的重链的抗体。

[0047] 在一些实施方案中,CM1-CM2包括在具有选自SEQ ID NO:449、 451、453、455、457、459、461、463、465、467、472、474、499-506、 531-538、559和560的轻链氨基酸序列和SEQ ID

NO:108的重链氨基 酸序列的可活化抗体中。

[0048] 在一些实施方案中,CM1-CM2包括在具有选自SEQ ID NO:449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、472、474、499-506、 531-538、559和560的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:109的重链氨基 酸序列的可活化抗体中。

[0049] 在一些实施方案中,CM1-CM2包括在具有选自SEQ ID NO:449、 451、453、455、457、459、461、463、465、467、472、474、499-506、 531-538、559和560的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:110的重链氨基 酸序列的可活化抗体中。

[0050] 在一些实施方案中,CM1-CM2底物也是至少一种额外蛋白酶的底 物。

[0051] 在一些实施方案中,至少一种额外蛋白酶是与切割CM1的MMP 蛋白酶不同的MMP蛋白酶。在一些实施方案中,至少一种额外蛋白酶 是选自以下的MMP蛋白酶:MMP1;MMP2;MMP3;MMP7;MMP8; MMP9;MMP10;MMP11;MMP12;MMP13;MMP14;MMP15; MMP16;MMP17;MMP19;MMP20;MMP23;MMP24;MMP26;和MMP27。

[0052] 在一些实施方案中,至少一种额外蛋白酶是与切割CM2的SP蛋 白酶不同的SP蛋白酶。在一些实施方案中,所述至少一种额外SP蛋 白酶选自uPA;matriptase;活化蛋白C;组织蛋白酶A;组织蛋白酶 G;糜蛋白酶;凝血因子蛋白酶,诸如例如FVIIa、FIXa、FXa、FXIa、FXIIa;弹性蛋白酶;颗粒酶B;Guanidinobenzoatase;HtrA1;人中性 粒细胞弹性蛋白酶;乳铁蛋白;Marapsin;NS3/4A;PACE4;纤溶酶; PSA;tPA;凝血酶;类胰蛋白酶;II型跨膜丝氨酸蛋白酶(TTSP),诸 如例如DESC1、DPP-4、FAP、Hepsin、Matriptase-2、TMPRSS2、TMPRSS3 和/或TMPRSS4。

[0053] 在一些实施方案中,至少一种额外蛋白酶选自表6中所示的那些。

[0054] 表6:示例性蛋白酶和/或酶

[0055]

ADAMS,ADAMTS，例如	胱天蛋白酶，例如，	半胱氨酸蛋白酶，例如，
ADAM8	胱天蛋白酶 1	Cruzipain
ADAM9	胱天蛋白酶 2	豆荚蛋白(Legumain)
ADAM10	胱天蛋白酶 3	Otubain-2
ADAM12	胱天蛋白酶 4	
ADAM15	胱天蛋白酶 5	KLK，例如，
ADAM17/TACE	胱天蛋白酶 6	KLK4
ADAMDEC1	胱天蛋白酶 7	KLK5
ADAMTS1	胱天蛋白酶 8	KLK6
ADAMTS4	胱天蛋白酶 9	KLK7
ADAMTS5	胱天蛋白酶 10	KLK8
	胱天蛋白酶 14	KLK10
天冬氨酸蛋白酶，例如，		KLK11
BACE	半胱氨酸组织蛋白酶，例如，	KLK13
肾素	组织蛋白酶 B	KLK14
	组织蛋白酶 C	
天冬氨酸组织蛋白酶，例如，	组织蛋白酶 K	金属蛋白酶，例如，
组织蛋白酶 D	组织蛋白酶 L	跨膜肽酶
组织蛋白酶 E	组织蛋白酶 S	脑啡肽酶
	组织蛋白酶 V/L2	PSMA
	组织蛋白酶 X/Z/P	BMP-1

[0056] 本发明还提供包括至少第一CM1和第二CM2且与试剂缀合的抗 体。在一些实施方案中,第一CM1和第二CM2各自是不超过15个氨 基酸长的多肽。在一些实施方案中,可活化抗体是缀合的可活化抗体, 其未切割状态下具有如下的从N-端至C-端的结构排列: MM-CM1-CM2-AB-试剂、试剂-AB-CM2-CM1-MM、 MM-CM2-CM1-AB-试剂或试剂-AB-CM1-CM2-MM。在一些实施方案中,可活化抗体是缀合的可活化抗体,其未切割状态下具有如下的从 N-端至C-端的结构排列:试剂-MM-CM1-CM2-AB、AB-CM2-CM1-MM- 试剂、试剂-MM-CM2-CM1-AB或AB-CM1-CM2-MM-试剂。在一些实 施方案中,可活化抗体是缀合的可活化抗体,其未切割状态下具有如 下的从N-端至C-端的结构排列:试剂-MM-CM1-CM2-AB-试剂、试剂-AB-CM2-CM1-MM-试剂、试剂-MM-CM2-CM1-AB-试剂或试剂 -AB-CM1-CM2-MM-试剂。

[0057] 在一些实施方案中,可活化抗体是缀合的可活化抗体,其包含掩 蔽部分(MM)、第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),且未切割状态下 的抗体具有如下的从N-端至C-端的结构排列: MM1-LP1-CM1-CM2-LP2-AB-试剂、试剂-AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM、 MM1-LP1-CM2-CM1-LP2-AB-试剂或试剂 -AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM。在一些实施方案中,LP1和LP2各自是 约1-20个氨基酸长的肽。在一些实施方案中,两个连接肽不需要彼此 相同。

[0058] 在一些实施方案中,可活化抗体是缀合的可活化抗体,其包含掩 蔽部分(MM)、第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),且未切割状态下 的抗体具有如下的从N-端至C-端的结构排列:试剂 -MM1-LP1-CM1-CM2-LP2-AB、AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM-试剂、试 剂-MM1-

LP1-CM2-CM1-LP2-AB或AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM-试剂。在一些实施方案中,LP1和LP2各自是约1-20个氨基酸长的肽。在一 些实施方案中,两个连接肽不需要彼此相同。

[0059] 在一些实施方案中,可活化抗体是缀合的可活化抗体,其包含掩 蔽部分(MM)、第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),且未切割状态下 的抗体具有如下的从N-端至C-端的结构排列:试剂 -MM1-LP1-CM1-CM2-LP2-AB-试剂、试剂 -AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM-试剂、试剂 -MM1-LP1-CM2-CM1-LP2-AB-试剂或试剂 -AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM-试剂。在一些实施方案中,LP1和LP2 各自是约1-20个氨基酸长的肽。在一些实施方案中,两个连接肽不需要彼此相同。

[0060] 在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包括CM1和CM2之间的 连接肽(LP′)。在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包括掩蔽部分(MM) 和CM1之间的连接肽(LP″)。在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包 括CM2和AB之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,缀合的可活化 抗体包括MM和CM1之间的连接肽(LP″)和CM2和AB之间的连接肽 (LP″′)。在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包括MM和CM1之间 的连接肽(LP″)和CM1和CM2之间的连接肽(LP′)。在一些实施方案中, 缀合的可活化抗体包括CM1和CM2之间的连接肽(LP′)和CM2和AB 之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包括MM 和CM1之间的连接肽(LP″)、CM1和CM2之间的连接肽(LP′)和CM2 和AB之间的连接肽(LP″′)。

[0061] 在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包括CM1和CM2之间的 连接肽(LP′)。在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包括AB和CM1 之间的连接肽(LP″)。在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包括CM2 和掩蔽部分(MM)之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,缀合的可活 化抗体包括AB和CM1之间的连接肽(LP″)和CM2和MM之间的连接 肽(LP″′)。在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包括AB和CM1之间 的连接肽(LP″)和CM1和CM2之间的连接肽(LP′)。在一些实施方案中, 缀合的可活化抗体包括CM1和CM2之间的连接肽(LP′)和CM2和MM 之间的连接肽(LP″′)。在一些实施方案中,缀合的可活化抗体包括AB 和CM1之间的连接肽(LP″)、CM1和CM2之间的连接肽(LP′)和CM2 和MM之间的连接肽(LP″′)。

[0062] 在一些实施方案中,LP′是GG。在一些实施方案中,LP′是GGSGGS (SEQ ID NO:350)。

[0063] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一种包含选自以下的氨 基酸序列:$(GS)_n$、$(GGS)_n$、$(GSGGS)_n$(SEQ ID NO:381)和$(GGGS)_n$(SEQ ID NO:382),其中n是至少1的整数。

[0064] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一种包含选自以下的氨 基酸序列:GGSG(SEQ ID NO:383)、GGSGG(SEQ ID NO:384)、GSGSG (SEQ ID NO:385)、GSGGG(SEQ ID NO:386)、GGGSG(SEQ ID NO:387) 和GSSSG(SEQ ID NO:388)。

[0065] 在一些实施方案中,LP1包含氨基酸序列GSSGGSGGSGGSG(SEQ ID NO:389)、GSSGGSGGSGG(SEQ ID NO:390)、GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO:391)、GSSGGSGGSGGSGGGS(SEQ ID NO:392)、 GSSGGSGGSG(SEQ ID NO:393)或GSSGGSGGSGS(SEQ ID NO:394)。

[0066] 在一些实施方案中,LP2包含氨基酸序列GSS、GGS、GGGS(SEQ ID NO:395)、GSSGT(SEQ ID NO:396)或GSSG(SEQ ID NO:397)。

[0067] 在一些实施方案中,CM1-CM2底物连接或以其它方式附接至抗体。 例如,CM1-CM2用于将一个或多个试剂连接至结合给定靶标的抗体或 其抗原结合片段(AB),使得当暴露于MMP和/或SP时CM1-CM2被切 割,且从AB释放试剂。示例性靶标包括但不限于表1中所示的

靶标。示例性AB包括但不限于表2中所示的抗体。

[0068] 在一些实施方案中,AB对于结合靶标具有约100nM或更低的解 离常数。

[0069] 在一些实施方案中,抗体包括特异性结合靶标的抗体或其抗原结 合片段。在一些实施方案中,结合靶标的抗体或其免疫活性片段是单 克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab片段、$F(ab')_2$片段、scFv、scab、 dAb、单一结构域重链抗体或单一结构域轻链抗体。在一些实施方案中, 这样的结合靶标的抗体或其免疫活性片段是小鼠、其它啮齿动物、嵌 合、人源化或全人单克隆抗体。

[0070] 在一些实施方案中,MM与AB结合的解离常数不大于AB与靶标 的解离常数。

[0071] 在一些实施方案中,在切割状态下,MM不干扰AB结合靶标或不 与AB竞争结合靶标。

[0072] 在一些实施方案中,MM是约2-40个氨基酸长的多肽。例如,MM 是最多达约40个氨基酸长的多肽。

[0073] 在一些实施方案中,MM多肽序列与AB的任何天然结合配偶体的 多肽序列不同。在一些实施方案中,MM多肽序列与AB的任何天然结 合配偶体具有不多于50%的同一性。在一些实施方案中,MM多肽序 列与AB的任何天然结合配偶体具有不多于40%、30%、25%、20%、 15%或10%同一性。

[0074] 在一些实施方案中,与AB或可活化抗体的AB缀合的试剂是治疗 剂。在一些实施方案中,所述试剂是抗肿瘤剂。在一些实施方案中, 所述试剂是毒素或其片段。如本文所用,毒素的片段是保留毒性活性 的片段。在一些实施方案中,试剂经由可切割接头与AB缀合。在一些 实施方案中,试剂经由包括至少一种CM1-CM2底物序列的接头与AB 缀合。在一些实施方案中,试剂经由不可切割接头与AB缀合。在一些 实施方案中,试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,试剂是核酸损 伤剂,诸如DNA烷化剂或DNA嵌入剂,或其它DNA损伤剂。在一些实施方案中,试剂是选自表3中所列的试剂。在一些实施方案中, 试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中,试剂是阿里他汀或其衍生物。在一些实施方案中,试剂是阿里他汀E或其衍生物。在一些实施方案 中,试剂是单甲基阿里他汀E(MMAE)。在一些实施方案中,试剂是单 甲基阿里他汀D(MMAD)。在一些实施方案中,试剂是美登木素生物 碱或美登木素生物碱衍生物。在一些实施方案中,试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,试剂是倍癌霉素(duocarmycin)或其衍生物。在一些 实施方案中,试剂是加利车霉素(calicheamicin)或其衍生物。在一些 实施方案中,试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬。在一些实施方案中,试剂 是吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体。

[0075] 在一些实施方案中,试剂是抗炎剂。

[0076] 在一些实施方案中,抗体和/或可活化抗体还包括可检测部分。在 一些实施方案中,可检测部分是诊断剂。

[0077] 在一些实施方案中,缀合的抗体和/或缀合的可活化抗体包括可检 测标记。在一些实施方案中,可检测标记包括成像剂、造影剂、酶、 荧光标记、发色团、染料、一种或多种金属离子或基于配体的标记。 在一些实施方案中,成像剂包含放射性同位素。在一些实施方案中,放射性同位素是铟或锝。在一些实施方案中,造影剂包含碘、钆或氧 化铁。在一些实施方案中,酶包含辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或β- 半乳糖苷酶。在一些实施方案中,荧光标记包含黄色荧光蛋白(YFP)、 青色荧光蛋白(CFP)、绿色荧光蛋白(GFP)、修饰的红色荧

光蛋白(mRFP)、红色荧光蛋白tdimer2(RFP tdimer2)、HCRED或铕衍生物。在一些实 施方案中,发光标记包含N-甲基吖啶鎓(methylacrydium)衍生物。在一 些实施方案中,标记包含Alexa Fluor®标记,诸如Alex Fluor® 680或Alexa Fluor® 750。在一些实施方案中,基于配体的标记包含生物素、抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白或一种或多种半抗原。

[0078] 在一些实施方案中,可活化抗体的抗体和/或AB天然含有一个或 多个二硫键。在一些实施方案中,AB可以进行工程改造以包括一个或 多个二硫键。

[0079] 在一些实施方案中,抗体和/或缀合的抗体是单特异性的。在一些 实施方案中,抗体和/或缀合的抗体是多特异性的,本文中被称为多特 异性抗体和/或缀合的多特异性抗体。在一些实施方案中,多特异性抗体和/或缀合的多特异性抗体是双特异性或三功能性的。在一些实施方 案中,抗体和/或缀合的抗体被配制为前双特异性T-细胞接合者(前BITE)分子的一部分。在一些实施方案中,抗体和/或缀合的抗体被配制 为前嵌合抗原受体(前CAR)修饰的T-细胞或其它工程改造的受体或其 它免疫效应细胞、诸如CAR修饰的NK细胞的一部分。在一些实施方 案中,可活化抗体和/或缀合的可活化抗体被配制为前嵌合抗原受体 (CAR)修饰的T-细胞的一部分。在一些实施方案中,可活化抗体和/或 缀合的可活化抗体被配制为前嵌合抗原受体(CAR)修饰的NK细胞的一 部分。

[0080] 在一些实施方案中,可活化抗体和/或缀合的可活化抗体是单特异 性的。在一些实施方案中,可活化抗体和/或缀合的可活化抗体是多特 异性的,在本文中被称为多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性可 活化抗体。如本文所用,除非另有说明,术语诸如“可活化抗体”及 其所有语法变体旨在涵盖但不限于其中可活化抗体是本发明的多特异性可活化抗体的实施方案。如本文所用,除非另有说明,术语诸如“缀 合的可活化抗体”及其所有语法变体旨在涵盖但不限于其中缀合的可 活化抗体是本发明的缀合的多特异性可活化抗体的实施方案。在一些 实施方案中,多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性可活化抗体是 双特异性或三功能性的。在一些实施方案中,可活化抗体和/或缀合的 可活化抗体被配制为前双特异性T-细胞接合者(前BITE)分子的一部分。 在一些实施方案中,可活化抗体和/或缀合的可活化抗体被配制为前嵌 合抗原受体(前CAR)修饰的T-细胞或其它工程改造的受体的一部分。

[0081] 在一些实施方案中,本文所述的抗体、抗体缀合物、可活化抗体、 缀合的可活化抗体、多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性可活化 抗体与一种或多种额外试剂或额外试剂的组合结合使用。合适的额外 试剂包括用于预期应用、诸如例如癌症的当前药物和/或手术疗法。例 如,可活化抗体、缀合的可活化抗体、多特异性可活化抗体和/或缀合 的多特异性可活化抗体可以与额外化学治疗剂或抗肿瘤剂结合使用。

[0082] 在一些实施方案中,可活化抗体是多特异性可活化抗体。本文提 供的多特异性可活化抗体是这样的多特异性抗体,其识别两种或更多 种不同的抗原或表位,且包括至少一个掩蔽部分(MM),所述掩蔽部分 与多特异性抗体的至少一个抗原或表位结合结构域连接,使得MM的 偶联降低抗原或表位结合结构域结合其靶标的能力。在一些实施方案 中,MM经由起至少一种MMP蛋白酶和至少一种SP蛋白酶的底物的作用的CM1-CM2底物与多特异性抗体的抗原或表位结合结构域偶联。本文提供的可活化多特异性抗体在循环中是稳定的,在预期的治疗和/ 或诊断部位处被活化,但在正常(即健康)组织中不被活化,并且当被活 化时展现与相应的未修饰的多特异性抗体至少相当的与靶标的结合。

[0083] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合Jagged靶标,例如,Jagged 1和/或Jagged 2,且含有VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的组合,其中VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列中的至少一个选自至少包括氨基酸序列 SYAMS(SEQ ID NO:398)的VH CDR1序列;至少包括氨基酸序列SIDPEGRQTYYADSVKG(SEQ ID NO:399)的VH CDR2序列;和至少 包括氨基酸序列DIGGRSAFDY(SEQ ID NO:400)的VH CDR3序列, 及其组合。

[0084] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合Jagged靶标,例如,Jagged 1和/或Jagged 2,且含有VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中VL CDR1序列、VL CDR2 序列和VL CDR3序列中的至少一个选自至少包括氨基酸序列 RASQSISSY(SEQ ID NO:401)的VL CDR1序列;至少包括氨基酸序列 AASSLQS(SEQ ID NO:402)的VL CDR2序列;至少包括氨基酸序列QQTVVAPPL(SEQ ID NO:403)的VL CDR3序列,及其组合。

[0085] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合Jagged靶标,例如,Jagged 1和/或Jagged 2,且含有VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的组合,其中VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列中的至少一个选自包括与氨基酸序列 SYAMS(SEQ ID NO:398)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、 96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR1序列;包括 与氨基酸序列SIDPEGRQTYYADSVKG(SEQ ID NO:399)具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多 同一性的序列的VH CDR2序列;包括与氨基酸序列DIGGRSAFDY (SEQ ID NO:400)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR3序列,及其组合。

[0086] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合Jagged靶标,例如,Jagged 1和/或Jagged 2,且含有VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中VL CDR1序列、VL CDR2 序列和VL CDR3序列中的至少一个选自包括与氨基酸序列 RASQSISSY(SEQ ID NO:401)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、 95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR1序列; 包括与氨基酸序列AASSLQS(SEQ ID NO:402)具有至少90%、91%、 92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列 的VL CDR2序列;和包括与氨基酸序列QQTVVAPPL(SEQ ID NO:403) 具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更多同一性的序列的VL CDR3序列,及其组合。

[0087] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合Jagged靶标,例如,Jagged 1和/或Jagged 2,且含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和 VL CDR3序列的组合,其中VH CDR1序列至少包括氨基酸序列 SYAMS(SEQ ID NO:398);VH CDR2序列至少

包括氨基酸序列 SIDPEGRQTYYADSVKG(SEQ ID NO:399);VH CDR3序列至少包括 氨基酸序列DIGGRSAFDY(SEQ ID NO:400);VL CDR1序列至少包括 氨基酸序列RASQSISSY(SEQ ID NO:401);VL CDR2序列至少包括氨 基酸序列AASSLQS(SEQ ID NO:402);且VL CDR3序列至少包括氨基 酸序列QQTVVAPPL(SEQ ID NO:403)。

[0088] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合Jagged靶标,例如,Jagged 1和/或Jagged 2,且含有VH CDR1序列、 VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和 VL CDR3序列的组合,其中VH CDR1序列包括与氨基酸序列SYAMS (SEQ ID NO:398)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、 97%、98%、99%或更多同一性的序列;VH CDR2序列包括与氨基酸 序列SIDPEGRQTYYADSVKG(SEQ ID NO:399)具有至少90%、91%、 92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列; VH CDR3序列包括与氨基酸序列DIGGRSAFDY(SEQ ID NO:400)具 有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更多同一性的序列;VL CDR1序列包括与氨基酸序列RASQSISSY (SEQ ID NO:401)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、 97%、98%、99%或更多同一性的序列;VL CDR2序列包括与氨基酸序 列AASSLQS(SEQ ID NO:402)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、 95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;且VL CDR3序列 包括与氨基酸序列QQTVVAPPL(SEQ ID NO:403)具有至少90%、91%、 92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0089] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合表皮生长因子受体(EGFR),且含有VH CDR1序列、VH CDR2序列 和VH CDR3序列的组合,其中VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的至少一个选自至少包括氨基酸序列NYGVH(SEQ ID NO:404)的VH CDR1序列;至少包括氨基酸序列 VIWSGGNTDYNTPFTS(SEQ ID NO:405)的VH CDR2序列;至少包括 氨基酸序列ALTYYDYEFAY(SEQ ID NO:406)的VH CDR3序列;及 其组合。

[0090] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合EGFR,且含有VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的 组合,其中VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的至少一 个选自至少包括氨基酸序列RASQSIGTNIH(SEQ ID NO:407)的VL CDR1序列;至少包括氨基酸序列KYASESIS(SEQ ID NO:408)的VL CDR2序列;和至少包括氨基酸序列QQNNNWPTT(SEQ ID NO:409) 的VL CDR3序列,及其组合。

[0091] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合EGFR,且含有VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的 组合,其中VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列中的至少 一个选自包括与氨基酸序列NYGVH(SEQ ID NO:404)具有至少90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性 的序列的VH CDR1序列;包括与氨基酸序列

VIWSGGNTDYNTPFTS (SEQ ID NO:405)具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多同一性的序列的VH CDR2序列;包括与氨基 酸序列ALTYYDYEFAY (SEQ ID NO:406)具有至少90％、91％、92％、 93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多同一性的序列的VH CDR3序列;及其组合。

[0092] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合EGFR,且含有VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的 组合,其中VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列中的至少 一个选自包括与氨基酸序列RASQSIGTNIH(SEQ ID NO:407)具有至少 90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多 同一性的序列的VL CDR1序列;包括与氨基酸序列KYASESIS (SEQ ID NO:408)具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、 98％、99％或更多同一性的序列的VL CDR2序列;和包括与氨基酸序 列QQNNNWPTT(SEQ ID NO:409)具有至少90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多同一性的序列的VL CDR3 序列,及其组合。

[0093] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合EGFR,且含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、 VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中VH CDR1 序列至少包括氨基酸序列NYGVH(SEQ ID NO:404);VH CDR2序列至 少包括氨基酸序列VIWSGGNTDYNTPFTS(SEQ ID NO:405);VH CDR3序列至少包括氨基酸序列ALTYYDYEFAY(SEQ ID NO:406); VL CDR1序列至少包括氨基酸序列RASQSIGTNIH(SEQ ID NO:407); VL CDR2序列至少包括氨基酸序列KYASESIS(SEQ ID NO:408);且 VL CDR3序列至少包括氨基酸序列QQNNNWPTT(SEQ ID NO:409)。

[0094] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其特异性结 合EGFR,且含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、 VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中VH CDR1 序列包括与氨基酸序列NYGVH(SEQ ID NO:404)具有至少90％、91％、 92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多同一性的序列;VH CDR2序列包括与氨基酸序列VIWSGGNTDYNTPFTS(SEQ ID NO:405)具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、 98％、99％或更多同一性的序列;VH CDR3序列包括与氨基酸序列ALTYYDYEFAY(SEQ ID NO:406)具有至少90％、91％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多同一性的序列;VL CDR1 序列包括与氨基酸序列RASQSIGTNIH(SEQ ID NO:407)具有至少90％、 91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多同一性 的序列;VL CDR2序列包括与氨基酸序列KYASESIS(SEQ ID NO:408) 具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％ 或更多同一性的序列;且VL CDR3序列包括与氨基酸序列 QQNNNWPTT(SEQ ID NO:409)具有至少90％、91％、92％、93％、94％、 95％、96％、97％、98％、99％或更多同一性的序列。

[0095] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不

限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,含有包含选自SEQ ID NO:1-17、22、469-471、483-490、 515-522、555和557的氨基酸序列的CM1-CM2底物,和包含本文公 开的抗Jagged抗体的氨基酸序列的抗Jagged抗体。在一些实施方案中, 本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性可活化抗体,含有包含选 自SEQ ID NO:1-17、22、469-471、483-490、515-522、555和557的 氨基酸序列的CM1-CM2底物,和具有包含氨基酸序列SEQ ID NO:162或SEQ ID NO:164的轻链和包含氨基酸序列SEQ ID NO:67或SEQ ID NO:163的重链的抗体。

[0096] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括SEQ ID NO:67的重链氨基酸序列和选自SEQ ID NO:420、422、424、426、428、430、432、434、436、439、477、479、 507-514、539-546、561和562的轻链氨基酸序列。

[0097] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,含有包含选自SEQ ID NO:1-17、22、469-471、483-490、 515-522、555和557的氨基酸序列的CM1-CM2底物,和包含本文公 开的抗EGFR抗体的氨基酸序列的抗EGFR抗体。在一些实施方案中, 本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性可活化抗体,含有包含选 自SEQ ID NO:1-17、22、469-471、483-490、515-522、555和557的 氨基酸序列的CM1-CM2底物,和具有包含氨基酸序列SEQ ID NO:111 的轻链和包含氨基酸序列SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109或SEQ ID NO:110的重链的抗体。

[0098] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括SEQ ID NO:108的重链氨基酸序列和选自SEQ ID NO:449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、472、 474、499-506、531-538、559和560的轻链氨基酸序列。

[0099] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括与SEQ ID NO:67的氨基酸序列具有至少90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性 的重链氨基酸序列和与选自SEQ ID NO:420、422、424、426、428、430、 432、434、436、439、477、479、507-514、539-546、561和562的氨 基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、 98%、99%或更多同一性的轻链氨基酸序列。

[0100] 在一些实施方案中,本文提供的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体,包括但不限于本发明的多特异性可活化抗体和/或缀合的多特异性 可活化抗体,至少包括与SEQ ID NO:108的氨基酸序列具有至少90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性 的重链氨基酸序列和与选自SEQ ID NO:449、451、453、455、457、459、 461、463、465、467、472、474、499-506、531-538、559和560的氨 基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、 98%、99%或更多同一性的轻链氨基酸序列。

[0101] 在一些实施方案中,可活化抗体还包括与AB缀合的试剂。在一些 实施方案中,试剂是治疗剂。在一些实施方案中,所述试剂是抗肿瘤 剂。在一些实施方案中,所述试剂是毒素或其片段。在一些实施方案 中,试剂经由接头与AB缀合。在一些实施方案中,接头是可切割接头。 在一些实施方案中,试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,试剂是核酸损伤剂,

诸如DNA烷化剂或DNA嵌入剂,或其它DNA损伤剂。在一些实施方案中,接头是可切割接头。在一些实施方案中,试剂经 由包括至少一种CM1-CM2底物序列的接头与AB缀合。在一些实施方 案中,试剂是选自表3中所列的试剂。在一些实施方案中,试剂是多 拉司他汀。在一些实施方案中,试剂是阿里他汀或其衍生物。在一些 实施方案中,试剂是阿里他汀E或其衍生物。在一些实施方案中,试 剂是单甲基阿里他汀E(MMAE)。在一些实施方案中,试剂是单甲基阿 里他汀D(MMAD)。在一些实施方案中,试剂是美登木素生物碱或美 登木素生物碱衍生物。在一些实施方案中,试剂是DM1或DM4。在 一些实施方案中,试剂是倍癌霉素(duocarmycin)或其衍生物。在一些实 施方案中,试剂是加利车霉素或其衍生物。在一些实施方案中,试剂 是吡咯并苯并二氮杂䓬。在一些实施方案中,试剂是吡咯并苯并二氮 杂䓬二聚体。

[0102] 在一些实施方案中,试剂是抗炎剂。

[0103] 在一些实施方案中,可活化抗体还包括可检测部分。在一些实施 方案中,可检测部分是诊断剂。

[0104] 在一些实施方案中,缀合的抗体包括可检测标记。在一些实施方 案中,可检测标记包括成像剂、造影剂、酶、荧光标记、发色团、染 料、一种或多种金属离子或基于配体的标记。在一些实施方案中,成 像剂包含放射性同位素。在一些实施方案中,放射性同位素是铟或锝。 在一些实施方案中,造影剂包含碘、钆或氧化铁。在一些实施方案中,酶包含辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或β-半乳糖苷酶。在一些实施方 案中,荧光标记包含黄色荧光蛋白(YFP)、青色荧光蛋白(CFP)、绿色 荧光蛋白(GFP)、修饰的红色荧光蛋白(mRFP)、红色荧光蛋白tdimer2 (RFP tdimer2)、HCRED或铕衍生物。在一些实施方案中,发光标记包 含N-甲基吖啶鎓(methylacrydium)衍生物。在一些实施方案中,标记包含Alexa Fluor®标记,诸如Alex Fluor® 680或Alexa Fluor® 750。在一 些实施方案中,基于配体的标记包含生物素、抗生物素蛋白、链霉抗 生物素蛋白或一种或多种半抗原。

[0105] 在一些实施方案中,可活化抗体还包括信号肽。在一些实施方案 中,信号肽经由间隔区与可活化抗体缀合。在一些实施方案中,间隔 区在信号肽不存在的情况下与可活化抗体缀合。在一些实施方案中, 间隔区直接连接至可活化抗体的MM。在一些实施方案中,间隔区以间隔区-MM-CM1-CM2底物-AB的N-端至C-端的结构排列直接连接至 可活化抗体的MM。直接连接至可活化抗体的MM的N-端的间隔区的 实例是选自以下的氨基酸序列:QGQSGQ (SEQ ID NO:410)、GQSGQ (SEQ ID NO:416)、QSGQ(SEQ ID NO:417)、SGQ(SEQ ID NO:418)、GQ和Q。在一些实施方案中,间隔区至少包括氨基酸序列QGQSGQ (SEQ ID NO:410)。在一些实施方案中,间隔区至少包括氨基酸序列 GQSGQ(SEQ ID NO:416)。在一些实施方案中,间隔区至少包括氨基酸序列QSGQ(SEQ ID NO:417)。在一些实施方案中,间隔区至少包括 氨基酸序列SGQ(SEQ ID NO:418)。在一些实施方案中,间隔区至少包括氨基酸序列GQ。在一些实施方案中,间隔区至少包括氨基酸序列Q。

[0106] 在一些实施方案中,可活化抗体的AB天然含有一个或多个二硫键。在一些实施方案中,AB可以进行工程改造以包括一个或多个二硫键。

[0107] 在一些实施方案中,可活化抗体的血清半衰期比相应的抗体的血 清半衰期更长;例如,可活化抗体的pK比相应的抗体的pK更长。在 一些实施方案中,可活化抗体的血清半衰期类似于相应的抗体的血清 半衰期。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗

体的血清 半衰期是至少15天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少12天。在一些实施方案中,当施用于生物体 时,可活化抗体的血清半衰期是至少11天。在一些实施方案中,当施 用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少10天。在一些实施方 案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少9天。在 一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少8天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清 半衰期是至少7天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化 抗体的血清半衰期是至少6天。在一些实施方案中,当施用于生物体 时,可活化抗体的血清半衰期是至少5天。在一些实施方案中,当施 用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少4天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少3天。在 一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至 少2天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清 半衰期是至少24小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少20小时。在一些实施方案中,当施用于生 物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少18小时。在一些实施方案中, 当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少16小时。在一些 实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少14 小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少12小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化 抗体的血清半衰期是至少10小时。在一些实施方案中,当施用于生物 体时,可活化抗体的血清半衰期是至少8小时。在一些实施方案中, 当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少6小时。在一些 实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少4 小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半 衰期是至少3小时。

[0108] 本发明还提供包括可活化抗体的组合物和方法,所述可活化抗体 包括特异性结合给定靶标的抗体或抗体片段(AB),其中AB与降低AB1 结合其靶标的能力的掩蔽部分(MM)偶联。在一些实施方案中,可活化 抗体还包括作为至少一种MMP和至少一种SP的底物的CM1-CM2底 物。本文提供的组合物和方法使得能够将一种或多种试剂连接至AB 中的一个或多个半胱氨酸残基,而不损害可活化抗体的活性(例如,掩 蔽、活化或结合活性)。在一些实施方案中,本文提供的组合物和方法使得能够将一种或多种试剂连接至AB中的一个或多个半胱氨酸残基, 而不减少或以其它方式干扰MM内的一个或多个二硫键。本文提供的 组合物和方法产生可活化抗体,其与一种或多种试剂,例如多种治疗 剂、诊断剂和/或预防剂中的任一种缀合,例如,在一些实施方案中, 没有任何试剂与可活化抗体的MM缀合。本文提供的组合物和方法产 生缀合的可活化抗体,其中MM保留有效且有效地掩蔽未切割状态下的可活化抗体的AB的能力。本文提供的组合物和方法产生缀合的可活化抗体,其中可活化抗体在可切割CM1-CM2底物的MMP存在的情况 下仍被活化,即切割。

[0109] 可活化抗体具有试剂的至少一个缀合点,但在本文提供的方法和 组合物中,少于所有可能的缀合点可用于与试剂缀合。在一些实施方 案中,一个或多个缀合点是涉及二硫键的硫原子。在一些实施方案中, 一个或多个缀合点是涉及链间二硫键的硫原子。在一些实施方案中, 一个或多个缀合点是涉及链间硫化物键的硫原子,但不是涉及链内二硫键的硫原子。在一些实施方案中,一个或多个缀合点是半胱氨酸或 含有硫原子的其它氨基酸残基的硫原子。这样的残基可以天然存在于 抗体结构中,或者可以通过定点诱变、化学转化

或错误并入非天然氨基酸而并入抗体中。

[0110] 还提供了制备在AB中具有一个或多个链间二硫键和在MM中具 有一个或多个链内二硫键的可活化抗体的缀合物的方法,并且提供与 游离硫醇反应的药物。该方法通常包括用还原剂(诸如例如TCEP)部分 还原可活化抗体中的链间二硫键;和将与游离巯基反应的药物与部分 还原的可活化抗体缀合。如本文所用,术语部分还原是指其中可活化 抗体与还原剂接触且少于所有二硫键,例如少于所有可能的缀合位点 被减少的情况。在一些实施方案中,少于99%、98%、97%、96%、95%、 90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、 35%、30%、25%、20%、15%、10%或少于5%的所有可能的缀合位点 被还原。

[0111] 在一些实施方案中,提供了将试剂例如药物还原和缀合至可活化 抗体、导致试剂放置的选择性的方法。该方法通常包括用还原剂部分 还原可活化抗体,使得可活化抗体的掩蔽部分或其它非AB部分中的任 何缀合位点不被还原,并将该试剂缀合至AB中的链间硫醇。选择缀合 位点以便允许试剂的期望放置,以允许在期望的位点发生缀合。还原 剂例如为TCEP。通过鉴定产生其中MM保留有效和有效地掩蔽未切 割状态下的可活化抗体的AB的能力的缀合的可活化抗体的条件来鉴 定还原反应条件,诸如例如还原剂与可活化抗体的比率,温育时间, 温育期间的温度,还原反应溶液的pH等。还原剂与可活化抗体的比率 将根据可活化抗体而变化。在一些实施方案中,还原剂与可活化抗体 的比率将范围为约20:1至1:1、约10:1至1:1、约9:1至1:1、约8:1至 1:1、约7:1至1:1、约6:1至1:1、约5:1至1:1、约4:1至1:1、约3:1 至1:1、约2:1至1:1、约20:1至1:1.5、约10:1至1:1.5、约9:1至1:1.5、 约8:1至1:1.5、约7:1至1:1.5、约6:1至1:1.5、约5:1至1:1.5、约4:1 至1:1.5、约3:1至1:1.5、约2:1至1:1.5、约1.5:1至1:1.5或约1:1至 1:1.5。在一些实施 方案中,比率在约5:1至1:1的范围内。在一些实施方案中,比率在约4:1至1:1的范围内。在一些实施方案中,比率在约4:1至1.5:1的范 围内。在一些实施方案中,比率在约8:1至约1:1的范围内。在一些实施方案中,比率在约2.5:1至1:1的范围内。

[0112] 在一些实施方案中,提供了还原可活化抗体的AB中的链间二硫键 和将试剂(例如,含硫醇的试剂,诸如药物)缀合至所得链间硫醇以将试 剂选择性定位在AB上的方法。该方法通常包括用还原剂部分还原AB 以形成至少两个链间硫醇,而不在可活化抗体中形成所有可能的链间 硫醇;和将所述试剂缀合至部分还原的AB的链间硫醇。例如,以还原 剂:可活化抗体的期望比率将可活化抗体的AB在约37℃下部分还原约 1小时。在一些实施方案中,还原剂与可活化抗体的比率将范围为约 20:1至1:1、约10:1至1:1、约9:1至1:1、约8:1至1:1、约7:1至1:1、 约6:1至1:1、约5:1至1:1、约4:1至1:1、约3:1至1:1、约2:1至1:1、 约20:1至1:1.5、约10:1至1:1.5、约9:1至1:1.5、约8:1至1:1.5、约 7:1至1:1.5、约6:1至1:1.5、约5:1至1:1.5、约4:1至1:1.5、约3:1 至1:1.5、约2:1至1:1.5、约1.5:1至1:1.5或约1:1至1:1.5。在一些实 施方案中,比率在约5:1至1:1的范围内。在一些实施方案中,比率在约5:1至1.5:1的范围内。在一些实施方案中,比率在约4:1至1:1的范 围内。在一些实施方案中,比率在约4:1至1.5:1的范围内。在一些实 施方案中,比率在约8:1至约1:1的范围内。在一些实施方案中,比率在约2.5:1至1:1的范围内。

[0113] 含硫醇的试剂可以是例如半胱氨酸或N-乙酰半胱氨酸。还原剂可 以是例如TCEP。在一些实施方案中,可以在缀合之前使用例如柱色谱、透析或渗滤纯化还原的可活化抗

体。在一些实施方案中,在部分还原后和缀合之前不纯化还原的抗体。

[0114] 本发明还提供了部分还原的可活化抗体,其中可活化抗体中的至 少一个链间二硫键已用还原剂还原,而不干扰可活化抗体中的任何链 内二硫键,其中可活化抗体包括特异性结合靶标的抗体或其抗原结合 片段(AB),抑制未切割状态下的可活化抗体的AB与靶标的结合的掩 蔽部分(MM),和与AB偶联的CM1-CM2底物,其中CM1-CM2底物是起至少一种MMP和一种SP的底物的作用的多肽。在一些实施方案 中,MM经由CM1-CM2底物与AB偶联。在一些实施方案中,可活化 抗体的一个或多个链内二硫键不被还原剂干扰。在一些实施方案中, 可活化抗体内的MM的一个或多个链内二硫键不被还原剂干扰。在一 些实施方案中,未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-端至C-端的 结构排列:MM-CM1-CM2底物-AB或AB-CM1-CM2底物-MM。在一些实施方案中,还原剂是TCEP。

[0115] 本发明还提供了部分还原的可活化抗体,包括但不限于本发明的 多特异性可活化抗体,其中可活化抗体中的至少一个链间二硫键已用 还原剂还原,而不干扰或以其它方式损害可活化抗体的活性和/或效力, 其中可活化抗体包括特异性结合靶标的抗体或其抗原结合片段(AB), 抑制未切割状态下的可活化抗体的AB与靶标的结合的掩蔽部分(MM),和与AB偶联的CM1-CM2底物,且CM1-CM2底物是起蛋白酶的底物 作用的多肽。通过非限制性实例,可活化抗体的活性和/或效力是可活化抗体的掩蔽活性、活化和/或活化的可活化抗体的结合活性。在一些 实施方案中,可活化抗体的一个或多个链内二硫键不被还原剂干扰。 在一些实施方案中,可活化抗体内的MM的一个或多个链内二硫键不 被还原剂干扰。在一些实施方案中,未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-端至C-端的结构排列:MM-CM1-CM2底物-AB或 AB-CM1-CM2底物-MM。在一些实施方案中,还原剂是TCEP。

[0116] 本发明还提供了缀合的可活化抗体,其包括与单甲基阿里他汀D (MMAD)有效负载连接的可活化抗体,其中可活化抗体包括特异性结合 靶标的抗体或其抗原结合片段(AB),抑制未切割状态下的可活化抗体 的AB与靶标的结合的掩蔽部分(MM),和与AB偶联的CM1-CM2底 物,且其中CM1-CM2底物是起至少一种MMP蛋白酶和至少一种SP 蛋白酶的底物的作用的多肽。

[0117] 在一些实施方案中,可以使用几种用于将试剂附接至AB的方法中 的任一种来缀合MMAD-缀合的可活化抗体:(a)附接至AB的碳水化合 物部分,或(b)附接至AB的巯基,或(c)附接至AB的氨基,或(d)附接 至AB的羧酸酯基团。

[0118] 在一些实施方案中,MMAD有效负载经由接头与AB缀合。在一 些实施方案中,MMAD有效负载经由接头与AB中的半胱氨酸缀合。 在一些实施方案中,MMAD有效负载经由接头与AB中的赖氨酸缀合。 在一些实施方案中,MMAD有效负载经由接头与AB中的另一残基(诸 如本文公开的那些残基)缀合。在一些实施方案中,所述接头是含硫醇 的接头。在一些实施方案中,所述接头是可切割接头。在一些实施方 案中,所述接头是不可切割接头。在一些实施方案中,所述接头选自表5和6中所示的接头。在一些实施方案中,可活化抗体和MMAD有 效载荷经由马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸接头连接。在一些实施方 案中,可活化抗体和MMAD有效载荷经由马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜 氨酸接头连接。在一些实施方案中,可活化抗体和MMAD有效载荷经 由马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基接头连接。在 一些实施方案中,可活化抗体和MMAD有效载荷经由马来酰亚胺PEG- 缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基接头连接。在一些实施方案中,使用 本文公开的部分还原和缀合技

术将MMAD有效载荷与AB缀合。

[0119] 本发明还提供了包括本文提供的CM1-CM2底物序列中的一种或 多种的多肽和其它较大分子。作为非限制性实例,本文提供的 CM1-CM2底物序列可用于前药组合物及其使用方法中。本文提供的这些CM1-CM2底物序列也可用于探针和其它检测剂及其使用方法中。例 如,本文提供的CM1-CM2底物序列可以与荧光和其它猝灭剂结合使用 以产生检测剂,诸如成像剂和/或其它诊断剂。本领域普通技术人员将 理解本文提供的CM1-CM2底物序列可用于本领域使用可由至少一种 MMP和至少一种SP切割的底物的任何组合物和/或方法中。

[0120] 本发明还提供了编码本文所述的抗体和/或可活化抗体的分离的核 酸分子,以及包括这些分离的核酸序列的载体。本发明提供了通过在 导致表达抗体和/或可活化抗体的条件下培养细胞来产生抗体和/或可 活化抗体的方法,其中所述细胞包含这样的载体。

[0121] 本发明提供了通过如下制造本发明的结合给定靶标的缀合的抗体 的方法:(a)在导致表达所述抗体的条件下培养包含编码所述抗体的核 酸构建体的细胞,(i)其中所述抗体包括CM1-CM2底物,且(ii)其中所 述CM1-CM2底物是起基质金属蛋白酶和丝氨酸蛋白酶的底物作用的 多肽;(b)回收所述抗体;和(c)将回收的抗体与一种或多种额外试剂缀合。

[0122] 本发明还提供了通过如下制造本发明的在活化状态下结合给定靶 标的可活化抗体的方法:(a)在导致表达所述可活化抗体的条件下培养 包含编码所述可活化抗体的核酸构建体的细胞,其中可活化抗体包含 掩蔽部分(MM)、CM1-CM2底物和特异性结合靶标的抗体或其抗原结 合片段(AB),(i)其中CM1-CM2底物是起MMP和SP的底物的作用的 多肽;且(ii)其中CM1-CM2底物位于可活化抗体中,使得在未切割状 态下,MM干扰AB与靶标的特异性结合,且在切割状态下,MM不干 扰AB特异性结合靶标或竞争AB特异性结合靶标;和(b)回收可活化 抗体。

[0123] 本发明还提供了通过如下制造本发明的在活化状态下结合给定靶 标的缀合的可活化抗体的方法:(a)在导致表达所述可活化抗体的条件 下培养包含编码所述可活化抗体的核酸构建体的细胞,其中可活化抗 体包含掩蔽部分(MM)、CM1-CM2底物和特异性结合靶标的抗体或其 抗原结合片段(AB),(i)其中CM1-CM2底物是起MMP和SP的底物的 作用的多肽;且(ii)其中CM1-CM2底物位于可活化抗体中,使得在未 切割状态下,MM干扰AB与靶标的特异性结合,且在切割状态下, MM不干扰AB特异性结合靶标或竞争AB特异性结合靶标;(b)回收 所述可活化抗体;和(c)将回收的抗体与一种或多种额外试剂缀合。

[0124] 本发明提供了通过将治疗有效量的本文所述的缀合的抗体、可活 化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于有需要的受试者来在受试者中预 防靶标相关的疾病、延迟靶标相关的疾病的进展、治疗靶标相关的疾 病、减轻靶标相关的疾病的症状或以其它方式改善靶标相关的疾病的 方法。

[0125] 本发明提供了通过将治疗有效量的本文所述的缀合的抗体、可活 化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于有需要的受试者来在受试者中预 防炎症和/或炎性病症、延迟炎症和/或炎性病症的进展、治疗炎症和/ 或炎性病症、减轻炎症和/或炎性病症的症状或以其它方式改善炎症和/ 或炎性病症的方法。本发明还提供了通过将治疗有效量的本文所述的缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于有需要的受试 者来在受试者中预防癌症、延迟癌症的进展、治疗癌症、减轻癌症的症状或以其它方式改善癌症的方法。本发明还提供了通过将治疗有效 量的本文所述的缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化

抗体施用 于有需要的受试者来在受试者中预防自身免疫学疾病、延迟自身免疫 学疾病的进展、治疗自身免疫学疾病、减轻自身免疫学疾病的症状或 以其它方式改善自身免疫学疾病的方法。

[0126] 在这些方法和用途的任何实施方案中使用的缀合的抗体、可活化 抗体和/或缀合的可活化抗体可以在疾病的任何阶段施用。例如,这样 的缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体可以施用于患有任 何阶段的癌症(从早期至转移)的患者。术语受试者和患者在本文可互换使用。

[0127] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物,诸如人、非人灵长 类动物、伴侣动物(例如,猫、狗、马)、家畜、耕畜或动物园动物。在 一些实施方案中,所述受试者是啮齿动物。在一些实施方案中,受试 者是人。在一些实施方案中,受试者是伴侣动物。在一些实施方案中, 受试者是兽医护理的动物。

[0128] 将缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体及其治疗制剂 施用于患有或易患异常靶标表达和/或活性相关的疾病或病症的受试者。 使用本领域已知的各种方法中的任一种鉴定患有或易患异常靶标表达和/或活性相关的疾病或病症的受试者。例如,使用各种临床和/或实验 室测试(诸如身体检查和血液、尿液和/或粪便分析)中的任一种来鉴定 患有癌症或其它肿瘤病况的受试者以评估健康状况。例如,使用各种 临床和/或实验室测试(诸如身体检查和/或体液分析,例如血液、尿液和 /或粪便分析)中的任一种来鉴定患有炎症和/或炎性病症的受试者,以评 估健康状况。

[0129] 如果实现各种实验室或临床目标中的任一种,则将缀合的抗体、 可活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于患有与异常靶标表达和/或 活性相关的疾病或病症被认为是成功的。例如,如果与疾病或病症相 关的症状中的一种或多种得到缓解、减少、抑制或不进展至进一步(即 更差)状态,则将缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用 于患有与异常靶标表达和/或活性相关的疾病或病症被认为是成功的。如果疾病或病症进入缓解或不进展至进一步(即更差)状态,则将缀合的 抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于患有与异常靶标表达 和/或活性相关的疾病或病症被认为是成功的。

[0130] 在一些实施方案中,本文所述的抗体、缀合的抗体、可活化抗体 和/或缀合的可活化抗体与一种或多种额外试剂或额外试剂的组合结合 使用。合适的额外试剂包括用于预期应用、诸如例如癌症的当前药物 和/或手术疗法。例如,抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可 活化抗体可以与额外化学治疗剂或抗肿瘤剂结合使用。

[0131] 在一些实施方案中,所述额外试剂是化学治疗剂,诸如选自多西 他赛、紫杉醇、abraxane(即,白蛋白缀合的紫杉醇)、多柔比星、奥沙 利铂、卡铂、顺铂、伊立替康和吉西他滨的化学治疗剂。

[0132] 在一些实施方案中,所述额外试剂是检查点抑制剂、激酶抑制剂、 靶向肿瘤微环境中的抑制剂的试剂和/或T-细胞或NK激动剂。在一些 实施方案中,所述额外试剂是单独或与其它额外试剂诸如化学治疗剂 或抗肿瘤剂组合的放射疗法。在一些实施方案中,所述额外试剂是疫 苗、肿瘤病毒和/或DC-活化剂,诸如,通过非限制性实例的方式,toll 样受体(TLR)激动剂和/或α-CD40。在一些实施方案中,所述额外试剂 是设计为经由ADCC或经由与毒素的直接缀合(例如,抗体药物缀合物 (ADC))杀死肿瘤的肿瘤靶向抗体。

[0133] 在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是选自CTLA-4、LAG-3、 PD-1、PD-1、TIGIT、

TIM-3、B7H4、BTLA和Vista的靶标的抑制剂。在一些实施方案中,所述激酶抑制剂选自B-RAFi、MEKi和Btk抑制 剂,诸如依鲁替尼。在一些实施方案中,所述激酶抑制剂是克里唑替尼。在一些实施方案中,所述肿瘤微环境抑制剂选自IDO抑制剂、α -CSF1R抑制剂、α-CCR4抑制剂、TGF-β、骨髓衍生的抑制细胞或T 调节细胞。在一些实施方案中,所述激动剂选自Ox40、GITR、CD137、 ICOS、CD27和HVEM。

[0134] 在一些实施方案中,所述抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一些实施 方案中,所述抑制剂是LAG-3抑制剂。在一些实施方案中,所述抑制 剂是PD-1抑制剂。在一些实施方案中,所述抑制剂是PD-1抑制剂。 在一些实施方案中,所述抑制剂是TIGIT抑制剂。在一些实施方案中,所述抑制剂是TIM-3抑制剂。在一些实施方案中,所述抑制剂是B7H4 抑制剂。在一些实施方案中,所述抑制剂是Vista抑制剂。在一些实施 方案中,所述抑制剂是B-RAFi抑制剂。在一些实施方案中,所述抑制 剂是MEKi抑制剂。在一些实施方案中,所述抑制剂是Btk抑制剂。在一些实施方案中,所述抑制剂是依鲁替尼。在一些实施方案中,所 述抑制剂是克里唑替尼。在一些实施方案中,所述抑制剂是IDO抑制 剂。在一些实施方案中,所述抑制剂是α-CSF1R抑制剂。在一些实施 方案中,所述抑制剂是α-CCR4抑制剂。在一些实施方案中,所述抑 制剂是TGF-β。在一些实施方案中,所述抑制剂是骨髓衍生的抑制细胞。在一些实施方案中,所述抑制剂是T调节细胞。

[0135] 在一些实施方案中,所述激动剂是Ox40。在一些实施方案中,所 述激动剂是GITR。在一些实施方案中,所述激动剂是CD137。在一些实施方案中,所述激动剂是ICOS。在一些实施方案中,所述激动剂是 CD27。在一些实施方案中,所述激动剂是HVEM。

[0136] 在一些实施方案中,所述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀 合的可活化抗体在治疗期间和/或之后与一种或多种额外试剂组合施用, 所述额外试剂诸如例如化学治疗剂、抗炎剂和/或免疫抑制剂。在一些 实施方案中,将所述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活 化抗体和额外试剂配制于单一治疗组合物中,且同时施用所述抗体、 缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体和额外试剂。可选地,所述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体和额外试 剂彼此分开,例如,各自配制于分开的治疗组合物中,且同时施用所 述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体和额外试剂, 或在治疗方案期间在不同的时间施用所述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体和额外试剂。例如,在施用额外试剂之前 施用所述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体,在 施用额外试剂之后施用所述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合 的可活化抗体,或以交替的方式施用所述抗体、缀合的抗体、可活化 抗体和/或缀合的可活化抗体和额外试剂。如本文所述,以单剂量或多剂量施用所述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体 和额外试剂。

[0137] 在一些实施方案中,同时施用所述抗体、缀合的抗体、可活化抗 体和/或缀合的可活化抗体和额外试剂。例如,所述抗体、缀合的抗体、 可活化抗体和/或缀合的可活化抗体和额外试剂可以配制在单一组合物 中或作为两种或更多种分开的组合物施用。在一些实施方案中,依次 施用所述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体和额外试剂,或者在治疗方案期间在不同的时间施用所述抗体、缀合的抗 体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体和额外试剂。

[0138] 在一些实施方案中,在治疗期间和/或之后将所述缀合的抗体、可 活化抗体和/或

缀合的可活化抗体与一种或多种额外试剂组合施用,所 述额外试剂诸如(通过非限制性实例的方式),抗炎剂、免疫抑制剂、 化学治疗剂,诸如烷化剂、抗代谢物、抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素和/或任何其它核酸损伤剂。在一些实施方案中,所述 额外试剂是紫杉烷,诸如紫杉醇(例如,Abraxane®)。在一些实施方案 中,所述额外试剂是抗代谢物,诸如吉西他滨。在一些实施方案中, 所述额外试剂是烷化剂,诸如基于铂的化学疗法,诸如卡铂或顺铂。 在一些实施方案中,所述额外试剂是靶向试剂,诸如激酶抑制剂,例 如索拉非尼或埃罗替尼。在一些实施方案中,所述额外试剂是靶向试剂,诸如另一种抗体,例如单克隆抗体(例如,贝伐单抗),双特异性抗 体或多特异性抗体。在一些实施方案中,所述额外试剂是蛋白酶体抑 制剂,诸如硼替佐米或卡非佐贝。在一些实施方案中,所述额外试剂 是免疫调节剂,诸如来那度胺(lenolidominde)或IL-2。在一些实施方 案中,所述额外试剂是辐射剂。在一些实施方案中,所述额外试剂是本领域技术人员认为是护理标准的试剂。在一些实施方案中,所述额 外试剂是本领域技术人员众所周知的化学治疗剂。

[0139] 在一些实施方案中,所述额外试剂是抗体、另一缀合的抗体、另 一可活化抗体和/或另一缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,所述 额外试剂是与第一缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体针 对相同的靶标的抗体、另一缀合的抗体、另一可活化抗体和/或另一缀 合的可活化抗体。在一些实施方案中,所述额外试剂是针对与第一缀 合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的靶标不同的靶标的抗体、另一缀合的抗体、另一可活化抗体和/或另一缀合的可活化抗体。

[0140] 在一些实施方案中,同时施用所述缀合的抗体、可活化抗体和/或 缀合的可活化抗体和额外试剂。例如,所述缀合的抗体、可活化抗体 和/或缀合的可活化抗体和额外试剂可以配制在单一组合物中或作为两 种或更多种分开的组合物施用。在一些实施方案中,依次施用所述缀 合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体和额外试剂,或者在治 疗方案期间在不同的时间施用所述抗体和/或缀合的抗体和额外试剂。 例如,在施用额外试剂之前施用所述抗体和/或缀合的抗体,在施用额 外试剂之后施用所述抗体和/或缀合的抗体,或以交替的方式施用所述抗体和/或缀合的抗体和额外试剂。如本文所述,以单剂量或多剂量施 用所述抗体和/或缀合的抗体和额外试剂。

[0141] 本发明还提供了用于在各种诊断和/或预防适应症中使用缀合的抗 体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的方法和试剂盒。

[0142] 根据本发明的药物组合物可以包括本发明的抗体、缀合的抗体、 可活化抗体和/或缀合的可活化抗体和载体。这些药物组合物可以包括 在试剂盒诸如例如诊断试剂盒中。

[0143] 综上,本申请提供了如下具体实施方案:

[0144] 1.一种包含CM1-CM2底物的分离的多肽,所述CM1-CM2底物 包含作为至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物的至少第一可切割部 分(CM1)和作为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物的至少第二可切割 部分(CM2)。

[0145] 2.实施方案1的分离的多肽,其中CM1和CM2经由连接肽连接。

[0146] 3.实施方案1的分离的多肽,其中CM1和CM2共有至少一个氨 基酸残基。

[0147] 4.实施方案1的分离的多肽,其中CM1和CM2彼此直接连接。

[0148] 5.实施方案1-4中任一项的分离的多肽,其中所述CM1-CM2底 物包含选自SEQ ID NO:1-17、22、469-471、483-490、515-522、555 和557的氨基酸序列。

[0149] 6.实施方案1-5中任一项的分离的多肽,其中所述MMP是MMP2、MMP9或MMP14。

[0150] 7.实施方案1-6中任一项的分离的多肽,其中所述SP是uPA或 matriptase。

[0151] 8.一种分离的多肽,其包含结合靶标的抗体或其抗原结合片段 (AB),以及作为至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物的至少第一可 切割部分(CM1)和作为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物的至少第二 可切割部分(CM2)。

[0152] 9.实施方案8的分离的多肽,其中CM1和CM2经由连接肽连接。

[0153] 10.实施方案8的分离的多肽,其中CM1和CM2共有至少一个氨 基酸残基。

[0154] 11.实施方案8的分离的多肽,其中CM1和CM2彼此直接连接。

[0155] 12.实施方案8-11中任一项的分离的多肽,其中所述CM1-CM2 底物包含选自SEQ ID NO:1-17、22、469-471、483-490、515-522、555 和557的氨基酸序列。

[0156] 13.实施方案8-12中任一项的分离的多肽,其中所述MMP、SP 或MMP和SP两者与靶标共同定位于组织中。

[0157] 14.实施方案8-13中任一项的分离的多肽,其中其抗原结合片段 选自Fab片段、F(ab′)2片段、scFv、scab、dAb、单结构域重链抗体和 单结构域轻链抗体。

[0158] 15.实施方案8-14中任一项的分离的多肽,其中所述AB与所述 CM1连接。

[0159] 16.实施方案15的分离的多肽,其中所述AB与所述CM1直接连 接。

[0160] 17.实施方案15的分离的多肽,其中所述AB经由连接肽与所述 CM1连接。

[0161] 18.实施方案8-14中任一项的分离的多肽,其中所述AB与CM2 连接。

[0162] 19.实施方案18的分离的多肽,其中所述AB与CM2直接连接。

[0163] 20.实施方案18的分离的多肽,其中所述AB经由连接肽与所述 CM1连接。

[0164] 21.实施方案8-20中任一项的分离的多肽,其中所述MMP是 MMP2、MMP9或MMP14。

[0165] 22.实施方案8-21中任一项的分离的多肽,其中所述SP是uPA 或matriptase。

[0166] 23.实施方案8-22中任一项的分离的多肽,其中所述分离的多肽 包含掩蔽部分(MM)。

[0167] 24.实施方案8-23中任一项的分离的多肽,其中所述MM与AB 结合的解离常数大于AB与靶标结合的解离常数。

[0168] 25.实施方案23或24的分离的多肽,其中所述MM是不超过40 个氨基酸长的多肽。

[0169] 26.实施方案23或24的分离的多肽,其中所述MM与所述CM1 连接,使得未切割状态下的分离的多肽包含如下的N-端至C-端的结构 排列:MM-CM1-CM2-AB或AB-CM2-CM1-MM。

[0170] 27.实施方案26的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含所述MM 和所述CM1之间的连接肽。

[0171] 28.实施方案26的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含CM2 和所述AB之间的连接肽。

[0172] 29.实施方案23或24的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含 CM1和CM2之间的连接肽。

[0173] 30.实施方案23或24的分离的多肽,其中所述MM与CM2连接, 使得未切割状态下的分离的多肽包含如下的N-端至C-端的结构排列: MM-CM2-CM1-AB或AB-CM1-CM2-MM。

[0174] 31.实施方案30的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含所述MM 和CM2之间的连接肽。

[0175] 32.实施方案30的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含CM1 和所述AB之间的连接肽。

[0176] 33.实施方案30的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含CM1 和CM2之间的连接肽。

[0177] 34.实施方案23或24的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含第 一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),且其中未切割状态下的分离的多肽 具有如下的N-端至C-端的结构排列:MM-LP1-CM1-CM2-LP2-AB、 AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM、MM-LP1-CM2-CM1-LP2-AB或AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM。

[0178] 35.实施方案34的分离的多肽,其中两个连接肽不需要彼此相同。

[0179] 36.实施方案34或35的分离的多肽,其中LP1和LP2各自是约 1-20个氨基酸长的肽。

[0180] 37.实施方案34-36中任一项的分离的多肽,其中所述分离的多肽 包含CM1和CM2之间的第三连接肽(LP′)。

[0181] 38.实施方案23-37中任一项的分离的多肽,其中所述MM的氨基 酸序列不同于所述靶标的氨基酸序列,并且与所述AB的天然结合配偶 体的氨基酸序列具有不超过10%同一性。

[0182] 39.实施方案23或24的分离的多肽,其中在切割状态下,所述 MM不干扰AB结合靶标或不与AB竞争结合靶标。

[0183] 40.实施方案8-39中任一项的分离的多肽,其中所述分离的多肽 包含选自SEQ ID NO:420、422、424、426、428、430、432、434、436、 439、477、479、507-514、539-546、561和562的轻链氨基酸序列和 包含SEQ ID NO:67的重链氨基酸序列。

[0184] 41.实施方案8-39中任一项的分离的多肽,其中所述分离的多肽 包含选自SEQ ID NO:449、451、453、455、457、459、461、463、465、 467、472、474、499-506、531-538、559和560的轻链氨基酸序列和 包含SEQ ID NO:108的重链氨基酸序列。

[0185] 42.实施方案1-39中任一项的分离的多肽,其中所述分离的多肽 包含选自SEQ ID NO:420、422、424、426、428、430、432、434、436、 439、477、479、507-514、539-546、561和562的氨基酸序列。

[0186] 43.实施方案1-39中任一项的分离的多肽,其中所述分离的多肽 包含选自SEQ ID NO:449、451、453、455、457、459、461、463、465、 467、472、474、499-506、531-538、559和560的氨基酸序列。

[0187] 实施方案23-43中任一项的分离的多肽,其中所述MMP是MMP2、MMP9或MMP14。

[0188] 44.实施方案23-43中任一项的分离的多肽,其中所述SP是uPA 或matriptase。

[0189] 45.一种缀合的可活化抗体,其包含与试剂缀合的如实施方案8-44 中任一项中所述的分离的多肽。

[0190] 46.实施方案45的缀合的可活化抗体,其中所述试剂经由接头与 所述AB缀合。

[0191] 47.实施方案46的缀合的可活化抗体,其中所述接头是可切割接 头。

[0192] 48.实施方案46的缀合的可活化抗体,其中所述接头是不可切割 接头。

[0193] 49.实施方案45-48中任一项的缀合的可活化抗体,其中所述试剂 是毒素或其片段。

[0194] 50.实施方案45-48中任一项的缀合的可活化抗体,其中所述试剂 是微管抑制剂。

[0195] 51.实施方案45-48中任一项的缀合的可活化抗体,其中所述试剂 是核酸损伤剂。

[0196] 52.实施方案49的缀合的可活化抗体,其中所述试剂选自多拉司 他汀或其衍生物、阿里他汀或其衍生物、美登木素或其衍生物、倍癌 霉素或其衍生物和加利车霉素或其衍生物。

[0197] 53.实施方案52的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是阿里他汀 E或其衍生物。

[0198] 54.实施方案52的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是单甲基阿 里他汀E(MMAE)。

[0199] 55.实施方案52的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是单甲基阿 里他汀D(MMAD)。

[0200] 56.实施方案52的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是选自DM1 和DM4的美登木素。

[0201] 57.实施方案45的缀合的可活化抗体,其中所述试剂是可检测部 分。

[0202] 58.实施方案57的缀合的可活化抗体,其中所述可检测部分是诊 断剂。

[0203] 59.一种药物组合物,其包含如实施方案8-44中任一项中所述的 分离的多肽和载体。

[0204] 60.实施方案59的药物组合物,其包含额外试剂。

[0205] 61.实施方案60的药物组合物,其中所述额外试剂是治疗剂。

[0206] 62.一种分离的核酸分子,其编码如实施方案1-44中任一项中所 述的分离的多肽。

[0207] 63.一种载体,其包含实施方案62的分离的核酸分子。

[0208] 64.一种通过在导致如实施方案8-44中任一项中所述的分离的多 肽表达的条件下培养细胞来产生抗体或可活化抗体的方法,其中所述 细胞包含实施方案62的核酸分子。

[0209] 65.一种制造可活化抗体的方法,所述可活化抗体在活化状态下结 合靶标,所述方法包括:

[0210] (a)培养包含编码如实施方案8-44中任一项中所述的分离的多肽 的核酸构建体的细胞;和

[0211] (b)回收所述可活化抗体。

[0212] 66.一种治疗、缓解病症或疾病的症状或延缓病症或疾病的进展的 方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如实施方案8-44中 任一项中所述的分离的多肽、如实施方案45-58中任一项中所述的缀合 的可活化抗体或如实施方案59-61中任一项中所述的药物组合物。

[0213] 67.实施方案66的方法,其中所述病症或疾病是癌症。

[0214] 68.实施方案66或实施方案67的方法,其中所述方法包括向所述 受试者施用额外试剂。

[0215] 69.实施方案68的方法,其中所述额外试剂是治疗剂。

附图说明

[0216] 图1A和1B是描绘人Jagged 1结合ELISA测定的结果的一系列图,其表明抗Jagged抗体和掩蔽的且活化的可活化抗体的结合。含有(A) 2001和(B)1001/LP′/0001底物的可活化抗体通过uPA(丝氨酸蛋白酶)、MMP14(MMP)和uPA与MMP14组合活化。活化的可活化抗体

显示与 抗Jagged抗体等同的结合。

[0217] 图2是描绘在单次5mg/kg静脉内剂量之后的抗Jagged抗体和 1001/LP′/0001和2001可活化抗体的人IgG血清浓度的图。抗Jagged 抗体由于靶标介导的清除而迅速清除。相比之下,抗Jagged可活化抗 体在循环中仍然被掩蔽。

[0218] 图3是描绘相对于初始剂量后时间绘制的HCC1806肿瘤体积(组平 均值±SEM n＝8)的图。将组在研究的第1天和第8天给药。抗 Jagged-SPDB-DM4抗体和抗Jagged 2001可活化抗体-SPDB-DM4组两 者都显示肿瘤消退,而同种型-SPDB-DM4组未显示肿瘤生长抑制。

[0219] 图4是描绘相对于初始剂量后时间绘制的初始体重百分比(组平均 值n＝8)的图。将组在研究的第1天和第8天给药。抗 Jagged-SPDB-DM4ADC治疗组中的动物显示显著的体重减轻,而PBS、同种型-SPDB-DM4ADC和抗Jagged 2001可活化抗体-SPDB-DM4处理 的动物显示没有显著的体重减轻。

[0220] 图5是描绘在H292异种移植荷瘤小鼠中12.5mg/kg这样的EGFR 可活化抗体的剂量后8天内在血浆中测量的EGFR可活化抗体的体内 活化的图。

[0221] 图6是描绘在H292异种移植荷瘤小鼠中EGFR活化抗体的体内效 力的图。

[0222] 图7是描绘在H292异种移植肿瘤微环境中EGFR可活化抗体活化 的原位评估的图。

[0223] 图8A、8B、8C、8D、8E和8F是描绘用对照静脉内免疫球蛋白(IVIG, 图8A)、抗EGFR抗体西妥昔单抗(图8B)、本文被称为抗EGFR 2001可活化抗体的抗EGFR可活化抗体(其包括SEQ ID NO:108的重链序列 和SEQ ID NO:449的轻链序列)(图8C);本文被称为抗EGFR 2003可活 化抗体的抗EGFR可活化抗体(其包括SEQ ID NO:108的重链序列和 SEQ ID NO:472的轻链序列)(图8D);或本文被称为抗EGFR 2005可活化抗体的抗EGFR可活化抗体(其包括SEQ ID NO:108的重链序列和 SEQ ID NO:474的轻链序列)(图8E)施用后各个时间点的nu/nu小鼠中 H292异种移植肿瘤的肿瘤体积的一系列图。对于图8C和8D中所示的 数据,每组由于体重减轻而损失一只动物。图8F是在单个图中绘制并 比较图8A-8E中呈现的数据的图。

[0224] 图9是描绘用同种型对照静脉内免疫球蛋白(IVIG)、20mg/kg剂量 的本文被称为4D11的抗Jagged抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序 列和SEQ ID NO:162的轻链序列)、10mg/kg剂量的4D11抗体、5mg/kg 剂量的4D11抗体、本文被称为抗Jagged 2001可活化抗体的抗Jagged 可活化抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:420的轻 链序列)、本文被称为抗Jagged 1004/LP′/0001可活化抗体的抗Jagged 可活化抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:432的轻 链序列)、本文被称为抗Jagged 2003可活化抗体的抗Jagged可活化抗 体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:477的轻链序列)和 本文被称为抗Jagged 2005可活化抗体的抗Jagged可活化抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:477的轻链序列)施用后如通 过体重(BW)损失所测量的毒性的图。结果显示为在研究期间的各个时间点的相对体重(BW)变化百分比(%)。

[0225] 图10是描绘用同种型对照静脉内免疫球蛋白(IVIG)、20mg/kg剂 量的本文被称为4D11的抗Jagged抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链 序列和SEQ ID NO:162的轻链序列)、10mg/kg剂量的4D11抗体、5 mg/kg剂量的4D11抗体、本文被称为抗Jagged 2001可活化抗体(“2001”) 的抗Jagged可活化抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:420的轻链序列)、本文被称为抗Jagged 1004/LP′/0001可活化抗体 的抗Jagged可活化抗体(其包

括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:432的轻链序列)和本文被称为抗Jagged 1004/LP′/0003可活化抗体 的抗Jagged可活化抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:424的轻链序列)施用后如通过体重(BW)损失所测量的毒性的图。结果显示为在研究期间的各个时间点的相对体重(BW)变化百分比(%)。

[0226] 图11A、11B、11C、11D、11E、11F、11G和11H以及图12是描 绘当并入本发明的可活化抗EGFR抗体时本发明的各种底物的效力的 一系列图。通过在施用后的各个时间点测量肿瘤体积(TV mm^3)来评估 底物的效力。

[0227] 图13是描绘用对照静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、本发明的抗 Jagged抗体和包括本发明的各种底物的本发明的可活化抗Jagged抗体 施用后DBA/1小鼠中根据体重(BW)损失测量毒性的图。

[0228] 图14是描绘在H292(空心箭头)和FaDu(实心箭头)共同植入的异种 移植肿瘤模型中西妥昔单抗和含有串联底物的两个EGFR可活化抗体 的FLIT-μCT成像数据的3D重构的图。

具体实施方案

[0229] 本发明提供了包括作为至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物的 至少第一可切割部分(CM1)和作为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物 的至少第二可切割部分(CM2)的氨基酸序列。这些CM1-CM2底物可用 于各种治疗、诊断和预防性适应症中。例如,这些CM1-CM2底物可用 于可活化抗体,其包括抗体或其抗原结合片段(AB),其包括与AB的至少一个抗原或表位结合结构域连接的至少一个掩蔽部分(MM),使得 MM的偶联降低AB结合其靶标的能力。

[0230] 本文提供的实施例证明当在特定条件下暴露于至少一种MMP蛋 白酶和/或至少一种SP蛋白酶时,这些CM1-CM2底物表现出许多所需 切割特性。

[0231] 本发明还提供了包括这些CM1-CM2底物中的一种或多种的抗体。 例如,当将抗体与一种或多种额外试剂缀合以产生缀合的抗体时,这 些CM1-CM2底物是有用的。这些CM1-CM2底物也可用于可活化抗体 和/或可活化抗体缀合物中。

[0232] 缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体包括特异性结合 靶标的抗体或其抗原结合片段(AB)。AB的靶标的示例性类别包括但不必限于细胞表面受体和分泌的结合蛋白(例如生长因子)、可溶性酶、结 构蛋白(例如胶原、纤连蛋白)等。在一些实施方案中,缀合的抗体和/ 或可活化抗体具有结合细胞外靶标(通常为细胞外蛋白靶标)的AB。在 一些实施方案中,缀合的抗体和/或可活化抗体被设计用于细胞摄取并 且在细胞内可切换。

[0233] 作为非限制性实例,AB是表1中所列的任一靶标的结合配偶体。

[0234] 表1:示例性靶标

[0235]

1-92-LFA-3	CD52	DL44	HVEM	LIF-R	STEAP1
A-4 整联蛋白	CD56	DLK1	透明质酸酶	Lewis X	STEAP2
A-V 整联蛋白	CD64	DLL4	ICOS	LIGHT	TAG-72
α4β1 整联蛋白	CD70	DPP-4	IFNα	LRP4	TAPA1
α4β7 整联蛋白	CD71	DSG1	IFNβ	LRRC26	TGFβ
AGR2	CD74	EGFR	IFNγ	MCSP	TIGIT
Anti-Lewis-Y		EGFRviii	IgE	间皮素	TIM-3
Apelin J 受体	CD80	内皮素 B 受体 (ETBR)	IgE 受体 (FceRI)	MRP4	TLR2
APRIL	CD81	ENPP3	IGF	MUC1	TLR4
B7-H4	CD86	EpCAM	IGF1R	粘蛋白-16 (MUC16, CA-125)	TLR6
BAFF	CD95	EPHA2	IL1B	Na/K ATP 酶	TLR7
BTLA	CD117	EPHB2	IL1R	中性粒细胞弹性蛋白酶	TLR8
C5 补体	CD125	ERBB3	IL2	NGF	TLR9
C-242	CD132 (IL-2RG)	RSV 的 F 蛋白	IL11	呆蛋白	TMEM31
CA9	CD133	FAP	IL12	Notch 受体	TNFα
CA19-9 (Lewis a)	CD137	FGF-2	IL12p40	Notch 1	TNFR
碳酸酐酶 9	CD138	FGF8	IL-12R, IL-12Rβ1	Notch 2	TNFRS12A
CD2	CD166	FGFR1	IL13	Notch 3	TRAIL-R1
CD3	CD172A	FGFR2	IL13R	Notch 4	TRAIL-R2
CD6	CD248	FGFR3	IL15	NOV	转铁蛋白
CD9	CDH6	FGFR4	IL17	OSM-R	转铁蛋白受体
CD11a	CEACAM5 (CEA)	叶酸受体	IL18	OX-40	TRK-A
CD19	CEACAM6 (NCA-90)	GAL3ST1	IL21	PAR2	TRK-B
CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PDGF-AA	uPAR
CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-BB	VAP1

[0236]

CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R (wsx1)	PDGFRα	VCAM-1
CD25	胶原	GITR	IL29	PDGFRβ	VEGF
CD27	Cripto	GLUT1	IL-31R	PD-1	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-L1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L2	VEGF-C
CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	磷脂酰基-丝氨酸	VEGF-D
CD38	CTGF	GP IIb/IIIa 受体	IL4R	PlGF	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6, IL6R	PSCA	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIB/IIIA	胰岛素受体	PSMA	VEGFR3
CD41	CXCR1	GPNMB	Jagged 配体	RAAG12	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAGE	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	SLC44A4	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF	LAG-3	鞘氨醇 1 磷酸	WISP-3
CD51	CYR61	hGH			

[0237] 作为非限制性实例,AB是或衍生自表2中所列的抗体。

[0238] 表2:示例性Ab来源

抗体商品名(抗体名)	靶标
Avastin™ (贝伐单抗)	VEGF
Lucentis™ (雷珠单抗)	VEGF
Erbitux™ (西妥昔单抗)	EGFR
Vectibix™ (帕尼单抗)	EGFR
Remicade™ (英夫利昔单抗)	TNFα
Humira™ (阿达木单抗)	TNFα
Tysabri™ (那他珠单抗)	整联蛋白 α4
Simulect™ (巴利昔单抗)	IL2R
Soliris™ (艾库组单抗)	补体 C5
Raptiva™ (伊伐珠单抗)	CD11a
Bexxar™ (托西莫单抗)	CD20
Zevalin™ (替伊莫单抗)	CD20
Rituxan™ (利妥昔单抗)	CD20
奥瑞珠单抗(Ocrelizumab)	CD20

[0239]

[0240]

Arzerra™ (奥法木单抗)	CD20
Gazyva™ (Obinutuzumab)	CD20
Zenapax™ (达珠单抗)	CD25
Adcetris™ (brentuximab vedotin)	CD30
Myelotarg™ (吉妥珠单抗)	CD33
Mylotarg™ (吉妥珠单抗奥佐米星)	CD33
Campath™ (阿仑单抗)	CD52
ReoPro™ (阿昔单抗)	糖蛋白受体 IIb/IIIa
Xolair™ (奥马珠单抗)	IgE
Herceptin™ (曲妥单抗)	Her2
Kadcyla™ (曲妥单抗 emtansine)	Her2
Synagis™ (帕利珠单抗)	RSV 的 F 蛋白
(易普利姆玛)	CTLA-4
(替西木单抗(tremelimumab))	CTLA-4
Hu5c8	CD40L
(帕妥珠单抗)	Her2-neu
(ertumaxomab)	CD3/Her2-neu
Orencia™ (阿巴西普)	CTLA-4
(他尼珠单抗(tanezumab))	NGF
(巴维昔单抗)	磷脂酰丝氨酸
(zalutumumab)	EGFR
(mapatumumab)	EGFR
(matuzumab)	EGFR
(尼妥珠单抗)	EGFR
ICR62	EGFR
mAb 528	EGFR
CH806	EGFR
MDX-447	EGFR/CD64
(依决洛单抗)	EpCAM
RAV12	RAAG12
huJ591	PSMA
Enbrel™ (依那西普)	TNF-R

[0241]

Amevive™ (alefacept)	1-92-LFA-3
Antril™, Kineret™ (阿那白滞素)	IL-1Ra
GC1008	TGFβ
	Notch，例如，Notch 1
	Jagged 1 或 Jagged 2
(阿德木单抗)	EpCAM
(figitumumab)	IGF1R
(tocilizumab)	IL-6 受体
Stelara™ (优特克单抗)	IL-12/IL-23
Prolia™ (地舒单抗)	RANKL

。

[0242] 本发明的示例性缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体 包括例如结合白介素6受体(IL-6R)且包括重链和轻链的抗体,所述抗 体是或衍生自本文被称为“Av1”抗体的抗体,其结合白介素-6受体 (IL-6R)。Av1重链和Av1轻链的氨基酸序列下面分别显示于SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:101中。

[0243] Av1抗体重链氨基酸序列:

[0244]
QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYN
PSLKSRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGSLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 100)

[0245] Av1抗体轻链氨基酸序列:

[0246]
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK 。
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 101)

[0247] 本发明的示例性可活化抗体和/或缀合的可活化抗体包括例如结合 白介素6受体(IL-6R)且包括重链和轻链的抗体,所述抗体是或衍生自Av1抗体和掩蔽部分。本发明的示例性可活化抗体和/或缀合的可活化 抗体包括附接至AV1轻链的N-端的氨基酸序列。这些N-端氨基酸序 列包括,例如,YGSCSWNYVHIFMDC(SEQ ID NO:102); QGDFDIPFPAHWVPIT(SEQ ID NO:103); MGVPAGCVWNYAHIFMDC(SEQ ID NO:104);QGQSGQYGSCSWNYVHIFMDC(SEQ ID NO:105); QGQSGQGDFDIPFPAHWVPIT(SEQ ID NO:106);或 QGQSGQMGVPAGCVWNYAHIFMDC(SEQ ID NO:107)。还应当理解, 这样的氨基酸序列可以附接至AV1重链的N-端或AV1重链或轻链的 C-端。

[0248] 本发明的示例性可活化抗体包括,例如,结合表皮生长因子受体 (EGFR)且包括重

链和轻链的抗体,所述抗体是和/或衍生自选自以下的 抗体:本文称为“c225v5”抗体的抗体(本文也称为C225v5抗体)、本 文称为“c225v4”抗体的抗体(本文也称为C225v4抗体)和本文称为 “c225v6”抗体的抗体(本文也称为C225v6抗体),其各自结合EGFR。c225v5抗体、c225v4抗体和c225v6抗体共有相同的轻链序列,本文称 为“c225轻链”。下面显示c225v5重链、c225v4抗体、c225v6抗体 和c225轻链的氨基酸序列。

[0249] C225v5抗体重链氨基酸序列:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 108)

[0250]

[0251] C225v4抗体重链氨基酸序列:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 109)

[0252]

[0253] C225v6抗体重链氨基酸序列:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 110)

[0254]

[0255] C225抗体轻链氨基酸序列:

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 111)

[0256]

[0257] 本发明的示例性缀合抗体和/或可活化抗体包括例如这样的抗体, 其结合Jagged靶标,例如Jagged-1、Jagged-2和/或Jagged-1和Jagged-2 两者,并且包括可变重链区域和

可变轻链区域的组合,所述可变重链 区域和可变轻链区域是或衍生自下文所示的可变重链和可变轻链序列。可变轻链氨基酸序列Lc4

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0258] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 112)

[0259] 可变重链氨基酸序列Hc4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0260] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 113)

[0261] 可变轻链氨基酸序列Lc5

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0262] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 114)

[0263] 可变重链氨基酸序列Hc5

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0264] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYHGQFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 115)

[0265] 可变轻链氨基酸序列Lc7

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0266] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 116)

[0267] 可变重链氨基酸序列Hc7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0268] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 117)

[0269] 可变轻链氨基酸序列Lc8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0270] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 118)

[0271] 可变重链氨基酸序列Hc8

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0272] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHIGRTNPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)

[0273] 可变轻链氨基酸序列Lc13

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0274] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 120)

[0275] 可变重链氨基酸序列Hc13

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYA

[0276] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 121)

[0277] 可变轻链氨基酸序列Lc16

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0278] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 122)

[0279] 可变重链氨基酸序列Hc16

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0280] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYYGQFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 123)

[0281] 可变轻链氨基酸序列Lc19

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0282] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 124)

[0283] 可变重链氨基酸序列Hc19

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0284] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 125)

[0285] 可变轻链氨基酸序列Lc21

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0286] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 126)

[0287] 可变重链氨基酸序列Hc21

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0288] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 127)

[0289] 可变轻链氨基酸序列Lc24

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0290] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 128)

[0291] 可变重链氨基酸序列Hc24

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYA

[0292] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 129)

[0293] 可变轻链氨基酸序列Lc26

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0294] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 130)

[0295] 可变重链氨基酸序列Hc26

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0296] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 131)

[0297] 可变轻链氨基酸序列Lc27

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0298] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 132)

[0299] 可变重链氨基酸序列Hc27

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0300] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFYGQFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 133)

[0301] 可变轻链氨基酸序列Lc28

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0302] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 134)

[0303] 可变重链氨基酸序列Hc28

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0304] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 135)

[0305] 可变轻链氨基酸序列Lc30

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0306] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 136)

[0307] 可变重链氨基酸序列He30

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYA

[0308] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 137)

[0309] 可变轻链氨基酸序列Lc31

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0310] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 138)

[0311] 可变重链氨基酸序列Hc31

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0312] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 139)

[0313] 可变轻链氨基酸序列Lc32

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0314] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 140)

[0315] 可变重链氨基酸序列Hc32

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGWQTYYA

[0316] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 141)

[0317] 可变轻链氨基酸序列Lc37

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0318] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 142)

[0319] 可变重链氨基酸序列Hc37

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0320] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPHNGQFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 143)

[0321] 可变轻链氨基酸序列Lc39

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0322] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 144)

[0323] 可变重链氨基酸序列Hc39

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYA

[0324] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 145)

[0325] 可变轻链氨基酸序列Lc40

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0326] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 146)

[0327] 重链氨基酸序列Hc40

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0328] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 147)

[0329] 可变轻链氨基酸序列Lc47

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0330] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 148)

[0331] 可变重链氨基酸序列Hc47

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTEYA

[0332] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 149)

[0333] 可变4B2轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0334] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTLDAPPQFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 150)

[0335] 可变4B2重链

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

[0336] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 151)

[0337] 可变4D11轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0338] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 152)

[0339] 可变4D11重链

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA

[0340] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 153)

[0341] 可变4E7轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0342] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 154)

[0343] 可变4E7重链

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTKYA

[0344] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 155)

[0345] 可变4E11轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0346] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQALDAPLMFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 156)

[0347] 可变4E11重链

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEPMGQLTEYA

[0348] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 157)

[0349] 可变6B7轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0350] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 158)

[0351] 可变6B7重链

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYA

[0352] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 159)

[0353] 可变6F8轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0354] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 160)

[0355] 可变6F8重链

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYA

[0356] DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 161)。

[0357] 本发明的示例性缀合抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体包 括例如这样的抗体,其结合Jagged靶标,例如Jagged-1、Jagged-2和/ 或Jagged-1和Jagged-2两者,并且

包括重链区域和轻链区域的组合，所述重链区域和轻链区域是或衍生自下文所示的重链和轻链序列。

[0358] 4D11轻链序列：

[0359] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 162)

[0360] 4D11重链序列：

[0361] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 67)

[0362] 4D11v2重链序列

[0363] EVHLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 163)

[0364] 4D11v2轻链序列

[0365] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLXK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)

[0366] 本文提供的可活化抗体和可活化抗体组合物至少含有特异性结合 靶标(例如,人靶标)的抗体或其抗体片段(在整个本发明中统称为AB)，其中AB被掩蔽部分(MM)修饰。

[0367] 在一些实施方案中,选择掩蔽部分用于与特定抗体或抗体片段一 起使用。例如,用于与结合EGFR的抗体一起使用的合适的掩蔽部分 包括包含序列CISPRG(SEQ ID NO:165)的MM。通过非限制性实例的 方式,MM可以包括序列诸如CISPRGC(SEQ ID NO:166);CISPRGCG (SEQ ID NO:167);CISPRGCPDGPYVMY(SEQ ID NO:168); CISPRGCPDGPYVM(SEQ ID NO:169),CISPRGCEPGTYVPT(SEQ ID NO:170)和CISPRGCPGQIWHPP(SEQ ID NO:171)。其它合适的掩蔽部 分包括PCT公开号WO 2010/081173中公开的任何EGFR-特异性掩蔽 物,诸如,通过非限制性实例的方式,GSHCLIPINMGAPSC(SEQ ID NO:172);CISPRGCGGSSASQSGQGS

HCLIPINMGAPSC(SEQ ID NO:173);CNHHYFYTCGCISPRGCPG(SEQ ID NO:174); ADHVFWGSYGCISPRGCPG(SEQ ID NO:175); CHHVYWGHCGCISPRGCPG(SEQ ID NO:176); CPHFTTTSCGCISPRGCPG(SEQ ID NO:177); CNHHYHYYCGCISPRGCPG(SEQ ID NO:178); CPHVSFGSCGCISPRGCPG(SEQ ID NO:179); CPYYTLSYCGCISPRGCPG(SEQ ID NO:180); CNHVYFGTCGCISPRGCPG(SEQ ID NO:181); CNHFTLTTCGCISPRGCPG(SEQ ID NO:182); CHHFTLTTCGCISPRGCPG(SEQ ID NO:183); YNPCATPMCCISPRGCPG(SEQ ID NO:184); CNHHYFYTCGCISPRGCG(SEQ ID NO:185); CNHHYHYYCGCISPRGCG(SEQ ID NO:186); CNHVYFGTCGCISPRGCG(SEQ ID NO:187); CHHVYWGHCGCISPRGCG(SEQ ID NO:188); CPHFTTTSCGCISPRGCG(SEQ ID NO:189); CNHFTLTTCGCISPRGCG(SEQ ID NO:190); CHHFTLTTCGCISPRGCG(SEQ ID NO:191); CPYYTLSYCGCISPRGCG(SEQ ID NO:192); CPHVSFGSCGCISPRGCG(SEQ ID NO:193); ADHVFWGSYGCISPRGCG(SEQ ID NO:194); YNPCATPMCCISPRGCG(SEQ ID NO:195); CHHVYWGHCGCISPRGCG(SEQ ID NO:196);C(N/P)H(H/V/F)(Y/T)(F/W/T/L)(Y/G/T/S)(T/S/Y/H)CGCISPRGCG(SEQ ID NO:197); CISPRGCGQPIPSVK(SEQ ID NO:198); CISPRGCTQPYHVSR(SEQ ID NO:199);和/或CISPRGCNAVSGLGS(SEQ ID NO:200)。

[0368] 与结合Jagged靶标、例如Jagged 1和/或Jagged 2的抗体一起使用 的合适的掩蔽部分包括，通过非限制性实例的方式，掩蔽部分，其包 括序列，诸如QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQG(SEQ ID NO:201);QGQSGQGQQQWCNIWINGGDCRGWNG(SEQ ID NO:202); PWCMQRQDFLRCPQP(SEQ ID NO:203);QLGLPAYMCTFECLR (SEQ ID NO:204); CNLWVSGGDCGGLQG(SEQ ID NO:205); SCSLWTSGSCLPHSP(SEQ ID NO:206); YCLQLPHYMQAMCGR(SEQ ID NO:207);CFLYSCTDVSYWNNT(SEQ ID NO:208); PWCMQRQDYLRCPQP(SEQ ID NO:209);CNLWISGGDCRGLAG (SEQ ID NO:210); CNLWVSGGDCRGVQG(SEQ ID NO:211); CNLWVSGGDCRGLRG(SEQ ID NO:212); CNLWISGGDCRGLPG (SEQ ID NO:213);CNLWVSGGDCRDAPW(SEQ ID NO:214); CNLWVSGGDCRDLLG(SEQ ID NO:215);CNLWVSGGDCRGLQG (SEQ ID NO:216); CNLWLHGGDCRGWQG(SEQ ID NO:217); CNIWLVGGDCRGWQG(SEQ ID NO:218); CTTWFCGGDCGVMRG (SEQ ID NO:219);CNIWGPSVDCGALLG(SEQ ID NO:220); CNIWVNGGDCRSFEG(SEQ ID NO:221);YCLNLPRYMQDMCWA (SEQ ID NO:222); YCLALPHYMQADCAR(SEQ ID NO:223); CFLYSCGDVSYWGSA(SEQ ID NO:224); CYLYSCTDSAFWNNR (SEQ ID NO:225);CYLYSCNDVSYWSNT(SEQ ID NO:226); CFLYSCTDVSYW(SEQ ID NO:227);CFLYSCTDVAYWNSA(SEQ ID NO:228);CFLYSCTDVSYWGDT(SEQ ID NO:229); CFLYSCTDVSYWGNS(SEQ ID NO:230);CFLYSCTDVAYWNNT (SEQ ID NO:231); CFLYSCGDVSYWGNPGLS(SEQ ID NO:232); CFLYSCTDVAYWSGL(SEQ ID NO:233); CYLYSCTDGSYWNST (SEQ ID NO:234);CFLYSCSDVSYWGNI(SEQ ID NO:235); CFLYSCTDVAYW(SEQ ID NO:236);CFLYSCTDVSYWGST(SEQ ID NO:237);CFLYSCTDVAYWGDT(SEQ ID NO:238);GCNIWLNGGDCRGWVDPLQG(SEQ ID NO:239);GCNIWLVGGDCRGWIGDTNG(SEQ ID NO:240); GCNIWLVGGDCRGWIEDSNG(SEQ ID NO:241); GCNIWANGGDCRGWIDNIDG(SEQ ID NO:242); GCNIWLVGGDCRGWLGEAVG(SEQ ID NO:243); GCNIWLVGGDCRGWLEEAVG(SEQ ID NO:244); GGPALCNIWLNGGDCRGWSG(SEQ ID NO:245); GAPVFCNIWLNGGDCRGWMG(SEQ ID NO:246);

GQQQWCNIWINGGDCRGWNG(SEQ ID NO:247)；GKSEFCNIWLNGGDCRGWIG(SEQ ID NO:248)；GTPGGCNIWANGGDCRGWEG(SEQ ID NO:249)；GASQYCNLWINGGDCRGWRG(SEQ ID NO:250)；GCNIWLVGGDCRPWVEGG(SEQ ID NO:251)；GCNIWAVGGDCRPFVDGG(SEQ ID NO:252)；GCNIWLNGGDCRAWVDTG(SEQ ID NO:253)；GCNIWIVGGDCRPFINDG(SEQ ID NO:254)；GCNIWLNGGDCRPVVFGG(SEQ ID NO:255)；GCNIWLSGGDCRMFMNEG(SEQ ID NO:256)；GCNIWVNGGDCRSFVYSG(SEQ ID NO:257)；GCNIWLNGGDCRGWEASG(SEQ ID NO:258)；GCNIWAHGGDCRGFIEPG(SEQ ID NO:259)；GCNIWLNGGDCRTFVASG(SEQ ID NO:260)；GCNIWAHGGDCRGFIEPG(SEQ ID NO:261)；GFLENCNIWLNGGDCRTG(SEQ ID NO:262)；GIYENCNIWLNGGDCRMG(SEQ ID NO:263)；和/或 GIPDNCNIWINGGDCRYG(SEQ ID NO:264)。

[0369] 与结合白介素6靶标、例如白介素6受体(IL-6R)的抗体一起使用 的合适的掩蔽部分包括，通过非限制性实例的方式，掩蔽部分，其包 括序列，诸如QGQSGQYGSCSWNYVHIFMDC(SEQ ID NO:265)；QGQSGQGDFDIPFPAHWVPIT(SEQ ID NO:266)；QGQSGQMGVPAGCVWNYAHIFMDC(SEQ ID NO:267)；YRSCNWNYVSIFLDC(SEQ ID NO:268)；PGAFDIPFPAHWVPNT (SEQ ID NO:269)；ESSCVWNYVHIYMDC(SEQ ID NO:270)；YPGCKWNYDRIFLDC(SEQ ID NO:271)；YRTCSWNYVGIFLDC(SEQ ID NO:272)；YGSCSWNYVHIFMDC(SEQ ID NO:273)；YGSCSWNYVHIFLDC(SEQ ID NO:274)；YGSCNWNYVHIFLDC(SEQ ID NO:275)；YTSCNWNYVHIFMDC(SEQ ID NO:276)；YPGCKWNYDRIFLDC(SEQ ID NO:277)；WRSCNWNYAHIFLDC (SEQ ID NO:278)；WSNCHWNYVHIFLDC(SEQ ID NO:279)；DRSCTWNYVRISYDC(SEQ ID NO:280)；SGSCKWDYVHIFLDC(SEQ ID NO:281)；SRSCIWNYAHIHLDC(SEQ ID NO:282)；SMSCYWQYERIFLDC(SEQ ID NO:283)；YRSCNWNYVSIFLDC(SEQ ID NO:284)；SGSCKWDYVHIFLDC(SEQ ID NO:285)；YKSCHWDYVHIFLDC(SEQ ID NO:286)；YGSCTWNYVHIFMEC (SEQ ID NO:287)；FSSCNWNYVHIFLDC(SEQ ID NO:288)；WRSCNWNYAHIFLDC(SEQ ID NO:289)；YGSCQWNYVHIFLDC (SEQ ID NO:290)；YRSCNWNYVHIFLDC(SEQ ID NO:291)；NMSCHWDYVHIFLDC(SEQ ID NO:292)；FGPCTWNYARISWDC (SEQ ID NO:293)；XXsCXWXYvhIfXdC(SEQ ID NO:294)；MGVPAGCVWNYAHIFMDC(SEQ ID NO:295)；RDTGGQCRWDYVHIFMDC(SEQ ID NO:296)；AGVPAGCTWNYVHIFMEC(SEQ ID NO:297)；VGVPNGCVWNYAHIFMEC(SEQ ID NO:298)；DGGPAGCSWNYVHIFMEC(SEQ ID NO:299)；AVGPAGCWWNYVHIFMEC(SEQ ID NO:300)；CTWNYVHIFMDCGEGEGP(SEQ ID NO:301)；GGVPEGCTWNYAHIFMEC(SEQ ID NO:302)；AEVPAGCWWNYVHIFMEC(SEQ ID NO:303)；AGVPAGCTWNYVHIFMEC(SEQ ID NO:304)；SGASGGCKWNYVHIFMDC(SEQ ID NO:305)；TPGCRWNYVHIFMECEAL(SEQ ID NO:306)；VGVPNGCVWNYAHIFMEC(SEQ ID NO:307)；PGAFDIPFPAHWVPNT(SEQ ID NO:308)；RGACDIPFPAHWIPNT (SEQ ID NO:309)；QGDFDIPFPAHWVPIT(SEQ ID NO:310)；XGafDIPFPAHWvPnT(SEQ ID NO:311)；RGDGNDSDIPFPAHWVPRT (SEQ ID NO:312)；SGVGRDRDIPFPAHWVPRT(SEQ ID NO:313)；WAGGNDCDIPFPAHWIPNT(SEQ ID NO:314)；WGDGMDVDIPFPAHWVPVT(SEQ ID NO:315)；AGSGNDSDIPFPAHWVPRT(SEQ ID NO:316)；ESRSGYADIPFPAHWVPRT(SEQ ID NO:317)；和/或 RECGRCGDIPFPAHWVPRT(SEQ ID NO:318)。

[0370] 当AB用MM修饰且在靶标存在的情况下时，与未用MM修饰的 AB的特异性结合或亲本AB与靶标的特异性结合相比，AB与其靶标 的特异性结合被降低或抑制。

[0371] 用MM修饰的AB对靶标的K_d比未用MM修饰的AB或亲本AB 对靶标的K_d高至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、 5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、 50,000,000倍或更高、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、 10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、 100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、 1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、 10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍。相反, 用MM修饰的AB对靶标的结合亲和力比未用MM修饰的AB或亲本 AB对靶标的结合亲和力低至少2、3、4、5、10、20、25、40、50、100、 250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、 1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更高、或5-10、10-100、 10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、 100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、 1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、 10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或 100,000-10,000,000倍。

[0372] MM对AB的解离常数(K_d)通常大于AB对靶标的K_d。MM对AB 的K_d可以比AB对靶标的K_d高至少5、10、25、50、100、250、500、 1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000或甚至10,000,000 倍。相反,MM对AB的结合亲和力通常低于AB对靶标的结合亲和力。MM对AB的结合亲和力可以比AB对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000或甚至10,000,000倍。

[0373] 当AB用MM修饰且在靶标存在的情况下时,与未用MM修饰的 AB的特异性结合或亲本AB与靶标的特异性结合相比,AB与其靶标 的特异性结合被降低或抑制。当与未用MM修饰的AB与靶标的结合 或亲本AB与靶标的结合相比时,当在体内或在体外测定法中测量时,当用MM修饰时的AB结合靶标的能力可以降低至少50%、60%、70%、 80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%和甚至 100%持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84 或96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150或180天,或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长。

[0374] MM抑制AB与靶标的结合。MM结合AB的抗原结合结构域且抑 制AB与靶标的结合。MM可以空间抑制AB与靶标的结合。MM可以 变构抑制AB与其靶标的结合。在这些实施方案中,与未经MM修饰 的AB、亲本AB或未与MM偶联的AB与靶标的结合相比,当AB用 MM修饰或与MM偶联且在靶标存在的情况下时,当在体内或在体外 测定法中测量时,不存在AB与靶标的结合或基本上无AB与靶标的结 合,或不多于0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、 7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或50%的 AB与靶标的结合,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、 60、72、84或96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150或 180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长。

[0375] 当AB与MM偶联或被MM修饰时,MM“掩蔽”或降低或以其 它方式抑制AB与靶标的特异性结合。当AB与MM偶联或被MM修 饰时,这样的偶联或修饰可以实现降低或抑制AB特异性结合其靶标的 能力的结构改变。

[0376] 与MM偶联或用MM修饰的AB可以由下式代表(以从氨基(N)端 区域至羧基(C)端区域的顺序):

[0377] (MM)-(AB)

[0378] (AB)-(MM)

[0379] (MM)-L-(AB)

[0380] (AB)-L-(MM)

[0381] 其中MM是掩蔽部分,AB是抗体或其抗体片段,且L是接头。在许多实施方案中,可期望将一个或多个接头,例如,柔性接头插入组合物中以提供柔性。

[0382] 在某些实施方案中,MM不是AB的天然结合配偶体。在一些实施 方案中,MM不含或基本上不含与AB的任何天然结合配偶体的同源性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%的相似性。在一些实施方案中,MM与AB的 任何天然结合配偶体具有不多于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%的同一 性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于 25%的同一性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合配偶体 具有不多于50%的同一性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于20%的同一性。在一些实施方案中,MM与 AB的任何天然结合配偶体具有不多于10%的同一性。

[0383] 在一些实施方案中,可活化抗体包括通过MM修饰的AB,且还包 括作为至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物的至少一种可切割部分 (CM1)和作为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物的至少第二可切割部 分(CM2)。这样的可活化抗体展现与AB的靶标的可活化/可变换结合。 可活化抗体通常包括被掩蔽部分(MM)和CM1-CM2底物修饰或与掩蔽 部分(MM)和CM1-CM2底物偶联的抗体或抗体片段(AB)。

[0384] 可活化抗体的元件经排列,使得MM和CM1-CM2底物经放置, 使得在切割(或者相对活性)状态下且在靶标存在的情况下,AB结合靶 标,而在未切割(或者相对无活性)状态下在靶标存在的情况下,AB与 其靶标的特异性结合被降低或抑制。AB与其靶标的特异性结合可以由 于AB特异性结合其靶标的能力被MM抑制或掩蔽而降低。

[0385] 用MM和CM1-CM2底物修饰的AB对靶标的K_d比未用MM和 CM1-CM2底物修饰的AB或亲本AB对靶标的K_d大至少5、10、20、 25、40、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、 100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或 更高、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、 10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、 1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、 100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍。相反,用MM和CM1-CM2 底物修饰的AB对靶标的结合亲和力比未用MM和CM1-CM2底物修 饰的AB或亲本AB对靶标的结合亲和力大至少2、3、4、5、10、20、 25、40、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、 100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或 更高、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、 10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、 100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、 1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、 100,000-1,000,000、100,000-10,000,000倍。

[0386] 当AB用MM和CM1-CM2底物修饰且在靶标存在的情况下、但 不在修饰剂(例如MMP和SP)存在的情况下时,与未用MM和 CM1-CM2底物修饰的AB或亲本AB与靶标的特异性结合相

比,AB 与其靶标的特异性结合被降低或抑制。当与亲本AB与其靶标的结合或 未用MM和CM1-CM2底物修饰的AB与其靶标的结合相比时,当在 体内或在体外测定法中测量时,当用MM和CM1-CM2底物修饰时的 AB结合靶标的能力可以降低至少50％、60％、70％、80％、90％、92％、 93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％和甚至100％持续至少2、4、 6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时或5、10、15、 30、45、60、90、120、150或180天或1、2、3、4、5、6、7、8、9、 10、11或12个月或更长。

[0387] 如本文所用,术语切割状态是指在CM1-CM2底物被至少一种基质 金属蛋白酶和/或至少一种丝氨酸蛋白酶修饰(即切割)后可活化抗体的 状况。如本文所用,术语未切割状态或完全未切割的是指在不存在CM1-CM2底物被MMP和/或SP切割的情况下可活化抗体的状况。如 上所讨论,术语“可活化抗体”在本文用于指呈其未切割(天然)状态以 及呈其切割状态的可活化抗体。其切割状态下的可活化抗体也在本文 中称为活化的抗体和/或活化的可活化抗体。普通技术人员显而易见的 是,在一些实施方案中,切割的可活化抗体可以由于蛋白酶对 CM1-CM2底物的切割、导致至少MM的释放而缺乏MM。

[0388] 可活化或可变换的意指可活化抗体当在抑制、掩蔽或未切割状态 下(即,第一构象)时展现与靶标的第一结合水平,和在未抑制、未掩蔽 和/或切割状态下(即,第二构象)与靶标的第二结合水平,其中第二靶 标结合水平大于第一结合水平。通常,靶标对可活化抗体的AB的接近 在能够切割CM1-CM2底物的切割剂存在的情况下比在这样的切割剂不存在的情况下更大。因此,当可活化抗体在未切割状态下时,AB被 抑制免于靶标结合且可以被掩蔽免于靶标结合(即,第一构象使得AB 不能结合靶标),且在切割状态下,对于靶标结合,AB未被抑制或未 被掩蔽。

[0389] 选择可活化抗体的CM1-CM2底物和AB,使得AB代表给定靶标 的结合部分,且CM1-CM2底物代表MMP和SP的底物,其中MMP 和/或SP与靶标在受试者中的治疗部位或诊断部位处共定位。本文公开 的可活化抗体特别可用于其中例如各自能够切割CM1-CM2底物中的位点的MMP和SP以比非治疗部位的组织(例如健康组织)相对更高的水平存在于治疗部位或诊断部位的含有靶标的组织中的情况。

[0390] 在一些实施方案中,可活化抗体提供降低的毒性和/或不良副作用, 如果AB未被掩蔽或以其它方式被抑制免于结合靶标,则所述毒性和/ 或不良副作用可以其它方式由在非治疗部位处的AB的结合导致。

[0391] 通常,可活化抗体可以通过如下来设计:选择目标AB和构建可活 化抗体的剩余部分,使得当构象上被限制时,MM提供AB的掩蔽或 AB与其靶标的结合的降低。可以考虑结构设计标准以提供该功能特征。

[0392] 提供了对在抑制构象相比于非抑制构象中的靶标结合展现所需动 态范围的可变换表型的可活化抗体。动态范围通常是指(a)在第一组条 件下参数的最大检测水平与(b)在第二组条件下该参数的最小检测值的 比率。例如,在可活化抗体的背景下,动态范围是指(a)在能够切割可 活化抗体的CM1-CM2底物的MMP和SP存在的情况下与可活化抗体 结合的靶蛋白的最大检测水平与(b)在蛋白酶不存在的情况下与可活化 抗体结合的靶蛋白的最小检测水平的比率。可活化抗体的动态范围可 计算为可活化抗体切割剂(例如,酶)处理的解离常数与可活化抗体切割 剂处理的解离常数的比率。可活化抗体的动态范围越大,可活化抗体的可变换表型越好。具有相对更高的动态范围值(例如,大于1)的可活 化抗体展

现更加期望的变换表型,使得在能够切割可活化抗体的CM1-CM2底物的切割剂(例如,酶)存在的情况下比在切割剂不存在的 情况下,可活化抗体的靶蛋白结合在更大的程度上发生(例如,主要发 生)。

[0393] 可活化抗体可以各种结构构型提供。下文提供可活化抗体的示例 性式。特别考虑,AB、MM和CM1-CM2底物的N-至C-端顺序可以在 可活化抗体内反转。还特别考虑,CM和MM的氨基酸序列可以重叠, 例如,使得CM1-CM2底物至少部分包含于MM内。

[0394] 例如,可活化抗体可以由下式代表(以从氨基(N)端区域至羧基(C) 端区域的顺序):

[0395] (MM)-(CM1-CM2底物)-(AB)

[0396] (AB)-(CM1-CM2底物)-(MM)

[0397] 其中MM是掩蔽部分,CM1-CM2底物是可切割部分,且AB是抗 体或其片段。如上所示,术语"CM1-CM2底物"不旨在传达关于作为 至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物的第一可切割部分(CM1)和作 为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物的至少第二可切割部分(CM2)的 取向或其它结构排列的任何要求。因此,术语"CM1-CM2底物"涵盖 具有如下的N-端至C-端的结构排列的CM1-CM2底物:CM1-CM2或CM2-CM1。术语"CM1-CM2底物"还涵盖其中CM1序列的至少一部 分与CM2序列的至少一部分重叠的底物。还应注意,尽管MM和 CM1-CM2底物在上式中表示为不同的组分,但在本文公开的所有示例 性实施方案(包括式)中,考虑MM和CM1-CM2底物的氨基酸序列可以重叠,例如,使得CM1-CM2底物完全或部分地包含于MM内。此外, 上式提供额外氨基酸序列,其可以位于可活化抗体元件的N-端或C-端。

[0398] 在某些实施方案中,MM不是AB的天然结合配偶体。在一些实施 方案中,MM不含或基本上不含与AB的任何天然结合配偶体的同源性。 在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于5%、 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、 65%、70%、75%或80%的相似性。在一些实施方案中,MM与AB的 任何天然结合配偶体具有不多于5%、10%、15%、20%、25%、30%、 35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%的同一 性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于 50%的同一性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合配偶体 具有不多于25%的同一性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于20%的同一性。在一些实施方案中,MM与 AB的任何天然结合配偶体具有不多于10%的同一性。

[0399] 在许多实施方案中,可期望将一个或多个接头、例如柔性接头插 入可活化抗体构建体,以在MM-CM1-CM2底物连接CM1-CM2底物 -AB连接或两者中的一个或多个处提供柔性。例如,AB、MM和/或 CM1-CM2底物可以不含足够数量的残基(例如,Gly、Ser、Asp、Asn, 尤其是Gly和Ser,特别是Gly)以提供期望的柔性。因此,这样的可活 化抗体构建体的可变换表型可以获益于引入一个或多个氨基酸以提供 柔性接头。此外,如下所述,在作为构象受限的构建体提供可活化抗 体的情况下,可以可操作插入柔性接头,以促进形成和维持未切割的 可活化抗体的环状结构。

[0400] 例如,在某些实施方案中,可活化抗体包含下式之一(其中下式代 表以N-至C-端方向或C-至N-端方向的氨基酸序列):

[0401] (MM)-L1-(CM1-CM2底物)-(AB)

[0402] (MM)-(CM1-CM2底物)-L2-(AB)

[0403] (MM)-L1-(CM1-CM2底物)-L2-(AB)

[0404] 其中MM、CM1-CM2底物和AB如上文所定义;其中L1和L2各 自独立地且任选地存在或不存在,是相同或不同的柔性接头,其包括 至少1个柔性氨基酸(例如,Gly)。此外,上式提供额外氨基酸序列,其可以位于可活化抗体元件的N-端或C-端。实例包括但不限于靶向部 分(例如,靶组织中存在的细胞的受体的配体)和血清半衰期延长部分 (例如,结合血清蛋白诸如免疫球蛋白(例如,IgG)或血清白蛋白(例如, 人血清白蛋白(HAS)的多肽)。

[0405] CM1-CM2底物被至少一种MMP以约0.001-1500x $10^4M^{-1}S^{-1}$或至 少0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20、 25、50、75、100、125、150、200、250、500、750、1000、1250或 1500x $10^4M^{-1}S^{-1}$的速率特异性切割,且被至少一种SP以约0.001-1500 x $10^4M^{-1}S^{-1}$或至少0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、 7.5、10、15、20、25、50、75、100、125、150、200、250、500、750、 1000、1250或1500x $10^4M^{-1}S^{-1}$的速率特异性切割。

[0406] 对于酶的特异性切割,进行酶和CM1-CM2底物之间的接触。当包 含与MM和CM1-CM2底物偶联的AB的可活化抗体在靶标和足够的 酶活性存在的情况下时,CM1-CM2底物可以被切割。足够的酶活性可以是指酶与CM1-CM2底物进行接触并实现切割的能力。可以容易设想, 酶可以在CM1-CM2底物的附近,但因为其它细胞因子或酶的蛋白修饰 而不能切割。

[0407] 适合用于本文所述的组合物的接头通常是提供修饰的AB或可活 化抗体的柔性以促进AB与靶标的结合的抑制的接头。这样的接头通常 被称为柔性接头。合适的接头可以容易地选择,且可以具有任何合适 的不同长度,诸如1个氨基酸(例如,Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸 至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨 基酸至8个氨基酸,且可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、 12、13、14、15、16、17、18、19或20个氨基酸长。

[0408] 示例性柔性接头包括甘氨酸聚合物(G)n、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包 括例如,(GS)n、(GSGGS)n(SEQ ID NO:381)和(GGGS)n(SEQ ID NO:382),其中n是至少1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝 氨酸聚合物和本领域已知的其它柔性接头。甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚 合物相对无结构,因此可能能够充当各组分之间的中性系链。甘氨酸 获得比甚至丙氨酸显著更多的phi-psi空间,且比具有更长侧链的残基 受到少得多的限制(参见Scheraga,Rev.Computational Chem.11173-142 (1992))。示例性柔性接头包括但不限于Gly-Gly-Ser-Gly(SEQ ID NO:383),Gly-Gly-Ser-Gly-Gly(SEQ ID NO:384,Gly-Ser-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO:385),Gly-Ser-Gly-Gly-Gly(SEQ ID NO:386), Gly-Gly-Gly-Ser-Gly(SEQ ID NO:387),Gly-Ser-Ser-Ser-Gly(SEQ ID NO:388)等。普通技术人员将认识到,可活化抗体的设计可以包括全部或部分柔性的接头,使得接头可以包括柔性接头以及赋予较少柔性结 构的一个或多个部分,以提供期望的可活化抗体结构。

[0409] 在一些实施方案中,本文所述的可活化抗体还包括与可活化抗体 缀合的试剂。在一些实施方案中,缀合的试剂是治疗剂,诸如抗炎剂 和/或抗肿瘤剂。在这样的实施方案中,试剂与可活化抗体的碳水化合 物部分缀合,例如,在一些实施方案中,其中碳水化合物部分位于可活化抗体中的抗体或抗原结合片段的抗原结合区域之外。在一些实施 方案中,试剂与可活化抗体中的抗体或抗原结合片段的巯基缀合。

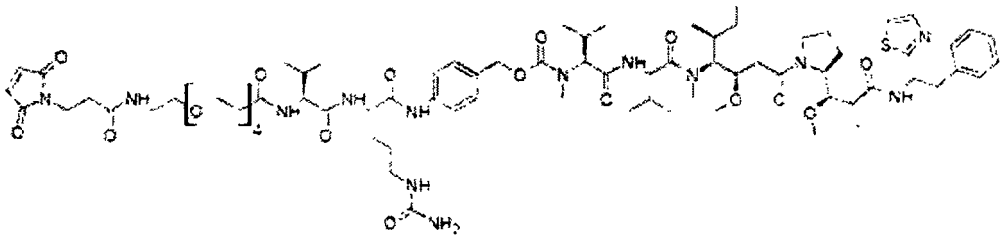
[0410] 在一些实施方案中,试剂是细胞毒性剂诸如毒素(例如,细菌、真 菌、植物或动物来源的酶活性毒素,或其片段)或放射性同位素(即,放 射性缀合物)。

[0411] 在一些实施方案中,试剂是可检测部分,诸如例如标记或其它标 记物。例如,试剂是或包括放射性标记的氨基酸,可以通过标记的抗 生物素蛋白检测的一种或多种生物素部分(例如,可以通过光学或量热 法检测的含有荧光标记物或酶促活性的链霉抗生物素蛋白),一种或多 种放射性同位素或放射性核素,一种或多种荧光标记,一种或多种酶 促标记和/或一种或多种化学发光剂。在一些实施方案中,可检测部分通过间隔区分子连接。

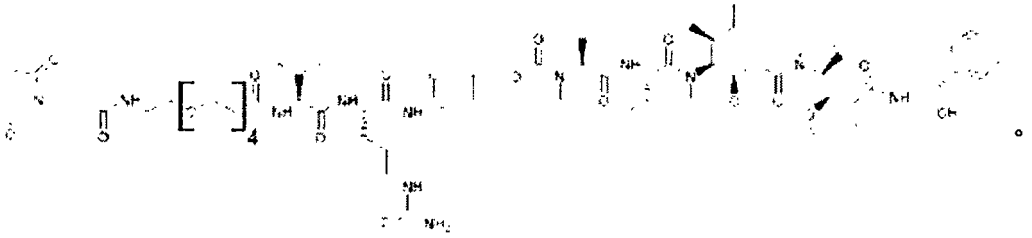
[0412] 本发明还涉及包含与细胞毒性剂诸如毒素(例如,细菌、真菌、植 物或动物来源的酶活性毒素,或其片段)或放射性同位素(即,放射性缀 合物)缀合的抗体的免疫缀合物。合适的细胞毒性剂包括例如多拉司他 汀和其衍生物(例如,阿里他汀E、AFP、MMAF、MMAE、MMAD、 DMAF、DMAE)。例如,试剂是单甲基阿里他汀E(MMAE)或单甲基 阿里他汀D(MMAD)。在一些实施方案中,试剂是选自表3中所列的 试剂。在一些实施方案中,试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中, 试剂是阿里他汀或其衍生物。在一些实施方案中,试剂是阿里他汀E或其衍生物。在一些实施方案中,试剂是单甲基阿里他汀E(MMAE)。 在一些实施方案中,试剂是单甲基阿里他汀D(MMAD)。在一些实施 方案中,试剂是美登木素生物碱或美登木素生物碱衍生物。在一些实 施方案中,试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,试剂是倍癌霉 素(duocarmycin)或其衍生物。在一些实施方案中,试剂是加利车霉素或 其衍生物。在一些实施方案中,试剂是吡咯并苯并二氮杂**䓬**。在一些 实施方案中,试剂是吡咯并苯并二氮杂**䓬**二聚体。

[0413] 在一些实施方案中,试剂使用马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸接 头或马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸接头连接至AB。在一些实施方案 中,试剂使用马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸接头连接至AB。在一 些实施方案中,试剂使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸接头连接至 AB。在一些实施方案中,试剂是使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸- 对氨基苄氧基羰基接头连接至AB的单甲基阿里他汀D(MMAD),且 该接头有效载荷构建体在本文中称为“vc-MMAD”。在一些实施方案 中,试剂是使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基接 头连接至AB的单甲基阿里他汀E(MMAE),且该接头有效载荷构建体 在本文中称为“vc-MMAE”。下面显示vc-MMAD和vc-MMAE的结 构:

[0414] vc-MMAD:

[0415] 

[0416] vc-MMAE:

[0417] 

[0418] 可使用的酶活性毒素和其片段包括白喉A链、白喉毒素的非结合 活性片段、外毒素A链(来自绿脓假单胞菌)、蓖麻毒素A链、相思豆 毒素A链、朔莲根毒素A链、α-帚曲霉素、

油桐(Aleurites fordii)蛋白、石竹素蛋白、美洲商陆(Phytolaca Americana)蛋白(PAPI、PAPII和 PAP-S)、苦瓜(momordica charantia)抑制剂、麻疯树毒蛋白、巴豆毒素、肥皂草(sapaonaria officinalis)抑制剂、白树毒素、mitogellin、局限曲菌 素、酚霉素、依诺霉素和单端孢霉烯类(tricothecenes)。各种放射性核素可用于制备放射性缀合的抗体。实例包括^{212}Bi、^{131}I、^{131}In、^{90}Y和^{186}Re。

[0419] 抗体和细胞毒性剂的缀合物使用各种双官能蛋白偶联剂制备,所 述双官能蛋白偶联剂诸如N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二巯基)丙酸盐 (SPDP)、亚氨基硫杂环戊烷(thiolane)(IT)、亚氨酸酯的双官能衍生物(诸 如二甲基己二酰亚胺酸酯HCL)、活性酯(诸如二琥珀酰亚胺基辛二酸 酯)、醛类(诸如戊二醛)、双-叠氮基化合物(诸如双(对叠氮基苯甲酰基) 己二胺)、双-重氮盐衍生物(诸如双-(对重氮基苯甲酰基)-乙二胺)、二异 氰酸酯类(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟 -2,4-二硝基苯)。例如,蓖麻毒素免疫毒素可如Vitetta等人,Science 238:1098(1987)中所述制备。碳-14-标记的1-异硫氰酸根合苄基-3-甲基二乙 烯三胺五乙酸(MX-DTPA)是将放射性核素(radionucleotide)与抗体缀合的示例性螯合剂。(参见WO94/11026)。

[0420] 表3列举了可用于本文所述的公开内容的一些示例性的药物,但 其绝不意指为详尽的列表。

[0421] 表3:用于缀合的示例性药物

	细胞毒性剂	
	阿里他汀	涡轮他汀(Turbostatin)
	阿里他汀 E	Phenstatins
	单甲基阿里他汀 D (MMAD)	羟基 phenstatin
	单甲基阿里他汀 E (MMAE)	Spongistatin 5
	脱甲基阿里他汀 E (DMAE)	Spongistatin 7
	阿里他汀 F	Halistatin 1
	单甲基阿里他汀 F (MMAF)	Halistatin 2
	脱甲基阿里他汀 F (DMAF)	Halistatin 3
	阿里他汀衍生物，例如，其酰胺	修饰的苔藓抑素
	阿里他汀酰胺	Halocomstatins
	阿里他汀唑啉	吡咯并苯并咪唑类(PBI)
	多拉司他汀	Cibrostatin6
	多拉司他汀衍生物	Doxaliform
[0422]	多拉司他汀 16 DmJ	蒽环霉素类似物
	多拉司他汀 16 Dpv	
	美登木素生物碱，例如 DM-1; DM-4	
	美登木素生物碱衍生物	西马多丁类似物(CemCH2-SH)
	倍癌霉素	假单胞菌毒素 A (PE38)变体
	倍癌霉素衍生物	假单胞菌毒素 A (ZZ-PE38)变体
	α-鹅膏菌素	ZJ-101
	蒽环霉素类	OSW-1
	多柔比星	O6-苄基鸟嘌呤的 4-硝基苄氧羰基衍生物
	柔红霉素	拓扑异构酶抑制剂
	苔藓抑素	哈米特林(Hemiasterlin)
	喜树碱	三尖杉碱
	喜树碱衍生物	高三尖杉酯碱
	7-取代的喜树碱	吡咯并苯并二氮杂䓬(PBD)
	10,11-二氟亚甲二氧基喜树碱	吡咯并苯并二氮杂䓬(PBD)二聚体

考布他汀	官能化的吡咯并苯并二氮杂䓬
脱溴海兔毒素	官能化的吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体
Kahalalide-F	加利车霉素类
圆皮海绵内酯(Discodermolide)	鬼臼毒素类
海鞘素类	紫杉烷类
	长春花生物碱类
抗病毒剂	
阿昔洛韦	可缀合的检测试剂
Vira A	荧光素及其衍生物
Symmetrel	异硫氰酸荧光素(FITC)
抗真菌剂	放射性药物
制霉菌素	^{125}I
	^{131}I
额外抗肿瘤剂	^{89}Zr
阿霉素	^{111}In
柔红霉素	^{123}I
博莱霉素	^{131}In
Alkeran	^{99}mTc
Velban	^{201}Tl
Oncovin	^{133}Xe
氨羟喹啶	^{11}C
甲氨蝶呤	^{62}Cu
喹替派	^{18}F
Bisantrene	^{68}Ga
Novantrone	^{13}N
磁乌嘌呤	^{15}O
丙卡巴肼	^{38}K
阿糖胞苷	^{82}Rb
	^{99}mTc (锝)

[0423]

[0424]

抗细菌剂	
氨基糖苷类	重金属
链霉素	钡
新霉素	金
卡那霉素	铂
阿米卡星	
庆大霉素	抗支原体剂
妥布霉素	泰乐菌素(Tylosine)
链霉素 B	大观霉素
大观霉素	
氨苄西林	
磺胺	
多粘菌素	
氯霉素	

。

[0425] 本领域普通技术人员将认识到,很多可能的部分可与本发明的抗 体偶联。(参见例如“Conjugate Vaccines”,Contributions to Microbiology and Immunology,J.M.Cruse和R.E.Lewis,Jr(编辑),Carger Press,New York,(1989),其完整内容通过引用并入本文)。

[0426] 偶联可通过结合两个分子的任何化学反应进行,只要抗体和另一 部分保持它们各自的活性。该键可包括许多化学机制,例如共价结合、亲和力结合、嵌入、配位结合和络合。然而在一些实施方案中,结合 是共价结合。共价结合可通过现有侧链的直接缩合或通过并入外部的 桥接分子实现。许多二价或多价连接剂可用于将蛋白分子,诸如本发明的抗体,与其它分子偶联。例如,代表性的偶联剂可包括有机化合 物,诸如硫代酸酯、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、二异氰酸酯、戊二醛、 重氮苯和六亚甲基二胺。该列表不意欲穷尽本领域已知的各种类别的 偶联剂,而是较常见偶联剂的例示。(参见Killen和Lindstrom,Jour.Immun.133:1335-2549(1984);Jansen等人,Immunological Reviews 62:185-216(1982);和Vitetta等人,Science 238:1098(1987)。

[0427] 在一些实施方案中,除了本文提供的组合物和方法以外,缀合的 可活化抗体还可通过插入或以其它方式包括在可活化抗体序列中的修 饰的氨基酸序列,经修饰用于位点特异性缀合。这些修饰的氨基酸序 列经设计以允许在缀合的可活化抗体内受控的放置和/或给药缀合的试剂。例如,可活化抗体可经工程改造以在轻链和重链的位置上包括半 胱氨酸取代,其提供反应性巯基和不负面影响蛋白折叠和装配,也不 改变抗原结合。在一些实施方案中,可活化抗体可经工程改造以在可 活化抗体内包括或以其它方式引入一个或多个非天然氨基酸残基,以 提供用于缀合的合适位点。在一些实施方案中,可活化抗体可经工程 改造以在可活化抗体序列内包括或以其它方式经酶促引入可活化肽序 列。

[0428] 合适的接头描述于文献中(参见例如Ramakrishnan,S.等人,Cancer Res.44:201-

208(1984),描述使用MBS(M-马来酰亚胺基苯甲酰基-N- 羟基琥珀酰亚胺酯)。也参见美国专利号5,030,719,描述使用通过寡肽 接头与抗体偶联的卤代乙酰基酰肼衍生物。在一些实施方案中,合适 的接头包括:(i)EDC(1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)碳化二亚胺盐酸盐;(ii)SMPT(4-琥珀酰亚胺基氧基羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基-二巯基)-甲 苯(Pierce Chem.Co.,目录号(21558G);(iii)SPDP(琥珀酰亚胺基-6 [3-(2-吡啶基二巯基)丙酰胺基]己酸酯(Pierce Chem.Co.,目录号 21651G);(iv)磺基-LC-SPDP(磺基琥珀酰亚胺基6[3-(2-吡啶基二巯 基)-丙酰胺]己酸酯(Pierce Chem.Co.目录号2165-G);和(v)与EDC缀 合的磺基-NHS(N-羟基磺基-琥珀酸亚胺:Pierce Chem.Co.,目录号 24510)。额外的接头包括但不限于SMCC、磺基-SMCC、SPDB或磺基 -SPDB。

[0429] 上述接头含有具有不同属性的元件,因此产生具有不同物理化学 性质的缀合物。例如,羧酸烷酯的磺基-NHS酯比芳族羧酸酯的磺基 -NHS酯更稳定。含有NHS-酯的接头比磺基-NOS酯更难溶解。此外, 接头SMPT含有空间阻碍的二硫键,且可形成具有增加的稳定性的缀 合物。二硫键通常比其它键更不稳定,因为二硫键被体外切割,导致 较少的可获得缀合物。具体地,磺基-NHS可以增强碳二亚胺接头的稳 定性。当与磺基-NHS结合使用时,碳二亚胺偶联物(诸如EDC)形成比 单独的碳二亚胺偶联反应更耐受水解的酯。

[0430] 在一些实施方案中,接头是可切割的。在一些实施方案中,接头 是不可切割的。在一些实施方案中,存在两个或更多个接头。所述两 个或更多个接头全都相同,即,是可切割的或不可切割的,或所述两 个或更多个接头是不同的,即,至少一个可切割且至少一个不可切割。

[0431] 本发明利用几种方法来将试剂连接至Ab:(a)连接至AB的碳水 化合物部分,或(b)连接至AB的巯基,或(c)连接至AB的氨基,或 (d)连接至AB的羧酸基团。根据本发明,AB可通过具有至少两个反 应性基团的中间体接头共价连接至试剂,一个基团与AB反应和一个基团与所述试剂反应。可包括任何相容的有机化合物的接头可经选择使 得与AB(或试剂)的反应不会不利地影响AB的反应性和选择性。此外, 连接接头至试剂,可能不破坏试剂的活性。对于与氧化的抗体或氧化的抗体片段反应,合适的接头包括含有胺的那些,所述胺选自伯胺、仲胺、肼、酰肼、羟胺、苯肼、氨基脲和氨基硫脲基团。这样的反应 性官能团可作为接头结构的部分存在,或可通过不含这样的基团的接 头的合适化学修饰引入。

[0432] 根据本发明,用于连接至还原的AB的合适的接头包括具有能够与 还原抗体或片段的巯基反应的某些反应性基团的那些。这样的反应性 基团包括但不限于:反应性卤代烷基(包括例如,卤代乙酰基)、对汞基 苯甲酸基团和能够Michael-型加成反应的基团(包括例如,马来酰亚胺 和Mitra和Lawton,1979,J.Amer.Chem.Soc.101:3097-3110描述的类 型的基团)。

[0433] 根据本发明,用于连接至非氧化也非还原的Ab的合适的接头包括 具有能够与存在于Ab的未经修饰的赖氨酸残基中的伯氨基反应的某 些官能团的那些。这样的反应性基团包括但不限于NHS羧酸或碳酸酯、磺基-NHS羧酸或碳酸酯、4-硝基苯基羧酸或碳酸酯、五氟苯基羧酸或 碳酸酯、酰基咪唑、异氰酸酯和异硫氰酸酯。

[0434] 根据本发明,用于连接至非氧化也非还原的Ab的合适的接头包括 具有能够与存在于Ab的天冬氨酸或谷氨酸残基中的羧酸基团反应的 某些官能团的那些,所述羧酸基团已被合适的试剂活化。合适的活化 试剂包括EDC(具有或不具有加入的NHS或磺基-NHS)和

用于羧酰胺 形成的其它脱水剂。这些实例中,存在于合适的接头中的官能团包括伯胺和仲胺、肼、羟胺和酰肼。

[0435] 所述试剂可在接头与AB连接之前或之后与接头连接。在某些应用 中,首先产生AB-接头中间体可能是需要的,其中接头不包含相关的 试剂。根据具体的应用,特定的试剂可然后与接头共价连接。在一些实施方案中,AB首先与MM、CM1-CM2底物和相关的接头连接,且 然后与用于缀合目的的接头连接。

[0436] 分支接头:在特定的实施方案中,利用具有多个试剂连接位点的 分支接头。对于多位点接头,与AB的单一共价连接将产生能够在多个 位点上结合试剂的AB-接头中间体。所述位点可以是醛基团或巯基或 试剂可连接的任何化学位点。

[0437] 在一些实施方案中,通过在AB的多个位点上连接单一位点接头, 可获得较高的特异活性(或较高的试剂:AB比)。通过两种方法的任一种, 该多个位点可引入AB中。第一,可在同一AB上产生多个醛基团和/ 或巯基。第二,可连接AB的醛或巯基与具有用于随后连接接头的多个 功能位点的"分支接头"。分支接头或多位点接头的功能位点可以是醛基 团或巯基,或可以是接头可连接的任何化学位点。还更高的特异活性可通过组合这两种方法获得,即在AB的数个位点上连接多位点接头。

[0438] 可切割的接头:在本发明的一个实施方案中,可使用易于被补体 系统的酶(诸如但不限于尿激酶、组织纤溶酶原激活物、类胰蛋白酶、 纤溶酶或具有蛋白水解活性的另一种酶)切割的肽接头。根据本发明的 一种方法,试剂经由对补体切割敏感的接头连接。抗体选自可活化补 体的类别。因此,抗体-试剂缀合物活化补体级联且在靶标位点上释放 试剂。根据本发明的另一种方法,试剂经由易于被具有蛋白水解活性 的酶(例如尿激酶、组织纤溶酶原激活物、纤溶酶或类胰蛋白酶)切割的 接头连接。这些可切割的接头可用于缀合的可活化抗体,其包括胞外 毒素,例如通过非限制性实例的方式的表3中所示的任何胞外毒素。

[0439] 可切割的接头序列的非限制性实例提供于表4中。

[0440] 表4:用于缀合的示例性接头序列

可切割序列的类型	氨基酸序列
纤溶酶可切割序列	
原尿激酶	PRFKIIGG (SEQ ID NO:319)
	PRFRIIGG (SEQ ID NO:320)
TGFβ	SSRHRRALD (SEQ ID NO:321)
纤溶酶原	RKSSIIRMRDVVL (SEQ ID NO:322)
葡萄球菌激酶	SSSFDKGKYKKGDDA (SEQ ID NO:323)
	SSSFDKGKYKRGDDA (SEQ ID NO:324)
因子 Xa 可切割序列	IEGR (SEQ ID NO:325)
	IDGR (SEQ ID NO:326)
	GGSIDGR (SEQ ID NO:327)
MMP 可切割序列	
明胶酶 A	PLGLWA (SEQ ID NO:328)
胶原酶可切割序列	
小牛皮肤胶原(α1(I)链)	GPQGIAGQ (SEQ ID NO:329)
小牛皮肤胶原(α2(I)链)	GPQGLLGA (SEQ ID NO:330)
牛软骨胶原(α1(II)链)	GIAGQ (SEQ ID NO:331)
人肝胶原(α1(III)链)	GPLGIAGI (SEQ ID NO:332)
人 α_2M	GPEGLRVG (SEQ ID NO:333)
人 PZP	YGAGLGVV (SEQ ID NO:334)
	AGLGVVER (SEQ ID NO:335)
	AGLGISST (SEQ ID NO:336)
大鼠 α_1M	EPQALAMS (SEQ ID NO:337)
	QALAMSAI (SEQ ID NO:338)
大鼠 α_2M	AAYHLVSQ (SEQ ID NO:339)
	MDAFLESS (SEQ ID NO:340)
大鼠 α_1I_3(2J)	ESLPVVAV (SEQ ID NO:341)
大鼠 α_1I_3(27J)	SAPAVESE (SEQ ID NO:342)
人成纤维细胞胶原酶	DVAQFVLT (SEQ ID NO:343)
(自溶切割)	VAQFVLTE (SEQ ID NO:344)
	AQFVLTEG (SEQ ID NO:345)
	PVQPIGPQ (SEQ ID NO:346)

[0441]

[0442] 此外,试剂可经由二硫键(例如半胱氨酸分子上的二硫键)与AB连 接。因为许多肿瘤天然释放高水平的谷胱甘肽(还原剂),所以这可还原 二硫键,随后在递送位点上释放试剂。在某些具体的实施方案中,修 饰CM1-CM2底物的还原剂也将修饰缀合的可活化抗体的接头。

[0443] 间隔区和可切割的元件:在一些实施方案中,以使得优化试剂和 可活化抗体的AB之间的间隔的方式构建接头可能是必需的。这可通过 使用以下通式结构的接头实现:

[0444] W-(CH_2)n-Q

[0445] 其中

[0446] W是--NH--CH_2--或--CH_2--;

[0447] Q是氨基酸、肽;且

[0448] n是0-20的整数。

[0449] 在一些实施方案中,接头可包含间隔区元件和可切割的元件。间 隔区元件用于定位可切割的元件远离AB的核心,使得可切割的元件更 易接近负责切割的酶。上述的某些分支接头可用作间隔区元件。

[0450] 在整个讨论中,应理解接头与试剂(或间隔区元件与可切割的元件、或可切割的元件与试剂)的连接不需要是特定的连接或反应模式。提供 具有合适的稳定性和生物相容性的产物的任何反应都是可接受的。

[0451] 血清补体和接头选择:根据本发明的一种方法,当需要试剂释放 时,使用作为可活化补体的类型的抗体的AB。所得缀合物同时保留结 合抗原和活化补体级联的能力。因此,根据本发明的该实施方案,试 剂连接可切割的接头或可切割的元件的一个末端,且接头基团的另一 末端与AB上的特定位点连接。例如,如果试剂具有羟基或氨基,其可 与肽、氨基酸或其它合适选择的接头的羧基末端分别经由酯或酰胺键连接。例如,这样的试剂可与接头肽经由碳二亚胺反应连接。如果试 剂含有会干涉接头连接的官能团,这些干涉官能团可在连接之前被封 闭且在产物缀合物或中间体制备后解封闭。接头的相对或氨基端然后 直接或在进一步修饰后用于结合能够活化补体的AB。

[0452] 接头(或接头的间隔区元件)可具有任何需要的长度,其一个末端可 与可活化抗体的AB的特定位点共价连接。接头或间隔区元件的另一末 端可与氨基酸或肽接头连接。

[0453] 因此,当这些缀合物在补体的存在下结合抗原时,连接试剂与接 头的酰胺或酯键将被切割,导致释放呈其活性形式的试剂。这些缀合 物当施用于受试者时,将在靶标位点上实现试剂的递送和释放,且对 于药剂、抗生素、抗代谢物、抗增殖药等(如在表3中(但不限于此)提 供的那些)的体内递送特别有效。

[0454] 用于无补体活化下的释放的接头:在靶向递送的又一种应用中, 无补体活化的试剂释放是需要的,因为补体级联的活化将最终溶解靶 细胞。因此,当试剂的递送和释放应在不杀死靶细胞的情况下实现时 该方法是有用的。这是当需要递送细胞介质诸如激素、酶、皮质类固 醇、神经递质、基因或酶至靶细胞时的目标。这些缀合物可通过将试剂与不能活化补体的AB经由接头连接制备,所述接头对通过血清蛋白 酶的切割轻度敏感。当将该缀合物施用于个体时,抗原-抗体复合物将 快速形成,而试剂的切割将缓慢发生,因此导致在靶标位点上释放化 合物。

[0455] 生物化学交叉接头:在一些实施方案中,使用某些生物化学交叉 接头,可活化抗体可与一种或多种治疗剂缀合。交叉连接试剂形成分 子桥,其将两个不同分子的官能团系在一起。为了以逐步方式连接两 个不同的蛋白,可使用杂-双官能交叉-接头,其排除不需要的均聚物形 成。

[0456] 还可使用通过溶酶体蛋白酶可切割的肽基接头,例如Val-Cit、Val-Ala或其它二

肽。此外,可使用在溶酶体的低pH环境中可切割的 酸不稳定性接头,例如:双-唾液酸醚。其它合适的接头包括组织蛋白 酶不稳定性底物,特别是在酸性pH下显示最佳功能的那些。

[0457] 示例性的杂-双官能交叉-接头在表5中提及。

[0458] 表5:示例性的杂-双官能交叉接头

杂-双官能交叉接头

接头	对以下反应	优点和应用	交联后的间隔臂长度(埃)
SMPT	伯胺 巯基	较大的稳定性	11.2 Å
SPDP	伯胺 巯基	硫醇化 可切割交联	6.8 Å
LC-SPDP	伯胺 巯基	延伸的间隔臂	15.6 Å
磺基-LC-SPDP	伯胺 巯基	延伸间隔臂 水溶性的	15.6 Å
SMCC	伯胺 巯基	稳定的马来酰亚胺反应性基团 酶-抗体缀合 半抗原-载体蛋白缀合	11.6 Å
磺基-SMCC	伯胺 巯基	稳定的马来酰亚胺反应性基团 水溶性的 酶-抗体缀合	11.6 Å
MBS	伯胺 巯基	酶-抗体缀合 半抗原-载体蛋白缀合	9.9 Å
磺基-MBS	伯胺 巯基	水溶性的	9.9 Å
SIAB	伯胺 巯基	酶-抗体缀合	10.6 Å
磺基-SIAB	伯胺 巯基	水溶性的	10.6 Å
SMPB	伯胺 巯基	延伸的间隔臂 酶-抗体缀合	14.5 Å
磺基-SMPB	伯胺 巯基	延伸的间隔臂 水溶性的	14.5 Å
EDE/磺基-NHS	伯胺 羧基	半抗原-载体缀合	0
ABH	碳水化合物 无选择性	与糖基反应	11.9 Å

[0459]

[0460] 。

[0461] 不可切割的接头或直接连接:在本发明的一些实施方案中,缀合 物可经设计,使得所述试剂被递送至靶标而不释放。这可通过将试剂 与AB直接或经由不可切割的接头连

接实现。

[0462] 这些不可切割的接头可包括氨基酸、肽、D-氨基酸或可经修饰以 包括可随后用于通过本文所述的方法连接AB的官能团的其它有机化 合物。这样的有机接头的通式可以是

[0463] W-(CH_2)n-Q

[0464] 其中

[0465] W是--NH--CH_2--或--CH_2--;

[0466] Q是氨基酸、肽;且

[0467] n是0-20的整数。

[0468] 不可切割的缀合物:在一些实施方案中,化合物可与不活化补体 的AB连接。当使用不能补体活化的AB时,该连接可使用对活化的补 体的切割敏感的接头或使用对活化的补体的切割不敏感的接头来实现。

[0469] 本文公开的抗体还可被配制为免疫脂质体。含有抗体的脂质体通 过本领域已知的方法制备,诸如Epstein等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 82:3688(1985);Hwang等人,Proc.Natl Acad.Sci.USA,77:4030(1980); 和美国专利号4,485,045和4,544,545中描述的方法。具有提高的循环 时间的脂质体公开于美国专利号5,013,556。

[0470] 特别有用的脂质体可用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG-衍生的磷 脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物通过反相蒸发方法产生。脂质体通 过限定孔径的滤器挤出,以得到具有所需直径的脂质体。本发明的抗 体的Fab'片段可按Martin等人,J.Biol.Chem.,257:286-288(1982)中 所述,经由二硫化物交换反应与脂质体缀合。

[0471] 定义:

[0472] 除非另外定义,与本发明结合使用的科学和技术术语应具有本领 域普通技术人员通常理解的含义。术语“一个/种(a)”实体或“一个/ 种(an)”实体是指该实体中的一个/种或多个/种。例如,化合物是指一 种或多种化合物。因此,术语“一个/种(a)”、“一个/种(an)”、“一 个/种或多个/种”和“至少一个/种”可以互换使用。此外,除非上下文 另外要求,单数术语应包括复数且复数术语应包括单数。通常,与本 文描述的细胞和组织培养、分子生物学和蛋白和寡核苷酸或多核苷酸 化学和杂交结合使用的命名法及其技术是本领域众所周知和通常使用 的那些。标准技术用于重组DNA、寡核苷酸合成和组织培养和转化(例如,电穿孔、脂转染)。酶促反应和纯化技术根据制造商的说明书或本 领域通常实践或本文所述进行。前述技术和程序通常根据本领域众所 周知的常规方法和如本说明书各处中引用和讨论的各种通用和较特定的参考文献中所述进行。参见例如,Sambrook等人Molecular Cloning: A Laboratory Manual(第2版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.(1989))。与本文描述的分析化学、合成有机化学和 医用和药用化学结合使用的命名法及其实验室程序和技术是本领域众 所周知和通常使用的那些。标准技术用于化学合成、化学分析、药物 制备、配制和递送,和治疗患者。

[0473] 如根据本发明所用,除非另外说明,以下术语应理解具有以下含 义:

[0474] 如本文所用,术语“抗体”是指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白(Ig) 分子的免疫活性部分,即,含有特异性结合抗原(与其免疫反应)的抗原 结合位点的分子。“特异性结合”或“与...免疫反应”或“免疫特异 性结合”意指抗体与所需抗原的一个或多个抗原决定簇反应和不与其 它多肽反应或以低得多的亲和力结合(K_d>10^{-6})。抗体包括但不限于多 克

隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、结构域抗体、单链、Fab和F(ab′)$_2$片段、scFv和Fab表达文库。

[0475] 基础抗体结构单位已知包含四聚体。各四聚体由两个相同的多肽 链对构成,每一对具有一个“轻”链(约25kDa)和一个“重”链(约50-70 kDa)。各链的氨基末端部分包括约100-110或更多个氨基酸的可变区, 其主要负责抗原识别。各链的羧基末端部分限定了恒定区,其主要负 责效应子功能。通常,获得自人的抗体分子涉及类别IgG、IgM、IgA、 IgE和IgD中的任一类别,它们彼此不同之处在于分子中存在的重链的 性质。某些类别还具有亚类,诸如IgG1、IgG2和其它。此外,在人中, 轻链可以是κ链或λ链。

[0476] 如本文所用的术语“单克隆抗体”(mAb)或“单克隆抗体组合物”, 是指仅含有一个分子种类的抗体分子的抗体分子群,所述抗体分子由 独特的轻链基因产物和独特的重链基因产物组成。具体而言,单克隆 抗体的互补决定区(CDR)在所述群的所有分子中相同。MAb含有能够 与抗原的特定表位起免疫反应的抗原结合位点,特征在于对抗原有独特的结合亲和力。

[0477] 术语“抗原结合位点”或“结合部分”是指免疫球蛋白分子的一 部分,其涉及抗原结合。抗原结合位点由重(“H”)和轻(“L”)链的 N-端可变(“V”)区的氨基酸残基形成。在重链和轻链的V区内的三个 高度不同的区段,被称为“超变区”,间插在称为“框架区”或“FR”的较保守的侧翼区段之间。因此,术语“FR”是指天然存在于免疫球 蛋白的超变区之间并与其邻近的氨基酸序列。在抗体分子中,轻链的 三个超变区和重链的三个超变区在三维空间中彼此相对排列,以形成 抗原结合表面。抗原结合表面与结合的抗原的三维表面互补,重链和 轻链各自的三个超变区被称为“互补决定区”或“CDR”。氨基酸在 各结构域中的分配根据Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1987和1991))或 Chothia&Lesk J.Mol.Biol.196:901-917(1987),Chothia等人Nature 342:878-883(1989)中的定义来进行。

[0478] 如本文所用,术语“表位”包括能够特异性结合免疫球蛋白、scFv 或T-细胞受体的任何蛋白决定簇。术语“表位”包括能够特异性结合 免疫球蛋白或T-细胞受体的任何蛋白决定簇。表位决定簇通常由分子 例如氨基酸或糖侧链的化学活性表面簇(groupings)组成,和通常具有特 定的三维结构特征以及特定的电荷特征。例如,抗体可以针对多肽的 N-端或C-端肽产生。当解离常数是≤1μM;在一些实施方案中≤100 nM和在一些实施方案中≤10nM时,认为抗体特异性结合抗原。

[0479] 如本文所用,术语“特异性结合”、“免疫结合”和“免疫结合 性质”是指在免疫球蛋白分子和免疫球蛋白对其具有特异性的抗原之 间形成的类型的非共价相互作用。免疫结合相互作用的强度或亲和力 可表示为相互作用的解离常数(K_d),其中K_d越小表示亲和力越大。选 择的多肽的免疫结合性质可使用本领域众所周知的方法定量测定。一 个这样的方法要求测定抗原结合位点/抗原复合物形成和解离的速率, 其中这些速率取决于复合物配偶体的浓度、相互作用的亲和力和在两 个方向上同等影响速率的几何参数。因此,“结合速率常数”(K_{on})和 “解离速率常数”(K_{off})可通过计算浓度和缔合和解离的实际速率来测 定。(参见Nature 361:186-87(1993))。$K_{off}$$K_{on}$之比使得能够消除与亲 和力不相关的所有参数,且等于解离常数K_d。(一般参见Davies等人 (1990)Annual Rev Biochem 59:439-473)。当结合常数(K_d)是≤1μM, 在一些实施方案中≤100nM,在一些实施方案中≤10nM和在一些实

施方案中≤100pM至约1pM时,认为本发明的抗体特异性结合靶 标,如通过测定法诸如放射配体结合测定法或本领域技术人员已知的 类似测定法所测量。

[0480] 如本文所用的术语“分离的多核苷酸”应意指基因组、cDNA或合 成来源的多核苷酸,或其一些组合,根据其来源,“分离的多核苷酸” (1)不缔合“分离的多核苷酸”天然存在于其中的多核苷酸的全部或一 部分,(2)与天然不与其连接的多核苷酸可操作连接,或(3)不作为较大序列的一部分天然存在。根据本发明的多核苷酸包括编码本文所示的 重链免疫球蛋白分子的核酸分子,和编码本文所示的轻链免疫球蛋白 分子的核酸分子。

[0481] 本文提及的术语“分离的蛋白”意指cDNA、重组RNA或合成来 源的蛋白或其一些组合,根据其来源或衍生源,“分离的蛋白”(1) 不缔合天然存在的蛋白,(2)不含相同来源的其它蛋白,例如,不含鼠 蛋白,(3)通过不同物种的细胞表达,或(4)不天然存在。

[0482] 本文作为通称使用的术语“多肽”是指具有多肽序列的天然蛋白、片段或类似物。因此,天然蛋白片段和类似物是多肽上位概念(genus) 的下位概念(species)。根据本发明的多肽包含本文所示的重链免疫球蛋 白分子和本文所示的轻链免疫球蛋白分子,以及由包含重链免疫球蛋 白分子与轻链免疫球蛋白分子诸如κ轻链免疫球蛋白分子的组合(和反之亦然)形成的抗体分子以及其片段和类似物。

[0483] 如本文所用的术语“天然存在的”在应用于物体时是指物体可天 然存在的事实。例如,存在于生物体(包括病毒)中的、可自天然来源分 离的和未在实验室中经人为有意修饰或以其它方式修饰的多肽或多核 苷酸序列是天然存在的。

[0484] 如本文所用的术语“可操作连接”是指所述组分的位置处于允许 它们以其预期方式起作用的关系中。与编码序列“可操作连接”的控 制序列以使得编码序列的表达在与控制序列相容的条件下实现的方式 连接。

[0485] 如本文所用的术语“控制序列”是指实现与它们连接的编码序列 的表达和加工所必需的多核苷酸序列。这样的控制序列的性质取决于 宿主生物体而不同,在原核生物中这样的控制序列通常包括启动子、核糖体结合位点和转录终止序列,在真核生物中通常这样的控制序列 包括启动子和转录终止序列。术语“控制序列”意欲最少包括其存在是表达和加工所必需的所有元件,和还可包括其存在是有利的其它元 件,例如前导序列和融合物配偶体序列。本文提及的术语“多核苷酸” 意指至少10个碱基长的核苷酸,为核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸或任 一类型的核苷酸的修饰形式。该术语包括单链和双链形式的DNA。

[0486] 本文提及的术语寡核苷酸包括通过天然存在的和非天然存在的寡 核苷酸键(linkage)连接在一起的天然存在的和修饰的核苷酸。寡核苷酸 是通常包含长度200个或更少的碱基的多核苷酸子集。在一些实施方 案中,寡核苷酸是10-60个碱基长,且在一些实施方案中12、13、14、 15、16、17、18、19或20-40个碱基长。寡核苷酸通常是单链的,例 如对于探针,但寡核苷酸也可以是双链的,例如用于构建基因突变体。 本发明的寡核苷酸为有义或反义寡核苷酸。

[0487] 本文提及的术语“天然存在的核苷酸”包括脱氧核糖核苷酸和核 糖核苷酸。本文提及的术语“修饰的核苷酸”包括具有修饰的或取代 的糖基团等的核苷酸。本文提及的术语“寡核苷酸键”包括寡核苷酸 键,诸如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯胺基硫代磷酸酯(phosphoroanilothioate)、苯胺磷酸酯(phosphoraniladate)、氨基磷酸酯(phosphoronmidate)等。参见例如, LaPlanche等人Nucl.Acids Res.14:9081

(1986);Stec等人J.Am.Chem. Soc.106:6077(1984),Stein等人Nucl.Acids Res.16:3209(1988),Zon等 人Anti Cancer Drug Design 6:539(1991);Zon等人Oligonucleotides and Analogues:A Practical Approach,第87-108页(F.Eckstein编辑,Oxford University Press,Oxford England(1991));Stec等人美国专利号 5,151,510;Uhlmann和Peyman Chemical Reviews 90:543(1990)。如果需 要,寡核苷酸可包括用于检测的标记。

[0488] 如本文所用,20种常规氨基酸和其缩写按常规使用。参见 Immunology-A Synthesis(第2版,E.S.Golub和D.R.Gren编辑,Sinauer Associates,Sunderland7 Mass.(1991))。20种常规氨基酸的立体异构体(例如,D-氨基酸)、非天然氨基酸例如α-,α-二取代的氨基酸、N-烷 基氨基酸、乳酸和其它非常规氨基酸也可以是本发明的多肽的合适的 组分。非常规氨基酸的实例包括:4羟基脯氨酸、γ-羧基谷氨酸、ε -N,N,N-三甲基赖氨酸、ε-N-乙酰基赖氨酸、O-磷酸丝氨酸、N-乙酰基丝氨酸、N-甲酰基甲硫氨酸、3-甲基组氨酸、5-羟基赖氨酸、σ-N-甲 基精氨酸和其它类似的氨基酸和亚氨基酸(例如,4-羟基脯氨酸)。在本文使用的多肽符号中,根据标准用法和惯例,左手方向是氨基末端方 向和右手方向是羧基末端方向。

[0489] 类似地,除非另外说明,单链多核苷酸序列的左手末端是5′端, 双链多核苷酸序列的左手方向被称为5′方向。新生RNA转录物的5′至 3′加入方向被称为转录方向,DNA链上具有与RNA相同的序列和在 RNA转录物的5′末端的5′处的序列区被称为“上游序列”,DNA链上 具有与RNA相同的序列和在RNA转录物的3′末端的3′处的序列区被 称为“下游序列”。

[0490] 应用于多肽时,术语“基本同一性”意指,两个肽序列当诸如通 过程序GAP或BESTFIT使用默认的空位权重最佳比对时,共有至少 80%的序列同一性,在一些实施方案中,至少90%的序列同一性,在一 些实施方案中至少95%的序列同一性,和在一些实施方案中至少99% 的序列同一性。

[0491] 在一些实施方案中,不相同的残基位置因保守氨基酸取代而不同。

[0492] 如本文所讨论,抗体或免疫球蛋白分子的氨基酸序列的较少变化 预期包括在本发明中,条件是氨基酸序列中的所述变化保持至少75%, 在一些实施方案中至少80%、90%、95%,和在一些实施方案中99%。 具体而言,预期保守氨基酸替换。保守替换是在其侧链上相关的氨基 酸家族中发生的那些。遗传编码氨基酸通常分为以下家族:(1)酸性氨基酸是天冬氨酸、谷氨酸;(2)碱性氨基酸是赖氨酸、精氨酸、组氨酸; (3)非极性氨基酸是丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸;和(4)不带电荷的极性氨基酸是甘氨酸、 天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸。亲水氨 基酸包括精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、 赖氨酸、丝氨酸和苏氨酸。疏水氨基酸包括丙氨酸、半胱氨酸、异亮 氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。氨基酸的其它家族包括(i)丝氨酸和苏氨酸,其为脂肪族羟基家 族;(ii)天冬酰胺和谷氨酰胺,其为含有酰胺的家族;(iii)丙氨酸、缬氨 酸、亮氨酸和异亮氨酸,其为脂肪族的家族;和(iv)苯丙氨酸、色氨酸 和酪氨酸,其为芳香族的家族。例如,可合理预期单独替换亮氨酸为 异亮氨酸或缬氨酸、天冬氨酸为谷氨酸、苏氨酸为丝氨酸或类似替换 氨基酸为结构相关的氨基酸,不将对所得分子的结合或性质具有主要 影响,尤其是如果所述替换不涉及框架位点内的氨基酸。氨基酸变化 是否产生功能肽可通过测定多肽衍生物的特定活性而容易地确定。本文详细描述了测定法。抗体或免疫球蛋白分子的片段

或类似物可通过 本领域普通技术人员容易地制备。合适的片段或类似物的氨基末端和 羧基末端出现在功能结构域的边界附近。结构和功能结构域可通过将 核苷酸和/或氨基酸序列数据与公开的或专有的序列数据库比较来鉴定。在一些实施方案中,计算机比较方法用于鉴定出现在具有已知结构和/ 或功能的其它蛋白中的序列基序或预测的蛋白构象结构域。鉴定折叠 成已知三维结构的蛋白序列的方法是已知的。Bowie等人Science 253:164 (1991)。因此,前述实例证实,本领域技术人员可识别可用于定义根据本发明的结构和功能结构域的序列基序和结构构象。

[0493] 合适的氨基酸取代为以下那些氨基酸取代,其:(1)降低对蛋白水 解的敏感性,(2)降低对氧化的敏感性,(3)改变形成蛋白复合物的结合 亲和力,(4)改变结合亲和力,和(5)赋予或修改这样的类似物的其它物 理化学或功能性质。类似物可包括具有并非天然存在的肽序列的序列 的各种突变型蛋白。例如,可在天然存在的序列中,例如在形成分子 间接触的结构域外的多肽部分中进行单一或多个氨基酸取代(例如保守 氨基酸取代)。保守氨基酸取代不应基本上改变亲本序列的结构特征(例 如,替换氨基酸不应倾向于中断在亲本序列中出现的螺旋,或破坏亲 本序列所特有的其它类型的二级结构)。本领域公认的多肽二级和三级 结构的实例描述于Proteins,Structures and Molecular Principles (Creighton编辑,W.H.Freeman and Company,New York(1984)); Introduction to Protein Structure(C.Branden和J.Tooze编辑,Garland Publishing,New York,N.Y. (1991));和Thornton等人Nature 354:105 (1991)。

[0494] 如本文所用的术语“多肽片段”是指具有氨基末端和/或羧基末端 缺失和/或一个或多个内部缺失的多肽,但其中剩余的氨基酸序列与从 例如全长cDNA序列中推论的天然存在的序列的相应的位置相同。片 段通常为至少5、6、8或10个氨基酸长,在一些实施方案中至少14 个氨基酸长,在一些实施方案中至少20个氨基酸长,通常至少50个 氨基酸长,和在一些实施方案中至少70个氨基酸长。如本文所用的术 语“类似物”是指由至少25个氨基酸的区段构成的多肽,所述区段与 推论的氨基酸序列的一部分具有基本同一性和在合适的结合条件下与 靶标特异结合。通常,多肽类似物包含相对于天然存在的序列的保守氨基酸取代(或添加或缺失)。类似物通常为至少20个氨基酸长,在一 些实施方案中至少50个氨基酸长或更长,和通常可长至全长的天然存 在的多肽。

[0495] 术语“试剂”在本文用于表示化合物、化合物的混合物、生物大 分子或自生物材料制备的提取物。

[0496] 如本文所用,术语“标记”或“标记的”是指并入可检测标记物, 例如,通过并入放射性标记的氨基酸或与可通过标记的抗生物素蛋白 (例如,含有可通过光学或量热方法检测的荧光标记或酶活性的链霉抗 生物素蛋白)检测的生物素基部分的多肽连接。在某些情况下,标记或标记物也可以是治疗性的。标记多肽和糖蛋白的各种方法是本领域已 知的和可被使用。用于多肽的标记的实例包括但不限于以下:放射性 同位素或放射性核素(例如,^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I)、荧光标记(例如,FITC、若丹明、镧系元素磷光体)、酶标记(例如, 辣根过氧化物酶、p-半乳糖苷酶、萤光素酶、碱性磷酸酶)、化学发光、 生物素基团、被第二报告分子识别的预定的多肽表位(例如,亮氨酸拉 链对序列、第二抗体的结合位点、金属结合结构域、表位标签)。在一 些实施方案中,标记通过各种长度的间隔区臂连接以减少潜在的空间位阻。如本文所用的术语“药物或药品”是指当适当施用于患者时能

够诱导所需的治疗效果的化合物或组合物。

[0497] 本文的其它化学术语根据本领域的常规用法使用,如由The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(Parker,S.编辑, McGraw-Hill,San Francisco(1985))所举例。

[0498] 如本文所用,“基本上纯的”意指对象种类是存在的主要种类(即, 在摩尔基础上它比组合物中的任何其它个别种类更丰富),并且在一些 实施方案中,基本上纯化的部分是其中对象种类占存在的所有大分子 种类的至少约50%(在摩尔基础上)的组合物。

[0499] 通常,基本上纯的组合物将包含组合物中存在的超过约80%的所 有大分子种类,在一些实施方案中,超过约85%、90%、95%和99%。 在一些实施方案中,对象种类纯化至基本均质(通过常规检测方法在组 合物中不能检测到污染物种类),其中组合物基本上由单一大分子种类 组成。

[0500] 术语患者包括人和兽医受试者。

[0501] 本发明的可活化抗体特异性结合给定靶标,例如人靶蛋白。本发 明中还包括与本文所述的可活化抗体结合相同表位的可活化抗体。

[0502] 本领域技术人员将认识到,可能在没有过度实验的情况下通过确 定单克隆抗体(例如,鼠单克隆或人源化抗体)是否阻止本文所述的方法 中使用的单克隆抗体结合靶标来确定前者是否与后者具有相同的特异 性。如果所测试的单克隆抗体与本发明的单克隆抗体竞争,如通过本 发明的单克隆抗体的结合降低所示,则两种单克隆抗体结合相同或紧密相关的表位。用于确定单克隆抗体是否具有本发明的单克隆抗体的特异性的方法是将本发明的单克隆抗体与靶标预温育,然后添加待测 试的单克隆抗体,以确定所测试的单克隆抗体在其结合靶标的能力方 面是否被抑制。如果所测试的单克隆抗体被抑制,则很可能地,其具 有与本发明的单克隆抗体相同或功能等同的表位特异性。

[0503] 多特异性可活化抗体

[0504] 本发明还提供多特异性可活化抗体。本文提供的多特异性可活化 抗体是这样的多特异性抗体,其识别两种或更多种不同的抗原或表位, 且包括至少一个掩蔽部分(MM),所述掩蔽部分与多特异性抗体的至少 一个抗原或表位结合结构域连接,使得MM的偶联降低抗原或表位结 合结构域结合其靶标的能力。在一些实施方案中,MM经由起至少一种MMP蛋白酶和至少一种SP的底物的作用的CM1-CM2底物与多特 异性抗体的抗原或表位结合结构域偶联。本文提供的可活化多特异性 抗体在循环中是稳定的,在预期的治疗和/或诊断部位处被活化,但在 正常(即健康)组织中不被活化,并且当被活化时展现与相应的未修饰的 多特异性抗体至少相当的与靶标的结合。

[0505] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体经设计以接合免疫效应 细胞,在本文中也称为免疫效应细胞接合多特异性可活化抗体。在一 些实施方案中,多特异性可活化抗体经设计以接合白细胞,在本文中 也称为白细胞接合多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,多特异 性可活化抗体经设计以接合T-细胞,在本文中也称为T-细胞接合多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体接合白细 胞(诸如T-细胞、天然杀伤(NK)细胞、骨髓单核细胞、巨噬细胞和/或 另一种免疫效应细胞)上的表面抗原。在一些实施方案中,免疫效应细 胞是白细胞。在一些实施方案中,免疫效应细胞是T-细胞。在一些实 施方案中,免疫效应细胞是NK细胞。在一些实施方案中,免疫效应 细胞是单核细胞,诸如骨髓

单核细胞。在一些实施方案中,多特异性 可活化抗体经设计以与多于一种靶标和/或多于一种表位结合或以其它方式相互作用,在本文中也称为多抗原靶向可活化抗体。如本文所用, 术语“靶标”和“抗原”可互换使用。

[0506] 在一些实施方案中,本发明的免疫效应细胞接合多特异性可活化 抗体包括靶向抗体或其抗原结合片段和免疫效应细胞接合抗体或其抗 原结合部分,其中靶向抗体或其抗原结合片段和/或免疫效应细胞接合 抗体或或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,免疫效应细胞接合抗体或其抗原结合片段包括结合第一免疫效应细胞接合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分 (MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合第一靶标的能力。在一 些实施方案中,靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段, 其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二靶标的 能力。在一些实施方案中,免疫效应细胞接合抗体或其抗原结合片段 包括结合第一免疫效应细胞接合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1 结合第一靶标的能力,且靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或 其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二靶标, 其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二靶标的能力。在一些实施方案中,非免疫效应细胞接合抗体是癌症 靶向抗体。在一些实施方案中,非免疫细胞效应抗体是IgG。在一些实 施方案中,非免疫效应细胞接合抗体是scFv。在一些实施方案中,靶 向抗体(例如,非免疫细胞效应抗体)是IgG且免疫效应细胞接合抗体是 scFv。在一些实施方案中,免疫效应细胞是白细胞。在一些实施方案中, 免疫效应细胞是T-细胞。在一些实施方案中,免疫效应细胞是NK细 胞。在一些实施方案中,免疫效应细胞是骨髓单核细胞。

[0507] 在一些实施方案中,本发明的T-细胞接合多特异性可活化抗体包 括靶向抗体或其抗原结合片段和T-细胞接合抗体或其抗原结合部分, 其中靶向抗体或其抗原结合片段和/或T-细胞接合抗体或或其抗原结合 部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,T-细胞接合抗体或其 抗原结合片段包括结合第一T-细胞接合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合第一靶标的能力。在一些实施方案中,靶向抗体或其抗原结 合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段 (AB2),其结合第二靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2 的偶联降低AB2结合第二靶标的能力。在一些实施方案中,T-细胞接 合抗体或其抗原结合片段包括结合第一T-细胞接合靶标的第一抗体或 其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1 的偶联降低AB1结合第一靶标的能力,且靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其 结合第二靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联 降低AB2结合第二靶标的能力。

[0508] 在一些实施方案中,T-细胞接合多特异性可活化抗体包括癌症靶 向抗体或其抗原结合片段和T-细胞接合抗体或其抗原结合部分,其中 癌症靶向抗体或其抗原结合片段和/或T-细胞接合抗体或或其抗原结合 部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,T-细胞接合抗体或其 抗原结合片段包括结合第一T-细胞接合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低 AB1结合第一靶标的能力。在一些实施方案中,癌症靶向抗体或其抗 原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二

抗体或其抗原结合片 段(AB2),其结合第二癌症相关靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二癌症相关靶标的能力。在一些实施方案中,T-细胞接合抗体或其抗原结合片段包括结合第一T-细胞接 合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合第一靶标的能力,且癌 症靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗 体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二癌症相关的靶标,其中AB2 与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二癌症相关的靶标的能力。

[0509] 在一些实施方案中,T-细胞接合多特异性可活化抗体包括癌症靶 向IgG抗体或其抗原结合片段和T-细胞接合scFv,其中癌症靶向IgG 抗体或其抗原结合片段和/或T细胞接合抗体或或其抗原结合部分中的 至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,T细胞接合抗体或其抗原结合片 段包括结合第一T细胞接合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1), 其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合第 一靶标的能力。在一些实施方案中,癌症靶向IgG抗体或其抗原结合 片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二癌症相关靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得 MM2的偶联降低AB2结合第二癌症相关靶标的能力。在一些实施方案 中,T-细胞接合抗体或其抗原结合片段包括结合第一T-细胞接合靶标 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接, 使得MM1的偶联降低AB1结合第一靶标的能力,且癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗 原结合片段(AB2),其结合第二癌症相关的靶标,其中AB2与掩蔽部 分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二癌症相关的靶标 的能力。

[0510] 在免疫效应细胞接合多特异性可活化抗体的一些实施方案中,一 种抗原通常是存在于肿瘤细胞或与疾病相关的其它细胞类型的表面上 的抗原,诸如但不限于表1中所列的任何靶标,诸如但不限于EGFR、 erbB2、EpCAM、Jagged、PD-L1、B7H3或CD71(转铁蛋白受体),且 另一种抗原通常是存在于T-细胞、天然杀伤(NK)细胞、骨髓单核细胞、 巨噬细胞和/或其它免疫效应细胞的表面上的刺激或抑制受体,诸如,但不限于B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、 CD28、CD32、CD56、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3或VISTA。在一些实施方案中, 抗原是存在于T细胞或NK细胞的表面上的刺激性受体;这样的刺激 性受体的实例包括,但不限于CD3、CD27、CD28、CD137(也称为4-1BB)、 GITR、HVEM、ICOS、NKG2D和OX40。在一些实施方案中,抗原是 存在于T细胞的表面上的抑制性受体;这样的抑制性受体的实例包括, 但不限于BTLA、CTLA-4、LAG3、PD-1、TIGIT、TIM3和NK-表达的KIRs。赋予对T-细胞表面抗原特异性的抗体结构域还可以被配体或 配体结构域取代,所述配体或配体结构域结合T细胞受体、NK细胞受体、巨噬细胞受体和/或其它免疫效应细胞受体,诸如例如但不限于B7-1、 B7-2、B7H3、PD-L1、PD-L2或TNFSF9。

[0511] 本发明的一个实施方案是在癌症微环境中可活化的多特异性可活 化抗体,并且包括针对肿瘤靶标的抗体(例如IgG或scFv)以及针对在活 化的T细胞或NK细胞的表面上表达的共刺激受体的激动剂抗体(例如 IgG或scFv),其中癌靶标抗体和/或激动剂抗体中的至少一种被掩蔽。 共刺激受体的实例包括但不限于CD27、CD137、GITR、HVEM、NKG2D 和OX40。在该实施方案中,多特异性可活化抗体,一旦通过肿瘤相关蛋白酶活化,将以肿瘤依

赖性方式有效地交联和活化T细胞或NK细 胞表达的共刺激受体,以增强T细胞的经由其内源性T细胞抗原或NK 活化受体响应于任何肿瘤抗原的活性。这些T细胞或NK细胞共刺激 受体的活化依赖性质将聚焦针对肿瘤特异性T细胞的活化的多特异性 可活化抗体的活性,而不活化所有T细胞,其与其抗原特异性无关。在一个实施方案中,多特异性可活化抗体的至少共刺激受体抗体被掩 蔽以防止可存在于组织中、但其活性通过缺乏共受体接合而受限的自 身反应性T细胞的活化,所述组织也表达多特异性可活化抗体中的肿 瘤靶向抗体识别的抗原。

[0512] 本发明的一个实施方案是多特异性可活化抗体,其在特征在于T 细胞过度刺激的疾病(例如但不限于自身免疫性疾病或炎性疾病微环境) 中可活化。这样的多特异性可活化抗体包括针对包含在自身免疫性或 炎症性疾病中由T细胞靶向的组织中表达的表面抗原的抗体(例如IgG 或scFv),以及针对在T细胞或NK细胞的表面上表达的抑制性受体的 抗体(例如IgG或scFv),其中所述疾病组织靶标抗体和/或T细胞抑制 性受体抗体中的至少一种被掩蔽。抑制性受体的实例包括,但不限于 BTLA、CTLA-4、LAG3、PD-1、TIGIT、TIM3和NK-表达的KIRs。在自身免疫性疾病中由T细胞靶向的组织抗原的实例包括但不限于在 多发性硬化中的髓鞘或神经细胞上表达的表面抗原或在1型糖尿病中 的胰岛细胞上表达的表面抗原。在该实施方案中,当在自身免疫攻击 或炎症下位于组织中时,多特异性可活化抗体被活化并共同接合T细 胞或NK细胞抑制受体,以抑制经由其内源性TCR或活化受体响应于 任何疾病组织靶向抗原的自身反应性T细胞的活性。在一个实施方案 中,至少一种或多种抗体被掩蔽以防止抑制其中靶抗原也可表达的非 疾病组织中的T细胞应答。

[0513] 在一些实施方案中,T细胞接合多特异性可活化抗体包括抗CD3 ε(CD3ε,本文中也称为CD3e和CD3)scFv和靶向抗体或其抗原结 合片段,其中抗CD3εscFv和/或靶向抗体或其抗原结合片段中的至 少一种被掩蔽。在一些实施方案中,CD3εscFv包括结合CD3ε的第 一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使 得MM1的偶联降低AB1结合CD3ε的能力。在一些实施方案中,靶 向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或 其抗原结合片段(AB2),其结合第二靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2) 连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二靶标的能力。在一些实施 方案中,CD3εscFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合片段 (AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1 结合CD3ε的能力,且靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其 片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二靶标,其 中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二靶标的能力。

[0514] 在一些实施方案中,T-细胞接合多特异性可活化抗体包括抗CD3 εscFv和癌症靶向抗体或其抗原结合片段,其中抗CD3εscFv和/ 或癌症靶向抗体或其抗原结合片段中的至少一种被掩蔽。在一些实施 方案中,CD3εscFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1 结合CD3ε的能力。在一些实施方案中,癌症靶向抗体或其抗原结合 片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2), 其结合第二癌症相关靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得 MM2的偶联降低AB2结合第二癌症相关靶标的能力。在一些实施方案中,CD3εscFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合片段(AB1), 其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合CD3 ε的能力,且癌症靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段, 其包括

第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二癌症相关的靶标, 其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第 二癌症相关的靶标的能力。

[0515] 在一些实施方案中,T-细胞接合多特异性可活化抗体包括抗CD3 εscFv和癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段,其中抗CD3εscFv 和/或癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段中的至少一种被掩蔽。在一 些实施方案中,CD3εscFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合 片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低 AB1结合CD3ε的能力。在一些实施方案中,癌症靶向IgG抗体或其 抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合 片段(AB2),其结合第二癌症相关靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二癌症相关靶标的能力。在 一些实施方案中,CD3εscFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结 合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降 低AB1结合CD3ε的能力,且癌症靶向抗体IgG或其抗原结合片段包 括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结 合第二癌症相关的靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2 的偶联降低AB2结合第二癌症相关的靶标的能力。

[0516] 在一些实施方案中,T-细胞接合多特异性可活化抗体包括衍生自 OKT3的抗CD3epsilon(CD3ε)scFv,其中靶向抗体或其抗原结合片 段和/或OKT3scFv或OKT3-衍生的scFv中的至少一种被掩蔽。在一 些实施方案中,OKT3scFv或OKT3-衍生的scFv包括结合CD3ε的第 一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合CD3ε的能力。在一些实施方案中,靶 向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或 其抗原结合片段(AB2),其结合第二靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2) 连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二靶标的能力。在一些实施 方案中,OKT3scFv或OKT3-衍生的scFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1 的偶联降低AB1结合CD3ε的能力,且靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结 合第二靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降 低AB2结合第二靶标的能力。

[0517] 在一些实施方案中,T-细胞接合多特异性可活化抗体包括OKT3 scFv或OKT3-衍生的scFv和癌症靶向抗体或其抗原结合片段,其中 OKT3scFv或OKT3-衍生的scFv和/或癌症靶向抗体或其抗原结合片段 中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,OKT3scFv或OKT3-衍生 的scFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1 与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合CD3ε的能 力。在一些实施方案中,癌症靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二癌 症相关靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降 低AB2结合第二癌症相关靶标的能力。在一些实施方案中,OKT3scFv 或OKT3-衍生的scFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合片段 (AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合CD3ε的能力,且癌症靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二癌症 相关的靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降 低AB2结合第二癌症相关的靶标的能力。

[0518] 在一些实施方案中,T-细胞接合多特异性可活化抗体包括OKT3 scFv或OKT3-衍生的scFv和癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段,其 中OKT3scFv或OKT3-衍生的scFv和/或癌症靶向IgG抗体或其抗原 结合片段中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,OKT3scFv或

OKT3-衍生的scFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合片段 (AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1 结合CD3ε的能力。在一些实施方案中,癌症靶向IgG抗体或其抗原 结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段 (AB2),其结合第二癌症相关靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二癌症相关靶标的能力。在一些实 施方案中,OKT3scFv或OKT3-衍生的scFv包括结合CD3ε的第一抗 体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得 MM1的偶联降低AB1结合CD3ε的能力,且癌症靶向抗体IgG或其 抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合 片段(AB2),其结合第二癌症相关的靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2) 连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二癌症相关的靶标的能力。

[0519] 在一些实施方案中,T-细胞接合多特异性可活化抗体包括抗 CTLA-4scFv,其中靶向抗体或其抗原结合片段和/或抗CTLA-4scFv 中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,抗CTLA-4scFv包括结合 CTLA-4的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合CTLA-4的能力。在一 些实施方案中,靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段, 其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二靶标,其中AB2 与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二靶标的能力。在一些实施方案中,抗CTLA-4scFv包括结合CTLA-4的第一 抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得 MM1的偶联降低AB1结合CTLA-4的能力,且靶向抗体或其抗原结合 片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2), 其结合第二靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶 联降低AB2结合第二靶标的能力。

[0520] 在一些实施方案中,T-细胞接合多特异性可活化抗体包括抗 CTLA-4scFv和靶向IgG抗体或其抗原结合片段,其中抗CTLA-4scFv 和/或靶向IgG抗体或其抗原结合片段中的至少一种被掩蔽。在一些实 施方案中,抗CTLA-4scFv包括结合CTLA-4的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降 低AB1结合CTLA-4的能力。在一些实施方案中,靶向IgG抗体或其 抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括第二抗体或其抗原结合 片段(AB2),其结合第二靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二靶标的能力。在一些实施方案中,抗 CTLA-4scFv包括结合CTLA-4的第一抗体或其抗原结合片段(AB1), 其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接,使得MM1的偶联降低AB1结合 CTLA-4的能力,且靶向抗体IgG或其抗原结合片段包括第二抗体或其 片段,其包括第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其结合第二靶标,其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接,使得MM2的偶联降低AB2结合第二 靶标的能力。

[0521] 在一些实施方案中,多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体 至少包括结合第一靶标和/或第一表位的第一抗体或其抗原结合片段和 结合第二靶标和/或第二表位的第二抗体或其抗原结合片段。在一些实 施方案中,多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体结合两个或更多个不同的靶标。在一些实施方案中,多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体结合相同靶标上的两个或更多个不同的表位。在一些实 施方案中,多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体结合两个或更 多个不同的靶标和相同靶标上的两个或更多个不同的表位的组合。

[0522] 在一些实施方案中,包含IgG的多特异性可活化抗体具有被掩蔽 的IgG可变结构

域。在一些实施方案中,包含scFv的多特异性可活化抗体具有被掩蔽的scFv结构域。在一些实施方案中,多特异性可活化 抗体具有IgG可变结构域和scFv结构域两者,其中IgG可变结构域中 的至少一个与掩蔽部分偶联。在一些实施方案中,多特异性可活化抗 体具有IgG可变结构域和scFv结构域两者,其中scFv结构域中的至少 一个与掩蔽部分偶联。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体具有IgG可变结构域和scFv结构域两者,其中IgG可变结构域中的至少一 个与掩蔽部分偶联,且scFv结构域中的至少一个与掩蔽部分偶联。在 一些实施方案中,多特异性可活化抗体具有IgG可变结构域和scFv结 构域两者,其中IgG可变结构域和scFv结构域中的每个与其自身的掩 蔽部分偶联。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体的一个抗体结构域具有对靶抗原的特异性,且另一个抗体结构域具有对T-细胞表面抗原的特异性。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体的一个抗体 结构域具有对靶抗原的特异性,且另一个抗体结构域具有对另一个靶 抗原的特异性。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体的一个抗体 结构域具有对靶抗原的一个表位的特异性,且另一个抗体结构域具有对靶抗原的另一个表位的特异性。

[0523] 在多特异性可活化抗体中,scFv可以与IgG可活化抗体的重链的 羧基末端、与IgG可活化抗体的轻链的羧基末端、或与IgG可活化抗 体的重链和轻链两者的羧基末端融合。在多特异性可活化抗体中,scFv 可以与IgG可活化抗体的重链的氨基末端、与IgG可活化抗体的轻链 的氨基末端、或与IgG可活化抗体的重链和轻链两者的氨基末端融合。 在多特异性可活化抗体中,scFv可以与IgG可活化抗体的一个或多个 羧基末端和一个或多个氨基末端的任何组合融合。在一些实施方案中, 与CM1-CM2底物连接的掩蔽部分(MM)连接至IgG的抗原结合结构域 并使之掩蔽。在一些实施方案中,与CM1-CM2底物连接的掩蔽部分 (MM)连接至至少一个scFv的抗原结合结构域并使之掩蔽。在一些实施 方案中,与CM1-CM2底物连接的掩蔽部分(MM)连接至IgG的抗原结 合结构域并使之掩蔽,且与CM1-CM2底物连接的掩蔽部分(MM)连接 至至少一个scFv的抗原结合结构域并使之掩蔽。

[0524] 本发明提供了多特异性可活化抗体结构的实例,其包括但不限于 以下:$(VL\text{-}CL)_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2底 物-L1-MM)$_2$; $(VL\text{-}CL)_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2底物 -L1-MM)$_2$;(MM-L1-CM1-CM2底物 -L2-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*)$_2$; (MM-L1-CM1-CM2底物 -L2-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*)$_2$; $(VL\text{-}CL)_2$:(MM-L1-CM1-CM2底物 -L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; $(VL\text{-}CL)_2$:(MM-L1-CM1-CM2底物 -L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$;(MM-L1-CM1-CM2底物 -L2-VL-CL)$_2$:(VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM1-CM2底物 -L2-VL-CL)$_2$:(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2底物 -L1-MM)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2底物 -L1-MM)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$;(MM-L1-CM1-CM2底物 -L2-VL*-L3-VH*-L4-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM1-CM2底物 -L2-VH*-L3-VL*-L4-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2底物-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM1-CM2底物-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2底物-L1-MM)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2底物-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2底物-L1-MM)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2底物-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2底物-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM1-CM2底物-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$;

$(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)_2$:$(MM-L1-CM1-CM2底物\ -L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$;
$(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)_2$: $(MM-L1-CM1-CM2底物-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$;
$(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)_2$:$(MM-L1-CM1-CM2底物\ -L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$;
$(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)_2$: $(MM-L1-CM1-CM2底物-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$;
$(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2底物-L1-MM)_2$: $(VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$;
$(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2底物-L1-MM)_2$: $(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$;
$(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2底物-L1-MM)_2$: $(VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$;
或 $(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2底物-L1-MM)_2$: $(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$,其中:VL和VH代表IgG中包 含的具有第一特异性的轻链和重链可变结构域;VL*和VH*代表scFv 中包含的具有第二特异性的可变结构域;L1是连接掩蔽部分(MM)和 CM1-CM2底物的接头肽;L2是连接CM1-CM2底物和抗体的接头肽; L3是连接scFv的可变结构域的接头肽;L4是连接具有第一特异性的 抗体与具有第二特异性的抗体的接头肽;CL是轻链恒定结构域;且 CH1、CH2、CH3是重链恒定结构域。第一和第二特异性可以针对任何抗原或表位。

[0525] 在T细胞接合多特异性可活化抗体的一些实施方案中,一种抗原 通常是存在于肿瘤细胞或与疾病相关的其它细胞类型的表面上的抗原, 诸如但不限于表1中所列的任何靶标,诸如但不限于EGFR、erbB2、 EpCAM、Jagged、PD-L1、B7H3或CD71(转铁蛋白受体),且另一种抗 原通常是存在于T-细胞、天然杀伤(NK)细胞、骨髓单核细胞、巨噬细 胞和/或其它免疫效应细胞的表面上的刺激(本文中也称为活化)或抑制 受体,诸如,但不限于B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、 CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137(也称为TNFRSF9)、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3 或VISTA。赋予对T-细胞表面抗原特异性的抗体结构域还可以被配体 或配体结构域取代,所述配体或配体结构域结合T细胞受体、NK细胞受体、巨噬细胞受体和/或其它免疫效应细胞受体,诸如例如但不限于 B7-1、B7-2、B7H3、PD-L1、PD-L2或TNFSF9。在多抗原靶向可活化 抗体的一些实施方案中,一种抗原选自表1中所列的靶标,且另一种 抗原选自表1中所列的靶标。

[0526] 在一些实施方案中,靶向抗体是抗EGFR抗体。在一些实施方案 中,靶向抗体是C225v5,其特异性结合EGFR。在一些实施方案中,靶向抗体是C225,其特异性结合EGFR。在一些实施方案中,靶向抗 体是C225v4,其特异性结合EGFR。在一些实施方案中,靶向抗体是C225v6,其特异性结合EGFR。在一些实施方案中,靶向抗体是抗Jagged 抗体。在一些实施方案中,靶向抗体是4D11,其特异性结合人和小鼠 Jagged 1和Jagged 2。在一些实施方案中,靶向抗体是4D11v2,其特 异性结合人和小鼠Jagged 1和Jagged 2。

[0527] 在一些实施方案中,靶向抗体可呈可活化抗体的形式。在一些实 施方案中,scFv可呈Pro-scFv的形式(参见例如WO 2009/025846、WO 2010/081173)。

[0528] 在一些实施方案中,scFv对于结合CD3ε是特异性的,并且是或 衍生自结合CD3ε的抗体或其片段,例如CH2527、FN18、H2C、OKT3、 2C11、UCHT1或V9。在一些实施方案中,scFv对于结合CTLA-4(本 文也称为CTLA和CTLA4)是特异性的。

[0529] 在一些实施方案中,抗CTLA-4scFv包括以下氨基酸序列:

GGGSGGGGSGSGGGSGGGGSGGGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ
QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTF
[0530] GGGTKVEIKRSGGSTITSYNVYYTKLSSSGTQVQLVQTGGGVVQPGRSLRLSCAASGSTFS 。
SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCATNSLYWYFDLWGRGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 347)

[0531] 在一些实施方案中,抗CTLA-4scFv包括与SEQ ID NO:347的氨 基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的氨基酸序列。

[0532] 在一些实施方案中,抗CD3εscFv包括以下氨基酸序列:
GGGSGGGGSGSGGGSGGGGSGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVK
QRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARY
[0533] YDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSAS 。
SSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC
QQWSSNPFTFGSGTKLEINR (SEQ ID NO: 349)

[0534] 在一些实施方案中,抗CD3εscFv包括与SEQ ID NO:349的氨 基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、 98%、99%或更多同一性的氨基酸序列。

[0535] 在一些实施方案中,scFv对于结合一种或多种T细胞、一种或多 种NK细胞和/或一种或多种巨噬细胞是特异性的。在一些实施方案中, scFv对于结合选自以下的靶标是特异性的:B7-H4、BTLA、CD3、CD4、 CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3 或VISTA。

[0536] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体还包括与AB缀合的试剂。 在一些实施方案中,试剂是治疗剂。在一些实施方案中,试剂是抗肿 瘤剂。在一些实施方案中,试剂是毒素或其片段。在一些实施方案中, 试剂经由接头与多特异性可活化抗体缀合。在一些实施方案中,试剂 经由可切割接头与AB缀合。在一些实施方案中,试剂经由包括至少一种CM1-CM2底物序列的接头与AB缀合。在一些实施方案中,接头是 不可切割接头。在一些实施方案中,试剂是微管抑制剂。在一些实施 方案中,试剂是核酸损伤剂,诸如DNA烷化剂或DNA嵌入剂,或其 它DNA损伤剂。在一些实施方案中,接头是可切割接头。在一些实施方案中,试剂是选自表4中所列的试剂。在一些实施方案中,试剂是 多拉司他汀。在一些实施方案中,试剂是阿里他汀或其衍生物。在一 些实施方案中,试剂是阿里他汀E或其衍生物。在一些实施方案中, 试剂是单甲基阿里他汀E(MMAE)。在一些实施方案中,试剂是单甲基 阿里他汀D(MMAD)。在一些实施方案中,试剂是美登木素生物碱或美登木素生物碱衍生物。在一些实施方案中,试剂是DM1或DM4。 在一些实施方案中,试剂是倍癌霉素(duocarmycin)或其衍生物。在一些 实施方案中,试剂是加利车霉素或其衍生物。在一些实施方案中,试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬。在一些实施方案中,试剂是吡咯并苯并二 氮杂䓬二聚体。

[0537] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体还包括可检测部分。在 一些实施方案中,所述可检测部分是诊断剂。

[0538] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体天然含有一个或多个二 硫键。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体可以进行工程改造以 包括一个或多个二硫键。

[0539] 本发明还提供了编码本文所述的多特异性可活化抗体的分离的核 酸分子,以及包括这些分离的核酸序列的载体。本发明提供了通过在 导致表达可活化抗体的条件下培

养细胞来产生多特异性可活化抗体的 方法,其中所述细胞包含这样的核酸分子。在一些实施方案中,所述 细胞包含这样的载体。

[0540] 本发明还提供了通过以下制备本发明的多特异性可活化抗体的方 法:(a)在导致表达多特异性可活化抗体的条件下培养包含编码多特异 性可活化抗体的核酸构建体的细胞,和(b)回收多特异性可活化抗体。

[0541] 本发明还提供了多特异性可活化抗体和/或多特异性可活化抗体组 合物,其至少包括特异性结合第一靶标或第一表位的第一抗体或其抗 原结合片段(AB1)和结合第二靶标或第二表位的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中至少AB1与掩蔽部分(MM1)偶联或以其它方式连接, 使得MM1的偶联降低AB1结合其靶标的能力。在一些实施方案中, MM1经由MMP和SP的CM1-CM2底物与AB1偶联,其中MMP和 SP中的至少一种与AB1的靶标在受试者中的治疗部位或诊断部位处共 定位。本文提供的多特异性可活化抗体在循环中是稳定的,在预期的 治疗和/或诊断部位处被活化,但在正常(即健康)组织中不被活化,并 且当被活化时展现与相应的未修饰的多特异性抗体至少相当的与AB1 的靶标的结合。

[0542] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包含在MM1和 CM1-CM2底物之间的连接肽。

[0543] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包含在CM1-CM2底物和 AB1之间的连接肽。

[0544] 在一些实施方案中,可活化抗体包含第一连接肽(LP1)和第二连接 肽(LP2),且未切割状态下的多特异性可活化抗体的至少一部分具有如 下的N-端至C-端的结构排列:MM1-LP1-CM1-CM2底物-LP2-AB1或 AB1-LP2-CM1-CM2底物-LP1-MM1。在一些实施方案中,两个连接肽不需要彼此相同。

[0545] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一种包括选自$(GS)_n$、$(GGS)_n$,$(GSGGS)_n$(SEQ ID NO:381)和$(GGGS)_n$(SEQ ID NO:382)的氨 基酸序列,其中n是至少1的整数。在一些实施方案中,LP1或LP2 中的至少一种包括选自以下的氨基酸序列:GGSG(SEQ ID NO:383)、GGSGG(SEQ ID NO:384)、GSGSG(SEQ ID NO:385)、GSGGG(SEQ ID NO:386)、GGGSG(SEQ ID NO:387)和GSSSG(SEQ ID NO:388)。

[0546] 在一些实施方案中,可活化抗体包括CM1和CM2之间的连接肽 (LP′)。

[0547] 在一些实施方案中,可活化抗体包含第一连接肽(LP1)、第二连接 肽(LP2)和CM1和CM2之间的连接肽(LP′),且未切割状态下的多特异 性可活化抗体的至少一部分具有如下的N-端至C-端的结构排列: MM1-LP1-CM1-CM2底物-LP2-AB1或AB1-LP2-CM1-CM2底物 -LP1-MM1,在一些实施方案中,连接肽不需要彼此相同。

[0548] 在一些实施方案中,LP′是GG。在一些实施方案中,LP′is GGSGGS (SEQ ID NO:350)。

[0549] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体至少包括特异性结合第 一靶标或第一表位的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)和特异性结合 第二靶标或第二表位的第二抗体或其抗原结合片段(AB2)。在一些实施 方案中,多特异性可活化抗体中的每个AB独立地选自单克隆抗体、结 构域抗体、单链、Fab片段、$F(ab')_2$片段、scFv、scAb、dAb、单一结 构域重链抗体和单一结构域轻链抗体。在一些实施方案中,多特异性 可活化抗体中的每个AB是啮齿动物(例如,小鼠或大鼠)、嵌合、人源 化或全人单克隆抗体。

[0550] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体中的每个AB对于与其相 应的靶标或表位的结合具有约100nM或更低的解离常数。

[0551] 在一些实施方案中,MM1与其相应的AB的结合的解离常数大于 AB与其相应的靶标或表位的结合的解离常数。

[0552] 在一些实施方案中,MM1与其相应的AB的结合的解离常数不大 于AB与其相应的靶标或表位的结合的解离常数。

[0553] 在一些实施方案中,当多特异性可活化抗体在切割状态下时,MM1 不干扰其相应的AB结合相应的靶标或表位或不与其相应的AB竞争结 合相应的靶标或表位。

[0554] 在一些实施方案中,MM1是约2-40个氨基酸长的多肽。在一些实 施方案中,多特异性可活化抗体中的每个MM是不超过40个氨基酸长 的多肽。

[0555] 在一些实施方案中,MM1的多肽序列不同于相应的AB的靶标的 序列。

[0556] 在一些实施方案中,MM1的多肽序列与相应的AB的任何天然的 结合配偶体具有不超过50%同一性。在一些实施方案中,MM1的多肽 序列与相应的AB的任何天然的结合配偶体具有不超过25%同一性。 在一些实施方案中,MM1的多肽序列与相应的AB的任何天然的结合 配偶体具有不超过10%同一性。

[0557] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低相应的AB结合其靶标或表 位的能力,使得当与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的解离常 数(K_d)是当不与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至少 20倍。

[0558] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低相应的AB结合其靶标或表 位的能力,使得当与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的解离常 数(K_d)是当不与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至少 40倍。

[0559] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低相应的AB结合其靶标或表 位的能力,使得当与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的解离常 数(K_d)是当不与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至少 100倍。

[0560] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低相应的AB结合其靶标或表 位的能力,使得当与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的解离常 数(K_d)是当不与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至少 1000倍。

[0561] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低相应的AB结合其靶标或表 位的能力,使得当与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的解离常 数(K_d)是当不与MM1偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至少 10,000倍。

[0562] 在一些实施方案中,MM1是选自本文公开的MM的氨基酸序列。

[0563] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体至少包括:第二掩蔽部 分(MM2),其当所述多特异性可活化抗体在未切割状态下时抑制AB2 与其靶标的结合;和与AB2偶联的额外可切割部分(CM′),其中CM′ 是起第二蛋白酶的底物的作用的CM1-CM2底物或多肽。在一些实施方 案中,CM′是不超过15个氨基酸长的多肽。在一些实施方案中,CM′ 是CM1-CM2底物,其中CM1-CM2底物中的CM1和CM2各自独立地 不超过15个氨基酸的长度。

[0564] 在一些实施方案中,MMP蛋白酶、SP蛋白酶和/或第二蛋白酶与 第二靶标或表位在组织中共定位,且其中当多特异性可活化抗体暴露 于MMP蛋白酶、SP蛋白酶和/或第二蛋白酶时MMP蛋白酶、SP蛋白 酶和/或第二蛋白酶切割多特异性可活化抗体中的CM′。在一些实

施方 案中,MMP蛋白酶、SP蛋白酶和/或第二蛋白酶与第一靶标或表位和 第二靶标或表位在组织中共定位。在一些实施方案中,MMP蛋白酶、SP蛋白酶和/或第二蛋白酶是相同的MMP蛋白酶和相同的SP蛋白酶。在一些实施方案中,MMP蛋白酶、SP蛋白酶和/或第二蛋白酶不是相同的MMP蛋白酶且不是相同的SP蛋白酶。在一些实施方案中, CM1-CM2底物和CM′是相同的MMP蛋白酶和相同的SP蛋白酶的不 同的底物。在一些实施方案中,切割CM′的蛋白酶选自表6中所示的 那些。

[0565] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体(例如,MM1和至少MM2) 中的MM各自与其相应的AB的结合的解离常数大于AB与其相应的 靶标或表位的结合的解离常数。

[0566] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体中的MM各自与其相应 的AB的结合的解离常数不大于AB与其相应的靶标或表位的结合的解 离常数。

[0567] 在一些实施方案中,当多特异性可活化抗体在切割状态下时,多 特异性可活化抗体中的每个MM不干扰其相应的AB结合相应的靶标 或表位或不与其相应的AB竞争结合相应的靶标或表位。

[0568] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体中的每个MM是约2-40 个氨基酸长的多肽。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体中的每 个MM是不超过40个氨基酸长的多肽。

[0569] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体中的每个MM的多肽序 列不同于相应的AB的靶标的多肽序列。

[0570] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体中的每个MM的多肽序 列与相应的AB的任何天然的结合配偶体具有不超过50%同一性。在 一些实施方案中,多特异性可活化抗体中的每个MM的多肽序列与相 应的AB的任何天然的结合配偶体具有不超过25%同一性。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体中的每个MM的多肽序列与相应的AB 的任何天然的结合配偶体具有不超过10%同一性。

[0571] 在一些实施方案中,每个MM的偶联降低相应的AB结合其靶标 或表位的能力,使得当与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的解 离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至 少20倍。

[0572] 在一些实施方案中,每个MM的偶联降低相应的AB结合其靶标 或表位的能力,使得当与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的解 离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至 少40倍。

[0573] 在一些实施方案中,每个MM的偶联降低相应的AB结合其靶标 或表位的能力,使得当与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的解 离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至 少100倍。

[0574] 在一些实施方案中,每个MM的偶联降低相应的AB结合其靶标 或表位的能力,使得当与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的解 离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至 少1000倍。

[0575] 在一些实施方案中,每个MM的偶联降低相应的AB结合其靶标 或表位的能力,使得当与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的解 离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对其相应的靶标或表位的K_d的至 少10,000倍。

[0576] 在一些实施方案中,MM各自是选自本文公开的MM的氨基酸序 列。

[0577] 在一些实施方案中,切割CM1-CM2底物序列的蛋白酶与多特异性 可活化抗体中的

AB1的靶标在组织中共定位,且当多特异性可活化抗 体暴露于蛋白酶时MMP蛋白酶和/或SP蛋白酶(即,MMP蛋白酶和SP 蛋白酶中的至少一种)切割多特异性可活化抗体中的CM1-CM2底物。

[0578] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包括多于一种CM1-CM2 底物序列,且切割至少一种CM1-CM2底物序列的MMP蛋白酶和/或 SP蛋白酶与多特异性可活化抗体中的AB区域的至少一种的靶标在组 织中共定位,且当多特异性可活化抗体暴露于蛋白酶时MMP蛋白酶和 /或SP蛋白酶切割多特异性可活化抗体中的CM1-CM2底物。

[0579] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少2倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0580] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少3倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0581] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少4倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0582] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少5倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0583] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少10倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0584] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少20倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0585] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少40倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0586] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少50倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0587] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少100倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0588] 在一些实施方案中,每个CM1-CM2底物位于多特异性可活化抗体 中,使得在未切割状态下,多特异性可活化抗体与AB区域之一的靶标 的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与其靶标的结合的解离常数 的至少200倍,而当在切割状态下,AB结合其靶标。

[0589] 本发明还提供了包括多特异性可活化抗体的组合物和方法,所述 多特异性可活化抗体至少包括特异性结合靶标的第一抗体或抗体片段 (AB1)和第二抗体或抗体片段

(AB2),其中多特异性可活化抗体中的至 少第一AB与降低AB1结合其靶标的能力的掩蔽部分(MM1)偶联。在 一些实施方案中,每个AB与降低其相应的AB对每个靶标的能力的 MM偶联。例如,在双特异性可活化抗体实施方案中,AB1与降低AB1 结合其靶标的能力的第一掩蔽部分(MM1)偶联,且AB2与降低AB2结 合其靶标的能力的第二掩蔽部分(MM2)偶联。在一些实施方案中,多 特异性可活化抗体包含多于两个AB区域;在这样的实施方案中,对于 多特异性可活化抗体中的每个AB,AB1与降低AB1结合其靶标的能 力的第一掩蔽部分(MM1)偶联,AB2与降低AB2结合其靶标的能力的第二掩蔽部分(MM2)偶联,AB3与降低AB3结合其靶标的能力的第三 掩蔽部分(MM3)偶联等等。

[0590] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体还包括作为MMP蛋白酶 和SP蛋白酶的底物的至少一种CM1-CM2底物,其中CM1-CM2底物 连接MM与AB。例如,在一些实施方案中,多特异性可活化抗体至少 包括特异性结合靶标的第一抗体或抗体片段(AB1)和第二抗体或抗体 片段(AB2),其中多特异性可活化抗体中的至少第一AB经由第一 CM1-CM2底物与降低AB1结合其靶标的能力的掩蔽部分(MM1)偶联。 在一些双特异性可活化抗体实施方案中,AB1经由第一CM1-CM2底 物与MM1偶联,且AB2经由第二CM1-CM2底物与降低AB2结合其 靶标的能力的第二掩蔽部分(MM2)偶联。在一些实施方案中,多特异 性可活化抗体包含多于两个AB区域;在这些实施方案的一些中,对于多特异性可活化抗体中的每个AB,AB1经由第一CM1-CM2底物与 MM1偶联,AB2经由第二CM1-CM2底物与MM2偶联,且AB3经由 第三CM1-CM2底物与降低AB3结合其靶标的能力的第三掩蔽部分 (MM3)偶联等等。

[0591] 具有非结合空间部分或非结合空间部分的结合配偶体的可活化抗体

[0592] 本发明还提供了包括非结合空间部分(NB)或非结合空间部分的结 合配偶体(BP)的可活化抗体,其中BP招募或以其它方式将NB吸引至 可活化抗体。本文提供的可活化抗体包括例如包括非结合立体部分 (NB)、CM1-CM2底物和结合靶标的抗体或抗体片段(AB)的可活化抗体; 包括非结合空间部分的结合配偶体(BP)、CM1-CM2底物和AB的可活化抗体;和包含已经招募NB的BP、CM1-CM2底物和结合靶标的AB 的可活化抗体。其中NB与可活化抗体的CM1-CM2底物和AB共价连 接或通过与可活化抗体的CM1-CM2底物和AB共价连接的BP相互作用而缔合的可活化抗体在本文中称为“含有NB的可活化抗体”。可活化或可变换的意指可活化抗体当可活化抗体在抑制、掩蔽或未切割状 态下(即,第一构象)时展现与靶标的第一结合水平,且当可活化抗体在 未抑制、未掩蔽和/或切割状态下(即,第二构象,即,活化的抗体)时 展现与靶标的第二结合水平,其中第二靶标结合水平大于第一靶标结 合水平。与常规抗体治疗剂相比,可活化抗体组合物可以展现增加的 生物利用度和更有利的生物分布。

[0593] 在一些实施方案中,可活化抗体提供降低的毒性和/或不良副作用, 如果AB未被掩蔽或以其它方式被抑制免于结合非治疗部位和/或非诊 断部位,则所述毒性和/或不良副作用可以其它方式由在这样的部位处 的结合导致。

[0594] 在一个实施方案中,可活化抗体包括非结合立体部分(NB); CM1-CM2底物;和特异性结合靶标的抗体或抗体片段(AB),其中NB 是不特异性结合AB的多肽;CM1-CM2底物是包括酶的底物(S)的多肽; CM1-CM2底物被定位,使得在未切割状态下,NB干扰AB与靶标的 结合,且在切割状态下,NB不干扰AB与靶标的结合;且NB不抑制 酶对CM1-CM2底物的切割。如本文和全文所用,术语多肽是指包括至 少两个氨基酸残基的多肽,包括较大多肽、全长蛋白及其片段,且术 语多肽不限于单链多肽,并且可以包括多单体,例如,多链、多肽。在多

肽具有较短长度(例如,总共小于50个氨基酸)的情况下,术语肽和多肽在本文中可互换使用,并且在多肽具有较长长度(例如,50个氨 基酸或更多)的情况下,术语多肽和蛋白在本文中可互换使用。

[0595] 在一个实施方案中,可活化抗体包括非结合立体部分(NB); CM1-CM2底物;和特异性结合靶标的抗体或抗体片段(AB),其中(i)NB 包括不特异性结合AB的多肽;(ii)CM1-CM2底物是包括酶的底物(S) 的最长达50个氨基酸长度的多肽;(iii)CM1-CM2底物被定位,使得在 未切割状态下,NB干扰AB与靶标的结合,且在切割状态下,NB不 干扰AB与靶标的结合;且(iv)NB不抑制酶对CM1-CM2底物的切割。例如,CM1-CM2底物的CM1底物序列和CM2底物序列各自独立地具 有最多达15个氨基酸的长度。

[0596] 在一个实施方案中,可活化抗体包括非结合立体部分(NB); CM1-CM2底物;和特异性结合靶标的抗体或抗体片段(AB),其中(i)NB 包括不特异性结合AB的多肽;(ii)CM1-CM2底物是包括酶的底物(S) 的多肽;(iii)CM1-CM2底物被定位,使得在未切割状态下,NB干扰AB与靶标的结合,且在切割状态下,NB不干扰AB与靶标的结合; (iv)NB不抑制酶对CM1-CM2底物的切割;且(v)未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-端至C-端的结构排列:NB-CM1-CM2底物-AB 或AB-CM1-CM2底物-NB。

[0597] 在一个实施方案中,可活化抗体包括非结合立体部分(NB); CM1-CM2底物;和特异性结合靶标的抗体或抗体片段(AB),其中(i)NB 包括不特异性结合AB的多肽;(ii)CM1-CM2底物是包括酶的底物(S) 的多肽;(iii)CM1-CM2底物被定位,使得在未切割状态下,NB干扰AB与靶标的结合,且在切割状态下,NB不干扰AB与靶标的结合, 且其中与切割的AB结合靶标的能力相比,切割的可活化抗体中的NB 使AB结合靶标的能力降低至少50%、例如至少60%、至少70%、至 少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至 少97%、至少98%、至少99%、至少100%;且(iv)NB不抑制酶对 CM1-CM2底物的切割。例如使用如本文所述的测定法或体外靶标置换 测定法,例如PCT公开号WO 2009/025846和WO 2010/081173中描述 的测定法,确定AB结合靶标的能力的降低。

[0598] 在一个实施方案中,可活化抗体包括非结合立体部分(NB)的结合 配偶体;CM1-CM2底物;和特异性结合靶标的抗体或抗体片段(AB), 其中BP是当暴露于NB时结合其的多肽;NB不特异性结合AB; CM1-CM2底物是包括酶的底物(S)的多肽;CM1-CM2底物被定位,使得在未切割状态下在NB寸智能的情况下,NB干扰AB与靶标的结合, 且在切割状态下,NB不干扰AB与靶标的结合且BP不干扰AB与靶 标的结合;且NB和BP不抑制酶对CM1-CM2底物的切割。在该实施 方案的一些实施方案中,可活化抗体的BP与NB任选地结合。在一个 实施方案中,NB在体内由可活化抗体的BP招募。

[0599] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,可活化抗体 被配制成组合物。在这些实施方案中的一些中,组合物还包括NB,其 中NB与包括BP、CM1-CM2底物和AB的可活化抗体共同配制。在该 实施方案的一些实施方案中,BP选自白蛋白结合肽、纤维蛋白原结合 肽、纤连蛋白结合肽、血红蛋白结合肽、转铁蛋白结合肽、免疫球蛋 白结构域结合肽和其它血清蛋白结合肽。

[0600] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,NB是可溶性 球状蛋白。在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,NB是 在血流中循环的蛋白。在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实 例中,NB选自白蛋白、纤维蛋白原、纤连蛋白、血红蛋白、

转铁蛋白、免疫球蛋白结构域和其它血清蛋白。

[0601] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,CM1-CM2底 物是包括蛋白酶的底物(S)的多肽。在这些可活化抗体实施方案中任一 个的一些实例中,蛋白酶与靶标在组织中共定位,且当可活化抗体暴 露于蛋白酶时,蛋白酶切割可活化抗体中的CM1-CM2底物。在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,CM1-CM2底物是最多达50 个氨基酸长的多肽。在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例 中,CM1-CM2底物是包括长达15个氨基酸的长度、例如3个氨基酸 长、4个氨基酸长、5个氨基酸长、6个氨基酸长、7个氨基酸长、8个 氨基酸长、9个氨基酸长、10个氨基酸长、11个氨基酸长、12个氨基 酸长、13个氨基酸长、14个氨基酸长或15个氨基酸长的底物的多肽。

[0602] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,未切割状态 下的可活化抗体具有如下的N-端至C-端的结构排列:NB-CM1-CM2 底物-AB、AB-CM1-CM2底物-NB、BP-CM1-CM2底物-AB或 AB-CM1-CM2底物-BP。在其中可活化抗体包括BP且可活化抗体在相 应的NB存在下的实施方案中,未切割状态下的可活化抗体具有如下的 N-端至C-端的结构排列:NB:BP-CM1-CM2-AB、NB:BP-CM2-CM1-AB、 AB-CM1-CM2-BP:NB或AB-CM2-CM1-BP:NB,其中“:”代表NB和 BP之间的相互作用,例如结合。

[0603] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,可活化抗体 包括特异性结合给定靶标的抗体或其抗原结合片段,并且是单克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab片段、$F(ab')_2$片段、scFv、scab、dAb、 单一结构域重链抗体或单一结构域轻链抗体。在一些实施方案中,这 样的结合靶标的抗体或其免疫活性片段是小鼠、其它啮齿动物、嵌合、 人源化或全人单克隆抗体。

[0604] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,可活化抗体 包括包含本文呈现的氨基酸序列的可变重链区和包含本文呈现的氨基 酸序列的可变轻链区的组合。在一些实施方案中,在一些实施方案中, 可活化抗体包括包含与本文呈现的氨基酸序列具有至少90%、91%、 92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列的可变重链区和包含与本文呈现的氨基酸序列具有至少90%、 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性 的氨基酸序列的可变轻链区的组合。

[0605] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,可活化抗体 还包括与AB缀合的试剂。在一些实施方案中,试剂是治疗剂。在一些 实施方案中,试剂是抗肿瘤剂。在一些实施方案中,试剂是毒素或其 片段。在一些实施方案中,试剂经由接头与AB缀合。在一些实施方案 中,接头是可切割接头。在一些实施方案中,试剂经由不可切割接头 与AB缀合。在一些实施方案中,试剂是选自表3中所列的试剂。在一些实施方案中,试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,试剂是核酸 损伤剂,诸如DNA烷化剂或DNA嵌入剂,或其它DNA损伤剂。在 一些实施方案中,试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中,试剂是阿 里他汀或其衍生物。在一些实施方案中,试剂是阿里他汀E或其衍生 物。在一些实施方案中,试剂是单甲基阿里他汀E(MMAE)。在一些实 施方案中,试剂是单甲基阿里他汀D(MMAD)。在一些实施方案中,试剂是美登木素生物碱或美登木素生物碱衍生物。在一些实施方案中, 试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,试剂是倍癌霉素(duocarmycin) 或其衍生物。在一些实施方案中,试剂是加利车霉素或其衍生物。在 一些实施方案中,试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬。在一些实施方案中, 试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体。

[0606] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,可活化抗体 还包括可检测部分。在一些实施方案中,可检测部分是诊断剂。

[0607] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,可活化抗体 还包括间隔区。在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中, 可活化抗体还包括信号肽。在一些实施方案中,信号肽经由间隔区与 可活化抗体缀合。在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中, 间隔区直接连接至可活化抗体的MM。

[0608] 在一些实施方案中,可活化抗体的血清半衰期比相应的抗体的血 清半衰期更长;例如,可活化抗体的pK比相应的抗体的pK更长。在 一些实施方案中,可活化抗体的血清半衰期类似于相应的抗体的血清 半衰期。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清 半衰期是至少15天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少12天。在一些实施方案中,当施用于生物体 时,可活化抗体的血清半衰期是至少11天。在一些实施方案中,当施 用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少10天。在一些实施方 案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少9天。在 一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少8天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清 半衰期是至少7天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化 抗体的血清半衰期是至少6天。在这些可活化抗体实施方案中任一个 的一些实例中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少5 天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰 期是至少4天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少3天。在一些实施方案中,当施用于生物体时, 可活化抗体的血清半衰期是至少2天。在一些实施方案中,当施用于 生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少24小时。在一些实施方案 中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少20小时。在 一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少18小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血 清半衰期是至少16小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可 活化抗体的血清半衰期是至少14小时。在一些实施方案中,当施用于 生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少12小时。在一些实施方案 中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少10小时。在 一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至 少8小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少6小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可 活化抗体的血清半衰期是至少4小时。在一些实施方案中,当施用于 生物体时,可活化抗体的血清半衰期是至少3小时。

[0609] 本发明还提供了编码任何这些可活化抗体的分离的核酸分子,以 及包括这些分离的核酸序列的载体。本发明提供了通过在导致表达可 活化抗体的条件下培养细胞来产生可活化抗体的方法,其中所述细胞 包含这样的核酸序列。在一些实施方案中,所述细胞包含这样的载体。

[0610] 含有NB的可活化抗体对靶标的解离常数(K_d)大于AB当其不与 NB或NB:BP缔合时对靶标的K_d。含有NB的可活化抗体对靶标的解 离常数(K_d)大于亲本AB对靶标的K_d。例如,与AB当其不与NB或 NB:BP缔合时对靶标的K_d或亲本AB对靶标的K_d相比,含有NB的可 活化抗体对靶标的K_d大至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、 2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、 10,000,000、50,000,000or greater、or between

5-10、10-100、10-1,000、 10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、 100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、 10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或 100,000-10,000,000倍。相反,含有NB的可活化抗体对靶标的结合亲 和力低于AB当其不与NB或NB:BP缔合时对靶标的结合亲和力或低于亲本AB对靶标的结合亲和力。例如,与AB当其不与NB或NB:BP 缔合时对靶标的结合亲和力或亲本AB对靶标的结合亲和力相比,含有 NB的可活化抗体对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、 500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000or greater、or between 5-10、10-100、 10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、 100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、 1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、 10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或 100,000-10,000,000倍。

[0611] 当含有NB的可活化抗体在靶标存在下时,与AB当其不与NB或 NB:BP缔合时与靶标的特异性结合相比,AB与靶标的特异性结合被降 低或抑制。当含有NB的可活化抗体在靶标存在下时,与亲本AB与靶 标的特异性结合相比,AB与靶标的特异性结合被降低或抑制。当与未 与NB或NB:BP缔合的AB与靶标的结合或亲本AB与靶标的结合相 比时,当在体内和/或在体外测量时,含有NB的可活化抗体结合靶标 的能力降低,例如降低至少50％、60％、70％、80％、90％、92％、93％、 94％、95％、96％、97％、98％、99％或甚至100％持续至少2、4、6、8、 12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时,或5、10、15、30、 45、60、90、120、150或180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、 10、11或12个月或更长。

[0612] 当含有NB的可活化抗体在靶标存在下、但在修饰剂(例如蛋白酶 或其它酶)不存在下时,与AB当其不与NB或NB:BP缔合时与靶标的 特异性结合相比,AB与靶标的特异性结合被降低或抑制。当含有NB 的可活化抗体在靶标存在下、但在修饰剂(例如蛋白酶、其它酶、还原 剂或光)不存在下时,与亲本AB与靶标的特异性结合相比,AB与靶标 的特异性结合被降低或抑制。当与未与NB或NB:BP缔合的AB与靶 标的结合或亲本AB与靶标的结合相比时,当在体内和/或在体外测量 时,含有NB的可活化抗体结合靶标的能力降低,例如降低至少50％、 60％、70％、80％、90％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、 99％或甚至100％持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、 72、84或96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150或180 天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长。

[0613] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,可活化抗体 包括与AB缀合以产生可活化抗体缀合物的试剂。在可活化抗体缀合物 的一些实施方案中,试剂是治疗剂。在一些实施方案中,试剂是诊断 剂。在一些实施方案中,试剂是可检测标记物。在可活化抗体缀合物 的一些实施方案中,试剂是抗肿瘤剂。在可活化抗体缀合物的一些实 施方案中,试剂是毒素或其片段。在可活化抗体缀合物的一些实施方 案中,试剂经由接头与AB缀合。在可活化抗体缀合物的一些实施方案 中,接头是可切割接头。在一些实施方案中,试剂经由不可切割接头 与AB缀合。在一些实施方案中,试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,试剂是核酸损伤剂,诸如DNA烷化剂或DNA嵌入剂,或其它DNA 损伤剂。在一些实施方案中,试剂是选自表3中所列的试剂。在一些 实施方案中,试剂是多拉司他汀。在一些实施方

案中,试剂是阿里他 汀或其衍生物。在一些实施方案中,试剂是阿里他汀E或其衍生物。 在一些实施方案中,试剂是单甲基阿里他汀E(MMAE)。在一些实施方案中,试剂是单甲基阿里他汀D(MMAD)。在一些实施方案中,试剂 是美登木素生物碱或美登木素生物碱衍生物。在一些实施方案中,试 剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,试剂是倍癌霉素(duocarmycin) 或其衍生物。在一些实施方案中,试剂是加利车霉素或其衍生物。在 一些实施方案中,试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬。在一些实施方案中, 试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体。

[0614] 在这些可活化抗体实施方案中任一个的一些实例中,可活化抗体 是双重靶标结合可活化抗体。这样的双重靶标结合可活化抗体含有可 以结合相同或不同靶标的两个Ab。在具体实施方案中,双重靶向可活 化抗体含有双特异性抗体或抗体片段。

[0615] 双重靶标结合可活化抗体被设计为具有可被切割剂切割的 CM1-CM2底物,所述切割剂与能够结合可活化抗体的AB的靶标中的 一者或两者共定位于靶组织中。具有多于一个针对相同或不同靶标的AB的双重靶标结合可活化抗体可以被设计为具有多于一个CM1-CM2 底物,其中第一CM1-CM2底物可被第一靶组织中的切割剂切割,且其 中第二CM1-CM2底物可被第二靶组织中的切割剂切割,其中靶标中的 一种或多种结合可活化抗体的AB。在一个实施方案中,第一和第二靶 组织在空间上分离,例如在生物体中的不同部位。在一个实施方案中, 第一和第二靶组织是时间上分离的相同组织,例如在两个不同时间点的相同组织,例如第一时间点是当组织是早期肿瘤时,且第二时间点 是当组织是晚期肿瘤时。

[0616] 本发明还提供了编码本文所述的可活化抗体的核酸分子。本发明 还提供了包含这些核酸的载体。本文所述的可活化抗体通过在导致可 活化抗体表达的条件下培养细胞来产生,其中所述细胞包括这些核酸 分子或载体。

[0617] 本发明还提供了制备可活化抗体的方法。在一个实施方案中,所 述方法包括以下步骤:(a)在导致表达所述可活化抗体的条件下培养包 括编码所述可活化抗体的核酸构建体的细胞,其中所述可活化抗体包 括(i)非结合立体部分(NB);(ii)CM1-CM2底物;和(iii)特异性结合靶标 的抗体或其抗原结合片段(AB),其中(1)NB不特异性结合AB;(2) CM1-CM2底物是包括酶的底物(S)的多肽;(3)CM1-CM2底物被定位,使得在未切割状态下,NB干扰AB与靶标的结合,且在切割状态下, NB不干扰AB与靶标的结合;且(4)NB不抑制酶对CM1-CM2底物的 切割;且(b)回收可活化抗体。

[0618] 在一些实施方案中,所述方法包括以下步骤:(a)在导致表达所述 可活化抗体的条件下培养包括编码所述可活化抗体的核酸构建体的细 胞,其中所述可活化抗体包括(i)非结合立体部分(NB)的结合配偶体(BP); (ii)CM1-CM2底物;和(iii)特异性结合靶标的抗体或其抗原结合片段 (AB),其中(1)NB不特异性结合AB;(2)CM1-CM2底物是包括酶的底 物(S)的多肽;(3)CM1-CM2底物被定位,使得在未切割状态下在NB 寸智能的情况下,NB干扰AB与靶标的结合,且在切割状态下,NB 不干扰AB与靶标的结合且BP不干扰AB与靶标的结合;且(4)NB和 BP不抑制酶对CM1-CM2底物的切割;且(b)回收可活化抗体。在该实 施方案的一些实施方案中,可活化抗体的BP与NB结合。

[0619] 可活化抗体和缀合的可活化抗体的用途

[0620] 应理解,本发明的治疗实体的施用将与合适的载体、赋形剂和并 入制剂中以提供改进的转移、递送、耐受性等的其它试剂一起施用。大多数合适的制剂可见于所有制药化学家已知的药典:Remington's Pharmaceutical Sciences(第15版,Mack Publishing

Company,Easton,PA (1975)),特别是其中Blaug,Seymour的第87章。这些制剂包括例如,粉剂、糊剂、软膏剂、凝胶剂、蜡、油、脂质、含脂质(阳离子或阴离 子)的囊泡(诸如LipofectinTM)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和 油包水乳剂、乳剂聚乙二醇(各种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含 有聚乙二醇的半固体混合物。任何前述的混合物可适合于本发明的治疗和疗法,条件是制剂中的活性成分未被制剂失活和制剂与施用途径 在生理学上是相容和耐受的。对于与制药化学家众所周知的制剂、赋 形剂和载体相关的其它信息,还参见Baldrick P.“Pharmaceutical excipient development:the need for preclinical guidance”Regul.Toxicol Pharmacol.32(2):210-8(2000);Wang W.“Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals”Int.J.Pharm.203(1-2):1-60(2000);Charman WN“Lipids,lipophilic drugs,and oral drug delivery-some emerging concepts”J Pharm Sci.89(8):967-78(2000); Powell等人“Compendium of excipients for parenteral formulations”PDA J Pharm Sci Technol.52:238-311(1998)和其中的引文。

[0621] 包括缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的本发明的 治疗制剂用于预防、治疗或以其它方式改善与异常靶标表达和/或活性 相关的疾病或病症。例如,包括缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的 可活化抗体的本发明的治疗制剂用于治疗或改善炎症、炎性病症、自 身免疫疾病和/或癌症或其它肿瘤病况。在一些实施方案中,癌症是其中表达靶标的实体肿瘤或血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,癌症是 其中表达靶标的实体肿瘤。在一些实施方案中,癌症是其中表达靶标 的血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,靶标在薄壁组织上(例如,在癌 症中,通常实施器官或组织的功能的器官或组织的部分)表达。在一些 实施方案中,靶标在细胞、组织或器官上表达。在一些实施方案中, 靶标在基质(即,细胞、组织或器官的结缔支持构架)上表达。在一些实 施方案中,靶标在成骨细胞上表达。在一些实施方案中,靶标在内皮(血管系统)上表达。在一些实施方案中,靶标在癌干细胞上表达。在一些 实施方案中,缀合可活化抗体的试剂是微管抑制剂。在一些实施方案 中,缀合可活化抗体的试剂是核酸损伤剂。

[0622] 与用于诊断或治疗与靶标表达和/或活性(诸如例如异常的靶标表 达和/或活性)相关的疾病或病症的任何已知方法相关地确定预防、改善 或治疗的有效性。在受试者中延长受试者的存活或以其它方式延迟与 靶标表达和/或活性(例如异常的靶标表达和/或活性)相关的疾病或病症的进展表明缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体赋予临床 益处。

[0623] 缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体可以以药物组合 物的形式施用。制备这样的组合物中涉及的原理和考量以及组分选择 的指导提供于例如Remington:The Science and Practice OfPharmacy第 19版(Alfonso R.Gennaro,等人编辑)Mack Pub.Co.,Easton,Pa.:1995;Drug Absorption Enhancement:Concepts,Possibilities,Limitations,and Trends,Harwood Academic Publishers,Langhorne,Pa.,1994;和Peptide and Protein Drug Delivery(Advances In Parenteral Sciences,Vol.4),1991,M.Dekker,New York。

[0624] 在其中使用抗体片段的一些实施方案中,选择特异性结合靶标蛋 白的结合结构域的最小片段。例如,根据抗体的可变区序列,可设计 保留结合靶标蛋白序列的能力的肽

分子。这样的肽可经化学合成和/或 通过重组DNA技术产生。(参见例如,Marasco等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:7889-7893(1993))。所述制剂还可含有所治疗的特定适应症所 必需的超过一种活性化合物,例如,在一些实施方案中,具有补充活 性的那些,它们不会不利地彼此影响。在一些实施方案中或另外,组 合物可包含提高其功能的试剂,诸如例如细胞毒性剂、细胞因子、化学治疗剂或生长抑制剂。这样的分子以对预期目的有效的量合适地组 合存在。

[0625] 活性成分也可被包封在微囊中,所述微囊在胶体药物递送系统(例 如脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米粒和纳米囊)或大乳剂中例如通 过凝聚技术或通过界面聚合(例如分别为羟甲基纤维素或明胶-微囊和 聚-(异丁烯酸甲酯)微囊)制备。

[0626] 待用于体内施用的制剂必须是无菌的。这通过无菌滤膜过滤容易 实现。

[0627] 可制备持续释放制剂。持续释放制剂的合适的实例包括含有抗体 的固体疏水聚合物的半透性基质,所述基质呈成型物的形式,例如, 膜或微囊。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟乙基- 异丁烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸 和γ乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解 的乳酸-羟乙酸共聚物诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-羟乙酸共聚物 和醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。尽管聚合物诸如乙烯-乙酸乙烯酯和乳酸-羟乙酸能够释放分子超过100天,但某 些水凝胶释放蛋白较短的时间。

[0628] 在一些实施方案中,缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化 抗体含有可检测标记。使用完整抗体或其片段(例如Fab、scFv或$F(ab)_2$)。 对于探针或抗体,术语“标记的”意欲包括通过偶联(即物理连接)可检测的物质与探针或抗体直接标记探针或抗体,以及通过与直接标记的 另一试剂的反应性间接标记探针或抗体。间接标记的实例包括使用荧 光标记的第二抗体检测第一抗体,和用生物素末端标记DNA探针使得 其可用荧光标记的链霉亲和素检测。术语“生物样品”意欲包括自受 试者分离的组织、细胞和生物流体,以及在受试者内存在的组织、细 胞和流体。因此,血液和血液级分或组分(包括血清、血浆或淋巴)包括在术语“生物样品”的用法内。即,本发明的检测方法可用于体外以 及体内检测生物样品中的分析物mRNA、蛋白或基因组DNA。例如, 用于检测分析物mRNA的体外技术包括Northern杂交和原位杂交。用 于检测分析物蛋白的体外技术包括酶联免疫吸附测定法(ELISA)、 Western印迹、免疫沉淀、免疫化学染色和免疫荧光。用于检测分析物 基因组DNA的体外技术包括Southern杂交。用于进行免疫测定的程序 描述于例如“ELISA:Theory and Practice:Methods in Molecular Biology”, Vol.42,J.R.Crowther(编辑)Human Press, Totowa,NJ,1995; “Immunoassay”,E.Diamandis和T.Christopoulus,Academic Press, Inc., San Diego,CA,1996;和“Practice and Theory of Enzyme Immunoassays”, P.Tijssen,Elsevier Science Publishers,Amsterdam,1985。此外,用于检 测分析物蛋白的体内技术包括将标记的抗分析物蛋白抗体引入受试者。 例如,抗体可用放射性标记物进行标记,在受试者中所述标记物的存 在和位置可通过标准成像技术检测。

[0629] 本发明的缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用 于各种诊断性和预防性制剂。在一个实施方案中,将缀合的抗体、可 活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于处于发生一种或多种前述病症的风险的患者。患者或器官对一种或多种前述病症的素因可使用基因 型、血清学或生物化学标记物确定。

[0630] 在一个实施方案中,将缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活 化抗体施用于诊断患有与一种或多种前述病症相关的临床适应症的人 个体。在诊断后,施用缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体以减轻或逆转临床适应症的影响。

[0631] 本发明的缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用 于检测患者样品中的靶标且因此可用作诊断剂。例如,本发明的抗体 和/或可活化抗体及其缀合版本用于体外测定法,例如,ELISA,以检 测患者样品中的一种或多种靶标水平。

[0632] 在一个实施方案中,本发明的缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合 的可活化抗体固定在固体支持物(例如,微量滴定板的孔)上。固定的缀 合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体用作测试样品中可存在 的任何靶标的捕获抗体。将固定的抗体与患者样品接触之前,将固体 支持物清洗,和用封闭试剂诸如乳蛋白或白蛋白处理以防止分析物的非特异性吸附。

[0633] 随后,将孔用疑似含有抗原的测试样品或用含有标准量的抗原的 溶液处理。此样品是例如来自疑似具有被认为是病理诊断的循环抗原 水平的受试者的血清样品。在洗去测试样品或标准品后,固体支持物 用可检测标记的第二抗体处理。标记的第二抗体用作检测抗体。测量 可检测标记的水平,测试样品中靶抗原的浓度通过与自标准样品产生的标准曲线相比较来测定。

[0634] 应理解,基于在体外诊断测定法中使用本发明的抗体和其缀合版 本获得的结果,可能基于靶抗原的表达水平将受试者的疾病分期。对 于给定的疾病,从诊断为处于疾病进展中的各种阶段和/或处于疾病的 治疗处理中的各个点的受试者获取血液样品。使用对进展或治疗的各阶段提供统计学显著结果的一组样品,指定可被认为是各阶段的特征 的抗原的浓度范围。

[0635] 缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用于诊断和/ 或成像方法。在一些实施方案中,这样的方法为体外方法。在一些实 施方案中,这样的方法为体内方法。在一些实施方案中,这样的方法 为原位方法。在一些实施方案中,这样的方法为离体方法。例如,具 有酶促可切割的CM1-CM2底物的可活化抗体可用于检测能够切割 CM1-CM2底物的酶的存在或不存在。这样的可活化抗体可用于诊断, 其可包括通过在给定宿主生物体的给定细胞或组织中测量的活化的抗体(即,由可活化抗体的切割所产生的抗体)的累积,体内检测(例如定 性或定量)酶活性(或者在一些实施方案中,还原电位增加的环境,诸如 其可提供二硫键的还原)。活化的抗体的这样的累积不仅表明所述组织 表达酶活性(或增加的还原电位,取决于CM1-CM2底物的性质),而且 还表明所述组织表达活化的抗体结合的靶标。

[0636] 例如,可选择CM1-CM2底物为在肿瘤部位处、在病毒或细菌感染 部位处、在生物学限制的部位处(诸如在脓肿中、在器官中等)等存在的基质金属蛋白酶(MMP)和丝氨酸蛋白酶(SP)的蛋白酶底物。AB可以是 结合靶抗原的AB。使用如本文公开的方法,或当适当时,本领域技术 人员熟悉的方法,可检测的标记(例如荧光标记或放射性标记或放射性 示踪剂)可与AB或抗体和/或可活化抗体的其它区域缀合。合适的可检 测的标记在上述筛选方法的文中进行讨论,且其它具体的实例在下文提供。使用对疾病状态的蛋白或肽特异性的AB以及在目标疾病组织中 其活性升高的MMP,可活化抗体将表现出相对于其中CM1-CM2底物 特异性的酶不以可检测的水平存在或以比在疾病组织中低的水平存在 或无活性(例如,呈酶

原形式或与抑制剂复合)的组织,对疾病组织的结 合率增加。因为小的蛋白和肽从血液中通过肾过滤系统快速清除,且 因为对CM1-CM2底物特异性的酶不以可检测的水平存在(或在非疾病组织中以较低水平存在或以无活性构象存在),在疾病组织中活化的多 特异性抗体的累积相对于非疾病组织提高。

[0637] 在另一个实例中,可活化抗体可用于检测样品中切割剂的存在或 不存在。例如,在可活化抗体含有对酶切割敏感的CM1-CM2底物的情 况下,可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中酶的存在。在另 一个实例中,在可活化抗体含有对还原剂切割敏感的CM1-CM2底物的 情况下,可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中还原条件的存在。为了便于在这些方法中分析,可活化抗体可经可检测标记,且可 结合至支持物(例如,固体支持物,诸如载片或珠粒)。可检测的标记可 置于在切割后不释放的可活化抗体的部分上,例如可检测的标记可以 是直到发生切割时才可检测的猝灭的荧光标记或其它标记。测定法可 如下进行:例如通过使固定的可检测标记的可活化抗体与疑似含有酶 和/或还原剂的样品接触足以发生切割的一段时间,然后洗涤以除去过量的样品和污染物。然后通过在与样品接触之前可活化抗体的可检测 信号的变化,例如由于样品中的切割剂切割可活化抗体导致的可检测 信号的存在和/或增加,评价在样品中切割剂(例如酶或还原剂)的存在 或不存在。

[0638] 这样的检测方法可适合于还提供当切割时能够结合可活化抗体的 AB的靶标的存在或不存在的检测。因此,所述测定法可适合于评价切 割剂的存在或不存在和目标靶标的存在或不存在。切割剂的存在或不 存在可通过上述可活化抗体的可检测的标记的存在和/或增加来检测, 且靶标的存在或不存在可通过检测靶标-AB复合物,例如通过使用可 检测标记的抗靶标抗体来检测。

[0639] 可活化抗体还可用于原位成像以验证可活化抗体活化(例如通过蛋 白酶切割)和与特定靶标的结合。原位成像是能够在生物样品诸如细胞 培养物或组织切片中定位蛋白水解活性和靶标的技术。使用该技术, 可能基于可检测的标记(例如荧光标记)的存在证实与给定靶标的结合 和蛋白水解活性两者。

[0640] 这些技术可用于源自疾病部位(例如肿瘤组织)或健康组织的任何 冷冻细胞或组织。这些技术还可用于新鲜细胞或组织样品。

[0641] 在这些技术中,可活化抗体用可检测的标记进行标记。可检测的 标记可以是荧光染料(例如荧光团、异硫氰酸荧光素(FITC)、异硫氰酸 若丹明(TRITC)、Alexa Fluor®标记)、近红外(NIR)染料(例如Qdot®纳 米晶体)、胶体金属、半抗原、放射性标记物、生物素和放大试剂例如 链霉亲和素或酶(诸如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)。

[0642] 已与标记的可活化抗体温育的样品中标记的检测表明,样品含有 靶标和含有对可活化抗体的CM1-CM2底物特异性的基质金属蛋白酶 (MMP)和一种丝氨酸蛋白酶(SP)。在一些实施方案中,MMP的存在可 使用广谱蛋白酶抑制剂诸如本文描述的那些和/或通过使用对蛋白酶特 异性的试剂(例如抗体诸如A11,其对蛋白酶基质蛋白酶(MT-SP1)特异 性并抑制基质蛋白酶的蛋白水解活性;参见例如,公开于2010年11 月11日的国际公开号WO 2010/129609来证实。使用广谱蛋白酶抑制剂诸如本文描述的那些和/或通过使用更有选择性的抑制剂的相同方法 可用于鉴定对可活化抗体的CM1-CM2底物特异性的MMP和SP。在 一些实施方案中,靶标的存在可使用对靶标特异性的试剂(例如另一种 抗体)来证实,或可检

测的标记可与未标记的靶标竞争。在一些实施方案中,未标记的可活化抗体可用于通过标记的第二抗体或更复杂的检 测系统进行的检测。

[0643] 类似的技术也可用于体内成像,其中在受试者(例如哺乳动物,包 括人类)中荧光信号的检测表明疾病部位包含靶标和包含对可活化抗体 的CM1-CM2底物特异性的MMP和SP。

[0644] 这些技术还可用于试剂盒和/或用作试剂以基于可活化抗体中的蛋 白酶特异性CM1-CM2底物在各种细胞、组织和生物体中检测、鉴定或 表征蛋白酶活性。

[0645] 本发明提供了在各种诊断和/或预防适应症中使用抗体和/或可活 化抗体的方法。例如,本发明提供了通过如下检测受试者或样品中切 割剂和目标靶标的存在或不存在的方法:(i)使受试者或样品与可活化 抗体接触,其中可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、被切割剂切割的 CM1-CM2底物和特异性结合目标靶标的抗原结合结构域或其片段 (AB),其中未切割的非活化状态下的可活化抗体具有如下的N-端至C- 端的结构排列:MM-CM1-CM2底物-AB或AB-CM1-CM2底物-MM; (a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽,且其中MM不具有AB的 天然存在的结合配偶体的氨基酸序列且不是AB的天然结合配偶体的 修饰形式;且(b)其中在未切割的非活化状态下,MM干扰AB与靶标 的特异性结合,且在切割的活化状态下,MM不干扰AB特异性结合靶 标或不与AB1竞争特异性结合靶标;和(ii)测量受试者或样品中的活化 的可活化抗体的水平,其中受试者或样品中的活化的可活化抗体的可 检测水平表明切割剂和靶标存在于受试者或样品中,且其中受试者或 样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂、靶标或切割 剂和靶标两者不存在和/或不充分地存在于受试者或样品中。在一些实施方案中,可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中,可活化抗体包 含可检测标记。在一些实施方案中,可检测标记位于AB上。在一些实 施方案中,测量受试者或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合 可活化抗体的第二试剂来实现,其中所述试剂包含可检测标记。在一 些实施方案中,第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0646] 本发明还提供了通过如下检测受试者或样品中切割剂的存在或不 存在的方法:(i)在目标靶标(例如靶标)存在的情况下使受试者或样品与 可活化抗体接触,其中可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、被切割剂切割 的CM1-CM2底物和特异性结合目标靶标的抗原结合结构域或其片段 (AB),其中未切割的非活化状态下的可活化抗体具有如下的N-端至C- 端的结构排列:MM-CM1-CM2底物-AB或AB-CM1-CM2底物-MM; (a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽,且其中MM不具有AB的 天然存在的结合配偶体的氨基酸序列且不是AB的天然结合配偶体的 修饰形式;且(b)其中在未切割的非活化状态下,MM干扰AB与靶标 的特异性结合,且在切割的活化状态下,MM不干扰AB特异性结合靶 标或不与AB1竞争特异性结合靶标;和(ii)测量受试者或样品中的活化 的可活化抗体的水平,其中受试者或样品中的活化的可活化抗体的可 检测水平表明切割剂存在于受试者或样品中,且其中受试者或样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂不存在和/或不充分地 存在于受试者或样品中。在一些实施方案中,可活化抗体是与治疗剂 缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂缀合。 在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中, 可检测标记位于AB上。在一些实施方案中,测量受试者或样品中的可 活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现,其中 所述试剂包含可检测标记。在一

些实施方案中,第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0647] 本发明还提供了用于检测受试者或样品中切割剂和靶标的存在或 不存在的方法中的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少可活化抗体,所 述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、被切割剂切割的CM1-CM2底物和特异性结合目标靶标的抗原结合结构域或其片段(AB),其中未切割的 非活化状态下的可活化抗体具有如下的N-端至C-端的结构排列: MM-CM1-CM2底物-AB或AB-CM1-CM2底物-MM;(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽,且其中MM不具有AB的天然存在的结合 配偶体的氨基酸序列且不是AB的天然结合配偶体的修饰形式;且(b)其中在未切割的非活化状态下,MM干扰AB与靶标的特异性结合,且 在切割的活化状态下,MM不干扰AB特异性结合靶标或不与AB竞争 特异性结合靶标;和(ii)测量受试者或样品中的活化的可活化抗体的水 平,其中受试者或样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割 剂存在于受试者或样品中,且其中受试者或样品中的活化的可活化抗 体的不可检测水平表明切割剂不存在和/或不充分地存在于受试者或样 品中。在一些实施方案中,可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中, 可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中,可检测标记位于AB上。在一些实施方案中,测量受试者或样品中的可活化抗体的水平使 用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现,其中所述试剂包含可检 测标记。在一些实施方案中,第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0648] 本发明还提供了通过如下检测受试者或样品中切割剂的存在或不 存在的方法:(i)使受试者或样品与可活化抗体接触,其中可活化抗体 包含掩蔽部分(MM)、被切割剂切割的CM1-CM2底物、特异性结合靶 标的抗原结合结构域(AB)和可检测标记,其中未切割的非活化状态下 的可活化抗体具有如下的N-端至C-端的结构排列:MM-CM1-CM2底 物-AB或AB-CM1-CM2底物-MM;其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽,且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列 且不是AB的天然结合配偶体的修饰形式;其中在未切割的非活化状态 下,MM干扰AB与靶标的特异性结合,且在切割的活化状态下,MM 不干扰AB特异性结合靶标或不与AB1竞争特异性结合靶标;且其中 可检测标记位于可活化抗体的部分上,其在切割CM1-CM2底物后释放; 和(ii)测量受试者或样品中的可检测标记的水平,其中受试者或样品中 的可检测标记的可检测水平表明切割剂不存在和/或不充分地存在于受 试者或样品中,且其中受试者或样品中的可检测标记的不可检测水平表明切割剂存在于受试者或样品中。在一些实施方案中,可活化抗体 是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与 试剂缀合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中,可检测标记位于AB上。在一些实施方案中,测量受试者 或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂 来实现,其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中,第二试 剂是包含可检测标记的抗体。

[0649] 本发明还提供了用于检测受试者或样品中切割剂和靶标的存在或 不存在的方法中的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少用于使受试者或 生物样品接触的本文所述的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体(缀合治疗剂的可活化抗体)以及用于检测受试者或生物样品中的活化的可活 化抗体和/或缀合的可活化抗体的水平的装置,其中受试者或生物样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂和靶标存在于受试者 或生物样品中,且其中受试者或生物样品中的活化的可活化抗体的不 可检测水平表明切割剂、靶标或切割

剂和靶标两者不存在和/或不充分 地存在于受试者或生物样品中,使得在受试者或生物样品中不能检测 到可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割。

[0650] 本发明还提供了通过如下检测受试者或样品中切割剂的存在或不 存在的方法:(i)在靶标存在的情况下使受试者或生物样品与可活化抗 体接触,且(ii)测量受试者或生物样品中的活化的可活化抗体的水平, 其中受试者或生物样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割 剂存在于受试者或生物样品中,且其中受试者或生物样品中的活化的 可活化抗体的不可检测水平表明切割剂不以可检测水平存在和/或不充 分地以可检测水平存在于受试者或生物样品中,使得在受试者或生物 样品中不能检测到可活化抗体的蛋白酶切割。这样的可活化抗体包括掩蔽部分(MM)、被切割剂切割的CM1-CM2底物和特异性结合靶标的 抗原结合结构域或其片段(AB),其中未切割(即非活化)状态下的可活化 抗体具有如下的N-端至C-端的结构排列:MM-CM1-CM2底物-AB或AB-CM1-CM2底物-MM;(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽, 且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列;且(b) 其中未切割状态下的可活化抗体的MM干扰AB与靶标的特异性结合, 且其中切割(即活化)状态下的可活化抗体的MM不干扰AB特异性结合 靶标或竞争AB特异性结合靶标。在一些实施方案中,可活化抗体是与 治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂 缀合。在一些实施方案中,可检测标记与掩蔽部分连接。在一些实施 方案中,可检测标记与蛋白酶切割位点N-端的可切割部分。在一些实 施方案中,AB的单一抗原结合位点被掩蔽。在其中本发明的抗体具有至少两个抗原结合位点的一些实施方案中,至少一个抗原结合位点被 掩蔽且至少一个抗原结合位点未被掩蔽。在一些实施方案中,所有抗原结合位点都被掩蔽。在一些实施方案中,测量步骤包括使用包含可 检测标记的二级试剂。

[0651] 本发明还提供了用于检测受试者或样品中切割剂和靶标的存在或 不存在的方法中的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少本文所述的可活 化抗体和/或缀合的可活化抗体,其用于使受试者或生物样品与可活化 抗体在靶标存在的情况下接触以及测量受试者或生物样品中的活化的可活化抗体的水平,其中受试者或生物样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂存在于受试者或生物样品中,且其中受试者或 生物样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂不以可检 测水平存在和/或不充分地以可检测水平存在于受试者或生物样品中, 使得在受试者或生物样品中不能检测到可活化抗体的蛋白酶切割。这样的可活化抗体包括掩蔽部分(MM)、被切割剂切割的CM1-CM2底物 和特异性结合靶标的抗原结合结构域或其片段(AB),其中未切割(即非活化)状态下的可活化抗体具有如下的N-端至C-端的结构排列: MM-CM1-CM2底物-AB或AB-CM1-CM2底物-MM;(a)其中MM是抑 制AB与靶标的结合的肽,且其中MM不具有AB的天然存在的结合 配偶体的氨基酸序列;且(b)其中未切割状态下的可活化抗体的MM干 扰AB与靶标的特异性结合,且其中切割(即活化)状态下的可活化抗体 的MM不干扰AB特异性结合靶标或竞争AB特异性结合靶标。在一 些实施方案中,可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实 施方案中,可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中,可检测标 记与掩蔽部分连接。在一些实施方案中,可检测标记与蛋白酶切割位 点N-端的可切割部分。在一些实施方案中,AB的单一抗原结合位点 被掩蔽。在其中本发明的抗体具有至少两个抗原结合位点的一些实施 方案中,至少一个抗原结合位点被掩蔽且至少一个抗原结合位点未被掩蔽。在一些实施方案中,所

有抗原结合位点都被掩蔽。在一些实施 方案中,测量步骤包括使用包含可检测标记的二级试剂。

[0652] 本发明还提供了用于检测受试者或样品中切割剂的存在或不存在 的方法中的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少用于使受试者或生物样 品接触的本文所述的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以及用于检测 受试者或生物样品中的活化的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的水 平的装置,其中可活化抗体包括位于可活化抗体的部分上的可检测标 记,所述可检测标记在切割CM1-CM2底物后释放,其中受试者或生物 样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂不存在和/或不充 分地存在于受试者或生物样品中,使得在受试者或生物样品中不能检 测到可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割,且其中受试者或生物样 品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂以可检测水平存 在于受试者或生物样品中。

[0653] 本发明提供了通过如下检测受试者或样品中切割剂和靶标的存在 或不存在的方法:(i)使受试者或生物样品与可活化抗体接触,其中可 活化抗体包括位于可活化抗体的部分上的可检测标记,所述可检测标 记在切割CM1-CM2底物后释放,且(ii)测量受试者或生物样品中的活 化的可活化抗体的水平,其中受试者或生物样品中的活化的可活化抗 体的可检测水平表明切割剂、靶标或切割剂和靶标两者不存在和/或不 充分地存在于受试者或生物样品中,使得在受试者或生物样品中不能检测到可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割,且其中受试者或生物 样品中的活化的可活化抗体的降低的可检测水平表明切割剂和靶标存 在于受试者或生物样品中。可检测标记的降低水平为,例如,降低约 5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、 约85%、约90%、约95%和/或约100%。这样的可活化抗体包括掩蔽 部分(MM)、被切割剂切割的CM1-CM2底物和特异性结合靶标的抗原 结合结构域或其片段(AB),其中未切割(即非活化)状态下的可活化抗体 具有如下的N-端至C-端的结构排列:MM-CM1-CM2底物-AB或 AB-CM1-CM2底物-MM;(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽, 且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列;且(b) 其中未切割状态下的可活化抗体的MM干扰AB与靶标的特异性结合, 且其中切割(即活化)状态下的可活化抗体的MM不干扰AB特异性结合 靶标或竞争AB特异性结合靶标。在一些实施方案中,可活化抗体是与 治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测标记。在一些实施 方案中,可检测标记位于AB上。在一些实施方案中,测量受试者或样 品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实 现,其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中,第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0654] 本发明还提供了用于检测受试者或样品中切割剂和靶标的存在或 不存在的方法中的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少用于使受试者或 生物样品接触的本文所述的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以及用 于检测受试者或生物样品中的活化的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体的水平的装置,其中受试者或生物样品中的活化的可活化抗体的可 检测水平表明切割剂、靶标或切割剂和靶标两者不存在和/或不充分地 存在于受试者或生物样品中,使得在受试者或生物样品中不能检测到 可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割,且其中受试者或生物样品中 的活化的可活化抗体的降低的可检测水平表明切割

剂和靶标存在于受 试者或生物样品中。可检测标记的降低水平为,例如,降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、 约90%、约95%和/或约100%。

[0655] 本发明还提供了通过如下检测受试者或样品中切割剂的存在或不 存在的方法:(i)使受试者或生物样品与可活化抗体接触,其中可活化 抗体包括位于可活化抗体的部分上的可检测标记,所述可检测标记在 切割CM1-CM2底物后释放;且(ii)测量受试者或生物样品中的可检测 标记的水平,其中受试者或生物样品中的可检测标记的可检测水平表 明切割剂不以可检测水平存在和/或不充分地以可检测水平存在于受试 者或生物样品中,使得在受试者或生物样品中不能检测到可活化抗体的蛋白酶切割,且其中受试者或生物样品中的可检测标记的降低的可 检测水平表明切割剂存在于受试者或生物样品中。可检测标记的降低 水平为,例如,降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约 30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、 约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。 这样的可活化抗体包括掩蔽部分(MM)、被切割剂切割的CM1-CM2底物和特异性结合靶标的抗原结合结构域或其片段(AB),其中未切割(即 非活化)状态下的可活化抗体具有如下的N-端至C-端的结构排列: MM-CM1-CM2底物-AB或AB-CM1-CM2底物-MM;(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽,且其中MM不具有AB的天然存在的结合 配偶体的氨基酸序列;且(b)其中未切割状态下的可活化抗体的MM干 扰AB与靶标的特异性结合,且其中切割(即活化)状态下的可活化抗体 的MM不干扰AB特异性结合靶标或竞争AB特异性结合靶标。在一 些实施方案中,可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实 施方案中,可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中,可活化抗 体包含可检测标记。在一些实施方案中,可检测标记位于AB上。在一些实施方案中,测量受试者或样品中的可活化抗体的水平使用特异性 结合可活化抗体的第二试剂来实现,其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中,第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0656] 本发明还提供了用于检测受试者或样品中目标切割剂的存在或不 存在的方法中的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少用于使受试者或生 物样品接触的本文所述的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以及用于 检测受试者或生物样品中的活化的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体 的水平的装置,其中可活化抗体包括位于可活化抗体的部分上的可检 测标记,所述可检测标记在切割CM1-CM2底物后释放,其中受试者或 生物样品中的可检测标记的可检测水平表明切割剂、靶标或切割剂和 靶标两者不存在和/或不充分地存在于受试者或生物样品中,使得在受 试者或生物样品中不能检测到可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割, 且其中受试者或生物样品中的可检测标记的降低的可检测水平表明切 割剂和靶标存在于受试者或生物样品中。可检测标记的降低水平为,例如,降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约 35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、 约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。

[0657] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,可活化抗体包括可检测 标记。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,可检测标记包括成像 剂、造影剂、酶、荧光标记、发色团、染料、一种或多种金属离子或 基于配体的标记。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,成像剂包 含放射性同位素。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,放射性同位素是铟或锝。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,造影剂包含 碘、钆或氧化铁。在这些方法和试

剂盒的一些实施方案中,酶包含辣 根过氧化物酶、碱性磷酸酶或β-半乳糖苷酶。在这些方法和试剂盒的 一些实施方案中,荧光标记包含黄色荧光蛋白(YFP)、青色荧光蛋白 (CFP)、绿色荧光蛋白(GFP)、修饰的红色荧光蛋白(mRFP)、红色荧光 蛋白tdimer2(RFP tdimer2)、HCRED或铕衍生物。在这些方法和试剂 盒的一些实施方案中,发光标记包含N-甲基吖啶鎓(methylacrydium)衍生物。在这些方法的一些实施方案中,标记包含Alexa Fluor®标记,诸 如Alex Fluor® 680或Alexa Fluor® 750。在这些方法和试剂盒的一些实 施方案中,基于配体的标记包含生物素、抗生物素蛋白、链霉抗生物 素蛋白或一种或多种半抗原。

[0658] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在 这些方法和试剂盒的一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案 中,所述受试者是非人哺乳动物,诸如非人灵长类动物、伴侣动物(例 如,猫、狗、马)、家畜、耕畜或动物园动物。在一些实施方案中,所 述受试者是啮齿动物。

[0659] 在这些方法的一些实施方案中,所述方法是体内方法。在这些方 法的一些实施方案中,所述方法是原位方法。在这些方法的一些实施 方案中,所述方法是离体方法。在这些方法的一些实施方案中,所述 方法是体外方法。

[0660] 在一些实施方案中,原位成像和/或体内成像可在鉴定哪些患者来 治疗的方法中使用。例如,在原位成像中,使用可活化抗体来筛选患 者样品,以鉴定在适当位置(例如在肿瘤部位)具有适当蛋白酶和靶标的 那些患者。

[0661] 在一些实施方案中,原位成像用于鉴定或以其它方式精选适合于 用本发明的可活化抗体治疗的患者群体。例如,对于靶标(例如靶标) 和切割所测试的可活化抗体的CM1-CM2底物中的底物的蛋白酶两者测试阳性(例如,将活化的抗体累积于疾病部位)的患者被鉴定为用包含 这样的CM1-CM2底物的这样的可活化抗体治疗的合适的候选者。同样, 对于靶标(例如靶标)和切割使用这些方法所测试的可活化抗体中的 CM1-CM2底物中的底物的蛋白酶中任一者或两者测试阴性的患者可 能被鉴定为另一种形式的疗法的合适候选者。在一些实施方案中,就第一可活化抗体而言测试阴性的这样的患者可以用包含不同的CM1-CM2底物的其它可活化抗体进行测试,直至鉴定出用于治疗的合 适的可活化抗体(例如,包含在疾病部位处被患者切割的CM1-CM2底物的可活化抗体)。在一些实施方案中,然后向患者施用治疗有效量的 患者对于其测试阳性的缀合的可活化抗体。

[0662] 在一些实施方案中,体内成像用于鉴定或以其它方式精选适合于 用本发明的可活化抗体治疗的患者群体。例如,对于靶标(例如靶标) 和切割所测试的可活化抗体的CM1-CM2底物中的底物的蛋白酶两者 测试阳性(例如,将活化的抗体累积于疾病部位)的患者被鉴定为用包含这样的CM1-CM2底物的这样的可活化抗体治疗的合适的候选者。同样, 测试阴性的患者可能被鉴定为另一种形式的疗法的合适候选者。在一 些实施方案中,就第一可活化抗体而言测试阴性的这样的患者可以用 包含不同的CM1-CM2底物的其它可活化抗体进行测试,直至鉴定出用于治疗的合适的可活化抗体(例如,包含在疾病部位处被患者切割的 CM1-CM2底物的可活化抗体)。在一些实施方案中,然后向患者施用 治疗有效量的患者对于其测试阳性的缀合的可活化抗体。

[0663] 在方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法或试剂盒用于鉴定 或以其它方式精选适合于用本发明的可活化抗体治疗的患者群体。例 如,对于靶标(例如靶标)和切割这些方法中所测试的可活化抗体的 CM1-CM2底物中的底物的蛋白酶两者测试阳性的患者被

鉴定为用包 含这样的CM1-CM2底物的这样的可活化抗体治疗的合适的候选者。同样,对于靶标(例如靶标)和切割使用这些方法所测试的可活化抗体中的 CM1-CM2底物中的底物的蛋白酶两者测试阴性的患者可能被鉴定为 另一种形式的疗法的合适候选者。在一些实施方案中,这样的患者可 以用其它可活化抗体进行测试,直至鉴定出用于治疗的合适的可活化 抗体(例如,包含在疾病部位处被患者切割的CM1-CM2底物的可活化 抗体)。在一些实施方案中,对于靶标(例如靶标)中任一者测试阴性的 患者被鉴定为用包含这样的CM1-CM2底物的这样的可活化抗体治疗 的合适的候选者。在一些实施方案中,对于靶标(例如靶标)中任一者测 试阴性的患者被鉴定为不是用包含这样的CM1-CM2底物的这样的可活化抗体治疗的合适的候选者。在一些实施方案中,这样的患者可以 用其它可活化抗体进行测试,直至鉴定出用于治疗的合适的可活化抗 体(例如,包含在疾病部位处被患者切割的CM1-CM2底物的可活化抗 体)。在一些实施方案中,可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。 在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中, 可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中,可检测标记位于AB 上。在一些实施方案中,测量受试者或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现,其中所述试剂包含可检 测标记。在一些实施方案中,第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0664] 在一些实施方案中,方法或试剂盒用于鉴定或以其它方式精选适 合于用本发明的抗靶标可活化抗体和/或缀合的可活化抗体(例如,缀合 治疗剂的可活化抗体)治疗、随后通过将该可活化抗体和/或缀合的可活 化抗体施用于有需要的受试者来治疗的患者群体。例如,对于靶标(例 如靶标)和切割这些方法中所测试的可活化抗体和/或缀合的可活化抗 体的CM1-CM2底物的蛋白酶两者测试阳性的患者被鉴定为用包含这 样的CM1-CM2底物的这样的抗体和/或这样的缀合的可活化抗体治疗的合适的候选者,且然后向所述患者施用治疗有效量的所测试的可活 化抗体和/或缀合的可活化抗体。同样,对于靶标(例如靶标)和切割使 用这些方法所测试的可活化抗体中的CM1-CM2底物中的底物的蛋白 酶中任一者或两者测试阴性的患者可能被鉴定为另一种形式的疗法的 合适候选者。在一些实施方案中,这样的患者可以用其它抗体和/或缀 合的可活化抗体进行测试,直至鉴定出用于治疗的合适的抗体和/或缀 合的可活化抗体(例如,包含在疾病部位处被患者切割的CM1-CM2底 物的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体)。在一些实施方案中,然后向 患者施用治疗有效量的患者对于其测试阳性的可活化抗体和/或缀合的 可活化抗体。

[0665] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,MM是具有约4至40个 氨基酸的长度的肽。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,可活化 抗体包含接头肽,其中接头肽位于MM和CM1-CM2底物之间。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,可活化抗体包含接头肽,其中接 头肽位于AB和CM1-CM2底物之间。在这些方法和试剂盒的一些实施 方案中,可活化抗体包含第一接头肽(L1)和第二接头肽(L2),其中第一接头肽位于MM和CM1-CM2底物之间,且第二接头肽位于AB和 CM1-CM2底物之间。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,L1和 L2各自是约1-20个氨基酸长的肽,且其中L1和L2各自不需要是相同 的接头。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,LP1和LP2中的一 种或两者包含甘氨酸-丝氨酸聚合物。在这些方法和试剂盒的一些实施 方案中,LP1和LP2中的至少一种包含选自(GS)n、(GSGGS)n(SEQ ID NO:381)和(GGGS)n(SEQ ID NO:382)的氨基酸序列,其中n是至少1 的整数。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,LP1和LP2中的至 少一种包含具有式(GGS)n的氨基酸序列,其中

n是至少1的整数。在 这些方法和试剂盒的一些实施方案中,L1和L2中的至少一种包含选自以下的氨基酸序列:Gly-Gly-Ser-Gly(SEQ ID NO:383)、Gly-Gly-Ser-Gly-Gly(SEQ ID NO:384)、Gly-Ser-Gly-Ser-Gly(SEQ ID NO:385)、Gly-Ser-Gly-Gly-Gly(SEQ ID NO:386)、Gly-Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO:387)和Gly-Ser-Ser-Ser-Gly(SEQ ID NO:388)。

[0666] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,AB包含选自本文呈现的 交叉反应性抗体序列的抗体或抗体片段序列。在这些方法和试剂盒的 一些实施方案中,AB包含Fab片段、scFv或单链抗体(scAb)。

[0667] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,切割剂是与靶标在受试 者或样品中共定位的蛋白酶,且CM1-CM2底物是起蛋白酶的底物作用 的多肽,其中当可活化抗体暴露于蛋白酶时,蛋白酶切割可活化抗体 中的CM1-CM2底物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中, CM1-CM2底物中的CM1底物序列和CM2底物序列各自独立地是最多 达15个氨基酸长的多肽。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中, CM1-CM2底物与AB的N-端偶联。在这些方法和试剂盒的一些实施方 案中,CM1-CM2底物与AB的C-端偶联。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,CM1-CM2底物与AB的VL链的N-端偶联。

[0668] 本发明的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体用于诊断和预防制剂 中。在一个实施方案中,将可活化抗体施用于处于发展上述炎症、炎 性病症、癌症或其它病症中的一种或多种的风险中的患者。

[0669] 可以使用基因型、血清学或生物化学标记物来确定患者或器官对 一种或多种前述疾病的倾向。

[0670] 在一些实施方案中,将可活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于 诊断患有与一种或多种前述病症相关的临床适应症的人个体。在诊断 后,施用可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以减轻或逆转临床适应症的影响。

[0671] 本发明的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用于检测患者样 品中的靶标且因此可用作诊断剂。例如,本发明的可活化抗体和/或缀 合的可活化抗体用于体外测定法,例如,ELISA,以检测患者样品中的 靶标水平。

[0672] 在一个实施方案中,本发明的可活化抗体固定在固体支持物(例如, 微量滴定板的孔)上。固定的可活化抗体用作测试样品中可存在的任何 靶标的捕获抗体。将固定的抗体与患者样品接触之前,将固体支持物 清洗,和用封闭试剂诸如乳蛋白或白蛋白处理以防止分析物的非特异 性吸附。

[0673] 随后,将孔用疑似含有抗原的测试样品或用含有标准量的抗原的 溶液处理。此样品是例如来自疑似具有被认为是病理诊断的循环抗原 水平的受试者的血清样品。在洗去测试样品或标准品后,固体支持物 用可检测标记的第二抗体处理。标记的第二抗体用作检测抗体。测量 可检测标记的水平,测试样品中靶抗原的浓度通过与自标准样品产生的标准曲线相比较来测定。

[0674] 应理解,基于在体外诊断测定法中使用本发明的抗体获得的结果, 可能基于靶抗原的表达水平将受试者的疾病分期。对于给定的疾病, 从诊断为处于疾病进展中的各种阶段和/或处于疾病的治疗处理中的各 个点的受试者获取血液样品。使用对进展或治疗的各阶段提供统计学显著结果的一组样品,指定可被认为是各阶段的特征的抗原的浓度范 围。

[0675] 可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用于诊断和/或成像方法。 在一些实施

方案中,这样的方法为体外方法。在一些实施方案中,这 样的方法为体内方法。在一些实施方案中,这样的方法为原位方法。 在一些实施方案中,这样的方法为离体方法。例如,具有酶促可切割 的CM1-CM2底物的可活化抗体可用于检测能够切割CM1-CM2底物的 酶的存在或不存在。这样的可活化抗体可用于诊断,其可包括通过在 给定宿主生物体的给定细胞或组织中测量的活化抗体(即,由可活化抗 体的切割所产生的抗体)的累积,体内检测(例如定性或定量)酶活性(或者在一些实施方案中,还原电位增加的环境,诸如其可提供二硫键的 还原)。活化的抗体的这样的累积不仅表明所述组织表达酶活性(或增加 的还原电位,取决于CM1-CM2底物的性质),而且还表明所述组织表 达活化的抗体结合的靶标。

[0676] 例如,可选择CM1-CM2底物为在肿瘤部位处、在病毒或细菌感染 部位处、在生物学限制的部位处(诸如在脓肿中、在器官中等)等存在的 蛋白酶的蛋白酶底物。AB可以是结合靶抗原的AB。使用本领域技术 人员熟悉的方法,可检测的标记(例如荧光标记或放射性标记或放射性示踪剂)可与AB或可活化抗体的其它区域缀合。合适的可检测的标记 在上述筛选方法的文中进行讨论,且其它具体的实例在下文提供。使 用对疾病状态的蛋白或肽特异性的AB以及在目标疾病组织中其活性升高的蛋白酶,可活化抗体将表现出相对于其中CM1-CM2底物特异性 的酶不以可检测的水平存在或以比在疾病组织中低的水平存在或无活 性(例如,呈酶原形式或与抑制剂复合)的组织,对疾病组织的结合率增加。因为小的蛋白和肽从血液中通过肾过滤系统快速清除,且因为对 CM1-CM2底物特异性的酶不以可检测的水平存在(或在非疾病组织中 以较低水平存在或以无活性构象存在),在疾病组织中活化的抗体的累 积相对于非疾病组织提高。

[0677] 在另一个实例中,可活化抗体可用于检测样品中切割剂的存在或 不存在。例如,在可活化抗体含有对酶切割敏感的CM1-CM2底物的情 况下,可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中酶的存在。在另 一个实例中,在可活化抗体含有对还原剂切割敏感的CM1-CM2底物的 情况下,可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中还原条件的存在。为了便于在这些方法中分析,可活化抗体可经可检测标记,且可 结合至支持物(例如,固体支持物,诸如载片或珠粒)。可检测的标记可 置于在切割后不释放的可活化抗体的部分上,例如可检测的标记可以 是直到发生切割时才可检测的猝灭的荧光标记或其它标记。测定法可 如下进行:例如通过使固定的可检测标记的可活化抗体与疑似含有酶 和/或还原剂的样品接触足以发生切割的一段时间,然后洗涤以除去过量的样品和污染物。然后通过在与样品接触之前可活化抗体的可检测 信号的变化,例如由于样品中的切割剂切割可活化抗体导致的可检测 信号的存在和/或增加,评价在样品中切割剂(例如酶或还原剂)的存在 或不存在。

[0678] 这样的检测方法可适合于还提供当切割时能够结合可活化抗体的 AB的靶标的存在或不存在的检测。因此,所述测定法可适合于评价切 割剂的存在或不存在和目标靶标的存在或不存在。切割剂的存在或不 存在可通过上述可活化抗体的可检测的标记的存在和/或增加来检测, 且靶标的存在或不存在可通过检测靶标-AB复合物,例如通过使用可 检测标记的抗靶标抗体来检测。

[0679] 可活化抗体还可用于原位成像以验证可活化抗体活化(例如通过蛋 白酶切割)和与特定靶标的结合。原位成像是能够在生物样品诸如细胞 培养物或组织切片中定位蛋白水解活性和靶标的技术。使用该技术, 可能基于可检测的标记(例如荧光标记)的存在证实

与给定靶标的结合 和蛋白水解活性两者。

[0680] 这些技术可用于源自疾病部位(例如肿瘤组织)或健康组织的任何 冷冻细胞或组织。这些技术还可用于新鲜细胞或组织样品。

[0681] 在这些技术中,可活化抗体用可检测的标记进行标记。可检测的 标记可以是荧光染料(例如异硫氰酸荧光素(FITC)、异硫氰酸若丹明 (TRITC))、近红外(MR)染料(例如Qdot®纳米晶体)、胶体金属、半抗 原、放射性标记物、生物素和放大试剂例如链霉亲和素或酶(诸如辣根 过氧化物酶或碱性磷酸酶)。

[0682] 已与标记的可活化抗体温育的样品中标记的检测表明,样品含有 靶标和含有对可活化抗体的CM1-CM2底物特异性的蛋白酶。在一些实 施方案中,蛋白酶的存在可使用广谱蛋白酶抑制剂诸如本文描述的那 些和/或通过使用对蛋白酶特异性的试剂(例如抗体诸如A11,其对蛋白 酶基质蛋白酶(MT-SP1)特异性并抑制基质蛋白酶的蛋白水解活性;参见例如,公开于2010年11月11日的国际公开号WO 2010/129609)来 证实。使用广谱蛋白酶抑制剂诸如本文描述的那些和/或通过使用更有 选择性的抑制剂的相同方法可用于鉴定对可活化抗体的CM1-CM2底 物特异性的一种蛋白酶或一类蛋白酶。在一些实施方案中,靶标的存 在可使用对靶标特异性的试剂(例如,另一种抗体)来证实,或可检测的 标记可与未标记的靶标竞争。在一些实施方案中,未标记的可活化抗 体可用于通过标记的第二抗体或更复杂的检测系统进行的检测。

[0683] 类似的技术也可用于体内成像,其中在受试者(例如哺乳动物,包 括人类)中荧光信号的检测表明疾病部位包含靶标和包含对可活化抗体 的CM1-CM2底物特异性的蛋白酶。

[0684] 这些技术还可用于试剂盒和/或用作试剂以基于多特异性可活化抗 体中的蛋白酶特异性CM1-CM2底物在各种细胞、组织和生物体中检测、鉴定或表征蛋白酶活性。

[0685] 在一些实施方案中,原位成像和/或体内成像可用于鉴定那些患者 来治疗的方法。例如,在原位成像中,使用可活化抗体来筛选患者样 品,以鉴定在适当位置(例如在肿瘤部位)具有适当蛋白酶和靶标的那些 患者。

[0686] 在一些实施方案中,原位成像用于鉴定或以其它方式精选适合于 用本发明的可活化抗体治疗的患者群体。例如,对于靶标和切割所测 试的可活化抗体的可切割部分(CM1-CM2底物)中的底物的蛋白酶两者测试阳性(例如,将活化的抗体累积于疾病部位)的患者被鉴定为用包含 这样的CM1-CM2底物的这样的可活化抗体治疗的合适的候选者。同样, 对于靶标和切割使用这些方法所测试的可活化抗体中的CM1-CM2底 物中的底物的蛋白酶中任一者或两者测试阴性的患者被鉴定为另一种 形式的疗法(即,不适合于用所测试的可活化抗体治疗)的合适候选者。 在一些实施方案中,就第一可活化抗体而言测试阴性的这样的患者可以用包含不同的CM的其它可活化抗体进行测试,直至鉴定出用于治 疗的合适的可活化抗体(例如,包含在疾病部位处被患者切割的 CM1-CM2底物的可活化抗体)。

[0687] 在一些实施方案中,体内成像用于鉴定或以其它方式精选适合于 用本发明的可活化抗体治疗的患者群体。例如,对于靶标和切割所测 试的可活化抗体的可切割部分(CM1-CM2底物)中的底物的蛋白酶两者测试阳性(例如,将活化的抗体累积于疾病部位)的患者被鉴定为用包含 这样的CM1-CM2底物的这样的可活化抗体治疗的合适的候选者。同样, 测试阴性的患者被鉴定为另一种形式的疗法(即,不适合于用所测试的 可活化抗体治疗)的合适候选者。在一些实施方案中,就第一可活化抗体而言测试阴性的这样的患者可以

用包含不同的CM的其它可活化抗 体进行测试,直至鉴定出用于治疗的合适的可活化抗体(例如,包含在 疾病部位处被患者切割的CM1-CM2底物的可活化抗体)。

[0688] 药物组合物

[0689] 本发明的缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体(在本文 中也称为“活性化合物”)和其衍生物、片段、类似物和同源物,可并 入适合于给药的药物组合物中。如本文所用,术语“药学上可接受的 载体”意图包括与药物施用相容的任何和所有的溶剂、分散介质、包 衣料、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。合适的载体描述于 最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences,其为本领域的标准参考科教书,其通过引用并入本文。这样的载体或稀释剂的合适的实例 包括但不限于水、盐水、林格溶液、葡萄糖溶液和5%人血清白蛋白。 也可使用脂质体和非水媒介物诸如固定油。用于药物活性物质的这样的介质和试剂的使用是本领域众所周知的。除非任何常规介质或试剂 与活性化合物不相容,考虑其在组合物中的使用。

[0690] 本发明的药物组合物经配制以与其预期施用途径相容。施用途径 的实例包括胃肠外,例如静脉内、皮内、皮下、经口(例如吸入)、经皮 (即局部)、经粘膜和直肠施用。用于胃肠外、皮内或皮下施用的溶液或 混悬液可包括以下组分:无菌稀释剂诸如注射用水、盐水溶液、固定 油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂、抗细菌剂诸如苯甲醇 或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂 诸如乙二胺四乙酸(EDTA);缓冲剂诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,和用于调节张力的试剂诸如氯化钠或葡萄糖。可用酸或碱诸如盐酸或 氢氧化钠调节pH。可将胃肠外制剂包封在用玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0691] 适合于可注射使用的药物组合物包括无菌水性溶液(在水溶性的情 况下)或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉剂。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF,Parsippany,N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合 物都必须是无菌的,且应该是流动的至存在容易可注射性的程度。在 制备和储存的条件下其必须是稳定的,且必须针对微生物诸如细菌和 真菌的污染作用而防腐。载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)和其合适的混合物。可保持合适的流动性,例如通过使用包衣料诸如卵磷脂,在分散体的 情况下通过保持所需的粒度和通过使用表面活性剂。预防微生物作用可通过各种抗细菌和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等实现。在一些实施方案中,期望的是在组合物中 包括等渗剂例如糖、多元醇诸如甘露醇、山梨醇、氯化钠。可注射组 合物的延长吸收可通过在组合物中包括延长吸收的试剂例如单硬脂酸 铝和明胶产生。

[0692] 无菌可注射溶液可通过将所需量的活性化合物并入含有上文列举 的成分之一或成分的组合(根据需要)的合适的溶剂中,随后无菌过滤而 制备。通常,分散体通过将活性化合物并入含有基础分散介质和来自 上文列举的那些的所需的其它成分的无菌媒介物制备。在用于制备无 菌可注射溶液的无菌粉剂的情况下,制备方法为真空干燥和冷冻干燥,其自它们之前的无菌过滤溶液产生活性成分加任何其它所需成分的粉 末。

[0693] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用载体。它们可包封在明 胶胶囊中或压制成片剂。为了口服治疗施用的目的,活性化合物可掺 有赋形剂和以片剂、锭剂或胶囊剂

的形式使用。口服组合物还可使用 液体载体制备,用作漱口剂,其中液体载体中的化合物经口施用,并 漱口和吐出或咽下。可包括药学上相容的粘合剂和/或辅助材料作为组 合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可含有任何以下成分或 具有类似性质的化合物:粘合剂诸如微晶纤维素、西黄蓍胶或明胶;赋形剂诸如淀粉或乳糖;崩解剂诸如藻酸、Primogel或玉米淀粉;润 滑剂诸如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂诸如胶态二氧化硅;甜味剂诸如 蔗糖或糖精;或矫味剂诸如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调料。

[0694] 对于通过吸入施用,化合物以气溶胶喷雾剂的形式从含有合适的 抛射剂例如气体诸如二氧化碳的加压容器或分配器,或喷雾器递送。

[0695] 全身性施用还可通过经粘膜或经皮方式进行。对于经粘膜或经皮 施用,适合于待渗透屏障的渗透剂用于制剂中。这样的渗透剂通常是 本领域已知的,和对于经粘膜施用,包括例如去污剂、胆汁盐和夫西 地酸衍生物。经粘膜施用可通过使用经鼻喷雾剂或栓剂实现。对于经 皮施用,将活性化合物配制成本领域通常已知的软膏剂、油膏剂、凝胶剂或霜剂。

[0696] 化合物还可以用于直肠递送的栓剂(例如,用常规栓剂基料诸如可 可脂和其它甘油酯)或滞留灌肠剂的形式制备。

[0697] 在一个实施方案中,活性化合物用将保护化合物免于快速从身体 清除的载体制备,诸如控制释放制剂,包括植入体和微囊递送系统。 可使用可生物降解的生物相容性聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、 聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这样的制剂的方法对 本领域技术人员而言是显而易见的。所述材料还可市售获得自Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals,Inc。脂质体混悬液(包括具有针对 病毒抗原的单克隆抗体的靶向感染细胞的脂质体)也可用作药学上可接 受的载体。这些可根据本领域技术人员已知的方法制备,例如如美国 专利号4,522,811中所述。

[0698] 为了易于施用和剂量均匀,特别有利的是以剂量单位形式配制口 服或胃肠外组合物。如本文所用的剂量单位形式是指作为单元剂量适 合于待治疗的受试者的物理离散单位;各单位含有经计算以产生所需 治疗效果的预定量的活性化合物以及所需药用载体。本发明的剂量单 位形式的规格由活性化合物的独特性质和待实现的特定治疗效果以及配制此活性化合物用于治疗个体的本领域固有的限制来支配,并直接 依赖于它们。

[0699] 所述药物组合物以及用于施用的说明书可包括在容器、包或分配 器中。

[0700] 本发明将在以下实施例中进一步描述,所述实施例不限制权利要 求中描述的本发明的范围。

[0701] 实施例

[0702] 实施例1.基质金属蛋白酶(MMP)和丝氨酸蛋白酶(SP)可切割的抗 Jagged可活化抗体

[0703] 本实施例表明结合Jagged靶标(例如Jagged 1和/或Jagged 2)的可 活化抗体的生成和评估,其中可活化抗体在至少一种基质金属蛋白酶 (MMP)和至少一种丝氨酸蛋白酶存在的情况下被活化。

[0704] 本文所述的研究使用以下底物序列,其中LP′是CM1和CM2之间 的连接肽。对于CM1-CM2底物1001/LP′/0001,LP′是GGSGGS(SEQ ID NO:350),且对于下表中的所有其它CM1-CM2,LP′是GG:

[0705]

CM1-CM2 底物	AA序列	SEQ ID NO:
2001	ISSGLLSGRSDNH	1
1001/LP'/0001	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH	2
1004/LP'/0003	AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG	3
0003/LP'/1004	TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP	4
1003/LP'/0003	VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG	5
0003/LP'/1003	TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP	6
1004/LP'/0001	AVGLLAPPGGLSGRSDNH	7
0001/LP'/1004	LSGRSDNHGGAVGLLAPP	8
1003/LP'/0001	VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH	9
0001/LP'/1003	LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP	10

[0706] 如下进行抗Jagged可活化抗体轻链的构建。

[0707] 如下所述将CM1-CM2底物并入Jagged可活化抗体载体(描述于 PCT公开号WO2013/192550中)。使用标准分子生物学技术,使用编码 CM1-CM2底物的正向(F)引物(参见表A)和反向(R)引物CX1198来扩增 Jagged可活化抗体的底物和VL结构域,并随后使用XhoI和BsiWI限 制性位点克隆入可活化抗体载体。所得载体编码以下抗Jagged可活化 抗体轻链。

[0708] 表A:用于构建CM1-CM2表达载体的引物

[0709]

CX1198	轻链R	Gtgcagccaccgtacgtttgatttccaccttggtccc (SEQ ID NO: 37)
CX2066	2001 F	CaggggggctcgagcGGCGGCTCTATCTCTTCCGGACTGCTGTCCGGCAGATCCGACAATCACGGCGGAGGCTCTGacatccagatgacccagtctc (SEQ ID NO: 38)
CX2067	1001/LP'/0001 F	CaggggggctcgagcGGCGGCTCTATCTCTTCTGGCCTGCTGTCTAGCGGCGGCTCCGGCGGATCTCTGTCTGCCAGATCTGACAACCACGGCGGAGGCTCCGacatccagatgacccagtctc (SEQ ID NO: 39)
CX2190	1004/LP'/0003 F	CaggggggctcgagcGGAGGATCTGCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGCGGCACATCTACCTCTGGCAGATCCGCCAACCCTCGGGGCGGAGGATCTGacatccagatgacccagtctc (SEQ ID NO: 40)

[0710]

CX2191	0003/LP'/1004 F	Caggggggctcgagcggcggctccacatctacctctggcag atccgccaacccccagaggtggcggagctgtgggactgctgg ctccaccaggcggatctgacatccagatgacccagtctc (SEQ ID NO: 41)
CX2192	1003/LP'/0003 F	Caggggggctcgagcggcggctctgtgcatatgccccctggg ctttctgggccctggcggcacatctacctctggcagatccg ccaacccctcgggggcggaggatctgacatccagatgacccag tctc (SEQ ID NO: 42)
CX2193	0003/LP'/1003 F	Caggggggctcgagcggcggctccacatctacctctggcag atccgccaacccccagaggcggcggagtgcatatgcctctgg gctttctgggacctggcggctctgacatccagatgacccag tctc (SEQ ID NO: 43)
CX2242	1004/LP'/0001 F	Caggggggctcgagcggaggatctgctgtgggactgctggc tcctcctggtggcctgtctggcagatctgataaccacggcg gctccgacatccagatgacccagtctc (SEQ ID NO: 44)
CX2243	0001/LP'/1004 F	Caggggggctcgagcggaggctctggcctgtctggcagatc cgataaccatggcggcgctgtgggactgctggctcctcctg gtggatctgacatccagatgacccagtctc (SEQ ID NO: 45)
CX2244	1003/LP'/0001 F	Caggggggctcgagcggcggctctgtgcatatgccccctggg ctttctgggacctggcggcctgtctggcagatccgataatc acggcggctccgacatccagatgacccagtctc (SEQ ID NO: 46)
CX2245	0001/LP'/1003 F	Caggggggctcgagcggaggctctggcctgtctggcagatc tgataaccacggcggcgtgcacatgccccctgggctttctgg gacctggcggatctgacatccagatgacccagtctc (SEQ ID NO: 47)

[0711] 具有间隔区序列的抗Jagged 2001可活化抗体Lc

[0712] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg ggggctcgagcggcggctctatctcttccggactgctgtccggcagatccgacaatcacgg

[0713] cggaggctctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagac agagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagc agaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggt

[0714] cccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctg caacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcg gccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttccc gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttc tatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactccc aggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 48)

[0715] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL

[0716] QPEDFATYYCQQTVVAPFLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 49)

[0717] 抗Jagged 2001可活化抗体Lc

[0718] 核苷酸序列

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct ctatctcttccggactgctgtccggcagatccgacaatcacggcggaggctctgacatcca gatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc cgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagccc ctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtgg cagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgca

[0719] acttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtgg aaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaa gtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagc aggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcaca aagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 419)

[0720] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA

[0721] TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 420)

[0722] 具有间隔区序列的抗Jagged可活化抗体1001/LP′/0001Lc

[0723] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctctatctcttctggcctgctgtctagcggcggctccggcggatc
tctgtctggcagatctgacaaccacggcggaggctccgacatccagatgacccagtctcca
tcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagca
ttagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatcta
tgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggaca
gatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaac
[0724] agacggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggt
ggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcc
tctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtgg
ataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacag
cacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtc
tacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggg
gagagtgt (SEQ ID NO: 50)

[0725] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNHGGGSDIQMTQSP
SSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
[0726] DFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 51)

[0727] 抗Jagged可活化抗体1001/LP′/0001Lc

[0728] 核苷酸序列

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ctatctcttctggcctgctgtctagcggcggctccggcggatctctgtctggcagatctga
caaccacggcggaggctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatct
gtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaatt
ggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgca
aagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatc
[0729] agcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctc
cgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtctt
catcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctg
aataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgg
gtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcag
caccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacc
catcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID
NO: 421)

[0730] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSAS

VGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

[0731] SSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL

NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 422)

[0732] 具有间隔区序列的抗Jagged 1004/LP′/0003可活化抗体Lc

[0733] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg

ggggctcgagcggaggatctgctgtgggactgctggctcctcctggcggcacatctacctc

[0734] tggcagatccgccaaccctcggggcggaggatctgacatccagatgacccagtctccatcc

tccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcatta

gcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgc

ggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagat

ttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacaga

cggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggc

tgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctct

[0735] gttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggata

acgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac

ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctac

gcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag

agtgt (SEQ ID NO: 52)

[0736] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGTSTSGRSANPRGGGSDIQMTQSPS

SLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD

[0737] FTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS

VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY

ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 53)

[0738] 抗Jagged 1004/LP′/0003可活化抗体Lc

[0739] 核苷酸序列

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggaggat
ctgctgtgggactgctggctcctcctggcggcacatctacctctggcagatccgccaaccc
tcggggcggaggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgta
ggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggt
atcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaag
tggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagc
agtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgt
tattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcat
cttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaat
aacttctatcccagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggta
actcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccat
cagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID
NO: 423)

[0740]

[0741] 氨基酸序列

CN1WLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGTSTSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSASV
GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 424)

[0742]

[0743] 具有间隔区序列的抗Jagged 0003/LP′/1004可活化抗体Lc

[0744] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctccacatctacctctggcagatccgccaaccccagaggtggcgg
agctgtgggactgctggctccaccaggcggatctgacatccagatgacccagtctccatcc
tccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcatta
gcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgc
ggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagat
ttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacaga
cggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggc
tgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctct
gttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggata
acgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac
ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctac
gcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt (SEQ ID NO: 54)

[0745]

[0746] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSTSTSGRSANPRGGGAVGLLAPPGGSDIQMTQSPS
SLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
[0747] FTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 55)

[0748] 抗Jagged 0003/LP′/1004可活化抗体Lc

[0749] 核苷酸序列

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ccacatctacctctggcagatccgccaaccccagaggtggcggagctgtgggactgctggc
tccaccaggcggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgta
ggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggt
atcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaag
tggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagc
agtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgt
[0750] tattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcat
cttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaat
aacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggta
actcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccat
cagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID
NO: 425)

[0751] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSTSTSGRSANPRGGGAVGLLAPPGGSDIQMTQSPSSLSASV
GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
[0752] SLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 426)

[0753] 具有间隔区序列的抗Jagged 1003/LP′/0003可活化抗体Lc

[0754] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctctgtgcatatgcccctgggctttctgggccctggcggcacatc
tacctctggcagatccgccaaccctcggggcggaggatctgacatccagatgacccagtct
[0755] ccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcaga
gcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgat
ctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctggg

[0756] acagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtc aacagacggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtac ggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaact gcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaagg tggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaagga cagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa gtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaaca ggggagagtgt (SEQ ID NO: 56)

[0757] 氨基酸序列

[0758] QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSVHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 57)

[0759] 抗Jagged 1003/LP′/0003可活化抗体Lc

[0760] 核苷酸序列

[0761] Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct ctgtgcatatgcccctgggctttctgggccctggcggcacatctacctctggcagatccgc caaccctcgggggcggaggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgca tctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaa attggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagttt gcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacc atcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgc ctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgt cttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctg ctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaat cgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtc acccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 427)

[0762] 氨基酸序列

[0763] CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSVHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 428)

[0764] 具有间隔区序列的抗Jagged 0003/LP′/1003可活化抗体Lc

[0765] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctccacatctacctctggcagatccgccaaccccagaggcggcgg
agtgcatatgcctctgggctttctgggacctggcggctctgacatccagatgacccagtct
ccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcaga
gcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgat
ctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctggg
acagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtc
[0766] aacagacggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtac
ggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaact
gcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaagg
tggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaagga
cagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa
gtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaaca
ggggagagtgt (SEQ ID NO: 58)

[0767] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSTSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGPGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG
[0768] TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 59)

[0769] 抗Jagged 0003/LP′/1003可活化抗体Lc

[0770] 核苷酸序列

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ccacatctacctctggcagatccgccaaccccagaggcggcggagtgcatatgcctctggg
ctttctgggacctggcggctctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgca
tctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaa
attggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagttt
gcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacc
atcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgc
[0771] ctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgt
cttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctg
ctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaat
cgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtc
acccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ
ID NO: 429)

[0772] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSTSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGPGGSDIQMTQSPSSLSA
SVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
[0773] ISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 430)

[0774] 具有间隔区序列的抗Jagged 1004/LP′/0001可活化抗体Lc

[0775] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggaggatctgctgtgggactgctggctcctcctggtggcctgtctggcag
atctgataaccacggcggctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgca
[0776] tctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaa
attggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagttt
gcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacc
atcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgc
ctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgt
cttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctg
ctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaat
[0777] cgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtc
acccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ
ID NO: 60)

[0778] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSA
SVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
[0779] ISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 61)

[0780] 抗Jagged 1004/LP′/0001可活化抗体Lc

[0781] 核苷酸序列

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggaggat
ctgctgtgggactgctggctcctcctggtggcctgtctggcagatctgataaccacggcgg
ctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtc
accatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaac
cagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatc
aaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacct
[0782] gaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcggccaag
ggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatc
tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccc
agagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggaga
gtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgag
caaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagc
tcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 431)

[0783] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRV
TITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
[0784] EDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 432)

[0785] 具有间隔区序列的抗Jagged 0001/LP′/1004可活化抗体Lc

[0786] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggaggctctggcctgtctggcagatccgataaccatggcggcgctgtggg
actgctggctcctcctggtggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtct
gcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatt
taaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccag
tttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctc
accatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtgg
[0787] cgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatc
tgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgc
ctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcc
aatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcct
cagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaa
gtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
(SEQ ID NO: 62)

[0788] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGNQGGSSGGSGLSGRSDNHGGAVGLLAPPGGSDIQMTQSPSSLS
ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL

[0789] TISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 63)

[0790] 抗Jagged 0001/LP′/1004可活化抗体Lc

[0791] 核苷酸序列

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggaggct
ctggcctgtctggcagatccgataaccatggcggcgctgtgggactgctggctcctcctgg
tggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacaga
gtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagcaga
aaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtccc
atcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaa

[0792] cctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcggcc
aagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcc
atctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctat
cccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccagg
agagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgct
gagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctg
agctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 433)

[0793] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSGLSGRSDNHGGAVGLLAPPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[0794] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 434)

[0795] 具有间隔区序列的抗Jagged1003/LP′/0001可活化抗体Lc

[0796] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctctgtgcatatgccccctgggctttctgggacctggcggcctgtc
tggcagatccgataatcacggcggctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctg
tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagct
atttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatc
cagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcact
ctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttg
[0797] tggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcacc
atctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtg
tgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccc
tccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacag
cctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgc
gaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
(SEQ ID NO: 64)

[0798] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSVHMPLGFLGPGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSL
SASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT
[0799] LTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 65)

[0800] 抗Jagged 1003/LP′/0001可活化抗体Lc

[0801] 核苷酸序列

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ctgtgcatatgccccctgggctttctgggacctggcggcctgtctggcagatccgataatca
cggcggctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagac
agagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagc
agaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggt
cccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctg
[0802] caacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcg
gccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttccc
gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttc
tatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactccc
aggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac
gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 435)

[0803] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSVHMPLGFLGPGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
[0804] QPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 436)

[0805] 具有间隔区序列的抗Jagged 0001/LP′/1003可活化抗体Lc

[0806] 核苷酸序列

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggaggctctggcctgtctggcagatctgataaccacggcggcgtgcacat
gcccctgggctttctgggacctggcggatctgacatccagatgacccagtctccatcctcc
ctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagca
gctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggc
atccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttc
actctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacgg
[0807] ttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgc
accatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtt
gtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacg
ccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcaccta
cagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcc
tgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt (SEQ ID NO: 66)

[0808] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSGLSGRSDNHGGVHMPLGFLGPGGSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF
[0809] TLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 437)

[0810] 抗Jagged 0001/LP′/1003可活化抗体Lc

[0811] 核苷酸序列

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggaggct
ctggcctgtctggcagatctgataaccacggcggcgtgcacatgcccctgggctttctggg
[0812] acctggcggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtagga
gacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatc

[0813] agcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtgg ggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagt ctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttat tcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatctt cccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataac ttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaact cccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccct gacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag ggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (SEQ ID NO: 438)

[0814] 氨基酸序列

[0815] CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSGLSGRSDNHGGVHMPLGFLGPGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 439)

[0816] 抗Jagged可活化抗体Hc

[0817] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 67)

[0818] 如下评估抗Jagged CM1-CM2可活化抗体体外结合和活化。

[0819] 抗Jagged可活化抗体由瞬时转染的HEK-293细胞表达,并通过蛋 白A色谱法从培养上清液中纯化。为了验证抗Jagged CM1-CM2可活 化抗体可以被MMP和丝氨酸蛋白酶两者活化,将纯化的可活化抗体用 uPA和/或MMP14消化,随后通过ELISA评估其结合人Jagged 1-Fc 的能力。在4℃下在Hank氏平衡盐溶液pH 7.4(HBSS)(Teknova#H8057)中以1微克/ml用人Jag1-Fc(R&D#1277-JG-050)将ELISA平板(Greiner Bio-One#655061)包被过夜;如本文所用,微克也通过ug和μg表示。在室温(RT)下,在HBSS中用2%脱脂奶粉(NFDM)将平板封闭1小时。除去封闭,并将抗Jagged抗体4D11、抗Jagged CM1-CM2可活化抗体 或消化的可活化抗体在2%NFDM/HBSS中添加至指定浓度中,并在室 温下温育1小时。将ELISA平板用过量HBSS,0.05%TWEEN(HBSS-T) 洗涤3次,然后添加在2%NFDM/HBSS中稀释至1:30,000的小鼠抗人 IgG,F'Ab(2)特异性,HRP缀合(Jackson ImmunoResearch#209-035-097)。随后将ELISA平板用HBSS-T洗涤3次,并使用1步TMB底物 (Pierce/Thermo Fisher#NC0140927)显色。在OD450读取平板,并使用 Prism软件绘图。

[0820] 图1表明抗Jagged CM1-CM2可活化抗体(a)在通过uPA或MMP14 切割之前被有效地

掩蔽,并(b)显示等效于当被uPA或MMP14或uPA 和MMP14的组合切割时的抗体的结合。

[0821] 如下在非荷瘤裸鼠中评估含有CM1-CM2底物药代动力学的抗 Jagged可活化抗体。

[0822] 作为掩蔽物和底物的稳定性的替代物,在非荷瘤小鼠中,将含有 CM1-CM2底物2001和1001/LP′/0001的抗Jagged可活化抗体的药代动 力学与非Jagged抗体的药代动力学进行比较。由于在正常组织中 Jagged 1/2的结合,小鼠/人交叉反应性抗Jagged抗体在小鼠中显示快 速清除。如果抗Jagged CM1-CM2可活化抗体在循环中保持掩蔽(稳定), 则可活化抗体应当避免靶标介导的清除并显示延长的血清半衰期。

[0823] 如下评估抗Jagged抗体和可活化抗体的血浆药代动力学。如表B 中所示,每组由2个5只小鼠的组群组成。向小鼠给予一个静脉内剂 量的5mg/kg所示化合物。在异氟烷麻醉下,通过眼眶后途径,在剂量 后24小时、96小时和10天从组群1收集肝素锂化血浆,同时在48小 时、7天和14天从组群2收集血浆。使用人IgG夹心ELISA检测总血浆人IgG水平。简言之,在4℃下将ELISA平板(Costar 3590 Fisher Scientific目录号07-200-35)用1ug/ml的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的 AffiniPure山羊抗人IgG F(ab')2片段特异性,(Jackson ImmunoResearch 目录号109-006-097)包被过夜。将平板在室温(RT)下用Superblock(ScyTek Laboratories目录号AAA500)封闭1小时。去除封闭物,并将 标准品(测试物品)和测试样品(血浆样品)的适当稀释物添加至平板并在 室温下温育1小时。将ELISA平板用过量PBS,0.05%TWEEN(PBS-T) 洗涤3次-097),然后添加稀释至1:25,000的AffiniPure山羊抗人IgG $F_{(ab')2}$片段特异性辣根过氧化物酶(HRP)(Jackson ImmunoResearch目 录号109-035-097)。随后按照制造商方案将ELISA平板用PBS-T洗涤 3次,并使用1步TMB底物(Pierce/Thermo Fisher#NC0140927)显色。通过将测试样品值与标准曲线进行比较来计算血清人IgG水平。使用 稀疏取样的非区室分析(Phoenix WinNonlin v6.3)计算药代动力学参数。

[0824] 如图2中所示,抗Jagged抗体被快速清除,并且到第10天时低于 测定的检测限值。相反,抗Jagged CM1-CM2可活化抗体1001/LP′/0001 和2001显示显著延长的半衰期,表明可活化抗体保持稳定并且在循环 中被良好掩蔽。

[0825] 表B.抗Jagged CM1-CM2可活化抗体2001和1001/LP′/0001的药 代动力学分析的组和给药。

[0826]

组	N	治疗	剂量 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	时间表	途径
1	2x5	抗 Jagged	5	10	单次	IP
2	2x5	抗 Jagged 可活化抗体 2001	5	10	单次	IP
3	2x5	抗 Jagged 可活化抗体 1001/LP'/0001	5	10	单次	IP

[0827] 如下进行含有抗Jagged CM1-CM2底物的可活化抗体药物缀合物 的安全性和效力的体内评估。

[0828] 在人乳腺癌细胞系HCC1806异种移植肿瘤模型中评估含有抗 Jagged CM1-CM2底

物的2001可活化抗体药物缀合物(其包含经由 SPDB接头与美登木素生物碱DM4(参见例如US 7,276,497)缀合的抗 Jagged 2001可活化抗体)的效力。在对数期生长期间收获HCC1806细 胞,并以5x 10^7个细胞/ml的浓度重悬浮于PBS中的50％Matrigel(BD Biosciences)中。将小鼠在右侧腹部中皮下注射5x 10^6个细胞,并使其 生长至100-150mm^3的平均体积。将小鼠随机化并给药,如表C中所 示。在研究持续时间每周两次测量肿瘤体积和体重,并分别获得效力 和安全性的量度。

[0829] 图3显示PBS、同种型-SPDB-DM4、抗Jagged-SPDB-DM4药物缀 合物(ADC)和抗Jagged 2001可活化抗体药物缀合物处理的动物的组平均肿瘤体积±平均值的标准偏差(SEM)。对照组(PBS或同种型 -SPDB-DM4)都未显示肿瘤生长抑制,而抗Jagged ADC和抗Jagged 2001可活化抗体药物缀合物组都显示肿瘤消退。用抗Jagged ADC处理 的动物显示如通过重量损失所测量的显著的副作用,如图4中所示。 然而,用抗Jagged 2001可活化抗体药物缀合物处理的动物没有显示重 量损失(也显示于图4中),表明抗Jagged CM1-CM2可活化抗体药物缀 合物的活性定位至肿瘤。

[0830] 表C:HCC1806研究的组和剂量时间表

[0831] 表 C:HCC1806研究的组和剂量时间表

[0832]

组	计数	处理	剂量 (mg/kg)	时间表	途径
1	8	PBS	10	q7dx2	IV
3	8	同种型-SPDB-DM4	10	q7dx2	IV
4	8	抗 Jagged-SPDB-DM4	10	q7dx2	IV
5	8	抗 Jagged 2001 可活化抗体-SPDB-DM4	10	q7dx2	IV

[0833] 实施例2.基质金属蛋白酶(MMP)和丝氨酸蛋白酶(SP)可切割的抗 EGFR可活化抗体

[0834] 本实施例表明结合表皮生长因子受体(EGFR)的可活化抗体的生成 和评估,其中可活化抗体在至少一种基质金属蛋白酶(MMP)和至少一 种丝氨酸蛋白酶存在的情况下被活化。

[0835] 使用与实施例1中用于生成可活化抗Jagged抗体的方法相似的方 法生成本实施例中使用的可活化抗EGFR抗体。

[0836] 本文所述的研究使用以下底物序列,其中LP′是CM1和CM2之间 的连接肽。对于下表中的所有CM1-CM2底物,LP′是GGSGGS(SEQ ID NO:350):

[0837]

CM1-CM2底物	氨基酸序列	核苷酸序列
0001	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 18)	TTAAGCGGGCGGTCGGACAACCAC (SEQ ID NO: 23)
0002	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 19)	CTTAGCGGGCGGAGCGGCAACCAC (SEQ ID NO: 24)
1001	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 20)	ATCTCCTCCGGGCTACTGAGTTCT (SEQ ID NO: 25)
1002	QNQALRMA (SEQ ID NO: 21)	CAGAACCAGGCGCTCAGAATGGCA (SEQ ID NO: 26)
2001	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 1)	ATATCATCCGGCCTCCTTAGCGGC CGTTCCGACAATCAC (SEQ ID NO: 27)
2002	ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 22)	ATAAGTTCTGGGCTCCTGTCGGGC CGGAGTGGAAATCAC (SEQ ID NO: 28)
0001/LP'/1001	LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO: 11)	CTGAGCGGGCGGTCCGATAATCAT GGTGGTTCAGGAGGGAGTATTTCT TCCGGCTTACTGAGTAGC (SEQ ID NO: 29)

[0838]

1001/LP'/0001	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 2)	ATCTCCTCTGGGTTGCTTTCTTCA GGAGGTTCAGGGGGGAGCCTGAGC GGACGCTCCGACAACCAT (SEQ ID NO: 30)
0002/LP'/1001	LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO: 12)	CTCTCAGGAAGATCCGGAAATCAT GGGGGGTCTGGGGGGAGTATCTCA TCAGGTCTGCTGAGCAGC (SEQ ID NO: 31)
1001/LP'/0002	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO: 13)	ATCTCAAGTGGGCTGTTAAGTTCC GGCGGCAGTGGAGGGTCCCTAAGC GGCCGCAGCGGGAATCAC (SEQ ID NO: 32)
0001/LP'/1002	LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO: 14)	CTCTCTGGCCGCTCCGATAATCAT GGTGGATCCGGTGGCTCTCAGAAC CAGGCACTACGGATGGCA (SEQ ID NO: 33)
1002/LP'/0001	QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 15)	CAGAACCAGGCGCTCAGGATGGCA GGGGGGAGTGGCGGAAGCCTTTCT GGTCGATCCGATAATCAC (SEQ ID NO: 34)
0002/LP'/1002	LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO: 16)	CTTAGCGGACGCTCTGGCAACCAC GGAGGATCTGGAGGAAGTCAGAAC CAGGCCTTGCGCATGGCC (SEQ ID NO: 35)
1002/LP'/0002	QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO: 17)	CAAAACCAGGCTCTGCGCATGGCT GGGGGGTCTGGTGGGAGCCTGAGC GGGCGGTCAGGAAACCAC (SEQ ID NO: 36)

[0839] 抗EGFR重链(Hc)：

[0840] 核苷酸序列：

CAGGTACAGCTGAAACAGTCTGGACCCGGGCTTGTACAGCCTAGTCAGTCACTGTCTATCA

CCTGTACCGTCTCAGGTTTTAGCCTGACAAATTACGGTGTGCATTGGGTACGCCAGTCTCC

[0841] CGGTAAGGGGCTGGAGTGGCTCGGCGTGATCTGGTCCGGGGGGAACACAGATTATAATACT

CCTTTCACATCTAGACTGTCCATCAACAAAGACAACTCCAAATCGCAGGTTTTTTTCAAGA

TGAATTCCCTGCAATCACAGGACACTGCCATCTATTATTGCGCGAGGGCCCTGACTTATTA

TGACTATGAGTTCGCTTATTGGGGCCAGGGGACGCTTGTGACCGTAAGCGCTGCTAGTACC

AAGGGCCCCAGTGTGTTCCCCCTTGCCCCCAGCAGTAAGTCCACCTCAGGTGGCACAGCTG

CCCTTGGGTGCCTTGTGAAGGATTACTTCCCAGAACCAGTGACCGTGAGCTGGAATTCCGG

AGCCCTTACCAGCGGTGTGCATACCTTTCCGGCCGTCCTGCAAAGCAGCGGACTTTACAGT

CTGTCTAGCGTGGTCACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGTACACAGACGTATATTTGCAACG

TTAATCACAAACCCTCAAACACAAAGGTGGACAAGAAAGTGGAGCCTAAATCATGTGATAA

GACACATACATGCCCTCCCTGCCCTGCACCGGAGCTCTTAGGTGGACCTTCAGTCTTTTTA

TTTCCACCTAAACCCAAAGATACACTTATGATCTCACGGACACCCGAGGTGACCTGCGTTG

[0842] TCGTGGATGTCTCACACGAAGACCCTGAAGTGAAATTCAATTGGTATGTTGACGGTGTTGA

GGTGCATAACGCAAAGACCAAGCCACGCGAGGAGCAGTATAATAGCACCTATAGGGTAGTC

AGCGTACTGACTGTTCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGTAAAGAGTACAAATGCAAGGTCT

CAAACAAGGCTCTCCCTGCCCCGATCGAGAAGACAATTTCTAAGGCCAAAGGGCAGCCCCG

GGAACCACAAGTCTATACCCTGCCACCCAGTCGGGATGAACTAACAAAAAATCAGGTGTCT

CTAACCTGCCTGGTGAAGGGATTTTACCCTTCCGATATAGCTGTGGAGTGGGAGTCTAATG

GCCAACCAGAGAATAATTACAAGACTACCCCCCCCGTTCTTGACAGTGATGGCTCGTTCTT

CTTATACTCAAAATTAACAGTCGACAAATCCCGATGGCAACAGGGCAATGTGTTTAGCTGT

AGCGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCATTACACACAGAAGTCTCTGTCCTTGTCACCTG

GCAAG (SEQ ID NO: 68)

[0843] 氨基酸序列:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT

PFTSRLSINKDNSKSQVFFKSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKG

PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS

[0844] SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 69)

[0845] 抗EGFR轻链:

[0846] 核苷酸序列:

[0847] ACCCAAATCCTCCTGACCCAGTCCCCTGTTATCCTTTCTGTGTCGCCCGGGGAGCGCGTTA

GCTTTAGCTGCCGCGCCAGTCAGTCAATCGGAACAAACATCCATTGGTACCAGCAGCGTAC

GAACGGCAGTCCAAGGCTGCTGATCAAATACGCAAGTGAATCTATATCGGGGATTCCGTCT
CGGTTCAGCGGATCCGGAAGCGGGACTGACTTTACGCTCTCCATAAATAGCGTCGAAAGTG
AGGACATTGCAGACTATTACTGTCAGCAGAATAACAACTGGCCGACCACATTTGGGGCCGG
AACCAAGTTGGAACTGAAGCGCACTGTGGCAGCTCCTAGTGTTTTTATTTTCCCCCCTTCT

[0848] GACGAGCAACTGAAAAGTGGTACAGCTTCAGTAGTTTGTTTGCTCAATAATTTCTACCCAC
GGGAAGCAAAGGTGCAGTGGAAAGTCGACAACGCATTACAGAGCGGCAACTCTCAAGAAAG
CGTGACGGAGCAGGATAGCAAGGACTCAACATATTCCTTGTCTTCCACTCTCACTCTGTCA
AAGGCTGATTATGAGAAGCATAAGGTGTATGCGTGCGAAGTGACACACCAGGGATTATCAA
GCCCAGTGACCAAGTCCTTTAACCGTGGCGAATGC (SEQ ID NO: 70)

[0849] 氨基酸序列：

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR

[0850] FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 111)

[0851] 具有间隔区序列的抗EGFR 0001可活化抗体轻链：

[0852] 核苷酸序列：

CAGGGCCAGAGCGGCCAATGCATCTCCCCCCGCGGTTGTCCCGACGGGCCGTACGTGATGT
ACGGCAGCTCCGGCGGCAGTGGGGGTAGCGGTGGGTCCGGGCTGAGTGGCCGGTCCGACAA
TCACGGGAGCTCGGGAACACAGATTCTGCTGACGCAATCTCCCGTGATCCTCTCGGTCTCA
CCCGGCGAACGGGTCTCGTTCAGCTGCAGAGCGTCCCAATCAATCGGGACCAATATTCACT
GGTACCAGCAAAGGACTAATGGGTCTCCCCGGCTGCTGATAAAATACGCCTCCGAGTCTAT
CTCGGGCATCCCATCCCGATTTAGTGGTAGCGGAAGCGGCACTGATTTCACCTTGTCTATT

[0853] AACAGCGTAGAATCTGAGGACATTGCAGACTATTACTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCTA
CAACTTTCGGCGCCGGGACCAAACTAGAGTTAAAGCGTACTGTGGCTGCCCCCAGCGTTTT
TATTTTTCCGCCCAGCGACGAACAGCTGAAGTCAGGCACAGCCTCTGTGGTGTGTCTCCTG
AATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAAGTTCAGTGGAAAGTGGACAATGCCTTGCAGTCCG
GAAACAGTCAAGAGTCCGTGACCGAGCAGGACAGTAAGGATAGCACGTATAGCCTCTCTAG
TACTTTAACACTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCATGCGAAGTGACC
CATCAGGGGCTTTCCTCCCCCGTCACCAAGTCTTTCAATCGCGGGGAGTGT (SEQ ID
NO: 72)

[0854] 氨基酸序列：

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVS
PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI

[0855] NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 73)

[0856] 抗EGFR 0001可活化抗体轻链：

[0857] 核苷酸序列：

TGCATCTCCCCCCGCGGTTGTCCCGACGGGCCGTACGTGATGTACGGCAGCTCCGGCGGCA
GTGGGGGTAGCGGTGGGTCCGGGCTGAGTGGCCGGTCCGACAATCACGGGAGCTCGGGAAC
ACAGATTCTGCTGACGCAATCTCCCGTGATCCTCTCGGTCTCACCCGGCGAACGGGTCTCG
TTCAGCTGCAGAGCGTCCCAATCAATCGGGACCAATATTCACTGGTACCAGCAAAGGACTA
ATGGGTCTCCCCGGCTGCTGATAAAATACGCCTCCGAGTCTATCTCGGGCATCCCATCCCG
ATTTAGTGGTAGCGGAAGCGGCACTGATTTCACCTTGTCTATTAACAGCGTAGAATCTGAG

[0858] GACATTGCAGACTATTACTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCTACAACTTTCGGCGCCGGGA
CCAAACTAGAGTTAAAGCGTACTGTGGCTGCCCCCAGCGTTTTTATTTTTCCGCCCAGCGA
CGAACAGCTGAAGTCAGGCACAGCCTCTGTGGTGTGTCTCCTGAATAACTTCTACCCCAGA
GAGGCCAAAGTTCAGTGGAAAGTGGACAATGCCTTGCAGTCCGGAAACAGTCAAGAGTCCG
TGACCGAGCAGGACAGTAAGGATAGCACGTATAGCCTCTCTAGTACTTTAACACTGTCCAA
GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCATGCGAAGTGACCCATCAGGGGCTTTCCTCC
CCCGTCACCAAGTCTTTCAATCGCGGGGAGTGT (SEQ ID NO: 440)

[0859] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVS
FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESE

[0860] DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 441)

[0861] 具有间隔区序列的EGFR 0002可活化抗体轻链：

[0862] 核苷酸序列：

CAAGGTCAGTCCGGACAGTGTATTTCCCCTAGAGGTTGCCCTGACGGGCCGTATGTCATGT
ACGGTAGTTCTGGCGGTAGTGGCGGATCTGGCGGCAGTGGGCTGAGCGGACGTAGCGGGAA
TCACGGCTCATCCGGGACGCAGATACTGCTGACCCAGTCCCCCGTGATCCTGTCCGTGTCA
CCGGGCGAAAGGGTCAGTTTCTCTTGCCGAGCATCACAGTCCATAGGTACGAATATCCATT
GGTACCAGCAGCGGACCAATGGGAGCCCAAGACTGCTCATTAAGTACGCATCTGAGAGTAT
CTCAGGCATTCCAAGCAGGTTTTCCGGCAGTGGGAGCGGCACTGACTTCACCCTCAGCATT

[0863] AACAGCGTGGAAAGCGAAGACATTGCAGATTACTACTGCCAACAGAACAATAACTGGCCTA
CTACATTCGGGGCAGGAACTAAGTTGGAGCTCAAACGTACCGTCGCTGCTCCTAGCGTATT
TATTTTCCCTCCTAGCGATGAACAGTTGAAATCTGGTACCGCTAGTGTTGTGTGCTTACTG
AACAACTTTTATCCCCGGGAGGCCAAGGTACAATGGAAGGTGGACAATGCCCTCCAATCAG
GGAACAGCCAGGAGTCTGTTACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCTC
TACCCTTACATTGAGCAAGGCTGATTATGAGAAGCATAAGGTCTACGCTTGTGAGGTGACC
CATCAGGGGCTCAGCAGCCCGGTGACAAAAAGCTTTAACCGGGGGGAATGC (SEQ ID
NO: 74)

[0864] 氨基酸序列：

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGSSGTQILLTQSPVILSVS
PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI
[0865] NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 75)

[0866] 抗EGFR 0002可活化抗体轻链：

[0867] 核苷酸序列：

TGTATTTCCCCTAGAGGTTGCCCTGACGGGCCGTATGTCATGTACGGTAGTTCTGGCGGTA
GTGGCGGATCTGGCGGCAGTGGGCTGAGCGGACGTAGCGGGAATCACGGCTCATCCGGGAC
GCAGATACTGCTGACCCAGTCCCCCGTGATCCTGTCCGTGTCACCGGGCGAAAGGGTCAGT
TTCTCTTGCCGAGCATCACAGTCCATAGGTACGAATATCCATTGGTACCAGCAGCGGACCA
ATGGGAGCCCAAGACTGCTCATTAAGTACGCATCTGAGAGTATCTCAGGCATTCCAAGCAG
GTTTTCCGGCAGTGGGAGCGGCACTGACTTCACCCTCAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAA

[0868] GACATTGCAGATTACTACTGCCAACAGAACAATAACTGGCCTACTACATTCGGGGCAGGAA
CTAAGTTGGAGCTCAAACGTACCGTCGCTGCTCCTAGCGTATTTATTTTCCCTCCTAGCGA
TGAACAGTTGAAATCTGGTACCGCTAGTGTTGTGTGCTTACTGAACAACTTTTATCCCCGG
GAGGCCAAGGTACAATGGAAGGTGGACAATGCCCTCCAATCAGGGAACAGCCAGGAGTCTG
TTACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCTCTACCCTTACATTGAGCAA
GGCTGATTATGAGAAGCATAAGGTCTACGCTTGTGAGGTGACCCATCAGGGGCTCAGCAGC
CCGGTGACAAAAAGCTTTAACCGGGGGGAATGC (SEQ ID NO: 442)

[0869] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVS
FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESE
[0870] DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 443)

[0871] 具有间隔区序列的抗EGFR 1001可活化抗体轻链：

[0872] 核苷酸序列：

CAGGGGCAGTCTGGGCAGTGTATTAGCCCCAGGGGGTGCCCCGACGGGCCTTACGTGATGT
ATGGCAGCTCCGGTGGCAGCGGAGGCTCTGGCGGGAGTGGGATCAGTTCCGGCCTGCTGAG
CTCCGGGTCAAGCGGGACCCAGATCTTGCTCACCCAATCACCAGTGATCCTAAGCGTGAGC
CCTGGCGAACGGGTCAGCTTCTCTTGCCGGGCATCTCAGAGTATTGGCACTAACATACACT
GGTACCAGCAGCGAACCAATGGGTCCCCCCGCCTTCTAATCAAATATGCTAGCGAATCCAT
TTCAGGAATTCCTAGCCGATTTAGCGGCAGCGGATCAGGCACTGACTTCACTCTGTCAATC
[0873] AACTCAGTTGAAAGCGAGGACATTGCAGACTACTATTGCCAGCAGAATAATAATTGGCCCA
CTACATTTGGAGCTGGAACAAAATTGGAGCTTAAGAGGACAGTGGCTGCGCCTAGTGTATT
TATCTTTCCCCCCTCTGACGAACAGTTGAAATCGGGAACCGCATCCGTCGTCTGTTTACTG
AACAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGATAATGCTTTGCAGTCTG
GCAACAGCCAGGAAAGCGTGACGGAGCAGGACTCAAAGGATAGTACATACTCCCTGTCCTC
CACCCTGACTCTGAGTAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAAGTGACG
CACCAAGGGCTATCGAGCCCGGTCACCAAGTCTTTCAATCGTGGAGAATGC (SEQ ID
NO: 76)

[0874] 氨基酸序列:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGSSGTQILLTQSPVILSVS
PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI
[0875] NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 77)

[0876] 抗EGFR 1001可活化抗体轻链:

[0877] 核苷酸序列:

TGTATTAGCCCCAGGGGGTGCCCCGACGGGCCTTACGTGATGTATGGCAGCTCCGGTGGCA
GCGGAGGCTCTGGCGGGAGTGGGATCAGTTCCGGCCTGCTGAGCTCCGGGTCAAGCGGGAC
CCAGATCTTGCTCACCCAATCACCAGTGATCCTAAGCGTGAGCCCTGGCGAACGGGTCAGC
TTCTCTTGCCGGGCATCTCAGAGTATTGGCACTAACATACACTGGTACCAGCAGCGAACCA
ATGGGTCCCCCCCGCCTTCTAATCAAATATGCTAGCGAATCCATTTCAGGAATTCCTAGCCG
ATTTAGCGGCAGCGGATCAGGCACTGACTTCACTCTGTCAATCAACTCAGTTGAAAGCGAG
[0878] GACATTGCAGACTACTATTGCCAGCAGAATAATAATTGGCCCACTACATTTGGAGCTGGAA
CAAAATTGGAGCTTAAGAGGACAGTGGCTGCGCCTAGTGTATTTATCTTTCCCCCCTCTGA
CGAACAGTTGAAATCGGGAACCGCATCCGTCGTCTGTTTACTGAACAACTTCTATCCCAGA
GAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGATAATGCTTTGCAGTCTGGCAACAGCCAGGAAAGCG
TGACGGAGCAGGACTCAAAGGATAGTACATACTCCCTGTCCTCCACCCTGACTCTGAGTAA
GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAAGTGACGCACCAAGGGCTATCGAGC
CCGGTCACCAAGTCTTTCAATCGTGGAGAATGC (SEQ ID NO: 444)

[0879] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVS

FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESE

[0880] DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR

EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS

PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 445)

[0881] 具有间隔区序列的抗EGFR 1002可活化抗体轻链：

[0882] 核苷酸序列：

CAGGGGCAATCAGGACAATGCATCAGCCCTAGGGGCTGCCCAGACGGCCCATATGTGATGT

ACGGTAGCTCTGGGGGCTCAGGAGGCAGCGGGGGAAGCGGACAAAACCAGGCCTTACGAAT

GGCTGGCAGCTCTGGCACCCAGATATTGCTGACGCAGAGTCCAGTTATCCTTAGTGTCAGC

CCTGGTGAACGGGTTTCATTTAGTTGCCGTGCCTCCCAGTCTATTGGAACGAACATTCATT

GGTACCAGCAAAGGACCAACGGTTCACCCAGGTTGCTTATCAAGTATGCTTCAGAGTCAAT

CTCCGGGATTCCCTCAAGGTTTTCAGGCTCTGGCTCAGGTACCGATTTTACGCTGAGCATC

[0883] AACTCCGTGGAGAGTGAGGACATTGCTGATTATTACTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCGA

CAACTTTCGGCGCCGGCACAAAGCTGGAACTTAAGCGTACTGTGGCTGCGCCATCTGTCTT

CATTTTTCCGCCCTCGGACGAGCAGTTGAAGTCAGGGACCGCCTCTGTCGTGTGCCTTCTC

AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCTAAAGTCCAGTGGAAAGTTGATAATGCACTTCAGAGCG

GGAATAGCCAGGAGAGCGTGACGGAACAGGACTCTAAGGACTCCACCTATTCTCTCTCATC

CACCCTTACTCTCTCTAAAGCCGACTACGAAAAGCATAAGGTTTATGCTTGCGAAGTCACT

CATCAAGGGCTATCTAGTCCGGTCACTAAAAGCTTCAACAGAGGTGAATGT (SEQ ID

NO: 78)

[0884] 氨基酸序列：

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGSSGTQILLTQSPVILSVS

PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI

[0885] NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL

NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 79)

[0886] 抗EGFR 1002可活化抗体轻链：

[0887] 核苷酸序列：

TGCATCAGCCCTAGGGGCTGCCCAGACGGCCCATATGTGATGTACGGTAGCTCTGGGGGCT
CAGGAGGCAGCGGGGGAAGCGGACAAAACCAGGCCTTACGAATGGCTGGCAGCTCTGGCAC
CCAGATATTGCTGACGCAGAGTCCAGTTATCCTTAGTGTCAGCCCTGGTGAACGGGTTTCA
TTTAGTTGCCGTGCCTCCCAGTCTATTGGAACGAACATTCATTGGTACCAGCAAAGGACCA
ACGGTTCACCCAGGTTGCTTATCAAGTATGCTTCAGAGTCAATCTCCGGGATTCCCTCAAG
GTTTTCAGGCTCTGGCTCAGGTACCGATTTTACGCTGAGCATCAACTCCGTGGAGAGTGAG

[0888] GACATTGCTGATTATTACTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCGACAACTTTCGGCGCCGGCA
CAAAGCTGGAACTTAAGCGTACTGTGGCTGCGCCATCTGTCTTCATTTTTCCGCCCTCGGA
CGAGCAGTTGAAGTCAGGGACCGCCTCTGTCGTGTGCCTTCTCAATAACTTCTATCCCAGA
GAGGCTAAAGTCCAGTGGAAAGTTGATAATGCACTTCAGAGCGGGAATAGCCAGGAGAGCG
TGACGGAACAGGACTCTAAGGACTCCACCTATTCTCTCTCATCCACCCTTACTCTCTCTAA
AGCCGACTACGAAAAGCATAAGGTTTATGCTTGCGAAGTCACTCATCAAGGGCTATCTAGT
CCGGTCACTAAAAGCTTCAACAGAGGTGAATGT (SEQ ID NO: 446)

[0889] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVS
FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESE

[0890] DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 447)

[0891] 具有间隔区序列的抗EGFR 2001可活化抗体轻链:

[0892] 核苷酸序列:

CAAGGCCAGTCTGGACAATGTATCAGCCCCCGTGGCTGTCCAGACGGTCCTTACGTTATGT
ATGGATCTAGCGGGGGCTCTGGAGGGTCTGGCGGCTCTGGAATCTCTAGTGGACTTCTCTC
CGGAAGAAGCGATAATCATGGATCCAGCGGGACACAAATCCTGTTGACACAGTCCCCAGTG
ATCCTGTCAGTCTCGCCCGGAGAAAGGGTGTCTTTCTCTTGTAGGGCTAGTCAGTCTATCG
GAACTAACATCCATTGGTACCAGCAGCGGACAAATGGGAGCCCGAGGCTTCTGATCAAGTA
TGCTTCAGAGAGTATAAGCGGCATCCCCTCAAGATTTAGTGGCAGCGGGTCCGGGACAGAT
TTCACCTTGTCAATCAATTCTGTCGAATCCGAAGACATTGCAGACTACTATTGCCAGCAAA

[0893] ACAACAACTGGCCCACCACTTTCGGTGCTGGAACCAAACTCGAGCTGAAACGCACTGTGGC
AGCTCCTTCAGTGTTCATCTTCCCACCTAGCGACGAGCAGTTGAAATCGGGGACAGCCTCA
GTGGTGTGTCTACTGAACAACTTTTACCCCCGGGAAGCCAAAGTGCAGTGGAAGGTCGACA
ATGCGCTGCAATCAGGGAACAGTCAGGAGTCAGTTACAGAGCAGGACTCTAAGGACAGTAC
ATATTCTTTGAGTTCCACCTTGACATTAAGCAAGGCAGACTACGAGAAACACAAGGTGTAC
GCATGTGAAGTTACACACCAGGGCCTTTCCTCCCCAGTTACGAAAAGCTTCAACAGAGGCG
AATGC (SEQ ID NO: 80)

[0894] 氨基酸序列:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPV
ILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD
[0895] FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 81)

[0896] 抗EGFR 2001可活化抗体轻链：

[0897] 核苷酸序列：

TGTATCAGCCCCCGTGGCTGTCCAGACGGTCCTTACGTTATGTATGGATCTAGCGGGGGCT
CTGGAGGGTCTGGCGGCTCTGGAATCTCTAGTGGACTTCTCTCCGGAAGAAGCGATAATCA
TGGATCCAGCGGGACACAAATCCTGTTGACACAGTCCCCAGTGATCCTGTCAGTCTCGCCC
GGAGAAAGGGTGTCTTTCTCTTGTAGGGCTAGTCAGTCTATCGGAACTAACATCCATTGGT
ACCAGCAGCGGACAAATGGGAGCCCGAGGCTTCTGATCAAGTATGCTTCAGAGAGTATAAG
CGGCATCCCCTCAAGATTTAGTGGCAGCGGGTCCGGGACAGATTTCACCTTGTCAATCAAT
TCTGTCGAATCCGAAGACATTGCAGACTACTATTGCCAGCAAAACAACAACTGGCCCACCA
[0898] CTTTCGGTGCTGGAACCAAACTCGAGCTGAAACGCACTGTGGCAGCTCCTTCAGTGTTCAT
CTTCCCACCTAGCGACGAGCAGTTGAAATCGGGGACAGCCTCAGTGGTGTGTCTACTGAAC
AACTTTTACCCCCGGGAAGCCAAAGTGCAGTGGAAGGTCGACAATGCGCTGCAATCAGGGA
ACAGTCAGGAGTCAGTTACAGAGCAGGACTCTAAGGACAGTACATATTCTTTGAGTTCCAC
CTTGACATTAAGCAAGGCAGACTACGAGAAACACAAGGTGTACGCATGTGAAGTTACACAC
CAGGGCCTTTCCTCCCCAGTTACGAAAAGCTTCAACAGAGGCGAATGC (SEQ ID
NO: 448)

[0899] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
[0900] SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 449)

[0901] 具有间隔区序列的抗EGFR 2002可活化抗体轻链：

[0902] 核苷酸序列：

CAAGGTCAGAGTGGCCAATGCATATCGCCCAGAGGATGTCCTGACGGACCCTACGTGATGT
ACGGGAGTTCTGGGGGGAGTGGAGGCTCTGGCGGGTCAGGGATTAGTTCCGGCCTCTTGTC
TGGACGCTCCGGAAATCACGGATCATCTGGGACCCAGATCCTCCTGACCCAGTCTCCCGTC
ATTCTGTCTGTTTCTCCAGGCGAGCGGGTTTCATTTAGCTGTAGGGCCAGTCAGAGCATTG
GCACCAACATCCATTGGTACCAGCAGAGAACTAATGGCAGTCCCAGACTGCTCATTAAATA
TGCAAGCGAATCAATTTCCGGGATTCCTTCTCGCTTCTCGGGATCTGGATCTGGCACCGAC
[0903] TTCACGCTGTCCATCAACAGCGTGGAGAGTGAGGACATCGCCGATTACTACTGCCAGCAGA
ACAACAACTGGCCAACAACTTTTGGCGCCGGGACCAAGCTTGAGTTAAAGAGAACCGTAGC
TGCACCCTCTGTTTTCATTTTCCCACCCTCAGACGAGCAGCTTAAGTCAGGAACTGCCAGT
GTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCGAGAGAGGCTAAAGTCCAGTGGAAGGTAGACA
ATGCCCTTCAGTCTGGCAACTCTCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGATTCTAAGGACTCCAC
GTACAGTCTGAGTTCCACCCTCACCCTCAGTAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAGTCTAC
GCATGTGAGGTTACTCACCAGGGGCTCAGCTCTCCCGTGACGAAGTCATTTAACAGAGGTG
AGTGC (SEQ ID NO: 82)

[0904] 氨基酸序列:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSGNHGSSGTQILLTQSPV
ILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD
[0905] FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 83)

[0906] 抗EGFR 2002可活化抗体轻链:

[0907] 核苷酸序列:

TGCATATCGCCCAGAGGATGTCCTGACGGACCCTACGTGATGTACGGGAGTTCTGGGGGGA
GTGGAGGCTCTGGCGGGTCAGGGATTAGTTCCGGCCTCTTGTCTGGACGCTCCGGAAATCA
[0908] CGGATCATCTGGGACCCAGATCCTCCTGACCCAGTCTCCCGTCATTCTGTCTGTTTCTCCA
GGCGAGCGGGTTTCATTTAGCTGTAGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACCAACATCCATTGGT
ACCAGCAGAGAACTAATGGCAGTCCCAGACTGCTCATTAAATATGCAAGCGAATCAATTTC
CGGGATTCCTTCTCGCTTCTCGGGATCTGGATCTGGCACCGACTTCACGCTGTCCATCAAC
AGCGTGGAGAGTGAGGACATCGCCGATTACTACTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCAACAA
CTTTTGGCGCCGGGACCAAGCTTGAGTTAAAGAGAACCGTAGCTGCACCCTCTGTTTTCAT
TTTCCCACCCTCAGACGAGCAGCTTAAGTCAGGAACTGCCAGTGTGGTGTGCCTGCTGAAC
[0909] AACTTCTACCCGAGAGAGGCTAAAGTCCAGTGGAAGGTAGACAATGCCCTTCAGTCTGGCA
ACTCTCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGATTCTAAGGACTCCACGTACAGTCTGAGTTCCAC
CCTCACCCTCAGTAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAGTCTACGCATGTGAGGTTACTCAC
CAGGGGCTCAGCTCTCCCGTGACGAAGTCATTTAACAGAGGTGAGTGC (SEQ ID
NO: 450)

[0910] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSGNHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
[0911] SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 451)

[0912] 具有间隔区序列的抗EGFR 0001/LP′/1001可活化抗体轻链：

[0913] 核苷酸序列：

CAGGGACAGTCGGGACAGTGCATTTCTCCGAGAGGCTGCCCTGACGGCCCATACGTAATGT
ACGGATCATCCGGTGGCAGTGGAGGGTCCGGGGGATCCGGTCTAAGCGGCAGAAGTGATAA
TCATGGAGGCTCTGGCGGGAGCATCAGCTCCGGATTGCTTTCCAGCGGAAGTTCTGGCACT
CAAATTCTGCTGACACAAAGCCCTGTGATCTTGTCAGTCTCACCTGGCGAGCGGGTGAGCT
TTTCATGCCGGGCTTCCCAGAGCATCGGTACAAATATTCACTGGTATCAGCAGAGAACCAA
TGGCAGTCCGCGGTTGCTGATTAAGTATGCGAGCGAGAGCATATCAGGCATACCAAGCAGA
TTTAGCGGGAGTGGCTCTGGGACCGATTTTACACTCAGTATAAATTCAGTGGAGAGCGAGG
[0914] ATATAGCCGACTACTACTGCCAGCAAAACAATAACTGGCCCACCACCTTCGGCGCAGGGAC
CAAGCTTGAACTGAAGCGTACAGTTGCCGCCCCAAGCGTATTTATTTTCCCTCCAAGCGAC
GAACAGCTGAAAAGCGGTACCGCAAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTTTACCCAAGGG
AAGCTAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCGCTGCAGTCAGGCAACTCCCAGGAATCGGT
AACAGAGCAGGACTCCAAGGATTCAACTTATAGTCTTAGTAGTACCCTTACTCTTTCCAAA
GCTGATTATGAAAAACACAAAGTGTATGCATGCGAGGTGACCCACCAAGGACTGTCATCTC
CTGTCACCAAGTCCTTCAACCGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 84)

[0915] 氨基酸序列：

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGGSGGSISSGLLSSGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
[0916] FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 85)

[0917] 抗EGFR 0001/LP′/1001可活化抗体轻链：

[0918] 核苷酸序列：

TGCATTTCTCCGAGAGGCTGCCCTGACGGCCCATACGTAATGTACGGATCATCCGGTGGCA
GTGGAGGGTCCGGGGGATCCGGTCTAAGCGGCAGAAGTGATAATCATGGAGGCTCTGGCGG
GAGCATCAGCTCCGGATTGCTTTCCAGCGGAAGTTCTGGCACTCAAATTCTGCTGACACAA
AGCCCTGTGATCTTGTCAGTCTCACCTGGCGAGCGGGTGAGCTTTTCATGCCGGGCTTCCC
AGAGCATCGGTACAAATATTCACTGGTATCAGCAGAGAACCAATGGCAGTCCGCGGTTGCT
GATTAAGTATGCGAGCGAGAGCATATCAGGCATACCAAGCAGATTTAGCGGGAGTGGCTCT
GGGACCGATTTTACACTCAGTATAAATTCAGTGGAGAGCGAGGATATAGCCGACTACTACT
[0919] GCCAGCAAAACAATAACTGGCCCACCACCTTCGGCGCAGGGACCAAGCTTGAACTGAAGCG
TACAGTTGCCGCCCCAAGCGTATTTATTTTCCCTCCAAGCGACGAACAGCTGAAAAGCGGT
ACCGCAAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTTTACCCAAGGGAAGCTAAGGTGCAGTGGA
AGGTTGACAATGCGCTGCAGTCAGGCAACTCCCAGGAATCGGTAACAGAGCAGGACTCCAA
GGATTCAACTTATAGTCTTAGTAGTACCCTTACTCTTTCCAAAGCTGATTATGAAAAACAC
AAAGTGTATGCATGCGAGGTGACCCACCAAGGACTGTCATCTCCTGTCACCAAGTCCTTCA
ACCGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 452)

[0920] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGGSGGSISSGLLSSGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
[0921] GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 453)

[0922] 具有间隔区序列的抗EGFR 1001/LP′/0001可活化抗体轻链:

[0923] 核苷酸序列:

CAAGGTCAGAGCGGCCAGTGCATTAGTCCTCGCGGTTGCCCTGATGGACCATACGTAATGT
ATGGAAGCTCTGGTGGATCCGGGGGCTCTGGCGGATCAGGAATCTCCAGCGGGCTGCTCTC
ATCAGGTGGCAGCGGGGGCTCATTAAGCGGCCGAAGTGACAATCACGGCTCGTCCGGTACA
CAGATTCTGCTCACTCAGTCACCCGTTATACTGTCTGTGTCGCCTGGAGAGCGTGTCAGCT
TTTCATGTAGAGCCTCGCAGTCAATAGGCACGAATATACACTGGTACCAGCAGAGAACTAA
TGGAAGCCCAAGGTTGCTCATCAAATACGCATCTGAGTCGATTAGCGGCATTCCGTCCAGG
[0924] TTTAGTGGCAGTGGAAGCGGCACCGATTTCACTTTGTCTATTAACTCTGTGGAAAGCGAGG
ACATCGCCGATTATTATTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCCACCACCTTCGGTGCCGGTAC
TAAGCTGGAGCTGAAACGTACAGTTGCCGCTCCCTCTGTGTTTATTTTCCCTCCCTCGGAT
GAGCAACTCAAATCAGGGACAGCGAGTGTCGTATGTCTCCTGAACAATTTTTACCCACGTG
AAGCTAAAGTTCAGTGGAAGGTGGACAACGCTCTGCAGTCCGGCAACAGTCAGGAAAGCGT
AACTGAACAGGACTCAAAGGATAGCACTTACTCCTTGAGCAGCACTCTCACTCTTTCCAAG
GCTGATTATGAGAAGCACAAGGTGTACGCGTGTGAAGTCACCCATCAGGGACTGTCAAGTC
CGGTGACTAAATCATTTAACAGGGGCGAATGC (SEQ ID NO: 86)

[0925] 氨基酸序列:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNHGSSGT

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR

[0926] FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD

EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 87)

[0927] 抗EGFR 1001/LP′/0001可活化抗体轻链：

[0928] 核苷酸序列：

TGCATTAGTCCTCGCGGTTGCCCTGATGGACCATACGTAATGTATGGAAGCTCTGGTGGAT

CCGGGGGCTCTGGCGGATCAGGAATCTCCAGCGGGCTGCTCTCATCAGGTGGCAGCGGGGG

[0929] CTCATTAAGCGGCCGAAGTGACAATCACGGCTCGTCCGGTACACAGATTCTGCTCACTCAG

TCACCCGTTATACTGTCTGTGTCGCCTGGAGAGCGTGTCAGCTTTTCATGTAGAGCCTCGC

AGTCAATAGGCACGAATATACACTGGTACCAGCAGAGAACTAATGGAAGCCCAAGGTTGCT

CATCAAATACGCATCTGAGTCGATTAGCGGCATTCCGTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGAAGC

GGCACCGATTTCACTTTGTCTATTAACTCTGTGGAAAGCGAGGACATCGCCGATTATTATT

GTCAGCAGAATAACAATTGGCCCACCACCTTCGGTGCCGGTACTAAGCTGGAGCTGAAACG

TACAGTTGCCGCTCCCTCTGTGTTTATTTTCCCTCCCTCGGATGAGCAACTCAAATCAGGG

[0930] ACAGCGAGTGTCGTATGTCTCCTGAACAATTTTTACCCACGTGAAGCTAAAGTTCAGTGGA

AGGTGGACAACGCTCTGCAGTCCGGCAACAGTCAGGAAAGCGTAACTGAACAGGACTCAAA

GGATAGCACTTACTCCTTGAGCAGCACTCTCACTCTTTCCAAGGCTGATTATGAGAAGCAC

AAGGTGTACGCGTGTGAAGTCACCCATCAGGGACTGTCAAGTCCGGTGACTAAATCATTTA

ACAGGGGCGAATGC (SEQ ID NO: 454)

[0931] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNHGSSGTQILLTQ

SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS

[0932] GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG

TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH

KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 455)

[0933] 具有间隔区序列的抗EGFR 0002/LP′/1001可活化抗体轻链：

[0934] 核苷酸序列：

CAGGGCCAGAGTGGGCAGTGTATTTCCCCTCGCGGATGTCCCGACGGTCCATACGTAATGT
ATGGGTCAAGCGGGGGATCAGGAGGAAGTGGAGGCTCCGGACTCAGCGGTCGCTCCGGCAA
TCACGGGGGGTCTGGCGGATCAATAAGTTCGGGCCTCCTGAGCTCCGGTTCATCTGGCACT
CAGATCCTGCTCACGCAGTCGCCGGTAATACTGAGTGTCTCACCAGGCGAGCGTGTCAGCT
TCAGCTGTCGCGCCTCACAGTCAATCGGCACAAATATCCATTGGTACCAGCAAAGGACCAA
TGGCAGCCCTAGGCTGCTGATAAAATACGCATCCGAGTCAATTTCAGGGATTCCATCGAGA
TTCTCGGGCAGCGGAAGTGGGACCGACTTTACTCTCTCCATCAACAGCGTCGAGTCGGAGG
[0935] ACATCGCGGACTACTACTGCCAGCAGAATAACAATTGGCCAACAACATTCGGCGCAGGAAC
AAAGCTAGAGCTCAAGAGGACAGTGGCTGCACCCAGTGTATTCATCTTCCCACCTAGCGAC
GAGCAACTGAAGAGCGGGACGGCTTCCGTCGTTTGTCTATTAAATAATTTCTATCCCCGTG
AGGCTAAAGTTCAGTGGAAGGTTGATAATGCGTTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGT
CACAGAGCAGGATTCTAAGGATTCAACCTATAGCTTAAGCTCTACACTTACGCTTTCTAAA
GCCGATTATGAAAAACACAAGGTGTACGCTTGTGAGGTTACCCACCAGGGCCTGAGCAGCC
CCGTGACCAAGTCGTTCAACCGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 88)

[0936] 氨基酸序列:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGGSGGSISSGLLSSGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
[0937] FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)

[0938] 抗EGFR 0002/LP′/1001可活化抗体轻链:

[0939] 核苷酸序列:

TGTATTTCCCCTCGCGGATGTCCCGACGGTCCATACGTAATGTATGGGTCAAGCGGGGGAT
CAGGAGGAAGTGGAGGCTCCGGACTCAGCGGTCGCTCCGGCAATCACGGGGGGTCTGGCGG
ATCAATAAGTTCGGGCCTCCTGAGCTCCGGTTCATCTGGCACTCAGATCCTGCTCACGCAG
TCGCCGGTAATACTGAGTGTCTCACCAGGCGAGCGTGTCAGCTTCAGCTGTCGCGCCTCAC
AGTCAATCGGCACAAATATCCATTGGTACCAGCAAAGGACCAATGGCAGCCCTAGGCTGCT
GATAAAATACGCATCCGAGTCAATTTCAGGGATTCCATCGAGATTCTCGGGCAGCGGAAGT
GGGACCGACTTTACTCTCTCCATCAACAGCGTCGAGTCGGAGGACATCGCGGACTACTACT
[0940] GCCAGCAGAATAACAATTGGCCAACAACATTCGGCGCAGGAACAAAGCTAGAGCTCAAGAG
GACAGTGGCTGCACCCAGTGTATTCATCTTCCCACCTAGCGACGAGCAACTGAAGAGCGGG
ACGGCTTCCGTCGTTTGTCTATTAAATAATTTCTATCCCCGTGAGGCTAAAGTTCAGTGGA
AGGTTGATAATGCGTTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACAGAGCAGGATTCTAA
GGATTCAACCTATAGCTTAAGCTCTACACTTACGCTTTCTAAAGCCGATTATGAAAAACAC
AAGGTGTACGCTTGTGAGGTTACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCGTTCA
ACCGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 456)

[0941] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGGSGGSISSGLLSSGSSGTQILLTQ

SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS

[0942] GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG

TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH

KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 457)

[0943] 具有间隔区序列的抗EGFR 1001/LP′/0002可活化抗体轻链：

[0944] 核苷酸序列：

CAAGGACAGAGCGGACAGTGTATCTCACCTCGCGGCTGCCCCGACGGCCCTTACGTCATGT

ACGGCTCCTCGGGTGGGTCCGGGGGAAGTGGCGGGTCTGGCATTAGTTCAGGGCTCTTATC

TTCCGGCGGAAGCGGGGGATCTCTTTCCGGGCGGAGTGGCAATCACGGCAGTAGCGGAACT

CAGATCCTACTCACTCAGTCACCAGTGATCCTGTCTGTCAGTCCAGGGGAGAGAGTGTCTT

TCAGTTGTAGAGCTTCCCAGTCTATTGGGACAAACATTCACTGGTATCAACAGCGAACTAA

TGGATCGCCAAGACTCCTGATTAAATATGCTTCTGAGAGCATCTCTGGAATTCCATCAAGA

TTCTCAGGGAGTGGTAGCGGCACCGATTTTACGTTATCGATCAATTCCGTTGAGAGCGAAG

[0945] ATATCGCGGACTATTACTGTCAGCAGAACAATAACTGGCCTACAACGTTCGGGGCAGGGAC

GAAATTGGAGCTGAAGCGGACCGTCGCCGCGCCAAGCGTGTTCATCTTCCCCCCTAGCGAC

GAGCAATTGAAAAGCGGCACCGCAAGTGTGGTTTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCTCGCG

AGGCGAAAGTGCAGTGGAAAGTCGACAATGCACTCCAGTCAGGGAACAGCCAAGAGTCCGT

TACTGAACAAGACTCTAAAGATAGTACTTATAGCTTATCCAGCACACTGACGCTCAGTAAG

GCCGATTATGAAAAACATAAGGTGTATGCGTGTGAGGTTACCCATCAAGGATTGTCATCAC

CCGTCACCAAATCCTTTAACAGAGGAGAATGT (SEQ ID NO: 90)

[0946] 氨基酸序列：

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNHGSSGT

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR

[0947] FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD

EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 91)

[0948] 抗EGFR 1001/LP′/0002可活化抗体轻链：

[0949] 核苷酸序列：

TGTATCTCACCTCGCGGCTGCCCCGACGGCCCTTACGTCATGTACGGCTCCTCGGGTGGGT

CCGGGGGAAGTGGCGGGTCTGGCATTAGTTCAGGGCTCTTATCTTCCGGCGGAAGCGGGGG

ATCTCTTTCCGGGCGGAGTGGCAATCACGGCAGTAGCGGAACTCAGATCCTACTCACTCAG

[0950] TCACCAGTGATCCTGTCTGTCAGTCCAGGGGAGAGAGTGTCTTTCAGTTGTAGAGCTTCCC

AGTCTATTGGGACAAACATTCACTGGTATCAACAGCGAACTAATGGATCGCCAAGACTCCT

GATTAAATATGCTTCTGAGAGCATCTCTGGAATTCCATCAAGATTCTCAGGGAGTGGTAGC

GGCACCGATTTTACGTTATCGATCAATTCCGTTGAGAGCGAAGATATCGCGGACTATTACT

GTCAGCAGAACAATAACTGGCCTACAACGTTCGGGGCAGGGACGAAATTGGAGCTGAAGCG
GACCGTCGCCGCGCCAAGCGTGTTCATCTTCCCCCCTAGCGACGAGCAATTGAAAAGCGGC
ACCGCAAGTGTGGTTTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCTCGCGAGGCGAAAGTGCAGTGGA

[0951] AAGTCGACAATGCACTCCAGTCAGGGAACAGCCAAGAGTCCGTTACTGAACAAGACTCTAA
AGATAGTACTTATAGCTTATCCAGCACACTGACGCTCAGTAAGGCCGATTATGAAAAACAT
AAGGTGTATGCGTGTGAGGTTACCCATCAAGGATTGTCATCACCCGTCACCAAATCCTTTA
ACAGAGGAGAATGT (SEQ ID NO: 458)

[0952] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNHGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS

[0953] GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 459)

[0954] 具有间隔区序列的抗EGFR 0001/LP′/1002可活化抗体轻链:

[0955] 核苷酸序列:

CAGGGTCAAAGTGGACAGTGTATCTCGCCCCGCGGCTGCCCAGACGGCCCATATGTGATGT
ATGGTTCTTCCGGTGGATCCGGCGGATCAGGTGGGTCTGGCCTCTCAGGTCGTTCCGACAA
CCACGGCGGCTCAGGTGGGTCTCAGAATCAGGCACTGCGGATGGCCGGATCTTCTGGCACC
CAGATATTGCTCACACAGTCACCAGTTATTCTGTCCGTATCTCCAGGAGAACGGGTATCTT
TCTCTTGTAGGGCAAGCCAGTCCATCGGAACAAACATCCATTGGTACCAGCAGCGGACCAA
TGGCAGTCCACGGCTTCTGATCAAGTATGCTAGTGAAAGCATTAGCGGGATTCCAAGCCGA
TTTTCTGGGTCGGGTAGTGGAACCGACTTCACCCTGAGCATTAACTCTGTCGAATCCGAAG

[0956] ATATTGCTGACTATTACTGTCAGCAGAACAACAATTGGCCGACTACGTTTGGCGCCGGAAC
CAAATTAGAACTTAAGAGAACCGTGGCCGCTCCCTCTGTCTTCATTTTCCCGCCTTCCGAC
GAACAGCTGAAGAGCGGAACTGCCTCCGTGGTGTGCCTGTTGAATAACTTTTATCCAAGGG
AAGCAAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCTCTGCAGTCTGGCAATAGCCAGGAGTCCGT
GACTGAACAGGACAGTAAAGACTCAACCTACTCACTGAGCAGTACTCTCACATTATCCAAA
GCCGATTATGAAAAGCATAAGGTTTATGCATGCGAGGTTACCCACCAGGGACTGAGCTCCC
CCGTGACCAAAAGCTTCAATAGGGGTGAGTGC (SEQ ID NO: 92)

[0957] 氨基酸序列:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGGSGGSQNQALRMAGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR

[0958] FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)

[0959] 抗EGFR 0001/LP′/1002可活化抗体轻链:

[0960] 核苷酸序列:

TGTATCTCGCCCCGCGGCTGCCCAGACGGCCCATATGTGATGTATGGTTCTTCCGGTGGAT
CCGGCGGATCAGGTGGGTCTGGCCTCTCAGGTCGTTCCGACAACCACGGCGGCTCAGGTGG
GTCTCAGAATCAGGCACTGCGGATGGCCGGATCTTCTGGCACCCAGATATTGCTCACACAG
TCACCAGTTATTCTGTCCGTATCTCCAGGAGAACGGGTATCTTTCTCTTGTAGGGCAAGCC
AGTCCATCGGAACAAACATCCATTGGTACCAGCAGCGGACCAATGGCAGTCCACGGCTTCT
GATCAAGTATGCTAGTGAAAGCATTAGCGGGATTCCAAGCCGATTTTCTGGGTCGGGTAGT
[0961] GGAACCGACTTCACCCTGAGCATTAACTCTGTCGAATCCGAAGATATTGCTGACTATTACT
GTCAGCAGAACAACAATTGGCCGACTACGTTTGGCGCCGGAACCAAATTAGAACTTAAGAG
AACCGTGGCCGCTCCCTCTGTCTTCATTTTCCCGCCTTCCGACGAACAGCTGAAGAGCGGA
ACTGCCTCCGTGGTGTGCCTGTTGAATAACTTTTATCCAAGGGAAGCAAAGGTGCAGTGGA
AAGTGGACAATGCTCTGCAGTCTGGCAATAGCCAGGAGTCCGTGACTGAACAGGACAGTAA
AGACTCAACCTACTCACTGAGCAGTACTCTCACATTATCCAAAGCCGATTATGAAAAGCAT
AAGGTTTATGCATGCGAGGTTACCCACCAGGGACTGAGCTCCCCCGTGACCAAAAGCTTCA
ATAGGGGTGAGTGC (SEQ ID NO: 460)

[0962] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGGSGGSQNQALRMAGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
[0963] GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 461)

[0964] 具有间隔区序列的抗EGFR 1002/LP′/0001可活化抗体轻链:

[0965] 核苷酸序列:

CAGGGGCAGTCCGGACAATGCATCAGCCCCCGAGGCTGCCCTGATGGCCCCTACGTGATGT
ACGGGTCCAGCGGTGGCAGCGGGGGCTCAGGGGGGAGCGGGCAGAATCAGGCCCTGAGAAT
GGCGGGTGGATCCGGGGGGTCCCTTTCTGGCAGGTCCGATAACCACGGTTCTAGTGGAACA
CAGATTTTGCTGACACAAAGTCCCGTCATCCTCTCTGTGTCTCCCGGTGAGCGGGTCAGTT
TTTCCTGCCGAGCGTCCCAGAGCATCGGGACAAATATCCATTGGTACCAGCAGAGAACGAA
CGGCTCTCCTAGACTGCTCATCAAGTACGCCTCGGAAAGTATTTCCGGCATTCCCTCCCGT
TTCAGCGGCTCCGGAAGTGGTACAGATTTTACCCTGAGTATTAATTCCGTCGAATCTGAGG
[0966] ACATAGCCGACTACTATTGCCAACAGAATAACAATTGGCCAACAACTTTTGGCGCCGGGAC
TAAGCTGGAGCTGAAACGGACCGTCGCAGCACCAAGTGTTTTCATCTTCCCACCAAGTGAC
GAGCAGCTGAAATCCGGAACAGCGAGCGTGGTGTGCCTACTCAATAACTTCTATCCACGCG
AAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCTCTGCAGTCCGGCAATAGCCAGGAAAGCGT
GACAGAGCAAGATTCTAAGGACAGTACGTATTCACTGTCCAGTACGCTCACCTTAAGCAAG
GCTGACTACGAAAAACACAAGGTCTACGCCTGTGAGGTCACACATCAGGGCCTCTCCAGTC
CGGTTACAAAAAGTTTCAATCGCGGGGAATGT (SEQ ID NO: 94)

[0967] 氨基酸序列:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGGSGGSLSGRSDNHGSSGT

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR

[0968] FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD

EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 95)

[0969] 抗EGFR 1002/LP′/0001可活化抗体轻链：

[0970] 核苷酸序列：

TGCATCAGCCCCCGAGGCTGCCCTGATGGCCCCTACGTGATGTACGGGTCCAGCGGTGGCA

GCGGGGGCTCAGGGGGGAGCGGGCAGAATCAGGCCCTGAGAATGGCGGGTGGATCCGGGGG

GTCCCTTTCTGGCAGGTCCGATAACCACGGTTCTAGTGGAACACAGATTTTGCTGACACAA

[0971] AGTCCCGTCATCCTCTCTGTGTCTCCCGGTGAGCGGGTCAGTTTTTCCTGCCGAGCGTCCC

AGAGCATCGGGACAAATATCCATTGGTACCAGCAGAGAACGAACGGCTCTCCTAGACTGCT

CATCAAGTACGCCTCGGAAAGTATTTCCGGCATTCCCTCCCGTTTCAGCGGCTCCGGAAGT

GGTACAGATTTTACCCTGAGTATTAATTCCGTCGAATCTGAGGACATAGCCGACTACTATT

GCCAACAGAATAACAATTGGCCAACAACTTTTGGCGCCGGGACTAAGCTGGAGCTGAAACG

GACCGTCGCAGCACCAAGTGTTTTCATCTTCCCACCAAGTGACGAGCAGCTGAAATCCGGA

ACAGCGAGCGTGGTGTGCCTACTCAATAACTTCTATCCACGCGAAGCCAAGGTGCAGTGGA

[0972] AAGTGGACAACGCTCTGCAGTCCGGCAATAGCCAGGAAAGCGTGACAGAGCAAGATTCTAA

GGACAGTACGTATTCACTGTCCAGTACGCTCACCTTAAGCAAGGCTGACTACGAAAAACAC

AAGGTCTACGCCTGTGAGGTCACACATCAGGGCCTCTCCAGTCCGGTTACAAAAAGTTTCA

ATCGCGGGGAATGT (SEQ ID NO: 462)

[0973] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGGSGGSLSGRSDNHGSSGTQILLTQ

SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS

[0974] GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG

TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH

KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 463)

[0975] 具有间隔区序列的抗EGFR 0002/LP′/1002可活化抗体轻链：

[0976] 核苷酸序列：

CAAGGCCAATCCGGTCAGTGCATCAGTCCCAGAGGCTGCCCTGACGGGCCCTACGTGATGT
ATGGTAGCTCAGGGGGCTCCGGCGGCTCCGGCGGAAGCGGACTTAGCGGCCGTAGCGGCAA
CCATGGGGGTTCTGGAGGATCCCAGAATCAGGCTCTGCGCATGGCTGGAAGCAGCGGTACC
CAGATCCTGCTCACCCAATCACCCGTCATCTTGTCTGTGAGTCCTGGCGAAAGGGTGTCGT
TCTCTTGTCGCGCGTCCCAGTCCATTGGGACCAACATTCATTGGTACCAGCAGAGGACTAA
CGGGAGCCCCCGCCTGCTGATCAAATACGCCAGTGAATCTATCTCTGGAATCCCATCACGA
TTTTCAGGGTCCGGTAGTGGGACCGACTTCACTTTGAGTATTAACAGTGTGGAATCCGAGG
[0977] ACATAGCCGACTATTACTGTCAGCAGAACAATAACTGGCCAACAACCTTTGGCGCCGGGAC
AAAGTTAGAGCTTAAGCGGACTGTTGCAGCCCCCTCCGTTTTTATCTTCCCGCCCAGTGAT
GAACAGCTGAAAAGCGGTACCGCCTCCGTAGTGTGCCTTCTCAATAATTTTTACCCCAGAG
AAGCTAAAGTACAGTGGAAAGTCGACAACGCCCTCCAGAGCGGCAACAGTCAGGAGTCCGT
CACCGAGCAGGATTCTAAAGACTCAACATATAGCCTTTCGTCCACCCTAACACTTTCAAAA
GCAGACTATGAAAAACATAAGGTGTATGCCTGCGAGGTCACACACCAGGGGCTCAGCTCTC
CAGTTACTAAGTCATTCAACCGCGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 96)

[0978] 氨基酸序列：

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGGSGGSQNQALRMAGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
[0979] FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 97)

[0980] 抗EGFR 0002/LP′/1002可活化抗体轻链：

[0981] 核苷酸序列：

TGCATCAGTCCCAGAGGCTGCCCTGACGGGCCCTACGTGATGTATGGTAGCTCAGGGGGCT
CCGGCGGCTCCGGCGGAAGCGGACTTAGCGGCCGTAGCGGCAACCATGGGGGTTCTGGAGG
ATCCCAGAATCAGGCTCTGCGCATGGCTGGAAGCAGCGGTACCCAGATCCTGCTCACCCAA
TCACCCGTCATCTTGTCTGTGAGTCCTGGCGAAAGGGTGTCGTTCTCTTGTCGCGCGTCCC
AGTCCATTGGGACCAACATTCATTGGTACCAGCAGAGGACTAACGGGAGCCCCCGCCTGCT
GATCAAATACGCCAGTGAATCTATCTCTGGAATCCCATCACGATTTTCAGGGTCCGGTAGT
GGGACCGACTTCACTTTGAGTATTAACAGTGTGGAATCCGAGGACATAGCCGACTATTACT
[0982] GTCAGCAGAACAATAACTGGCCAACAACCTTTGGCGCCGGGACAAAGTTAGAGCTTAAGCG
GACTGTTGCAGCCCCCTCCGTTTTTATCTTCCCGCCCAGTGATGAACAGCTGAAAAGCGGT
ACCGCCTCCGTAGTGTGCCTTCTCAATAATTTTTACCCCAGAGAAGCTAAAGTACAGTGGA
AAGTCGACAACGCCCTCCAGAGCGGCAACAGTCAGGAGTCCGTCACCGAGCAGGATTCTAA
AGACTCAACATATAGCCTTTCGTCCACCCTAACACTTTCAAAAGCAGACTATGAAAAACAT
AAGGTGTATGCCTGCGAGGTCACACACCAGGGGCTCAGCTCTCCAGTTACTAAGTCATTCA
ACCGCGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 464)

[0983] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGGSGGSQNQALRMAGSSGTQILLTQ

SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS

[0984] GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG

TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH

KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 465)

[0985] 具有间隔区序列的抗EGFR 1002/LP′/0002可活化抗体轻链：

[0986] 核苷酸序列：

CAGGGCCAATCAGGTCAGTGCATTAGCCCCCGAGGGTGTCCCGATGGGCCCTACGTAATGT

ACGGATCATCGGGCGGATCTGGGGGCTCCGGTGGCTCTGGTCAGAATCAAGCTCTGCGCAT

GGCCGGAGGTAGCGGTGGAAGCCTGAGCGGCCGAAGTGGAAACCACGGCTCCTCTGGCACT

CAGATTCTTCTCACGCAGTCGCCCGTGATCTTGTCCGTGAGCCCAGGCGAGCGGGTGAGCT

TCTCTTGCCGGGCCAGCCAAAGTATAGGTACAAATATTCACTGGTACCAACAGCGAACCAA

CGGGTCGCCTAGGTTGCTCATAAAGTACGCATCCGAGAGTATAAGCGGCATACCATCTAGG

[0987] TTCTCAGGTAGCGGCAGCGGGACCGATTTTACCCTCAGCATTAATTCGGTTGAATCTGAAG

ATATCGCCGATTATTATTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCTACTACTTTCGGCGCCGGAAC

AAAGCTGGAACTTAAGCGCACAGTGGCCGCTCCTTCTGTCTTTATCTTCCCTCCATCTGAC

GAGCAATTAAAGAGTGGGACAGCCTCGGTGGTGTGTTTGCTCAATAACTTCTATCCAAGGG

AGGCAAAGGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCTCTCCAGAGTGGGAATTCCCAGGAGTCCGT

GACCGAGCAGGATTCTAAAGATAGCACATACTCACTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCCAAG

GCAGACTACGAGAAGCACAAAGTTTACGCCTGTGAAGTGACACACCAGGGCCTCAGCTCTC

CTGTCACAAAGAGTTTTAATCGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 98)

[0988] 氨基酸序列：

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGGSGGSLSGRSGNHGSSGT

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR

[0989] FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD

EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 99)

[0990] 抗EGFR 1002/LP′/0002可活化抗体轻链：

[0991] 核苷酸序列：

TGCATTAGCCCCCGAGGGTGTCCCGATGGGCCCTACGTAATGTACGGATCATCGGGCGGAT

CTGGGGGCTCCGGTGGCTCTGGTCAGAATCAAGCTCTGCGCATGGCCGGAGGTAGCGGTGG

[0992] AAGCCTGAGCGGCCGAAGTGGAAACCACGGCTCCTCTGGCACTCAGATTCTTCTCACGCAG

TCGCCCGTGATCTTGTCCGTGAGCCCAGGCGAGCGGGTGAGCTTCTCTTGCCGGGCCAGCC

AAAGTATAGGTACAAATATTCACTGGTACCAACAGCGAACCAACGGGTCGCCTAGGTTGCT

CATAAAGTACGCATCCGAGAGTATAAGCGGCATACCATCTAGGTTCTCAGGTAGCGGCAGC

[0993] GGGACCGATTTTACCCTCAGCATTAATTCGGTTGAATCTGAAGATATCGCCGATTATTATT
GTCAGCAGAATAACAATTGGCCTACTACTTTCGGCGCCGGAACAAAGCTGGAACTTAAGCG
CACAGTGGCCGCTCCTTCTGTCTTTATCTTCCCTCCATCTGACGAGCAATTAAAGAGTGGG
ACAGCCTCGGTGGTGTGTTTGCTCAATAACTTCTATCCAAGGGAGGCAAAGGTGCAGTGGA
AGGTCGATAACGCTCTCCAGAGTGGGAATTCCCAGGAGTCCGTGACCGAGCAGGATTCTAA
AGATAGCACATACTCACTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCAGACTACGAGAAGCAC
AAAGTTTACGCCTGTGAAGTGACACACCAGGGCCTCAGCTCTCCTGTCACAAAGAGTTTTA
ATCGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 466)

[0994] 氨基酸序列:

[0995] CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGGSGGSLSGRSGNHGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 467)

[0996] 在本文所述的研究中使用以下材料。

[0997] 试剂和菌株:不经修改地使用人u-PA(Research&Diagnostics Systems,Inc.)。不经修改地使用人matriptase(Research&Diagnostics Systems,Inc.)。人MMP14(Research&Diagnostics Systems,Inc.)按照提 供的方案被活化且不经修改地使用。使用MMP14缓冲液HCM(50mM HEPES(pH 6.8),10mM $CaCl_2$,0.5mM $MgCl_2$)。使用u-PA和Matriptase 缓冲液TBST(50mM Tris-HCl,150mM NaCl,0.05%Tween20,pH 7.4)。

[0998] 使用以下方法来评估可活化抗体中的体外底物活性。

[0999] 底物蛋白水解:如下确定可活化抗体中的底物被u-PA、matriptase 和/或MMP14切割的能力。在PBS pH7.2中在蛋白酶存在或不存在的 情况下,将样品在37℃下温育过夜16-24小时。制备蛋白酶消化物以维持9:1的可活化抗体:蛋白酶比率。通过毛细管电泳、ELISA或 SDS-PAGE证实蛋白水解。

[1000] 底物切割动力学(k_{cat}/K_m):如下确定含有底物的EGFR可活化抗体 2001、2002、0001/LP′/1001或1001/LP′/0001被matriptase和/或MMP14 切割的能力。在TBST,50mM Tris-HCl,150mM NaCl,0.05%Tween20, pH 7.4中进行Matriptase蛋白酶消化。在HCM,50mM HEPES(pH 6.8), 10mM $CaCl_2$,0.5mM $MgCl_2$中进行MMP14蛋白酶消化。将不同浓度 的活性位点滴定的matriptase或MMP14与固定的可活化抗体浓度组合以维持至少50的底物:蛋白酶比率。将包含这些底物的样品在37℃下 温育至多24小时。为了终止反应,将5μl消化物加入7μl含有20mM 2-巯基乙醇的HT蛋白Express样品缓冲液(Caliper LifeSciences)中,在 95℃下持续10分钟。热变性后,加入32μl ddH_2O,并按照制造商的 说明书在LabChip GXII上分析样品。LabChip GXII软件用于定量轻链 峰面积。通过将轻链峰面积插入以下方程来计算产物转化:切割的 LC/(切割的LC+未切割的LC),LC=轻链峰面积。用以下方程测定 k_{cat}/K_m值。

[1001] $$\frac{k_{cat}}{K_m} = -\ln(1 - C)/(t*p)$$

[1002] 其中C是产物转化率,t是时间,且p是蛋白酶浓度(M),其假定 底物浓度低于K_m且

蛋白酶浓度过量。

[1003] 可以使用以下方法来评估本文所述的可活化抗体的体内底物稳定 性。

[1004] 本部分描述了当将实施方案的底物并入EGFR可活化抗体并注射 入小鼠时评估其体内稳定性的实验方法。

[1005] 三只裸鼠(Crl:NU-Foxnlnu)在第0天以12.5mg/kg接受含有2001、 2002、0001/LP′/1001、1001/LP′/0001、1001/LP′/0002、0001/LP′/1002 或0002/LP′/1002底物的每种EGFR可活化抗体的单一IP剂量。在第4 天(剂量后～96小时)将小鼠通过CO2窒息进行安乐死,并且立即收集血 液作为血浆-EDTA并储存在-80℃。

[1006] 通过使用磁珠的抗人IgG免疫沉淀从血浆纯化EGFR可活化抗体。如k_{cat}/K_m部分中所述,通过毛细管电泳制备洗脱的EGFR可活化抗体 用于分析。简言之,将5μl洗脱的IgG加入7μl含有2-巯基乙醇的蛋 白Express样品缓冲液中。循环稳定性的定量方法与产品转化的定量相 同。

[1007] 使用以下方法来评估可活化抗体的体内效力。

[1008] 本部分描述了用于评估包含matriptase-可切割底物、MMP14-可切 割底物或实施方案的底物(即可通过matriptase和MMP14切割的底物) 的EGFR可活化抗体在体内有效的实验方法。在第0天以12.5mg/kg 将包含可通过matriptase和/或MMP14中的任一者或两者切割的0001、0002、1001、2001、2002、0001/LP′/1001或1001/LP′/0001的底物序列 的七种EGFR可活化抗体腹膜内(i.p.)施用于携带H292异种移植肿瘤的 (肺癌)小鼠。在第8天(剂量后～192小时),将小鼠进行眼眶后采血。立 即收集血液作为血浆-EDTA并储存在-80℃。通过使用磁珠的抗人IgG 免疫沉淀从血浆纯化EGFR可活化抗体。通过毛细管电泳制备洗脱的 EGFR可活化抗体用于分析。简言之,将5μl洗脱的IgG加入7μl含 有2-巯基乙醇的蛋白Express样品缓冲液中。循环稳定性的定量与产品 转化的定量相同。

[1009] 在第8天,含有matriptase-可切割底物或MMP14-可切割底物(0001、 0002或1001)的三种EGFR可活化抗体表明范围为14％至15％的平均 百分比(％)活化值,且含有实施方案的底物(2001、2002、0001/LP′/1001 或1001/LP′/0001)、即被matriptase和MMP14可切割的底物的四种 EGFR可活化抗体表明28％至33％的平均％活化值。平均％活化被计算为((测试组的乘积转化总和)*100％)/(测试组中的动物数)。

[1010] 含有0001、0002、1001、2001、2002、0001/LP′/1001或1001/LP′/0001 的底物序列的所有七种EGFR可活化抗体还含有包含氨基酸序列 CISPRGCPDGPYVMY(SEQ ID NO:168)的掩蔽部分和包含轻链(SEQ ID NO:111)和重链(SEQ ID NO:108)的抗EGFR抗体C225v5抗体。可活 化抗体的轻链的构型是掩蔽部分-底物-C225v5的轻链。

[1011] 在第21天,含有matriptase-可切割底物或MMP14-可切割底物 (0001、0002或1001)的三种EGFR可活化抗体表明范围为41％至57 ％的肿瘤生长抑制,如通过平均百分比(％)抑制所测量,且含有实施方案的底物(2001、2002、0001/LP′/1001或1001/LP′/0001)、即被matriptase 和MMP14可切割的底物的四种EGFR可活化抗体表明范围为77％至 80％的肿瘤生长抑制,如通过平均％抑制所测量。平均％抑制被计算 为(平均值(C)-平均值(C0))-(平均值(T)-平均值(T0))/(平均值(C)- 平均值(C0))*100％,其中T是目前测试组值,T0是目前测试组初始值, C是对照组值,且C0是对照组初始值。在该研究中,EGFR抗体西妥 昔单抗在第21天表明86％抑制。

[1012] 实施例3.抗EGFR可活化抗体的原位成像

[1013] 本实施例描述了未标记的抗EGFR可活化抗体的原位成像的用途。使用特异性结合可活化抗体的AB部分的二抗检测切割和结合。

[1014] 如下进行未标记的抗EGFR可活化抗体3954-2001-C225v5在H292 肺癌肿瘤组织上的活化和结合的原位成像:将冷冻的组织切片放置在 载玻片上。将含有未标记的抗EGFR可活化抗体的溶液施加在组织上，并且例如在室温(约22-24℃)下在含有150mM NaCl、10μM $ZnCl_2$、2 mM $CaCl_2$和0.005％Tween 20;浓度为约1μg/ml的可活化抗体的10 mM Hepes缓冲液pH 7.4的温育缓冲液中温育1小时。可以通过例如改 变溶液的pH(例如在约pH7至约pH8.5的范围内)、温育的温度(例如，在约20℃至约40℃的范围内,例如室温或37℃)、温育时间(例如,在 约15分钟至约150分钟的范围内)和/或可活化抗体浓度(例如,在约0.05 μg/ml至约10μg/ml的范围内)来调节这种温育的条件以有利于组织切 片中的切割剂。然后将组织充分洗涤以除去未结合的材料。使用用 AlexaFluor-647标记的二级抗人IgG抗体检测组织上活化的抗体的存在。可以针对检测试剂和检测方式(例如,荧光标记的)调整该检测的条件。 例如,使用荧光标签时,将组织提交至荧光显微镜。如图6中所示， 抗EGFR可活化抗体3954-2001-C225v5表明强度和模式与亲本抗 EGFR抗体相当的染色。通过用广谱抑制剂混合物组III(539134,EMD Millipore,Billerica,MA)和50mM EDTA的1:100稀释度预处理组织来 显著抑制抗EGFR可活化抗体3954-2001-C225v5的荧光信号。

[1015] 实施例4.额外基质金属蛋白酶(MMP)和丝氨酸蛋白酶(SP)可活化 抗体

[1016] 本实施例证明在至少一种基质金属蛋白酶(MMP)和至少一种丝氨 酸蛋白酶存在的情况下活化的额外底物序列的生成和评估。

[1017] 本文所述的研究使用以下底物序列:

[1018]

CM1-CM2 底物	AA序列	SEQ ID NO:
2001	ISSGLLSGRSDNH	1
1004/LP'/0003	AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG	3
1004/LP'/0001	AVGLLAPPGGLSGRSDNH	7
2003	ISSGLLSGRSANPRG	469
2004	AVGLLAPPTSGRSANPRG	470
2005	AVGLLAPPSGRSANPRG	471

[1019] 如上述实施例2中所述测定底物2001、1004/LP′/0001、1004/LP′/0003、2003、2004或2005被人matriptase和/或人uPA切割 的能力。

[1020] 与底物2001相比,底物2003表明matriptase的切割动力学的大约 50倍增加,并且与底物1004/LP′/0001相比,底物2005表明matriptase 的切割动力学的大约50倍增加。

[1021] 与2001和1004/LP′/0001相比,底物2003和2005也分别表明uPA 动力学的约3-至4倍范围内的适度增加。发现底物2003和2005也在 小鼠uPA存在的情况下被切割。

[1022] 将底物2003、2004和2005并入以下可活化抗体中:

[1023] 抗EGFR重链:

[1024] 氨基酸序列:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
[1025] FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 108)

[1026] 抗EGFR轻链：

[1027] 氨基酸序列：

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
[1028] EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 111)

[1029] 抗EGFR 2003可活化抗体轻链：

[1030] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSANPRGGSSGTQILLTQSPVILSV
SPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLS
[1031] INSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 472)

[1032] 具有间隔区序列的抗EGFR 2003可活化抗体轻链：

[1033] 氨基酸序列：

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSANPRGGSSGTQILLTQS
PVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSG
[1034] TDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 473)

[1035] 抗EGFR 2005可活化抗体轻链：

[1036] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPSGRSANPRGGSSGTQILLTQSPVIL
SVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFT
[1037] LSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 474)

[1038] 具有间隔区序列的抗EGFR 2005可活化抗体轻链：

[1039] 氨基酸序列：

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPSGRSANPRGGSSGTQILLT
QSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSG
[1040] SGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 475)

[1041] 上面显示的所有抗EGFR可活化抗体中使用的底物被人matriptase、人uPA、人基质金属蛋白酶14(MMP14)和人基质金属蛋白酶9(MMP9) 切割。

[1042] 该部分描述了在nu/nu小鼠中使用H292异种移植肿瘤在H292肿 瘤效力研究中评估上面显示的各种抗EGFR可活化抗体。H292肿瘤效 力研究描述于实施例2中,并且还描述于PCT公开号WO 2013/163631 中。

[1043] 在本研究中,使用对照静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、抗EGFR抗体 西妥昔单抗、本文被称为抗EGFR 2001可活化抗体的抗EGFR可活化 抗体(其包括SEQ ID NO:108的重链序列和SEQ ID NO:449的轻链序 列);本文被称为抗EGFR 2003可活化抗体的抗EGFR可活化抗体(其 包括SEQ ID NO:108的重链序列和SEQ ID NO:472的轻链序列);或本 文被称为抗EGFR 2005可活化抗体的抗EGFR可活化抗体(其包括SEQ ID NO:108的重链序列和SEQ ID NO:474的轻链序列)如下表中所示将 小鼠分组和给药:

[1044]

组	计数	处理	剂量	时间表
	8	IVIG	9	单一剂量
	8	西妥昔单抗	9	单一剂量
	8	抗EGFR 2001可活化抗体	9	单一剂量
	8	抗EGFR 2003可活化抗体	9	单一剂量
	8	抗EGFR 2005可活化抗体	9	单一剂量

[1045] 通过在施用后的各个时间点测量肿瘤体积(TV mm^3)来评估上面显 示的抗EGFR抗体中使用的底物的效力。该研究的结果显示于图8A-8F 中。

[1046] 该部分描述了使用就图4中所示的数据而言与实施例2中描述的 那些类似的方法在毒理学研究中评估各种抗Jagged可活化抗体。

[1047] 在本研究中,在用对照静脉内免疫球蛋白(IVIG)、20mg/kg剂量的 本文被称为4D11的抗Jagged抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列 和SEQ ID NO:162的轻链序列)、10mg/kg剂量的4D11抗体、5mg/kg 剂量的4D11抗体、本文被称为抗Jagged 2001可活化抗体的抗Jagged 可活化抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:420的轻 链序列)、本文被称为抗Jagged 1004/LP′/0001可活化抗体的抗Jagged 可活化抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:432的轻 链序列)、本文被称为抗Jagged 1004/LP′/0003可活化抗体的抗Jagged 可活化抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:424的轻 链序列)、本文被称为抗Jagged 2003可活化抗体的抗Jagged可活化抗 体(其包括

SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:477的轻链序列，如下文所示)和本文被称为抗Jagged 2005可活化抗体的抗Jagged可活 化抗体(其包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:479的轻链序 列,如下文所示)施用后,根据DBA/1小鼠的体重(BW)损失测量毒性。

[1048] 具有间隔区序列的抗Jagged 2003可活化抗体Lc

[1049] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSASVG

DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS

[1050] LQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN

FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ

GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 476)

[1051] 抗Jagged 2003可活化抗体Lc

[1052] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT

CRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF

[1053] ATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA

KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV

TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 477)

[1054] 具有间隔区序列的抗Jagged 2005可活化抗体Lc

[1055] 氨基酸序列

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSAS

VGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

[1056] SSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL

NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 478)

[1057] 抗Jagged 2005可活化抗体Lc

[1058] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT

ITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE

[1059] DFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR

EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS

PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 479)。

[1060] 在图9中所示的研究中,如下表中所示将小鼠分组和给药:

[1061]

组	计数	处理	剂量	时间表	途径
	3	IVIG		单一剂量	IP
	3	4D11	20 mg/kg	单一剂量	IP
	3	4D11	10 mg/kg	单一剂量	IP
	3	4D11	5 mg/kg	单一剂量	IP
	3	抗Jagged 2001可活化抗体	20 mg/kg	单一剂量	IP
	3	抗Jagged 1004/LP*/0001可活化抗体	20 mg/kg	单一剂量	IP
	3	抗Jagged 2003可活化抗体	20 mg/kg	单一剂量	IP
	3	抗Jagged 2005可活化抗体	20 mg/kg	单一剂量	IP

[1062] 结果在图9中显示为在研究期间的各个时间点的相对体重(BW)变 化百分比(%)。

[1063] 结果在图10中显示为在研究期间的各个时间点的相对体重(BW) 变化百分比(%)。

[1064] 如图8A-8F、图9和图10中所示,包括本发明的可切割底物的可 活化抗体是安全和有效的。具体而言,2003底物已经证明与2001底物 相当的效力和与IVIG相当的安全性,并且2005底物已经证明与亲本 相当的效力和与低4倍给药的亲本相当的安全性。

[1065] 实施例5.额外基质金属蛋白酶(MMP)和丝氨酸蛋白酶(SP)可活化 抗体

[1066] 本实施例证明在至少一种基质金属蛋白酶(MMP)和至少一种丝氨 酸蛋白酶存在的情况下活化的额外底物序列的生成和评估。

[1067] 本文所述的研究使用以下底物序列:

[1068]

CM1-CM2底物	氨基酸序列	核苷酸序列
2006	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 483)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACGATCAC (SEQ ID NO: 491)
2007	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 484)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACATACAC (SEQ ID NO: 492)
2008	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 485)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACCAACAC (SEQ ID NO: 493)
2009	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 486)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACACTCAC (SEQ ID NO: 494)
2010	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 487)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACTATCAC (SEQ ID NO: 495)
2011	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 488)	ATTAGCTCAGGCCTTCTTAGCGGCCGCAGCGACAATCCC (SEQ ID NO: 496)
2012	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 489)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGCTAATCCC (SEQ ID NO: 497)
2013	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 490)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGCTAATATA (SEQ ID NO: 498)
2014	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 555)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACAATATA (SEQ ID NO: 556)
3006	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 515)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACGATCAC(SEQ ID NO: 523)
3007	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 516)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACATACAC (SEQ ID NO: 524)
3008	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 517)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACCAACAC (SEQ ID NO: 525)
3009	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 518)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACACTCAC (SEQ ID NO: 526)
3010	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 519)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACTATCAC (SEQ ID NO: 527)
3011	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 520)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACAATCCC (SEQ ID NO: 528)
3012	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 521)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGCTAATCCC (SEQ ID NO: 529)
3013	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 522)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGCTAATATA (SEQ ID NO: 530)
3014	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 557)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCTGGCA GATCTGACAATATA (SEQ ID NO: 558)

。

[1069] 本领域普通技术人员将理解,本文呈现的核苷酸序列是示例性的，并且技术人员也可以使用其它密码子组合和/或简并核苷酸序列来表达 相同的肽序列。

[1070] 将底物2006-2014和底物3006-3014并入以下可活化抗体中：

[1071] 抗EGFR重链：

[1072] 氨基酸序列：

[1073] QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
FFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 108)

[1074] 抗EGFR轻链：

[1075] 氨基酸序列：

[1076] QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 111)

[1077] 抗EGFR 2006可活化抗体轻链：

[1078] 氨基酸序列：

[1079] CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDDHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 499)

[1080] 抗EGFR 2007可活化抗体轻链：

[1081] 氨基酸序列：

[1082] CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDIHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 500)

[1083] 抗EGFR 2008可活化抗体轻链：

[1084] 氨基酸序列：

[1085] CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDQHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 501)

[1086] 抗EGFR 2009可活化抗体轻链：

[1087] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDTHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
[1088] SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 502)

[1089] 抗EGFR 2010可活化抗体轻链：

[1090] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDYHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
[1091] SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 503)

[1092] 抗EGFR 2011可活化抗体轻链：

[1093] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNPGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
[1094] SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 504)

[1095] 抗EGFR 2012可活化抗体轻链：

[1096] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSANPGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
[1097] SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 505)

[1098] 抗EGFR 2013可活化抗体轻链：

[1099] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSANIGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
[1100] SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 506)

[1101] 抗EGFR 2014可活化抗体轻链：

[1102] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNIGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
[1103] SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 559)

[1104] 抗EGFR 3006可活化抗体轻链：

[1105] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDDHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF

[1106] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 531)

[1107] 抗EGFR 3007可活化抗体轻链：

[1108] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDIHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF

[1109] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 532)

[1110] 抗EGFR 3008可活化抗体轻链：

[1111] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDQHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF

[1112] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 533)

[1113] 抗EGFR 3009可活化抗体轻链：

[1114] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDTHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF

[1115] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 534)

[1116] 抗EGFR 3010可活化抗体轻链：

[1117] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDYHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF

[1118] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 535)

[1119] 抗EGFR 3011可活化抗体轻链：

[1120] 氨基酸序列：

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDNPGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
[1121] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 536)

[1122] 抗EGFR 3012可活化抗体轻链:

[1123] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSANPGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
[1124] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 537)

[1125] 抗EGFR 3013可活化抗体轻链:

[1126] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSANIGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
[1127] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 538)

[1128] 抗EGFR 3014可活化抗体轻链:

[1129] 氨基酸序列:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDNIGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
[1130] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV 。
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 560)

[1131] 含有底物2006(SEQ ID NO:483)、底物2007(SEQ ID NO:484)、底 物2008(SEQ ID NO:485)、底物2009(SEQ ID NO:486)、底物2010(SEQ ID NO:487)、底物2011(SEQ ID NO:488)、底物2012(SEQ ID NO:489)、 底物2013(SEQ ID NO:490),2014(SEQ ID NO:555)、底物3006(SEQ ID NO:515)、底物3007(SEQ ID NO:516)、底物3008(SEQ ID NO:517)、 底物3009(SEQ ID NO:518)、底物3010(SEQ ID NO:519)、底物3011 (SEQ ID NO:520)、底物3012(SEQ ID NO:521)、底物3013(SEQ ID NO:522)或底物3014(SEQ ID NO:557)的底物序列的所有十八种EGFR 可活化抗体也含有包含氨基酸序列CISPRGCPDGPYVMY(SEQ ID NO:168)的掩蔽部分和包含轻链(SEQ ID NO:111)和重链(SEQ ID NO:108)的抗EGFR抗体C225v5抗体。可活化抗体的轻链的构型是掩 蔽部分-底物-C225v5的轻链。

[1132] 使用与本文所述的技术相似的技术通过人matriptase对包含底物 2001、2006-2010和2012的抗EGFR可活化抗体的切割表现出范围为 6E+02至2E+04的k_{cat}/K_m值的范围。使用与本文所述的技术相似的技 术通过人基质金属蛋白酶14(MMP14)对包含底物2001、2006-2010、2012和2013的抗EGFR可活化抗体的切割表现出范围为1E+04至 5E+04的k_{cat}/K_m值的范围。在体内,使用与本文所述的技术相似的技 术,这些抗体在正常和荷瘤小鼠中

也表现出相当的4天稳定性。

[1133] 该部分描述了在nu/nu小鼠中使用H292异种移植肿瘤在H292肿 瘤效力研究中评估上面显示的各种抗EGFR可活化抗体。H292肿瘤效 力研究描述于实施例2中,并且还描述于PCT公开号WO 2013/163631 中,其各自的内容通过引用全文并入本文。

[1134] 在本研究中,使用对照PBS、可活化抗体(其包括SEQ ID NO:108 的重链序列和SEQ ID NO:111的轻链序列);抗EGFR C225v5-3954-2001可活化抗体、抗EGFR C225v5-3954-2006可活化抗 体、抗EGFR C225v5-3954-2007可活化抗体等如下表中所示将小鼠分 组和给药,如下表中所示:

[1135]

组	计数	处理	剂量(mg/kg)	时间表
1	8	IVIG	9	单一剂量
2	8	C225v5-3954-2001	9	单一剂量
3	8	C225v5-3954-2007	9	单一剂量
4	8	C225v5-3954-2006	9	单一剂量
5	8	C225v5-3954-2008	9	单一剂量
6	8	C225v5-3954-2009	9	单一剂量
7	8	C225v5-3954-2010	9	单一剂量
8	8	C225v5-3954-2012	9	单一剂量
9	8	C225v5-3954-2013	9	单一剂量

[1136] 通过在施用后的各个时间点测量肿瘤体积(TV mm^3)来评估上面显 示的抗EGFR抗体中使用的底物的效力。该研究的结果显示于图 11A-11H和12中。

[1137] 该部分描述了使用就图4中所示的数据而言与实施例2中描述的 那些类似的方法在毒理学研究中评估各种抗Jagged可活化抗体。

[1138] 在本研究中,20mg/kg剂量抗Jagged抗体指的是本文的4D11(其 包括SEQ ID NO:67的重链序列和SEQ ID NO:162的轻链序列),10 mg/kg剂量的4D11抗体,5mg/kg剂量的4D11抗体,抗Jagged可活 化抗体指的是本文的抗Jagged 2006可活化抗体(其包括SEQ ID NO:67 的重链序列和SEQ ID NO:507-514的轻链序列如下所示)。

[1139] 抗Jagged 2006可活化抗体Lc

[1140] 氨基酸序列

[1141] CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDDHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 507)

[1142] 抗Jagged 2007可活化抗体Lc

[1143] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
[1144] TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO: 508)

[1145] 抗Jagged 2008可活化抗体Lc

[1146] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
[1147] TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO: 509)

[1148] 抗Jagged 2009可活化抗体Lc

[1149] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDTHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
[1150] TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO: 510)

[1151] 抗Jagged 2010可活化抗体Lc

[1152] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDYHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
[1153] TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO: 511)

[1154] 抗Jagged 2011可活化抗体Lc

[1155] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
[1156] TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO: 512)

[1157] 抗Jagged 2012可活化抗体Lc

[1158] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
[1159] TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO: 513)

[1160] 抗Jagged 2013可活化抗体Lc

[1161] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC

RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA

[1162] TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

KSFNRGEC (SEQ ID NO: 514)

[1163] 抗Jagged 2014可活化抗体Lc

[1164] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDNIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC

RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA

[1165] TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

KSFNRGEC (SEQ ID NO: 561)

[1166] 抗Jagged 3006可活化抗体Lc

[1167] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDDHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR

VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[1168] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY

PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 539)

[1169] 抗Jagged 3007可活化抗体Lc

[1170] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR

VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[1171] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY

PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 540)

[1172] 抗Jagged 3008可活化抗体Lc

[1173] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR

VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[1174] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY

PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 541)

[1175] 抗Jagged 3009可活化抗体Lc

[1176] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDTHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[1177] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 542)

[1178] 抗Jagged 3010可活化抗体Lc

[1179] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDYHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[1180] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 543)

[1181] 抗Jagged 3011可活化抗体Lc

[1182] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[1183] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 544)

[1184] 抗Jagged 3012可活化抗体Lc

[1185] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[1186] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 545)

[1187] 抗Jagged 3013可活化抗体Lc

[1188] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[1189] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 546)

[1190] 抗Jagged 3014可活化抗体Lc

[1191] 氨基酸序列

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

[1192] PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 562)

[1193] 含有底物2006(SEQ ID NO:483)、底物2007(SEQ ID NO:484)、底 物2008(SEQ ID NO:485)、底物2009(SEQ ID NO:486)、底物2010(SEQ ID NO:487)、底物2011(SEQ ID NO:488)、底物2012(SEQ ID NO:489)、 底物2013(SEQ ID NO:490),2014(SEQ ID NO:555);底物3006(SEQ ID NO:515);底物3007(SEQ ID NO:516);底物3008(SEQ ID NO:517); 底物3009(SEQ ID NO:518);底物3010(SEQ ID NO:519);底物3011 (SEQ ID NO:520);底物3012(SEQ ID NO:521);底物3013(SEQ ID NO:522);或底物3014(SEQ ID NO:557)的底物序列的所有十八种抗 Jagged可活化抗体也含有包含氨基酸序列的掩蔽部分和包含轻链(SEQ ID NO:162)和重链(SEQ ID NO:67)的抗Jagged抗体4D11抗体。可活化 抗体的轻链的构型是掩蔽部分-底物-4D11的轻链。

[1194] 在本研究中,如下表中所示将小鼠分组和给药:

[1195]

组	计数	处理	剂量(mg/kg)	时间表
A	3	IVIG	20	单一剂量
B	4	4D11	5	单一剂量
C	4	4D11	10	单一剂量
D	4	4D11	20	单一剂量
E	4	4D11-5342-2001	20	单一剂量
F	3	4D11-5342-2006	20	单一剂量
G	3	4D 11-5342-2007	20	单一剂量
H	3	4D11-5342-2008	20	单一剂量
I	3	4D 11-5342-2009	20	单一剂量
J	3	4D11-5342-2010	20	单一剂量
K	3	4D11-5342-2012	20	单一剂量
L	3	4D11-5342-2013	20	单一剂量

[1196] 结果在图13中显示为在研究期间的各个时间点的相对体重(BW) 变化百分比(%)。

[1197] 如图11A-11H、图12和图13中所示,包括本发明的可切割底物 的可活化抗体是安全和有效的。

[1198] 实施例6.体内成像

[1199] 将7至9周龄的雌性无胸腺nu/nu(Charles River Laboratories)小鼠 皮下接种5×10^6个NCI-H292(左后肋)和FaDu细胞(右后肋)。将 NCI-H292细胞(ATCC)和FaDu细胞(ATCC)分别与Matrigel 1:1悬浮于 无血清培养基中,或悬浮于不含Matrigel的无血清培养基中。一旦肿 瘤变得可测量,每周进行两次临床观察、体重和数字卡尺肿瘤体积测 量。肿瘤体积用公式(ab^2)/2计算,其中a是两个垂直直径中较长者, 且b是两个垂直直径中的较小者。肿瘤体积为250-500mm3的H292 和FaDu异种移植荷瘤小鼠通过肿瘤大小分为3组,每组n=3。向动物 腹膜内注射15mg/kg的AlexaFluor 750(AF750)-缀合的西妥昔单抗(西妥昔单抗-AF750)或含有2001和1004/LP′/0001底物的可活化抗体 (Pb2001-AF750和Pb1004/LP′/0001-SF750)。用IVIS Spectrum/CT成像 系统(Caliper Life Sciences,PE)获得计算机断层(CT)扫描与随后的荧光 图像。分别在745nm和800nm的激发和发射波长处在涵盖目标区域的 多个透照位置处获取一系列荧光表面辐射图(图14)。用Living Image

软件4.2(Caliper Life Sciences)进行光学和μCT图像的三维重建及其共同配准。获得的成像数据表明可活化抗体在两种异种移植肿瘤中的积 累,其中荧光信号类似于西妥昔单抗亲本抗体。

[1200] 其它实施方案

[1201] 尽管本发明已经结合其详述进行描述,但前述描述旨在说明而不 是限制本发明的范围,所述本发明的范围由所附权利要求的范围所定 义。其它方面、优点和修改在以下的范围之内。

序列表

<110> 西托姆克斯治疗公司

<120> 基质金属蛋白酶可切割且丝氨酸蛋白酶可切割底物及其使用方法

<130> CYTM-037/N01BR

<140> BR 1120170154684
<141> 2017-07-19

<150> PCT/US2016/014132
<151> 2016-01-20

<150> US 62/105,490
<151> 2015-01-20

<150> US 62/258,015
<151> 2015-11-20

<150> US 62/777,777
<151> 2016-01-14

<160> 562

[0001]

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 1

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5 10

<210> 2
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 2

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Asp Asn His
20

<210> 3
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 3

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Ala Asn Pro Arg Gly
20

[0002]

<210> 4
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 4

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Leu Ala Pro Pro
20

<210> 5
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 5

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
20

<210> 6
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 6

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Val His
1 5 10 15

Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
20

<210> 7
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

[0003] <220>
<223> 化学合成的

<400> 7

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn His

<210> 8
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 8

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 9
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 9

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Asp Asn His
20

<210> 10
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0004]

<400> 10

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Val His Met Pro Leu Gly
1 5 10 15

Phe Leu Gly Pro
20

<210> 11
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 11

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser
1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu Ser Ser
20

<210> 12
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 12

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser
1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu Ser Ser
20

<210> 13
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0005] <400> 13

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Gly Asn His
20

<210> 14
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 14

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn
1 5 10 15

Gln Ala Leu Arg Met Ala
20

<210> 15
<211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 15

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Asp Asn His
20

<210> 16
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 16

[0006] Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn
1 5 10 15

Gln Ala Leu Arg Met Ala
20

<210> 17
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 17

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Gly Asn His
20

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 18

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 19

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
[0007] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 20

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser
1 5

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 21

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala
1 5

<210> 22
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 22

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His
1 5 10

<210> 23
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 23
ttaagcgggc ggtcggacaa ccac 24

[0008]

<210> 24
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 24
cttagcgggc ggagcggcaa ccac 24

<210> 25
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 25
atctcctccg ggctactgag ttct 24

<210> 26
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 26
cagaaccagg cgctcagaat ggca 24

<210> 27
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 27
atatcatccg gcctccttag cggccgttcc gacaatcac 39

<210> 28
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0009] <400> 28
ataagttctg ggctcctgtc gggccggagt ggaaatcac 39

<210> 29
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 29
ctgagcgggc ggtccgataa tcatggtggt tcaggaggga gtatttcttc cggcttactg 60

agtagc 66

<210> 30
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 30
atctcctctg ggttgctttc ttcaggaggt tcaggggggga gcctgagcgg acgctccgac 60

aaccat 66

<210> 31
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 31
ctctcaggaa gatccggaaa tcatgggggg tctgggggga gtatctcatc aggtctgctg 60

agcagc 66

<210> 32
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0010]
<400> 32
atctcaagtg ggctgttaag ttccggcggc agtggagggt ccctaagcgg ccgcagcggg 60

aatcac 66

<210> 33
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 33
ctctctggcc gctccgataa tcatggtgga tccggtggct ctcagaacca ggcactacgg 60

atggca 66

<210> 34
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 34
cagaaccagg cgctcaggat ggcaggggg agtggcggaa gcctttctgg tcgatccgat 60

aatcac 66

<210> 35
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 35
cttagcggac gctctggcaa ccacggagga tctggaggaa gtcagaacca ggccttgcgc 60

atggcc 66

<210> 36
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0011] <223> 化学合成的

<400> 36
caaaaccagg ctctgcgcat ggctgggggg tctggtggga gcctgagcgg gcggtcagga 60

aaccac 66

<210> 37
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 37
gtgcagccac cgtacgtttg atttccacct tggtccc 37

<210> 38
<211> 97
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 38
caggggggct cgagcggcgg ctctatctct tccggactgc tgtccggcag atccgacaat 60

cacggcggag gctctgacat ccagatgacc cagtctc 97

<210> 39
<211> 124
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 39
caggggggct cgagcggcgg ctctatctct tctggcctgc tgtctagcgg cggctccggc 60

ggatctctgt ctggcagatc tgacaaccac ggcggaggct ccgacatcca gatgacccag 120

tctc 124

<210> 40
<211> 121
<212> DNA
<213> 人工序列

[0012]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 40
caggggggct cgagcggagg atctgctgtg ggactgctgg ctcctcctgg cggcacatct 60

acctctggca gatccgccaa ccctcggggc ggaggatctg acatccagat gacccagtct 120

c 121

<210> 41
<211> 121
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 41
caggggggct cgagcggcgg ctccacatct acctctggca gatccgccaa ccccagaggt 60

ggcggagctg tgggactgct ggctccacca ggcggatctg acatccagat gacccagtct 120

c 121

<210> 42
<211> 127
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 42
caggggggct cgagcggcgg ctctgtgcat atgcccctgg gctttctggg ccctggcggc 60

acatctacct ctggcagatc cgccaaccct cggggcggag gatctgacat ccagatgacc 120

cagtctc 127

<210> 43
<211> 127
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 43
[0013] caggggggct cgagcggcgg ctccacatct acctctggca gatccgccaa ccccagaggc 60

ggcggagtgc atatgcctct gggctttctg ggacctggcg gctctgacat ccagatgacc 120

cagtctc 127

<210> 44
<211> 109
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 44
caggggggct cgagcggagg atctgctgtg ggactgctgg ctcctcctgg tggcctgtct 60

ggcagatctg ataaccacgg cggctccgac atccagatga cccagtctc 109

<210> 45
<211> 112
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 45
caggggggct cgagcggagg ctctggcctg tctggcagat ccgataacca tggcggcgct 60

gtgggactgc tggctcctcc tggtggatct gacatccaga tgacccagtc tc 112

<210> 46
<211> 115
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 46
caggggggct cgagcggcgg ctctgtgcat atgcccctgg gctttctggg acctggcggc 60

ctgtctggca gatccgataa tcacggcggc tccgacatcc agatgaccca gtctc 115

<210> 47
<211> 118
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0014] <223> 化学合成的

<400> 47
caggggggct cgagcggagg ctctggcctg tctggcagat ctgataacca cggcggcgtg 60

cacatgcccc tgggctttct gggacctggc ggatctgaca tccagatgac ccagtctc 118

<210> 48
<211> 774
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 48
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggcggctc tatctcttcc ggactgctgt ccggcagatc cgacaatcac 120

ggcggaggct ctgacatcca gatgacccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga 180

gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt cagagcatta gcagctattt aaattggtat 240

cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc ctgatctatg cggcatccag tttgcaaagt 300

ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 360

agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac tactgtcaac agacggttgt ggcgcctccg 420

ttattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 480

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 49
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0015] <400> 49

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
115 120 125

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

[0016] Glu Cys

<210> 50
<211> 801
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 50
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggcggctc tatctcttct ggcctgctgt ctagcggcgg ctccggcgga 120

tctctgtctg gcagatctga caaccacggc ggaggctccg acatccagat gacccagtct 180

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgccg ggcaagtcag 240

agcattagca gctatttaaa ttggtatcag cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg 300

atctatgcgg catccagttt gcaaagtggg gtcccatcaa ggttcagtgg cagtggatct 360

gggacagatt tcactctcac catcagcagt ctgcaacctg aagattttgc aacttactac 420

tgtcaacaga cggttgtggc gcctccgtta ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa 480

cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 540

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 600

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 660

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 720

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 780

agcttcaaca ggggagagtg t 801

<210> 51
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 51

[0017] Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
35 40 45

His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
50 55 60

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
85 90 95

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro
100 105 110

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
115 120 125

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr

130 135 140

Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
145 150 155 160

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
165 170 175

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
180 185 190

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
195 200 205

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
210 215 220

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
225 230 235 240

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
245 250 255

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

[0018]

<210> 52
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 52
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggaggatc tgctgtggga ctgctggctc ctcctggcgg cacatctacc 120

tctggcagat ccgccaaccc tcggggcgga ggatctgaca tccagatgac ccagtctcca 180

tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc 240

attagcagct atttaaattg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 300

tatgcggcat ccagtttgca aagtggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 360

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 420

caacagacgg ttgtggcgcc tccgttattc ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt 480

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 540

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 600

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 660

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 720

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 780

ttcaacaggg gagagtgt 798

<210> 53
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 53

[0019]

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu
20 25 30

Ala Pro Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
35 40 45

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
50 55 60

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
85 90 95

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
115 120 125

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val
130 135 140

Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

[0020]

<210> 54
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 54
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggcggctc cacatctacc tctggcagat ccgccaaccc cagaggtggc 120

ggagctgtgg gactgctggc tccaccaggc ggatctgaca tccagatgac ccagtctcca 180

tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc 240

attagcagct atttaaattg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 300

tatgcggcat ccagtttgca aagtggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 360

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 420

caacagacgg ttgtggcgcc tccgttattc ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt 480

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 540

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 600

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 660

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 720

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 780

ttcaacaggg gagagtgt 798

<210> 55
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 55

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Thr Ser Gly
[0021] 20 25 30

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
35 40 45

Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
50 55 60

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
85 90 95

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
115 120 125

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val
130 135 140

Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 56
<211> 804
<212> DNA
[0022] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 56
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggcggctc tgtgcatatg cccctgggct ttctgggccc tggcggcaca 120

tctacctctg gcagatccgc caaccctcgg ggcggaggat ctgacatcca gatgacccag 180

tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt 240

cagagcatta gcagctattt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc 300

ctgatctatg cggcatccag tttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga 360

tctgggacag atttcactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac 420

tactgtcaac agacggttgt ggcgcctccg ttattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc 480

aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa 540

tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta 600

cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag 660

gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac 720

gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca 780

aagagcttca acaggggaga gtgt 804

<210> 57
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 57

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu
20 25 30

[0023] Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn
35 40 45

Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
50 55 60

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
65 70 75 80

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
85 90 95

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
100 105 110

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
115 120 125

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
130 135 140

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
145 150 155 160

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

165 170 175

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
180 185 190

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
195 200 205

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
210 215 220

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
225 230 235 240

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
245 250 255

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 58
<211> 804
<212> DNA
<213> 人工序列

[0024]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 58
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggcggctc cacatctacc tctggcagat ccgccaaccc cagaggcggc 120

ggagtgcata tgcctctggg ctttctggga cctggcggct ctgacatcca gatgacccag 180

tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt 240

cagagcatta gcagctattt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc 300

ctgatctatg cggcatccag tttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga 360

tctgggacag atttcactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac 420

tactgtcaac agacggttgt ggcgcctccg ttattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc 480

aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa 540

tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta 600

cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag 660

gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac 720

gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca 780

aagagcttca acaggggaga gtgt 804

<210> 59
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 59

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Thr Ser Gly
20 25 30

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Val His Met Pro Leu Gly Phe
35 40 45

[0025]

Leu Gly Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
50 55 60

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
65 70 75 80

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
85 90 95

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
100 105 110

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
115 120 125

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
130 135 140

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
145 150 155 160

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
165 170 175

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
180 185 190

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
195 200 205

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
210 215 220

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
225 230 235 240

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
245 250 255

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 60
<211> 786
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0026]

<400> 60
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggaggatc tgctgtggga ctgctggctc ctcctggtgg cctgtctggc 120

agatctgata accacggcgg ctccgacatc cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct 180

gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctat 240

ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccctaagc tcctgatcta tgcggcatcc 300

agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttcact 360

ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat tttgcaactt actactgtca acagacggtt 420

gtggcgcctc cgttattcgg ccaagggacc aaggtggaaa tcaaacgtac ggtggctgca 480

ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 540

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 600

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 660

tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 720

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 780

gagtgt 786

<210> 61
<211> 262
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 61

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu
20 25 30

Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser
35 40 45

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0027] 50 55 60

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
85 90 95

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
130 135 140

Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 62
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 62
[0028] caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggaggctc tggcctgtct ggcagatccg ataaccatgg cggcgctgtg 120

ggactgctgg ctcctcctgg tggatctgac atccagatga cccagtctcc atcctccctg 180

tctgcatctg taggagacag agtcaccatc acttgccggg caagtcagag cattagcagc 240

tatttaaatt ggtatcagca gaaaccaggg aaagccccta agctcctgat ctatgcggca 300

tccagtttgc aaagtggggt cccatcaagg ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc 360

actctcacca tcagcagtct gcaacctgaa gattttgcaa cttactactg tcaacagacg 420

gttgtggcgc ctccgttatt cggccaaggg accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggct 480

gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct 540

gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat 600

aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag caaggacagc 660

acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc 720

tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg 780

ggagagtgt 789

<210> 63
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 63

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly
35 40 45

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
50 55 60

[0029] Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
115 120 125

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro
130 135 140

Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 64
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 64
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

[0030]

gggggctcga gcggcggctc tgtgcatatg cccctgggct ttctgggacc tggcggcctg 120

tctggcagat ccgataatca cggcggctcc gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc 180

ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc 240

agctatttaa attggtatca gcagaaacca gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg 300

gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat 360

ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct gaagattttg caacttacta ctgtcaacag 420

acggttgtgg cgcctccgtt attcggccaa gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg 480

gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc 540

tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg 600

gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac 660

agcacctaca gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa 720

gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 780

aggggagagt gt 792

<210> 65
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 65

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu
20 25 30

Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
35 40 45

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
50 55 60

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
65 70 75 80

[0031]

Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
85 90 95

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
115 120 125

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala
130 135 140

Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 66
<211> 795
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 66
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggaggctc tggcctgtct ggcagatctg ataaccacgg cggcgtgcac 120

[0032] atgcccctgg gctttctggg acctggcgga tctgacatcc agatgaccca gtctccatcc 180

tccctgtctg catctgtagg agacagagtc accatcactt gccgggcaag tcagagcatt 240

agcagctatt taaattggta tcagcagaaa ccagggaaag cccctaagct cctgatctat 300

gcggcatcca gtttgcaaag tggggtccca tcaaggttca gtggcagtgg atctgggaca 360

gatttcactc tcaccatcag cagtctgcaa cctgaagatt ttgcaactta ctactgtcaa 420

cagacggttg tggcgcctcc gttattcggc caagggacca aggtggaaat caaacgtacg 480

gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact 540

gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag 600

gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag 660

gacagcacct acagcctcag cagcaccctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 720

aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 780

aacaggggag agtgt 795

<210> 67

<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 67

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0033] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

[0034] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 68
<211> 1347
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 68

Cys Ala Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr
20 25 30

Thr Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Ala Gly Thr Cys Ala Gly
35 40 45

Thr Cys Ala Cys Thr Gly Thr Cys Thr Ala Thr Cys Ala Cys Cys Thr
50 55 60

Gly Thr Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr
65 70 75 80

Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Ala Thr Thr Ala Cys
85 90 95

Gly Gly Thr Gly Thr Gly Cys Ala Thr Thr Gly Gly Gly Thr Ala Cys
[0035] 100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Thr Ala Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Thr Cys
130 135 140

Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Thr Cys Cys Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Thr Ala
165 170 175

Thr Ala Ala Thr Ala Cys Thr Cys Cys Thr Thr Thr Cys Ala Cys Ala
180 185 190

Thr Cys Thr Ala Gly Ala Cys Thr Gly Thr Cys Cys Ala Thr Cys Ala
195 200 205

Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Cys Cys Ala Ala
210 215 220

Ala Thr Cys Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Cys
225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Thr Thr Cys Cys Cys Thr Gly Cys
245 250 255

Ala Ala Thr Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Thr Gly Cys
260 265 270

Cys Ala Thr Cys Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Gly Cys Gly
275 280 285

Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Thr Thr Ala Thr Thr
290 295 300

Ala Thr Gly Ala Cys Thr Ala Thr Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys
305 310 315 320

Thr Thr Ala Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Gly
325 330 335

Ala Cys Gly Cys Thr Thr Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Ala Ala
340 345 350

Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Thr Ala Gly Thr Ala Cys Cys Ala Ala
355 360 365

[0036] Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Gly Thr Thr Cys
370 375 380

Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala
385 390 395 400

Gly Thr Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly
405 410 415

Thr Gly Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Thr
420 425 430

Gly Gly Gly Thr Gly Cys Cys Thr Thr Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly
435 440 445

Ala Thr Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys
450 455 460

Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly
465 470 475 480

Ala Ala Thr Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Thr Ala
485 490 495

Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Cys

500 505 510

Cys Thr Thr Thr Cys Cys Gly Gly Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly
515 520 525

Cys Ala Ala Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr
530 535 540

Ala Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr Ala Gly Cys Gly Thr
545 550 555 560

Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys
565 570 575

Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Thr Ala Cys Ala Cys
580 585 590

Ala Gly Ala Cys Gly Thr Ala Thr Ala Thr Thr Thr Gly Cys Ala Ala
595 600 605

Cys Gly Thr Thr Ala Ala Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Cys Cys Cys
610 615 620

Thr Cys Ala Ala Ala Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly
[0037] 625 630 635 640

Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys
645 650 655

Thr Ala Ala Ala Thr Cys Ala Thr Gly Thr Gly Ala Thr Ala Ala Gly
660 665 670

Ala Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys Thr Cys
675 680 685

Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Gly Gly Ala
690 695 700

Gly Cys Thr Cys Thr Thr Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr
705 710 715 720

Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Cys
725 730 735

Cys Ala Cys Cys Thr Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Ala Ala Gly Ala
740 745 750

Thr Ala Cys Ala Cys Thr Thr Ala Thr Gly Ala Thr Cys Thr Cys Ala
755 760 765

Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Thr Gly Ala
770 775 780

Cys Cys Thr Gly Cys Gly Thr Thr Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala
785 790 795 800

Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Gly Ala Ala Gly Ala Cys
805 810 815

Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Ala Thr Thr Cys Ala
820 825 830

Ala Thr Thr Gly Gly Thr Ala Thr Gly Thr Thr Gly Ala Cys Gly Gly
835 840 845

Thr Gly Thr Thr Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala Cys
850 855 860

Gly Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Cys
865 870 875 880

Gly Cys Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala Thr Ala Ala
885 890 895

[0038] Thr Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Ala Thr Ala Gly Gly Gly Thr Ala
900 905 910

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Ala Cys Thr Gly Ala Cys Thr Gly
915 920 925

Thr Thr Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gly
930 935 940

Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly
945 950 955 960

Thr Ala Cys Ala Ala Ala Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys Thr
965 970 975

Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys
980 985 990

Thr Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Thr Cys Gly Ala Gly Ala Ala Gly
995 1000 1005

Ala Cys Ala Ala Thr Thr Thr Cys Thr Ala Ala Gly Gly Cys Cys
1010 1015 1020

Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly
1025 1030 1035

Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Thr Cys Thr Ala Thr
1040 1045 1050

Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly Thr
1055 1060 1065

Cys Gly Gly Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Ala Ala Cys Ala
1070 1075 1080

Ala Ala Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Cys Thr
1085 1090 1095

Cys Thr Ala Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly
1100 1105 1110

Ala Ala Gly Gly Gly Ala Thr Thr Thr Thr Ala Cys Cys Cys Thr
1115 1120 1125

Thr Cys Cys Gly Ala Thr Ala Thr Ala Gly Cys Thr Gly Thr Gly
1130 1135 1140

Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly Thr Cys Thr Ala Ala Thr
1145 1150 1155

[0039] Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Thr
1160 1165 1170

Ala Ala Thr Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys Cys
1175 1180 1185

Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Thr Cys Thr Thr Gly Ala Cys
1190 1195 1200

Ala Gly Thr Gly Ala Thr Gly Gly Cys Thr Cys Gly Thr Thr Cys
1205 1210 1215

Thr Thr Cys Thr Thr Ala Thr Ala Cys Thr Cys Ala Ala Ala Ala
1220 1225 1230

Thr Thr Ala Ala Cys Ala Gly Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Ala
1235 1240 1245

Thr Cys Cys Cys Gly Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly
1250 1255 1260

Gly Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Gly Thr Thr Thr Ala Gly Cys
1265 1270 1275

Thr Gly Thr Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr

1280 1285 1290

Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys
1295 1300 1305

Cys Ala Thr Thr Ala Cys Ala Cys Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly
1310 1315 1320

Thr Cys Thr Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Thr Gly Thr Cys Ala
1325 1330 1335

Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Gly
1340 1345

<210> 69
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 69

[0040]
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala
85 90 95

Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

[0041] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 70
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 70
acccaaatcc tcctgaccca gtcccctgtt atcctttctg tgtcgcccgg ggagcgcgtt 60

agctttagct gccgcgccag tcagtcaatc ggaacaaaca tccattggta ccagcagcgt 120

acgaacggca gtccaaggct gctgatcaaa tacgcaagtg aatctatatc ggggattccg 180

tctcggttca gcggatccgg aagcgggact gactttacgc tctccataaa tagcgtcgaa 240

[0042] agtgaggaca ttgcagacta ttactgtcag cagaataaca actggccgac cacatttggg 300

gccggaacca agttggaact gaagcgcact gtggcagctc ctagtgtttt tattttcccc 360

ccttctgacg agcaactgaa aagtggtaca gcttcagtag tttgtttgct caataatttc 420

tacccacggg aagcaaaggt gcagtggaaa gtcgacaacg cattacagag cggcaactct 480

caagaaagcg tgacggagca ggatagcaag gactcaacat attccttgtc ttccactctc 540

actctgtcaa aggctgatta tgagaagcat aaggtgtatg cgtgcgaagt gacacaccag 600

ggattatcaa gcccagtgac caagtccttt aaccgtggcg aatgc 645

<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 71

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile

1 5

<210> 72
<211> 783
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 72

[0043]

cagggccaga gcggccaatg catctccccc cgcggttgtc ccgacgggcc gtacgtgatg 60

tacggcagct ccggcggcag tgggggtagc ggtgggtccg ggctgagtgg ccggtccgac 120

aatcacggga gctcgggaac acagattctg ctgacgcaat ctcccgtgat cctctcggtc 180

tcacccggcg aacgggtctc gttcagctgc agagcgtccc aatcaatcgg gaccaatatt 240

cactggtacc agcaaaggac taatgggtct ccccggctgc tgataaaata cgcctccgag 300

tctatctcgg gcatcccatc ccgatttagt ggtagcggaa gcggcactga tttcaccttg 360

tctattaaca gcgtagaatc tgaggacatt gcagactatt actgtcagca gaataacaat 420

tggcctacaa ctttcggcgc cgggaccaaa ctagagttaa agcgtactgt ggctgccccc 480

agcgttttta tttttccgcc cagcgacgaa cagctgaagt caggcacagc ctctgtggtg 540

tgtctcctga ataacttcta ccccagagag gccaaagttc agtggaaagt ggacaatgcc 600

ttgcagtccg gaaacagtca agagtccgtg accgagcagg acagtaagga tagcacgtat 660

agcctctcta gtactttaac actgtccaag gccgactacg agaagcacaa ggtgtacgca 720

tgcgaagtga cccatcaggg gctttcctcc cccgtcacca agtctttcaa tcgcggggag 780

tgt 783

<210> 73
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 73

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly

1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln
35 40 45

Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile
65 70 75 80

His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys
85 90 95

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu
115 120 125

Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
[0044] 130 135 140

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 74
<211> 783
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 74
caaggtcagt ccggacagtg tatttcccct agaggttgcc ctgacgggcc gtatgtcatg 60

tacggtagtt ctggcggtag tggcggatct ggcggcagtg ggctgagcgg acgtagcggg 120

aatcacggct catccgggac gcagatactg ctgacccagt cccccgtgat cctgtccgtg 180

tcaccgggcg aaagggtcag tttctcttgc cgagcatcac agtccatagg tacgaatatc 240

cattggtacc agcagcggac caatgggagc ccaagactgc tcattaagta cgcatctgag 300

agtatctcag gcattccaag caggttttcc ggcagtggga gcggcactga cttcaccctc 360

agcattaaca gcgtggaaag cgaagacatt gcagattact actgccaaca gaacaataac 420

tggcctacta cattcggggc aggaactaag ttggagctca aacgtaccgt cgctgctcct 480

[0045]

agcgtattta ttttccctcc tagcgatgaa cagttgaaat ctggtaccgc tagtgttgtg 540

tgcttactga acaactttta tccccgggag gccaaggtac aatggaaggt ggacaatgcc 600

ctccaatcag ggaacagcca ggagtctgtt accgagcagg actccaagga cagcacctac 660

agcctgagct ctacccttac attgagcaag gctgattatg agaagcataa ggtctacgct 720

tgtgaggtga cccatcaggg gctcagcagc ccggtgacaa aaagctttaa ccgggggggaa 780

tgc 783

<210> 75
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 75

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln
35 40 45

Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile
65 70 75 80

His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys
85 90 95

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu
115 120 125

Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
130 135 140

[0046] Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 76
<211> 783

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 76
caggggcagt ctgggcagtg tattagcccc agggggtgcc ccgacgggcc ttacgtgatg 60

tatggcagct ccggtggcag cggaggctct ggcgggagtg ggatcagttc cggcctgctg 120

agctccgggt caagcgggac ccagatcttg ctcacccaat caccagtgat cctaagcgtg 180

agccctggcg aacgggtcag cttctcttgc cgggcatctc agagtattgg cactaacata 240

cactggtacc agcagcgaac caatgggtcc ccccgccttc taatcaaata tgctagcgaa 300

tccatttcag gaattcctag ccgatttagc ggcagcggat caggcactga cttcactctg 360

tcaatcaact cagttgaaag cgaggacatt gcagactact attgccagca gaataataat 420

tggcccacta catttggagc tggaacaaaa ttggagctta agaggacagt ggctgcgcct 480

agtgtattta tctttccccc ctctgacgaa cagttgaaat cgggaaccgc atccgtcgtc 540

[0047] tgtttactga acaacttcta tcccagagag gccaaagtgc agtggaaagt ggataatgct 600

ttgcagtctg gcaacagcca ggaaagcgtg acggagcagg actcaaagga tagtacatac 660

tccctgtcct ccaccctgac tctgagtaag gccgactacg agaagcacaa ggtctacgcc 720

tgcgaagtga cgcaccaagg gctatcgagc ccggtcacca agtctttcaa tcgtggagaa 780

tgc 783

<210> 77
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 77

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln
35 40 45

Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile
65 70 75 80

His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys
85 90 95

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu
115 120 125

Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
130 135 140

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

[0048] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 78
<211> 783
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 78
caggggcaat caggacaatg catcagccct aggggctgcc cagacggccc atatgtgatg 60

tacggtagct ctgggggctc aggaggcagc gggggaagcg gacaaaacca ggccttacga 120

atggctggca gctctggcac ccagatattg ctgacgcaga gtccagttat ccttagtgtc 180

agccctggtg aacgggtttc atttagttgc cgtgcctccc agtctattgg aacgaacatt 240

cattggtacc agcaaaggac caacggttca cccaggttgc ttatcaagta tgcttcagag 300

tcaatctccg ggattccctc aaggttttca ggctctggct caggtaccga ttttacgctg 360

agcatcaact ccgtggagag tgaggacatt gctgattatt actgtcagca gaataacaat 420

tggccgacaa ctttcggcgc cggcacaaag ctggaactta agcgtactgt ggctgcgcca 480

tctgtcttca tttttccgcc ctcggacgag cagttgaagt cagggaccgc ctctgtcgtg 540

tgccttctca ataacttcta tcccagagag gctaaagtcc agtggaaagt tgataatgca 600

[0049] cttcagagcg ggaatagcca ggagagcgtg acggaacagg actctaagga ctccacctat 660

tctctctcat ccacccttac tctctctaaa gccgactacg aaaagcataa ggtttatgct 720

tgcgaagtca ctcatcaagg gctatctagt ccggtcacta aaagcttcaa cagaggtgaa 780

tgt 783

<210> 79
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 79

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln

35 40 45

Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile
65 70 75 80

His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys
85 90 95

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu
115 120 125

Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
130 135 140

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

[0050]

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 80
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 80

caaggccagt ctggacaatg tatcagcccc cgtggctgtc cagacggtcc ttacgttatg 60

tatggatcta gcgggggctc tggagggtct ggcggctctg gaatctctag tggacttctc 120

tccggaagaa gcgataatca tggatccagc gggacacaaa tcctgttgac acagtcccca 180

gtgatcctgt cagtctcgcc cggagaaagg gtgtctttct cttgtagggc tagtcagtct 240

atcggaacta acatccattg gtaccagcag cggacaaatg ggagcccgag gcttctgatc 300

aagtatgctt cagagagtat aagcggcatc ccctcaagat ttagtggcag cgggtccggg 360

acagatttca ccttgtcaat caattctgtc gaatccgaag acattgcaga ctactattgc 420

cagcaaaaca acaactggcc caccactttc ggtgctggaa ccaaactcga gctgaaacgc 480

actgtggcag ctccttcagt gttcatcttc ccacctagcg acgagcagtt gaaatcgggg 540

acagcctcag tggtgtgtct actgaacaac ttttaccccc gggaagccaa agtgcagtgg 600

aaggtcgaca atgcgctgca atcagggaac agtcaggagt cagttacaga gcaggactct 660

[0051]

aaggacagta catattcttt gagttccacc ttgacattaa gcaaggcaga ctacgagaaa 720

cacaaggtgt acgcatgtga agttacacac cagggccttt cctccccagt tacgaaaagc 780

ttcaacagag gcgaatgc 798

<210> 81
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 81

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser
50 55 60

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80

Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
85 90 95

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
115 120 125

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
130 135 140

Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

[0052] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 82
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 82
caaggtcaga gtggccaatg catatcgccc agaggatgtc ctgacggacc ctacgtgatg 60

tacgggagtt ctgggggggag tggaggctct ggcgggtcag ggattagttc cggcctcttg 120

tctggacgct ccggaaatca cggatcatct gggacccaga tcctcctgac ccagtctccc 180

gtcattctgt ctgtttctcc aggcgagcgg gtttcattta gctgtagggc cagtcagagc 240

attggcacca acatccattg gtaccagcag agaactaatg gcagtcccag actgctcatt 300

aaatatgcaa gcgaatcaat ttccgggatt ccttctcgct tctcgggatc tggatctggc 360

accgacttca cgctgtccat caacagcgtg gagagtgagg acatcgccga ttactactgc 420

cagcagaaca acaactggcc aacaactttt ggcgccggga ccaagcttga gttaaagaga 480

accgtagctg caccctctgt tttcattttc ccaccctcag acgagcagct taagtcagga 540

actgccagtg tggtgtgcct gctgaacaac ttctacccga gagaggctaa agtccagtgg 600

aaggtagaca atgcccttca gtctggcaac tctcaggaga gtgtcacaga gcaggattct 660

aaggactcca cgtacagtct gagttccacc ctcaccctca gtaaggcaga ctacgagaag 720

[0053] cacaaagtct acgcatgtga ggttactcac caggggctca gctctcccgt gacgaagtca 780

tttaacagag gtgagtgc 798

<210> 83
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 83

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser
50 55 60

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80

Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
85 90 95

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
115 120 125

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
130 135 140

Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

[0054] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 84
<211> 825
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 84
cagggacagt cgggacagtg catttctccg agaggctgcc ctgacggccc atacgtaatg 60

tacggatcat ccggtggcag tggagggtcc gggggatccg gtctaagcgg cagaagtgat 120

aatcatggag gctctggcgg gagcatcagc tccggattgc tttccagcgg aagttctggc 180

actcaaattc tgctgacaca aagccctgtg atcttgtcag tctcacctgg cgagcgggtg 240

agcttttcat gccgggcttc ccagagcatc ggtacaaata ttcactggta tcagcagaga 300

accaatggca gtccgcggtt gctgattaag tatgcgagcg agagcatatc aggcatacca 360

agcagattta gcgggagtgg ctctgggacc gattttacac tcagtataaa ttcagtggag 420

agcgaggata tagccgacta ctactgccag caaaacaata actggcccac caccttcggc 480

gcagggacca agcttgaact gaagcgtaca gttgccgccc caagcgtatt tattttccct 540

ccaagcgacg aacagctgaa aagcggtacc gcaagcgttg tgtgcctgct gaataacttt 600

tacccaaggg aagctaaggt gcagtggaag gttgacaatg cgctgcagtc aggcaactcc 660

caggaatcgg taacagagca ggactccaag gattcaactt atagtcttag tagtaccctt 720

actctttcca aagctgatta tgaaaaacac aaagtgtatg catgcgaggt gacccaccaa 780

[0055] ggactgtcat ctcctgtcac caagtccttc aaccggggag agtgt 825

<210> 85
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 85

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val

65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

[0056]

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
225 230 235 240

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
260 265 270

Gly Glu Cys
275

<210> 86
<211> 825
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 86

caaggtcaga gcggccagtg cattagtcct cgcggttgcc ctgatggacc atacgtaatg 60

tatggaagct ctggtggatc cgggggctct ggcggatcag gaatctccag cgggctgctc 120

tcatcaggtg gcagcggggg ctcattaagc ggccgaagtg acaatcacgg ctcgtccggt 180

acacagattc tgctcactca gtcacccgtt atactgtctg tgtcgcctgg agagcgtgtc 240

agcttttcat gtagagcctc gcagtcaata ggcacgaata tacactggta ccagcagaga 300

actaatggaa gcccaaggtt gctcatcaaa tacgcatctg agtcgattag cggcattccg 360

tccaggttta gtggcagtgg aagcggcacc gatttcactt tgtctattaa ctctgtggaa 420

agcgaggaca tcgccgatta ttattgtcag cagaataaca attggcccac caccttcggt 480

gccggtacta agctggagct gaaacgtaca gttgccgctc cctctgtgtt tattttccct 540

ccctcggatg agcaactcaa atcagggaca gcgagtgtcg tatgtctcct gaacaatttt 600

[0057] tacccacgtg aagctaaagt tcagtggaag gtggacaacg ctctgcagtc cggcaacagt 660

caggaaagcg taactgaaca ggactcaaag gatagcactt actccttgag cagcactctc 720

actctttcca aggctgatta tgagaagcac aaggtgtacg cgtgtgaagt cacccatcag 780

ggactgtcaa gtccggtgac taaatcattt aacaggggcg aatgc 825

<210> 87
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 87

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

[0058] Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
225 230 235 240

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
260 265 270

Gly Glu Cys
275

<210> 88
<211> 825
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 88
cagggccaga gtgggcagtg tatttcccct cgcggatgtc ccgacggtcc atacgtaatg 60

tatgggtcaa gcgggggatc aggaggaagt ggaggctccg gactcagcgg tcgctccggc 120

aatcacgggg ggtctggcgg atcaataagt tcgggcctcc tgagctccgg ttcatctggc 180

actcagatcc tgctcacgca gtcgccggta atactgagtg tctcaccagg cgagcgtgtc 240

agcttcagct gtcgcgcctc acagtcaatc ggcacaaata tccattggta ccagcaaagg 300

accaatggca gccctaggct gctgataaaa tacgcatccg agtcaatttc agggattcca 360

tcgagattct cgggcagcgg aagtgggacc gactttactc tctccatcaa cagcgtcgag 420

tcggaggaca tcgcggacta ctactgccag cagaataaca attggccaac aacattcggc 480

gcaggaacaa agctagagct caagaggaca gtggctgcac ccagtgtatt catcttccca 540

cctagcgacg agcaactgaa gagcgggacg gcttccgtcg tttgtctatt aaataatttc 600

[0059] tatccccgtg aggctaaagt tcagtggaag gttgataatg cgttgcagtc cggcaactcc 660

caggaatccg tcacagagca ggattctaag gattcaacct atagcttaag ctctacactt 720

acgctttcta aagccgatta tgaaaaacac aaggtgtacg cttgtgaggt tacccaccag 780

ggcctgagca gccccgtgac caagtcgttc aaccggggcg agtgt 825

<210> 89
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 89

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

[0060] Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
225 230 235 240

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
260 265 270

Gly Glu Cys
275

<210> 90
<211> 825
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 90
caaggacaga gcggacagtg tatctcacct cgcggctgcc ccgacggccc ttacgtcatg 60

tacggctcct cgggtgggtc ggggggaagt ggcgggtctg gcattagttc agggctctta 120

tcttccggcg gaagcggggg atctctttcc gggcggagtg gcaatcacgg cagtagcgga 180

actcagatcc tactcactca gtcaccagtg atcctgtctg tcagtccagg ggagagagtg 240

tctttcagtt gtagagcttc ccagtctatt gggacaaaca ttcactggta tcaacagcga 300

actaatggat cgccaagact cctgattaaa tatgcttctg agagcatctc tggaattcca 360

tcaagattct cagggagtgg tagcggcacc gattttacgt tatcgatcaa ttccgttgag 420

agcgaagata tcgcggacta ttactgtcag cagaacaata actggcctac aacgttcggg 480

gcagggacga aattggagct gaagcggacc gtcgccgcgc caagcgtgtt catcttcccc 540

cctagcgacg agcaattgaa aagcggcacc gcaagtgtgg tttgcctgct gaacaacttt 600

tatcctcgcg aggcgaaagt gcagtggaaa gtcgacaatg cactccagtc agggaacagc 660

caagagtccg ttactgaaca agactctaaa gatagtactt atagcttatc cagcacactg 720

[0061]

acgctcagta aggccgatta tgaaaaacat aaggtgtatg cgtgtgaggt tacccatcaa 780

ggattgtcat cacccgtcac caaatccttt aacagaggag aatgt 825

<210> 91
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 91

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

[0062]

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
225 230 235 240

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
260 265 270

Gly Glu Cys
275

<210> 92
<211> 825
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 92

cagggtcaaa gtggacagtg tatctcgccc cgcggctgcc cagacggccc atatgtgatg 60

tatggttctt ccggtggatc cggcggatca ggtgggtctg gcctctcagg tcgttccgac 120

aaccacggcg gctcaggtgg gtctcagaat caggcactgc ggatggccgg atcttctggc 180

acccagatat tgctcacaca gtcaccagtt attctgtccg tatctccagg agaacgggta 240

tctttctctt gtagggcaag ccagtccatc ggaacaaaca tccattggta ccagcagcgg 300

accaatggca gtccacggct tctgatcaag tatgctagtg aaagcattag cgggattcca 360

agccgatttt ctgggtcggg tagtggaacc gacttcaccc tgagcattaa ctctgtcgaa 420

tccgaagata ttgctgacta ttactgtcag cagaacaaca attggccgac tacgtttggc 480

gccggaacca aattagaact taagagaacc gtggccgctc cctctgtctt cattttcccg 540

ccttccgacg aacagctgaa gagcggaact gcctccgtgg tgtgcctgtt gaataacttt 600

tatccaaggg aagcaaaggt gcagtggaaa gtggacaatg ctctgcagtc tggcaatagc 660

[0063]

caggagtccg tgactgaaca ggacagtaaa gactcaacct actcactgag cagtactctc 720

acattatcca aagccgatta tgaaaagcat aaggtttatg catgcgaggt tacccaccag 780

ggactgagct cccccgtgac caaaagcttc aataggggtg agtgc 825

<210> 93
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 93

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

[0064] Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
225 230 235 240

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
260 265 270

Gly Glu Cys
275

<210> 94
<211> 825
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 94
caggggcagt ccggacaatg catcagcccc cgaggctgcc ctgatggccc ctacgtgatg 60

tacgggtcca gcggtggcag cgggggctca ggggggagcg ggcagaatca ggccctgaga 120

atggcgggtg gatccggggg gtccctttct ggcaggtccg ataaccacgg ttctagtgga 180

acacagattt tgctgacaca aagtcccgtc atcctctctg tgtctcccgg tgagcgggtc 240

agtttttcct gccgagcgtc ccagagcatc gggacaaata tccattggta ccagcagaga 300

acgaacggct ctcctagact gctcatcaag tacgcctcgg aaagtatttc cggcattccc 360

tcccgtttca gcggctccgg aagtggtaca gattttaccc tgagtattaa ttccgtcgaa 420

tctgaggaca tagccgacta ctattgccaa cagaataaca attggccaac aacttttggc 480

gccgggacta agctggagct gaaacggacc gtcgcagcac caagtgtttt catcttccca 540

ccaagtgacg agcagctgaa atccggaaca gcgagcgtgg tgtgcctact caataacttc 600

[0065] tatccacgcg aagccaaggt gcagtggaaa gtggacaacg ctctgcagtc cggcaatagc 660

caggaaagcg tgacagagca agattctaag gacagtacgt attcactgtc cagtacgctc 720

accttaagca aggctgacta cgaaaaacac aaggtctacg cctgtgaggt cacacatcag 780

ggcctctcca gtccggttac aaaaagtttc aatcgcgggg aatgt 825

<210> 95
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 95

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

[0066] Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
225 230 235 240

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
260 265 270

Gly Glu Cys
275

<210> 96
<211> 825
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 96
caaggccaat ccggtcagtg catcagtccc agaggctgcc ctgacgggcc ctacgtgatg 60

tatggtagct caggggctc cggcggctcc ggcggaagcg gacttagcgg ccgtagcggc 120

aaccatgggg gttctggagg atcccagaat caggctctgc gcatggctgg aagcagcggt 180

acccagatcc tgctcaccca atcacccgtc atcttgtctg tgagtcctgg cgaaagggtg 240

tcgttctctt gtcgcgcgtc ccagtccatt gggaccaaca ttcattggta ccagcagagg 300

actaacggga gcccccgcct gctgatcaaa tacgccagtg aatctatctc tggaatccca 360

tcacgatttt cagggtccgg tagtgggacc gacttcactt tgagtattaa cagtgtggaa 420

tccgaggaca tagccgacta ttactgtcag cagaacaata actggccaac aacctttggc 480

gccgggacaa agttagagct taagcggact gttgcagccc cctccgtttt tatcttcccg 540

cccagtgatg aacagctgaa aagcggtacc gcctccgtag tgtgccttct caataatttt 600

[0067] taccccagag aagctaaagt acagtggaaa gtcgacaacg ccctccagag cggcaacagt 660

caggagtccg tcaccgagca ggattctaaa gactcaacat atagcctttc gtccacccta 720

acactttcaa aagcagacta tgaaaaacat aaggtgtatg cctgcgaggt cacacaccag 780

gggctcagct ctccagttac taagtcattc aaccgcggag agtgt 825

<210> 97
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 97

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

[0068]

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
225 230 235 240

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
260 265 270

Gly Glu Cys
275

<210> 98
<211> 825
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 98
cagggccaat caggtcagtg cattagcccc cgagggtgtc ccgatgggcc ctacgtaatg 60

tacggatcat cgggcggatc tgggggctcc ggtggctctg gtcagaatca agctctgcgc 120

atggccggag gtagcggtgg aagcctgagc ggccgaagtg gaaaccacgg ctcctctggc 180

actcagattc ttctcacgca gtcgcccgtg atcttgtccg tgagcccagg cgagcgggtg 240

agcttctctt gccgggccag ccaaagtata ggtacaaata ttcactggta ccaacagcga 300

accaacgggt cgcctaggtt gctcataaag tacgcatccg agagtataag cggcatacca 360

tctaggttct caggtagcgg cagcgggacc gattttaccc tcagcattaa ttcggttgaa 420

tctgaagata tcgccgatta ttattgtcag cagaataaca attggcctac tactttcggc 480

gccggaacaa agctggaact taagcgcaca gtggccgctc cttctgtctt tatcttccct 540

[0069] ccatctgacg agcaattaaa gagtgggaca gcctcggtgg tgtgtttgct caataacttc 600

tatccaaggg aggcaaaggt gcagtggaag gtcgataacg ctctccagag tgggaattcc 660

caggagtccg tgaccgagca ggattctaaa gatagcacat actcactgtc ttccaccctg 720

accctgtcca aggcagacta cgagaagcac aaagtttacg cctgtgaagt gacacaccag 780

ggcctcagct ctcctgtcac aaagagtttt aatcggggcg agtgt 825

<210> 99
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 99

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

[0070] Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
225 230 235 240

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
260 265 270

Gly Glu Cys
275

<210> 100
<211> 449

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 100

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0071] 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

[0072] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 101
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 101

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

[0073]

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 102
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 102

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys
1 5 10 15

<210> 103
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 103

Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Ile Thr
1 5 10 15

[0074]

<210> 104
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 104

Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met
1 5 10 15

Asp Cys

<210> 105
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 105

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His

1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys
20

<210> 106
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 106

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His
1 5 10 15

Trp Val Pro Ile Thr
20

<210> 107
<211> 24
<212> PRT
[0075] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 107

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn
1 5 10 15

Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys
20

<210> 108
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 108

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

[0076] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

[0077]

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 109
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 109

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

[0078] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

[0079]

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 110
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 110

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

[0080] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

[0081]

Lys

<210> 111
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 111

Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

[0082] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 112
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 112

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 113
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 113

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0083] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 114
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 114

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

[0084]

<210> 115
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 115

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Tyr His Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 116
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 116

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

[0085]

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 117
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 117

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0086]

<210> 118
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 118

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 119
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 119

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0087]

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys His Ile Gly Arg Thr Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 120
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 120

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 121
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

[0088]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 122

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

[0089] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 123
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 123

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Tyr Tyr Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 124
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

[0090]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 124

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 125
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 125

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0091]

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 126

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 127
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0092] <400> 127

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 128
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 128

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0093]

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 129
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 129

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 130

[0094]

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 131
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 131

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0095] 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 132
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 132

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 133
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 133

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0096] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Tyr Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 134
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 134

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

[0097]

<210> 135
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 135

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 136
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 136

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

[0098]

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 137
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 137

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Ala
85 90 95

Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

[0099]

<210> 138
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 138

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 139
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 139

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0100]

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 141
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

[0101]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 141

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 142

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

[0102]

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 143
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 143

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro His Asn Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 144
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

[0103]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 144

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 145
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 145

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0104]

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 146
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 146

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 147
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0105] <400> 147

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 148
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 148

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0106]

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 149
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 149

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 150
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 150

[0107]

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Leu Asp Ala Pro Pro
85 90 95

Gln Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 151
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 151

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0108] 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 152

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
85 90 95

Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 153
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 153

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0109] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 154
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 154

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

[0110]

<210> 155
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 155

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 156

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

[0111]

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Asp Ala Pro Leu
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 157
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 157

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Pro Met Gly Gln Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0112]

<210> 158
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 158

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 159
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 159

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0113]

Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 160

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 161
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

[0114]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 161

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 162
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 162

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

[0115] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
85 90 95

Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 163
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 163

Glu Val His Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0116]

Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

[0117] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 164
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (182)..(182)
<223> X是任何氨基酸

<400> 164

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

[0118] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
85 90 95

Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Xaa Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 165
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 165

Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5

[0119] <210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 166

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys
1 5

<210> 167
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 167

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly
1 5

<210> 168
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 168

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr
1 5 10 15

<210> 169
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 169

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met
1 5 10

[0120]

<210> 170
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 170

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Glu Pro Gly Thr Tyr Val Pro Thr
1 5 10 15

<210> 171
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 171

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Gly Gln Ile Trp His Pro Pro

1 5 10 15

<210> 172
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 172

Gly Ser His Cys Leu Ile Pro Ile Asn Met Gly Ala Pro Ser Cys
1 5 10 15

<210> 173
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 173

[0121]

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly Gly Ser Ser Ala Ser Gln Ser Gly
1 5 10 15

Gln Gly Ser His Cys Leu Ile Pro Ile Asn Met Gly Ala Pro Ser Cys
20 25 30

<210> 174
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 174

Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 175
<211> 19
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 175

Ala Asp His Val Phe Trp Gly Ser Tyr Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 176
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 176

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
[0122] 1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 177
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 177

Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 178
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 178

Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 179
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 179

Cys Pro His Val Ser Phe Gly Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Pro Gly

[0123]

<210> 180
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 180

Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 181
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 181

Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 182
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 182

Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Pro Gly

[0124] <210> 183
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 183

Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 184
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 184

Tyr Asn Pro Cys Ala Thr Pro Met Cys Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys
1 5 10 15

Pro Gly

<210> 185
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 185

Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 186
<211> 18
[0125] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 186

Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 187
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 187

Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 188
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 188

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 189
<211> 18
<212> PRT
[0126] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 189

Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 190
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 190

Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 191
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 191

Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 192
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

[0127] <220>
<223> 化学合成的

<400> 192

Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 193
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 193

Cys Pro His Val Ser Phe Gly Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 194
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 194

Ala Asp His Val Phe Trp Gly Ser Tyr Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 195
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0128] <400> 195

Tyr Asn Pro Cys Ala Thr Pro Met Cys Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys
1 5 10 15

Gly

<210> 196
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 196

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 197

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X是N或P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X是H, V,或F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X是Y或T

<220>
<221> MISC_FEATURE
[0129] <222> (6)..(6)
<223> X是F, W, T,或L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X是Y, G, T,或S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> X是T, S, Y,或H

<400> 197

Cys Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
1 5 10 15

Cys Gly

<210> 198
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 198

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly Gln Pro Ile Pro Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 199
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 199

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Thr Gln Pro Tyr His Val Ser Arg
1 5 10 15

<210> 200
<211> 15
<212> PRT
[0130] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 200

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Asn Ala Val Ser Gly Leu Gly Ser
1 5 10 15

<210> 201
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 201

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly
20

<210> 202
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 202

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile
1 5 10 15

Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Asn Gly
20 25

<210> 203
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0131] <400> 203

Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Phe Leu Arg Cys Pro Gln Pro
1 5 10 15

<210> 204
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 204

Gln Leu Gly Leu Pro Ala Tyr Met Cys Thr Phe Glu Cys Leu Arg
1 5 10 15

<210> 205
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 205

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Gly Gly Leu Gln Gly
1 5 10 15

<210> 206
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 206

Ser Cys Ser Leu Trp Thr Ser Gly Ser Cys Leu Pro His Ser Pro
1 5 10 15

<210> 207
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0132]

<400> 207

Tyr Cys Leu Gln Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Met Cys Gly Arg
1 5 10 15

<210> 208
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 208

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Asn Asn Thr
1 5 10 15

<210> 209
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 209

Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Tyr Leu Arg Cys Pro Gln Pro
1 5 10 15

<210> 210
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 210

Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Ala Gly
1 5 10 15

<210> 211
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0133]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 211

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Val Gln Gly
1 5 10 15

<210> 212
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 212

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Arg Gly
1 5 10 15

<210> 213
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 213

Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Pro Gly
1 5 10 15

<210> 214
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 214

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Ala Pro Trp
1 5 10 15

<210> 215
<211> 15
<212> PRT
[0134] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 215

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Leu Leu Gly
1 5 10 15

<210> 216
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 216

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Gln Gly
1 5 10 15

<210> 217
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 217

Cys Asn Leu Trp Leu His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly
1 5 10 15

<210> 218
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 218

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly
1 5 10 15

[0135] <210> 219
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 219

Cys Thr Thr Trp Phe Cys Gly Gly Asp Cys Gly Val Met Arg Gly
1 5 10 15

<210> 220
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 220

Cys Asn Ile Trp Gly Pro Ser Val Asp Cys Gly Ala Leu Leu Gly
1 5 10 15

<210> 221
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 221

Cys Asn Ile Trp Val Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ser Phe Glu Gly
1 5 10 15

<210> 222
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 222

Tyr Cys Leu Asn Leu Pro Arg Tyr Met Gln Asp Met Cys Trp Ala
1 5 10 15

[0136]

<210> 223
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 223

Tyr Cys Leu Ala Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Asp Cys Ala Arg
1 5 10 15

<210> 224
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 224

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Ala

1 5 10 15

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 225

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Ser Ala Phe Trp Asn Asn Arg
1 5 10 15

<210> 226
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 226

[0137]

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Asn Asp Val Ser Tyr Trp Ser Asn Thr
1 5 10 15

<210> 227
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 227

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp
1 5 10

<210> 228
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 228

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Ser Ala
1 5 10 15

<210> 229
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 229

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asp Thr
1 5 10 15

<210> 230
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0138] <400> 230

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 231
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 231

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Asn Thr
1 5 10 15

<210> 232
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 232

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Pro Gly
1 5 10 15

Leu Ser

<210> 233
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 233

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Ser Gly Leu
1 5 10 15

<210> 234
<211> 15
<212> PRT
[0139] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 234

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Gly Ser Tyr Trp Asn Ser Thr
1 5 10 15

<210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 235

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Ser Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ile
1 5 10 15

<210> 236
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 236

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp
1 5 10

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 237

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Thr
1 5 10 15

[0140] <210> 238
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 238

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Gly Asp Thr
1 5 10 15

<210> 239
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 239

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Val Asp
1 5 10 15

Pro Leu Gln Gly
20

<210> 240
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 240

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Gly
1 5 10 15

Asp Thr Asn Gly
20

<210> 241
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

[0141]
<220>
<223> 化学合成的

<400> 241

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Glu
1 5 10 15

Asp Ser Asn Gly
20

<210> 242
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 242

Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Asp
1 5 10 15

Asn Ile Asp Gly
20

<210> 243
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 243

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Gly
1 5 10 15

Glu Ala Val Gly
20

<210> 244
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0142] <400> 244

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Gly
20

<210> 245
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 245

Gly Gly Pro Ala Leu Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg
1 5 10 15

Gly Trp Ser Gly
20

<210> 246

<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 246

Gly Ala Pro Val Phe Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg
1 5 10 15

Gly Trp Met Gly
20

<210> 247
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 247

[0143]

Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg
1 5 10 15

Gly Trp Asn Gly
20

<210> 248
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 248

Gly Lys Ser Glu Phe Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg
1 5 10 15

Gly Trp Ile Gly
20

<210> 249
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 249

Gly Thr Pro Gly Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg
1 5 10 15

Gly Trp Glu Gly
20

<210> 250
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 250

Gly Ala Ser Gln Tyr Cys Asn Leu Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg
[0144] 1 5 10 15

Gly Trp Arg Gly
20

<210> 251
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 251

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Trp Val Glu
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 252
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 252

Gly Cys Asn Ile Trp Ala Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Val Asp
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 253
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 253

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ala Trp Val Asp
1 5 10 15

Thr Gly

[0145]

<210> 254
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 254

Gly Cys Asn Ile Trp Ile Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Ile Asn
1 5 10 15

Asp Gly

<210> 255
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 255

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Pro Val Val Phe
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 256
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 256

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Ser Gly Gly Asp Cys Arg Met Phe Met Asn
1 5 10 15

Glu Gly

[0146] <210> 257
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 257

Gly Cys Asn Ile Trp Val Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ser Phe Val Tyr
1 5 10 15

Ser Gly

<210> 258
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 258

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Glu Ala
1 5 10 15

Ser Gly

<210> 259
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 259

Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu
1 5 10 15

Pro Gly

<210> 260
<211> 18
[0147] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 260

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Thr Phe Val Ala
1 5 10 15

Ser Gly

<210> 261
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 261

Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 262
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 262

Gly Phe Leu Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg
1 5 10 15

Thr Gly

<210> 263
<211> 18
<212> PRT
[0148] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 263

Gly Ile Tyr Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg
1 5 10 15

Met Gly

<210> 264
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 264

Gly Ile Pro Asp Asn Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg
1 5 10 15

Tyr Gly

<210> 265
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 265

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His
1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys
20

<210> 266
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

[0149]
<220>
<223> 化学合成的

<400> 266

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His
1 5 10 15

Trp Val Pro Ile Thr
20

<210> 267
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 267

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn
1 5 10 15

Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys
20

<210> 268
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 268

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val Ser Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 269
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 269

[0150] Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr
1 5 10 15

<210> 270
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 270

Glu Ser Ser Cys Val Trp Asn Tyr Val His Ile Tyr Met Asp Cys
1 5 10 15

<210> 271
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 271

Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp Arg Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 272
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 272

Tyr Arg Thr Cys Ser Trp Asn Tyr Val Gly Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 273
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0151] <400> 273

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys
1 5 10 15

<210> 274
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 274

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 275
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 275

Tyr Gly Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 276
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 276

Tyr Thr Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys
1 5 10 15

<210> 277
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0152]

<400> 277

Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp Arg Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 278
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 278

Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 279
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 279

Trp Ser Asn Cys His Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 280
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 280

Asp Arg Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val Arg Ile Ser Tyr Asp Cys
1 5 10 15

<210> 281
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0153]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 281

Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 282
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 282

Ser Arg Ser Cys Ile Trp Asn Tyr Ala His Ile His Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 283
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 283

Ser Met Ser Cys Tyr Trp Gln Tyr Glu Arg Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 284
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 284

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val Ser Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 285
<211> 15
<212> PRT
[0154] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 285

Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 286
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 286

Tyr Lys Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 287
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 287

Tyr Gly Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys
1 5 10 15

<210> 288
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 288

Phe Ser Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

[0155] <210> 289
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 289

Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 290
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 290

Tyr Gly Ser Cys Gln Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 291
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 291

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

<210> 292
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 292

Asn Met Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys
1 5 10 15

[0156]

<210> 293
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 293

Phe Gly Pro Cys Thr Trp Asn Tyr Ala Arg Ile Ser Trp Asp Cys
1 5 10 15

<210> 294
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)

<223> X是任何氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X是任何氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X是任何氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> X是任何氨基酸

<400> 294

Xaa Xaa Ser Cys Xaa Trp Xaa Tyr Val His Ile Phe Xaa Asp Cys
1 5 10 15

[0157]

<210> 295
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 295

Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met
1 5 10 15

Asp Cys

<210> 296
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 296

Arg Asp Thr Gly Gly Gln Cys Arg Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Met
1 5 10 15

Asp Cys

<210> 297
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 297

Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 298
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

[0158] <220>
<223> 化学合成的

<400> 298

Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 299
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 299

Asp Gly Gly Pro Ala Gly Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 300
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 300

Ala Val Gly Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 301
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0159]

<400> 301

Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys Gly Glu Gly Glu
1 5 10 15

Gly Pro

<210> 302
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 302

Gly Gly Val Pro Glu Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 303
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 303

Ala Glu Val Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 304
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0160] <400> 304

Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 305
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 305

Ser Gly Ala Ser Gly Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met
1 5 10 15

Asp Cys

<210> 306
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 306

Thr Pro Gly Cys Arg Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys Glu
1 5 10 15

Ala Leu

<210> 307
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 307

[0161] Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met
1 5 10 15

Glu Cys

<210> 308
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 308

Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr
1 5 10 15

<210> 309
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 309

Arg Gly Ala Cys Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Ile Pro Asn Thr
1 5 10 15

<210> 310
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 310

Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Ile Thr
1 5 10 15

<210> 311
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0162]
<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X is any amino acid

<400> 311

Xaa Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr
1 5 10 15

<210> 312
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 312

Arg Gly Asp Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 313
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 313

Ser Gly Val Gly Arg Asp Arg Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 314
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

[0163] <220>
<223> 化学合成的

<400> 314

Trp Ala Gly Gly Asn Asp Cys Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Ile
1 5 10 15

Pro Asn Thr

<210> 315
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 315

Trp Gly Asp Gly Met Asp Val Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
1 5 10 15

Pro Val Thr

<210> 316
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 316

Ala Gly Ser Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 317
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0164] <400> 317

Glu Ser Arg Ser Gly Tyr Ala Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 318
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 318

Arg Glu Cys Gly Arg Cys Gly Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 319

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 319

Pro Arg Phe Lys Ile Ile Gly Gly
1 5

<210> 320
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 320

Pro Arg Phe Arg Ile Ile Gly Gly
1 5

[0165]

<210> 321
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 321

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp
1 5

<210> 322
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 322

Arg Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu
1 5 10

<210> 323
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 323

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Lys Gly Asp Asp Ala
1 5 10 15

<210> 324
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 324

[0166] Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Arg Gly Asp Asp Ala
1 5 10 15

<210> 325
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 325

Ile Glu Gly Arg
1

<210> 326
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 326

Ile Asp Gly Arg
1

<210> 327
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 327

Gly Gly Ser Ile Asp Gly Arg
1 5

<210> 328
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0167] <400> 328

Pro Leu Gly Leu Trp Ala
1 5

<210> 329
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 329

Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln
1 5

<210> 330
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 330

Gly Pro Gln Gly Leu Leu Gly Ala
1 5

<210> 331
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 331

Gly Ile Ala Gly Gln
1 5

<210> 332
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0168]

<400> 332

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile
1 5

<210> 333
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 333

Gly Pro Glu Gly Leu Arg Val Gly
1 5

<210> 334
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 334

Tyr Gly Ala Gly Leu Gly Val Val
1 5

<210> 335
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 335

Ala Gly Leu Gly Val Val Glu Arg
1 5

<210> 336
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0169]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 336

Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr
1 5

<210> 337
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 337

Glu Pro Gln Ala Leu Ala Met Ser
1 5

<210> 338
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 338

Gln Ala Leu Ala Met Ser Ala Ile
1 5

<210> 339
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 339

Ala Ala Tyr His Leu Val Ser Gln
1 5

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
[0170] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 340

Met Asp Ala Phe Leu Glu Ser Ser
1 5

<210> 341
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 341

Glu Ser Leu Pro Val Val Ala Val
1 5

<210> 342
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 342

Ser Ala Pro Ala Val Glu Ser Glu
1 5

<210> 343
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 343

Asp Val Ala Gln Phe Val Leu Thr
1 5

[0171] <210> 344
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 344

Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu
1 5

<210> 345
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 345

Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly
1 5

<210> 346
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 346

Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln
1 5

<210> 347
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 347

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
[0172] 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
20 25 30

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
35 40 45

Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
65 70 75 80

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Ser Tyr Asn Val Tyr
130 135 140

Tyr Thr Lys Leu Ser Ser Ser Gly Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Thr
145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
225 230 235 240

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Ser Leu Tyr Trp
245 250 255

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

[0173] Ser

<210> 348
<400> 348
000

<210> 349
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 349

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala
20 25 30

Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser
35 40 45

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro
50 55 60

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr
65 70 75 80

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp
85 90 95

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu
100 105 110

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys
115 120 125

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val
145 150 155 160

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val
165 170 175

[0174] Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
195 200 205

Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
260

<210> 350
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 350

Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 351
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 351

Ala Gln Asn Leu Leu Gly Met Val
1 5

<210> 352
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0175]

<400> 352

Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe
1 5

<210> 353
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 353

Pro Val Gly Tyr Thr Ser Ser Leu
1 5

<210> 354
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 354

Asp Trp Leu Tyr Trp Pro Gly Ile
1 5

<210> 355
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 355

Met Ile Ala Pro Val Ala Tyr Arg
1 5

<210> 356
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0176]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 356

Arg Pro Ser Pro Met Trp Ala Tyr
1 5

<210> 357
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 357

Trp Ala Thr Pro Arg Pro Met Arg
1 5

<210> 358
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 358

Phe Arg Leu Leu Asp Trp Gln Trp
1 5

<210> 359
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 359

Leu Lys Ala Ala Pro Arg Trp Ala
1 5

<210> 360
<211> 8
<212> PRT
[0177] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 360

Gly Pro Ser His Leu Val Leu Thr
1 5

<210> 361
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 361

Leu Pro Gly Gly Leu Ser Pro Trp
1 5

<210> 362
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 362

Met Gly Leu Phe Ser Glu Ala Gly
1 5

<210> 363
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 363

Ser Pro Leu Pro Leu Arg Val Pro
1 5

[0178] <210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 364

Arg Met His Leu Arg Ser Leu Gly
1 5

<210> 365
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 365

Leu Ala Ala Pro Leu Gly Leu Leu
1 5

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 366

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
1 5

<210> 367
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 367

Leu Leu Ala Pro Ser His Arg Ala
1 5

[0179]

<210> 368
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 368

Pro Ala Gly Leu Trp Leu Asp Pro
1 5

<210> 369
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 369

Ile Ser Ser Gly Leu Ser Ser

1 5

<210> 370
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 370

Thr Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val
1 5

<210> 371
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 371

[0180]

Ser Ala Arg Gly Pro Ser Arg Trp
1 5

<210> 372
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 372

Thr Ala Arg Gly Pro Ser Phe Lys
1 5

<210> 373
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 373

Gly Gly Trp His Thr Gly Arg Asn
1 5

<210> 374
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 374

His Thr Gly Arg Ser Gly Ala Leu
1 5

<210> 375
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0181] <400> 375

Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly Gly
1 5

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 376

Ala Ala Arg Gly Pro Ala Ile His
1 5

<210> 377
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 377

Arg Gly Pro Ala Phe Asn Pro Met
1 5

<210> 378
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 378

Ser Ser Arg Gly Pro Ala Tyr Leu
1 5

<210> 379
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0182]
<220>
<223> 化学合成的

<400> 379

Arg Gly Pro Ala Thr Pro Ile Met
1 5

<210> 380
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 380

Arg Gly Pro Ala
1

<210> 381
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 381

Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 382
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 382

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 383
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

[0183]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 383

Gly Gly Ser Gly
1

<210> 384
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 384

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 385
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 385

Gly Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 386
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 386

Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

[0184]

<210> 387
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 387

Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 388
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 388

Gly Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 389

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 389

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 390
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 390

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10

[0185]

<210> 391
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 391

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 392
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 392

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 393
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 393

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 394
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 394

[0186] Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 395
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 395

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 396
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 396

Gly Ser Ser Gly Thr
1 5

<210> 397
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 397

Gly Ser Ser Gly
1

<210> 398
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0187] <400> 398

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 399
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 399

Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 400
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 400

Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 401

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 402
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0188]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 402

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 403
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 403

Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu
1 5

<210> 404
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 404

Asn Tyr Gly Val His
1 5

<210> 405
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 405

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser
1 5 10 15

[0189]

<210> 406
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 406

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 407
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 407

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
1 5 10

<210> 408

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 408

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 409
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 409

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
1 5

[0190]

<210> 410
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 410

Gln Gly Gln Ser Gly Gln
1 5

<210> 411
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 411

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
1 5 10

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 412

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His
1 5

<210> 413
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 413

[0191] Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 414
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 414

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 415
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 415

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro
1 5

<210> 416
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 416

Gly Gln Ser Gly Gln
1 5

<210> 417
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0192] <400> 417

Gln Ser Gly Gln
1

<210> 418
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 418

Ser Gly Gln
1

<210> 419
<211> 756
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 419
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60

tctatctctt ccggactgct gtccggcaga tccgacaatc acggcggagg ctctgacatc 120

cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 180

tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctat ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa 240

gcccctaagc tcctgatcta tgcggcatcc agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc 300

agtggcagtg gatctgggac agatttcact ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat 360

tttgcaactt actactgtca acagacggtt gtggcgcctc cgttattcgg ccaagggacc 420

aaggtggaaa tcaaacgtac ggtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 480

gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga 540

gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt 600

gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc 660

aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 720

[0193] tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgt 756

<210> 420
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 420

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[0194] 195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 421
<211> 783
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 421
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc aggggggctc gagcggcggc 60

tctatctctt ctggcctgct gtctagcggc ggctccggcg gatctctgtc tggcagatct 120

gacaaccacg gcggaggctc cgacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca 180

tctgtaggag acagagtcac catcacttgc cgggcaagtc agagcattag cagctattta 240

aattggtatc agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctatgc ggcatccagt 300

ttgcaaagtg gggtcccatc aaggttcagt ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc 360

accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt gcaacttact actgtcaaca gacggttgtg 420

gcgcctccgt tattcggcca agggaccaag gtggaaatca aacgtacggt ggctgcacca 480

tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 540

tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 600

ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 660

agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 720

tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 780

tgt 783

<210> 422
<211> 261
[0195] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 422

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

[0196] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 423
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 423
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggagga 60

tctgctgtgg gactgctggc tcctcctggc ggcacatcta cctctggcag atccgccaac 120

cctcggggcg gaggatctga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct 180

gtaggagaca gagtcaccat cacttgccgg gcaagtcaga gcattagcag ctatttaaat 240

tggtatcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctatgcggc atccagtttg 300

caaagtgggg tcccatcaag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 360

atcagcagtc tgcaacctga agattttgca acttactact gtcaacagac ggttgtggcg 420

cctccgttat tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 480

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 540

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 600

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 660

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 720

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 780

<210> 424
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0197]

<400> 424

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Thr
20 25 30

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala
85 90 95

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
[0198] 245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 425
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 425
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60

tccacatcta cctctggcag atccgccaac cccagaggtg gcggagctgt gggactgctg 120

gctccaccag gcggatctga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct 180

gtaggagaca gagtcaccat cacttgccgg gcaagtcaga gcattagcag ctatttaaat 240

tggtatcagc agaaaccagg gaaagccct aagctcctga tctatgcggc atccagtttg 300

caaagtgggg tcccatcaag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 360

atcagcagtc tgcaacctga agattttgca acttactact gtcaacagac ggttgtggcg 420

cctccgttat tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 480

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 540

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 600

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 660

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 720

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 780

<210> 426
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 426

[0199]

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
20 25 30

Gly Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala
85 90 95

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

[0200]

<210> 427
<211> 786
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 427
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60

tctgtgcata tgcccctggg ctttctgggc cctggcggca catctacctc tggcagatcc 120

gccaaccctc ggggcggagg atctgacatc cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct 180

gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctat 240

ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccctaagc tcctgatcta tgcggcatcc 300

agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttcact 360

ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat tttgcaactt actactgtca acagacggtt 420

gtggcgcctc cgttattcgg ccaagggacc aaggtggaaa tcaaacgtac ggtggctgca 480

ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 540

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 600

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 660

tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 720

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 780

gagtgt 786

<210> 428
<211> 262
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 428

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

[0201]

Ser Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly
20 25 30

Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
50 55 60

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
85 90 95

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
130 135 140

Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

[0202]
<210> 429
<211> 786
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 429
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60

tccacatcta cctctggcag atccgccaac cccagaggcg gcggagtgca tatgcctctg 120

ggctttctgg gacctggcgg ctctgacatc cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct 180

gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctat 240

ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccctaagc tcctgatcta tgcggcatcc 300

agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttcact 360

ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat tttgcaactt actactgtca acagacggtt 420

gtggcgcctc cgttattcgg ccaagggacc aaggtggaaa tcaaacgtac ggtggctgca 480

ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 540

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 600

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 660

tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 720

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 780

gagtgt 786

<210> 430
<211> 262
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 430

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
[0203] 20 25 30

Gly Gly Gly Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Ser
35 40 45

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
50 55 60

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
85 90 95

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
130 135 140

Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 431
<211> 768
<212> DNA
[0204] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 431
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggagga 60

tctgctgtgg gactgctggc tcctcctggt ggcctgtctg gcagatctga taaccacggc 120

ggctccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 180

gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg gtatcagcag 240

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tatgcggcat ccagtttgca aagtggggtc 300

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 360

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagacgg ttgtggcgcc tccgttattc 420

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 480

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 540

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 600

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 660

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 720

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 768

<210> 432
<211> 256
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 432

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

[0205]

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
50 55 60

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
65 70 75 80

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
85 90 95

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
100 105 110

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
115 120 125

Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145 150 155 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

180 185 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
195 200 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 433
<211> 771
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 433
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggaggc 60

[0206]

tctggcctgt ctggcagatc cgataaccat ggcggcgctg tgggactgct ggctcctcct 120

ggtggatctg acatccagat gacccagtct ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac 180

agagtcacca tcacttgccg ggcaagtcag agcattagca gctatttaaa ttggtatcag 240

cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg atctatgcgg catccagttt gcaaagtggg 300

gtcccatcaa ggttcagtgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagt 360

ctgcaacctg aagattttgc aacttactac tgtcaacaga cggttgtggc gcctccgtta 420

ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 480

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 540

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 600

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 660

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 720

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 771

<210> 434

<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 434

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
20 25 30

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

[0207] Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 435
<211> 774
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 435
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60

tctgtgcata tgcccctggg ctttctggga cctggcggcc tgtctggcag atccgataat 120

cacggcggct ccgacatcca gatgacccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga 180

[0208] gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt cagagcatta gcagctattt aaattggtat 240

cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc ctgatctatg cggcatccag tttgcaaagt 300

ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 360

agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac tactgtcaac agacggttgt ggcgcctccg 420

ttattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 480

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 436
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 436

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
[0209] 100 105 110

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
115 120 125

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 437
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 437

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
35 40 45

[0210]

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
85 90 95

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
115 120 125

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val
130 135 140

Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 438
<211> 777
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0211]

<400> 438
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggaggc 60

tctggcctgt ctggcagatc tgataaccac ggcggcgtgc acatgcccct gggctttctg 120

ggacctggcg gatctgacat ccagatgacc cagtctccat cctccctgtc tgcatctgta 180

ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca agtcagagca ttagcagcta tttaaattgg 240

tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag ctcctgatct atgcggcatc cagtttgcaa 300

agtggggtcc catcaaggtt cagtggcagt ggatctggga cagatttcac tctcaccatc 360

agcagtctgc aacctgaaga ttttgcaact tactactgtc aacagacggt tgtggcgcct 420

ccgttattcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 480

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 540

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 600

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 660

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 720

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 777

<210> 439
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 439

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
20 25 30

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln
35 40 45

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
50 55 60

[0212] Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 440
<211> 765
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 440
tgcatctccc cccgcggttg tcccgacggg ccgtacgtga tgtacggcag ctccggcggc 60

agtgggggta gcggtgggtc cgggctgagt ggccggtccg acaatcacgg gagctcggga 120

[0213]

acacagattc tgctgacgca atctcccgtg atcctctcgg tctcacccgg cgaacgggtc 180

tcgttcagct gcagagcgtc ccaatcaatc gggaccaata ttcactggta ccagcaaagg 240

actaatgggt ctccccggct gctgataaaa tacgcctccg agtctatctc gggcatccca 300

tcccgattta gtggtagcgg aagcggcact gatttcacct tgtctattaa cagcgtagaa 360

tctgaggaca ttgcagacta ttactgtcag cagaataaca attggcctac aactttcggc 420

gccgggacca aactagagtt aaagcgtact gtggctgccc ccagcgtttt tatttttccg 480

cccagcgacg aacagctgaa gtcaggcaca gcctctgtgg tgtgtctcct gaataacttc 540

taccccagag aggccaaagt tcagtggaaa gtggacaatg ccttgcagtc cggaaacagt 600

caagagtccg tgaccgagca ggacagtaag gatagcacgt atagcctctc tagtacttta 660

acactgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg catgcgaagt gacccatcag 720

gggctttcct cccccgtcac caagtctttc aatcgcgggg agtgt 765

<210> 441
<211> 255

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 441

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
65 70 75 80

Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
[0214] 85 90 95

Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 442
<211> 765
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 442
tgtatttccc ctagaggttg ccctgacggg ccgtatgtca tgtacggtag ttctggcggt 60

agtggcggat ctggcggcag tgggctgagc ggacgtagcg ggaatcacgg ctcatccggg 120

acgcagatac tgctgaccca gtcccccgtg atcctgtccg tgtcaccggg cgaaagggtc 180

agtttctctt gccgagcatc acagtccata ggtacgaata tccattggta ccagcagcgg 240

accaatggga gcccaagact gctcattaag tacgcatctg agagtatctc aggcattcca 300

[0215]
agcaggtttt ccggcagtgg gagcggcact gacttcaccc tcagcattaa cagcgtggaa 360

agcgaagaca ttgcagatta ctactgccaa cagaacaata actggcctac tacattcggg 420

gcaggaacta agttggagct caaacgtacc gtcgctgctc ctagcgtatt tattttccct 480

cctagcgatg aacagttgaa atctggtacc gctagtgttg tgtgcttact gaacaacttt 540

tatccccggg aggccaaggt acaatggaag gtggacaatg ccctccaatc agggaacagc 600

caggagtctg ttaccgagca ggactccaag gacagcacct acagcctgag ctctaccctt 660

acattgagca aggctgatta tgagaagcat aaggtctacg cttgtgaggt gacccatcag 720

gggctcagca gcccggtgac aaaaagcttt aaccgggggg aatgc 765

<210> 443
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 443

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
65 70 75 80

Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
85 90 95

Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
115 120 125

[0216] Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 444

<211> 765
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 444
tgtattagcc ccaggggtg ccccgacggg ccttacgtga tgtatggcag ctccggtggc 60

agcggaggct ctggcgggag tgggatcagt tccggcctgc tgagctccgg gtcaagcggg 120

acccagatct tgctcaccca atcaccagtg atcctaagcg tgagccctgg cgaacgggtc 180

agcttctctt gccgggcatc tcagagtatt ggcactaaca tacactggta ccagcagcga 240

accaatgggt ccccccgcct tctaatcaaa tatgctagcg aatccatttc aggaattcct 300

agccgattta gcggcagcgg atcaggcact gacttcactc tgtcaatcaa ctcagttgaa 360

agcgaggaca ttgcagacta ctattgccag cagaataata attggcccac tacatttgga 420

gctggaacaa aattggagct taagaggaca gtggctgcgc ctagtgtatt tatctttccc 480

[0217] ccctctgacg aacagttgaa atcgggaacc gcatccgtcg tctgtttact gaacaacttc 540

tatcccagag aggccaaagt gcagtggaaa gtggataatg ctttgcagtc tggcaacagc 600

caggaaagcg tgacggagca ggactcaaag gatagtacat actccctgtc ctccaccctg 660

actctgagta aggccgacta cgagaagcac aaggtctacg cctgcgaagt gacgcaccaa 720

gggctatcga gcccggtcac caagtctttc aatcgtggag aatgc 765

<210> 445
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 445

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
65 70 75 80

Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
85 90 95

Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

[0218] Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 446
<211> 765
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 446
tgcatcagcc ctaggggctg cccagacggc ccatatgtga tgtacggtag ctctgggggc 60

tcaggaggca gcgggggaag cggacaaaac caggccttac gaatggctgg cagctctggc 120

acccagatat tgctgacgca gagtccagtt atccttagtg tcagccctgg tgaacgggtt 180

tcatttagtt gccgtgcctc ccagtctatt ggaacgaaca ttcattggta ccagcaaagg 240

accaacggtt cacccaggtt gcttatcaag tatgcttcag agtcaatctc cgggattccc 300

tcaaggtttt caggctctgg ctcaggtacc gattttacgc tgagcatcaa ctccgtggag 360

agtgaggaca ttgctgatta ttactgtcag cagaataaca attggccgac aactttcggc 420

gccggcacaa agctggaact taagcgtact gtggctgcgc catctgtctt catttttccg 480

ccctcggacg agcagttgaa gtcagggacc gcctctgtcg tgtgccttct caataacttc 540

tatcccagag aggctaaagt ccagtggaaa gttgataatg cacttcagag cgggaatagc 600

caggagagcg tgacggaaca ggactctaag gactccacct attctctctc atccaccctt 660

actctctcta aagccgacta cgaaaagcat aaggtttatg cttgcgaagt cactcatcaa 720

[0219] gggctatcta gtccggtcac taaaagcttc aacagaggtg aatgt 765

<210> 447
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 447

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gln Asn Gln Ala
20 25 30

Leu Arg Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg

65 70 75 80

Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
85 90 95

Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
[0220] 195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 448
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 448
tgtatcagcc cccgtggctg tccagacggt ccttacgtta tgtatggatc tagcgggggc 60

tctggagggt ctggcggctc tggaatctct agtggacttc tctccggaag aagcgataat 120

catggatcca gcgggacaca aatcctgttg acacagtccc cagtgatcct gtcagtctcg 180

cccggagaaa gggtgtcttt ctcttgtagg gctagtcagt ctatcggaac taacatccat 240

tggtaccagc agcggacaaa tgggagcccg aggcttctga tcaagtatgc ttcagagagt 300

ataagcggca tcccctcaag atttagtggc agcgggtccg ggacagattt caccttgtca 360

atcaattctg tcgaatccga agacattgca gactactatt gccagcaaaa caacaactgg 420

cccaccactt tcggtgctgg aaccaaactc gagctgaaac gcactgtggc agctccttca 480

gtgttcatct tcccacctag cgacgagcag ttgaaatcgg ggacagcctc agtggtgtgt 540

ctactgaaca acttttaccc ccgggaagcc aaagtgcagt ggaaggtcga caatgcgctg 600

caatcaggga acagtcagga gtcagttaca gagcaggact ctaaggacag tacatattct 660

ttgagttcca ccttgacatt aagcaaggca gactacgaga aacacaaggt gtacgcatgt 720

gaagttacac accagggcct ttcctcccca gttacgaaaa gcttcaacag aggcgaatgc 780

<210> 449
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

[0221]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 449

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

[0222]

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 450
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 450
tgcatatcgc ccagaggatg tcctgacgga ccctacgtga tgtacgggag ttctgggggg 60

agtggaggct ctggcgggtc agggattagt tccggcctct tgtctggacg ctccggaaat 120

cacggatcat ctgggaccca gatcctcctg acccagtctc ccgtcattct gtctgtttct 180

ccaggcgagc gggtttcatt tagctgtagg gccagtcaga gcattggcac caacatccat 240

tggtaccagc agagaactaa tggcagtccc agactgctca ttaaatatgc aagcgaatca 300

atttccggga ttccttctcg cttctcggga tctggatctg gcaccgactt cacgctgtcc 360

atcaacagcg tggagagtga ggacatcgcc gattactact gccagcagaa caacaactgg 420

ccaacaactt ttggcgccgg gaccaagctt gagttaaaga gaaccgtagc tgcaccctct 480

gttttcattt tcccaccctc agacgagcag cttaagtcag gaactgccag tgtggtgtgc 540

ctgctgaaca acttctaccc gagagaggct aaagtccagt ggaaggtaga caatgccctt 600

cagtctggca actctcagga gagtgtcaca gagcaggatt ctaaggactc cacgtacagt 660

ctgagttcca ccctcaccct cagtaaggca gactacgaga agcacaaagt ctacgcatgt 720

gaggttactc accaggggct cagctctccc gtgacgaagt catttaacag aggtgagtgc 780

<210> 451
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0223] <400> 451

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

[0224] Arg Gly Glu Cys
260

<210> 452
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 452
tgcatttctc cgagaggctg ccctgacggc ccatacgtaa tgtacggatc atccggtggc 60

agtggagggt ccgggggatc cggtctaagc ggcagaagtg ataatcatgg aggctctggc 120

gggagcatca gctccggatt gctttccagc ggaagttctg gcactcaaat tctgctgaca 180

caaagccctg tgatcttgtc agtctcacct ggcgagcggg tgagctttc atgccgggct 240

tcccagagca tcggtacaaa tattcactgg tatcagcaga gaaccaatgg cagtccgcgg 300

ttgctgatta agtatgcgag cgagagcata tcaggcatac caagcagatt tagcgggagt 360

ggctctggga ccgattttac actcagtata aattcagtgg agagcgagga tatagccgac 420

tactactgcc agcaaaacaa taactggccc accaccttcg gcgcagggac caagcttgaa 480

ctgaagcgta cagttgccgc cccaagcgta tttattttcc ctccaagcga cgaacagctg 540

aaaagcggta ccgcaagcgt tgtgtgcctg ctgaataact tttacccaag ggaagctaag 600

gtgcagtgga aggttgacaa tgcgctgcag tcaggcaact cccaggaatc ggtaacagag 660

caggactcca aggattcaac ttatagtctt agtagtaccc ttactctttc caaagctgat 720

tatgaaaaac acaaagtgta tgcatgcgag gtgacccacc aaggactgtc atctcctgtc 780

accaagtcct tcaaccgggg agagtgt 807

<210> 453
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 453

[0225]

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
35 40 45

Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
180 185 190

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
210 215 220

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

[0226]

<210> 454
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 454
tgcattagtc ctcgcggttg ccctgatgga ccatacgtaa tgtatggaag ctctggtgga 60

tccgggggct ctggcggatc aggaatctcc agcgggctgc tctcatcagg tggcagcggg 120

ggctcattaa gcggccgaag tgacaatcac ggctcgtccg gtacacagat tctgctcact 180

cagtcacccg ttatactgtc tgtgtcgcct ggagagcgtg tcagcttttc atgtagagcc 240

tcgcagtcaa taggcacgaa tatacactgg taccagcaga gaactaatgg aagcccaagg 300

ttgctcatca aatacgcatc tgagtcgatt agcggcattc cgtccaggtt tagtggcagt 360

ggaagcggca ccgatttcac tttgtctatt aactctgtgg aaagcgagga catcgccgat 420

tattattgtc agcagaataa caattggccc accaccttcg gtgccggtac taagctggag 480

ctgaaacgta cagttgccgc tccctctgtg tttattttcc ctccctcgga tgagcaactc 540

aaatcaggga cagcgagtgt cgtatgtctc ctgaacaatt tttacccacg tgaagctaaa 600

gttcagtgga aggtggacaa cgctctgcag tccggcaaca gtcaggaaag cgtaactgaa 660

caggactcaa aggatagcac ttactccttg agcagcactc tcactctttc caaggctgat 720

tatgagaagc acaaggtgta cgcgtgtgaa gtcacccatc agggactgtc aagtccggtg 780

actaaatcat ttaacagggg cgaatgc 807

<210> 455
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 455

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

[0227]

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp
35 40 45

Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu

145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
180 185 190

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
210 215 220

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

[0228]
<210> 456
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 456
tgtatttccc ctcgcggatg tcccgacggt ccatacgtaa tgtatgggtc aagcgggggga 60

tcaggaggaa gtggaggctc cggactcagc ggtcgctccg gcaatcacgg ggggtctggc 120

ggatcaataa gttcgggcct cctgagctcc ggttcatctg gcactcagat cctgctcacg 180

cagtcgccgg taatactgag tgtctcacca ggcgagcgtg tcagcttcag ctgtcgcgcc 240

tcacagtcaa tcggcacaaa tatccattgg taccagcaaa ggaccaatgg cagccctagg 300

ctgctgataa aatacgcatc cgagtcaatt tcagggattc catcgagatt ctcgggcagc 360

ggaagtggga ccgactttac tctctccatc aacagcgtcg agtcggagga catcgcggac 420

tactactgcc agcagaataa caattggcca acaacattcg gcgcaggaac aaagctagag 480

ctcaagagga cagtggctgc acccagtgta ttcatcttcc cacctagcga cgagcaactg 540

aagagcggga cggcttccgt cgtttgtcta ttaaataatt tctatccccg tgaggctaaa 600

gttcagtgga aggttgataa tgcgttgcag tccggcaact cccaggaatc cgtcacagag 660

caggattcta aggattcaac ctatagctta agctctacac ttacgctttc taaagccgat 720

tatgaaaaac acaaggtgta cgcttgtgag gttacccacc agggcctgag cagccccgtg 780

accaagtcgt tcaaccgggg cgagtgt 807

<210> 457
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 457

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
[0229] 20 25 30

Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
35 40 45

Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
180 185 190

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
210 215 220

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 458
<211> 807
<212> DNA
[0230] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 458
tgtatctcac ctcgcggctg ccccgacggc ccttacgtca tgtacggctc ctcgggtggg 60

tccgggggaa gtggcgggtc tggcattagt tcagggctct tatcttccgg cggaagcggg 120

ggatctcttt ccgggcggag tggcaatcac ggcagtagcg gaactcagat cctactcact 180

cagtcaccag tgatcctgtc tgtcagtcca ggggagagag tgtctttcag ttgtagagct 240

tcccagtcta ttgggacaaa cattcactgg tatcaacagc gaactaatgg atcgccaaga 300

ctcctgatta aatatgcttc tgagagcatc tctggaattc catcaagatt ctcagggagt 360

ggtagcggca ccgattttac gttatcgatc aattccgttg agagcgaaga tatcgcggac 420

tattactgtc agcagaacaa taactggcct acaacgttcg gggcagggac gaaattggag 480

ctgaagcgga ccgtcgccgc gccaagcgtg ttcatcttcc cccctagcga cgagcaattg 540

aaaagcggca ccgcaagtgt ggtttgcctg ctgaacaact tttatcctcg cgaggcgaaa 600

gtgcagtgga aagtcgacaa tgcactccag tcagggaaca gccaagagtc cgttactgaa 660

caagactcta aagatagtac ttatagctta tccagcacac tgacgctcag taaggccgat 720

tatgaaaaac ataaggtgta tgcgtgtgag gttacccatc aaggattgtc atcacccgtc 780

accaaatcct ttaacagagg agaatgt 807

<210> 459
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 459

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

[0231] Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Gly
35 40 45

Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
180 185 190

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
210 215 220

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 460
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列

[0232]
<220>
<223> 化学合成的

<400> 460
tgtatctcgc cccgcggctg cccagacggc ccatatgtga tgtatggttc ttccggtgga 60

tccggcggat caggtgggtc tggcctctca ggtcgttccg acaaccacgg cggctcaggt 120

gggtctcaga atcaggcact gcggatggcc ggatcttctg gcacccagat attgctcaca 180

cagtcaccag ttattctgtc cgtatctcca ggagaacggg tatctttctc ttgtagggca 240

agccagtcca tcggaacaaa catccattgg taccagcagc ggaccaatgg cagtccacgg 300

cttctgatca agtatgctag tgaaagcatt agcgggattc caagccgatt ttctgggtcg 360

ggtagtggaa ccgacttcac cctgagcatt aactctgtcg aatccgaaga tattgctgac 420

tattactgtc agcagaacaa caattggccg actacgtttg gcgccggaac caaattagaa 480

cttaagagaa ccgtggccgc tccctctgtc ttcattttcc cgccttccga cgaacagctg 540

aagagcggaa ctgcctccgt ggtgtgcctg ttgaataact tttatccaag ggaagcaaag 600

gtgcagtgga aagtggacaa tgctctgcag tctggcaata gccaggagtc cgtgactgaa 660

caggacagta aagactcaac ctactcactg agcagtactc tcacattatc caaagccgat 720

tatgaaaagc ataaggttta tgcatgcgag gttacccacc agggactgag ctcccccgtg 780

accaaaagct tcaatagggg tgagtgc 807

<210> 461
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 461

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn Gln Ala Leu Arg
35 40 45

[0233]

Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn

180 185 190

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
210 215 220

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 462
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0234]

<400> 462
tgcatcagcc cccgaggctg ccctgatggc ccctacgtga tgtacgggtc cagcggtggc 60

agcgggggct caggggggag cgggcagaat caggccctga gaatggcggg tggatccggg 120

gggtcccttt ctggcaggtc cgataaccac ggttctagtg gaacacagat tttgctgaca 180

caaagtcccg tcatcctctc tgtgtctccc ggtgagcggg tcagtttttc ctgccgagcg 240

tcccagagca tcgggacaaa tatccattgg taccagcaga gaacgaacgg ctctcctaga 300

ctgctcatca agtacgcctc ggaaagtatt tccggcattc cctcccgttt cagcggctcc 360

ggaagtggta cagattttac cctgagtatt aattccgtcg aatctgagga catagccgac 420

tactattgcc aacagaataa caattggcca acaacttttg gcgccgggac taagctggag 480

ctgaaacgga ccgtcgcagc accaagtgtt ttcatcttcc caccaagtga cgagcagctg 540

aaatccggaa cagcgagcgt ggtgtgccta ctcaataact tctatccacg cgaagccaag 600

gtgcagtgga aagtggacaa cgctctgcag tccggcaata gccaggaaag cgtgacagag 660

caagattcta aggacagtac gtattcactg tccagtacgc tcaccttaag caaggctgac 720

tacgaaaaac acaaggtcta cgcctgtgag gtcacacatc agggcctctc cagtccggtt 780

acaaaaagtt tcaatcgcgg ggaatgt 807

<210> 463
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 463

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gln Asn Gln Ala
20 25 30

Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp
35 40 45

Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
[0235] 50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
180 185 190

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
210 215 220

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 464
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 464
[0236] tgcatcagtc ccagaggctg ccctgacggg ccctacgtga tgtatggtag ctcaggggc 60

tccggcggct ccggcggaag cggacttagc ggccgtagcg gcaaccatgg gggttctgga 120

ggatcccaga atcaggctct gcgcatggct ggaagcagcg gtacccagat cctgctcacc 180

caatcacccg tcatcttgtc tgtgagtcct ggcgaaaggg tgtcgttctc ttgtcgcgcg 240

tcccagtcca ttgggaccaa cattcattgg taccagcaga ggactaacgg gagcccccgc 300

ctgctgatca aatacgccag tgaatctatc tctggaatcc catcacgatt ttcagggtcc 360

ggtagtggga ccgacttcac tttgagtatt aacagtgtgg aatccgagga catagccgac 420

tattactgtc agcagaacaa taactggcca acaacctttg gcgccgggac aaagttagag 480

cttaagcgga ctgttgcagc cccctccgtt tttatcttcc cgcccagtga tgaacagctg 540

aaaagcggta ccgcctccgt agtgtgcctt ctcaataatt tttaccccag agaagctaaa 600

gtacagtgga aagtcgacaa cgccctccag agcggcaaca gtcaggagtc cgtcaccgag 660

caggattcta aagactcaac atatagcctt tcgtccaccc taacactttc aaaagcagac 720

tatgaaaaac ataaggtgta tgcctgcgag gtcacacacc aggggctcag ctctccagtt 780

actaagtcat tcaaccgcgg agagtgt 807

<210> 465
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 465

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn Gln Ala Leu Arg
35 40 45

Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

[0237] Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
180 185 190

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
210 215 220

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 466
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 466

[0238]

tgcattagcc cccgagggtg tcccgatggg ccctacgtaa tgtacggatc atcgggcgga 60

tctgggggct ccggtggctc tggtcagaat caagctctgc gcatggccgg aggtagcggt 120

ggaagcctga gcggccgaag tggaaaccac ggctcctctg gcactcagat tcttctcacg 180

cagtcgcccg tgatcttgtc cgtgagccca ggcgagcggg tgagcttctc ttgccgggcc 240

agccaaagta taggtacaaa tattcactgg taccaacagc gaaccaacgg gtcgcctagg 300

ttgctcataa agtacgcatc cgagagtata agcggcatac catctaggtt ctcaggtagc 360

ggcagcggga ccgattttac cctcagcatt aattcggttg aatctgaaga tatcgccgat 420

tattattgtc agcagaataa caattggcct actactttcg gcgccggaac aaagctggaa 480

cttaagcgca cagtggccgc tccttctgtc tttatcttcc ctccatctga cgagcaatta 540

aagagtggga cagcctcggt ggtgtgtttg ctcaataact tctatccaag ggaggcaaag 600

gtgcagtgga aggtcgataa cgctctccag agtgggaatt cccaggagtc cgtgaccgag 660

caggattcta aagatagcac atactcactg tcttccaccc tgaccctgtc caaggcagac 720

tacgagaagc acaaagttta cgcctgtgaa gtgacacacc agggcctcag ctctcctgtc 780

acaaagagtt ttaatcgggg cgagtgt 807

<210> 467
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 467

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gln Asn Gln Ala
20 25 30

Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Gly
35 40 45

Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

[0239]

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
180 185 190

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys

210 215 220

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 468
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 468

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5

[0240] <210> 469
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 469

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10 15

<210> 470
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 470

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5 10 15

Arg Gly

<210> 471
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 471

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 472
<211> 262
<212> PRT
<213> 人工序列

[0241] <220>
<223> 化学合成的

<400> 472

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
50 55 60

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
65 70 75 80

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
115 120 125

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
130 135 140

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

[0242] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 473
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 473

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
35 40 45

Gly Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile

50 55 60

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
65 70 75 80

Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
85 90 95

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile
100 105 110

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
115 120 125

Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln
130 135 140

Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
145 150 155 160

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
165 170 175

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
180 185 190

[0243]

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
195 200 205

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
210 215 220

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
225 230 235 240

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
245 250 255

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 474
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 474

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Ser Ser
35 40 45

Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser
50 55 60

Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly
65 70 75 80

Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu
85 90 95

Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val
115 120 125

[0244] Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp
130 135 140

Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val
145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 475
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 475

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn
35 40 45

Pro Arg Gly Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
50 55 60

[0245] Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
85 90 95

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
100 105 110

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
130 135 140

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

<210> 476
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 476

[0246]

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
35 40 45

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
50 55 60

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

[0247]

<210> 477
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 477

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala
20 25 30

Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
50 55 60

Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly

85 90 95

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
165 170 175

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

[0248]

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 478
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 478

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu
20 25 30

Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

[0249] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 479
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 479

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
[0250] 115 120 125

Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 480
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 480

Ile Ser Ser Gly Leu
1 5

<210> 481
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 481

[0251] Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
1 5

<210> 482
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 482

Ile Ser Ser Gly Leu Leu
1 5

<210> 483
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 483

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5 10

<210> 484
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 484

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
1 5 10

<210> 485
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0252] <400> 485

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5 10

<210> 486
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 486

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His
1 5 10

<210> 487
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 487

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His
1 5 10

<210> 488
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 488

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5 10

<210> 489
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0253]

<400> 489

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5 10

<210> 490
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 490

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5 10

<210> 491
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 491
atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gacgatcac 39

<210> 492
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 492
atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gacatacac 39

<210> 493
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0254]
<400> 493
atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gaccaacac 39

<210> 494
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 494
atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gacactcac 39

<210> 495
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 495
atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gactatcac 39

<210> 496

<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 496
attagctcag gccttcttag cggccgcagc gacaatccc 39

<210> 497
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 497
atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gctaatccc 39

<210> 498
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

[0255]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 498
atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gctaatata 39

<210> 499
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 499

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

[0256] Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 500
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 500

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
[0257] 115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 501
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 501

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

[0258]

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 502
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 502

[0259]

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe

130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

[0260]

<210> 503
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 503

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

[0261]

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 504
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 504

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

[0262] Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 505
<211> 260

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 505

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
[0263] 85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 506
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 506

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

[0264]

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala

165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 507
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

[0265]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 507

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asp His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

[0266]

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 508
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 508

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

[0267] Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 509
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 509

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

20 25 30

Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

[0268]

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 510
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 510

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Thr His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

[0269]

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250

<210> 511
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 511

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Tyr His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

[0270] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 512
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 512

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

[0271]

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 513
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0272]

<400> 513

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala
20 25 30

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

[0273]

<210> 514
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 514

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala
20 25 30

Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

[0274]

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 515
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 515

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asp His

<210> 516
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 516

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Ile His

<210> 517
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0275] <400> 517

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Gln His

<210> 518
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 518

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Thr His

<210> 519
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 519

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Tyr His

<210> 520
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 520

[0276] Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn Pro

<210> 521
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 521

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Pro

<210> 522
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 522

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 523
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 523
gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacga tcac 54

[0277]

<210> 524
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 524
gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacat acac 54

<210> 525
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 525
gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacca acac 54

<210> 526
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 526
gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacac tcac 54

<210> 527
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 527
gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacta tcac 54

<210> 528
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0278]

<400> 528
gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacaa tccc 54

<210> 529
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 529
gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgctaa tccc 54

<210> 530
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 530
gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgctaa tata 54

<210> 531
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 531

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

[0279]

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 532
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 532

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

[0280] Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

[0281]
<210> 533
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 533

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

[0282] Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 534
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 534

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly Ser

35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

[0283]

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 535
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 535

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

[0284]

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 536
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 536

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Ser
35 40 45

[0285] Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 537
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0286] <400> 537

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

[0287] Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 538
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 538

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

[0288]

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 539
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 539

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

[0289] Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 540

<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 540

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

[0290] Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 541
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 541

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

[0291]

Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

[0292]

<210> 542
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 542

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

[0293]

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 543
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 543

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

[0294] Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 544
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 544

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
[0295] 115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 545
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 545

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

[0296]

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 546
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 546

[0297]

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly

130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

[0298]

<210> 547
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 547

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5

<210> 548
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 548

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His

1 5

<210> 549
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 549

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5

<210> 550
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 550

[0299]

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His
1 5

<210> 551
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 551

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His
1 5

<210> 552
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 552

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5

<210> 553
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 553

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 554
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0300] <400> 554

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5

<210> 555
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 555

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile
1 5 10

<210> 556
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 556
atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gacaatata 39

<210> 557
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 557

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 558
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

[0301]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 558
gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacaa tata 54

<210> 559
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 559

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

[0302] Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 560
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 560

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
[0303] 115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 561
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 561

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60

[0304]

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 562
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 562

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

[0305] Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

[0306] Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

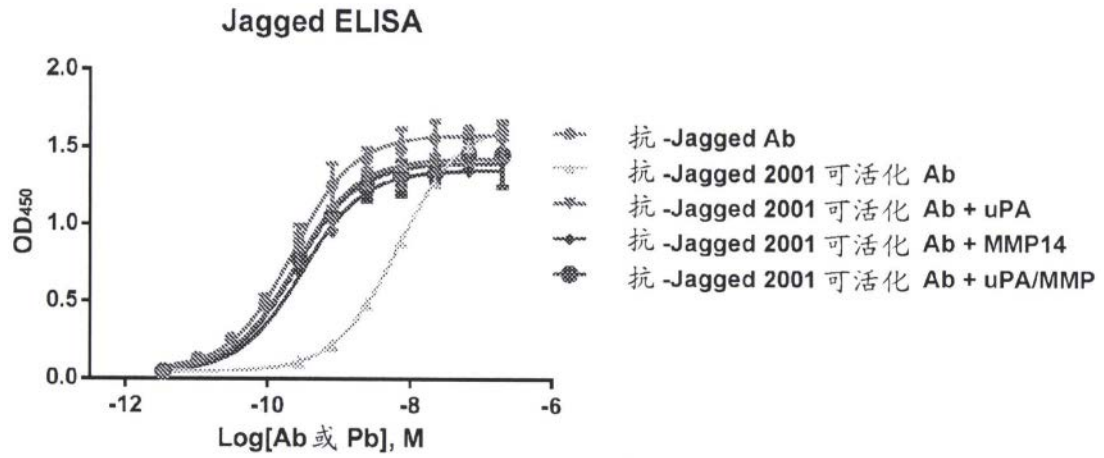

Jagged ELISA
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD450
-12
-10
-8
-6
Log[Ab或 Pb], M
抗-Jagged Ab
抗-Jagged 2001 可活化 Ab
抗-Jagged 2001 可活化 Ab + uPA
抗-Jagged 2001 可活化 Ab + MMP14
抗-Jagged 2001 可活化 Ab + uPA/MMP

图1A

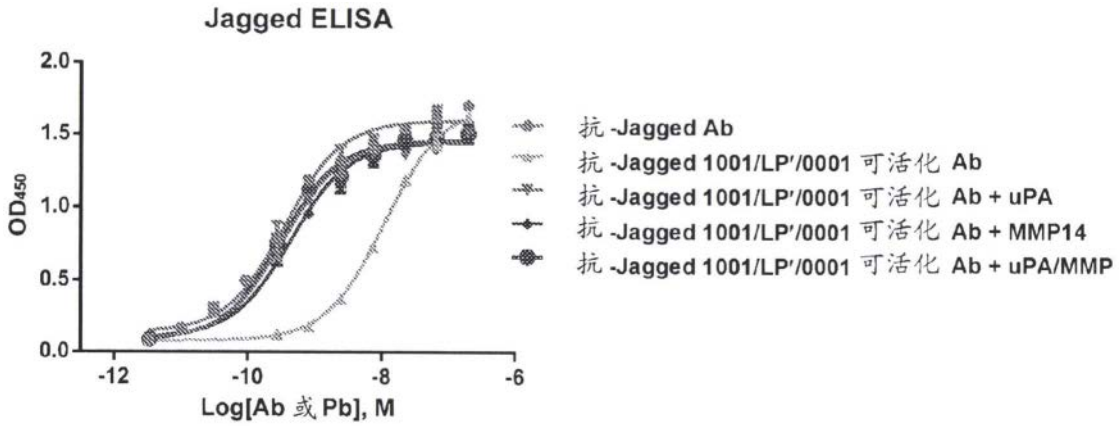

Jagged ELISA
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD450
-12
-10
-8
-6
Log[Ab 或 Pb], M
抗-Jagged Ab
抗-Jagged 1001/LP'/0001 可活化 Ab
抗-Jagged 1001/LP'/0001 可活化 Ab + uPA
抗-Jagged 1001/LP'/0001 可活化 Ab + MMP14
抗-Jagged 1001/LP'/0001 可活化 Ab + uPA/MMP

图1B

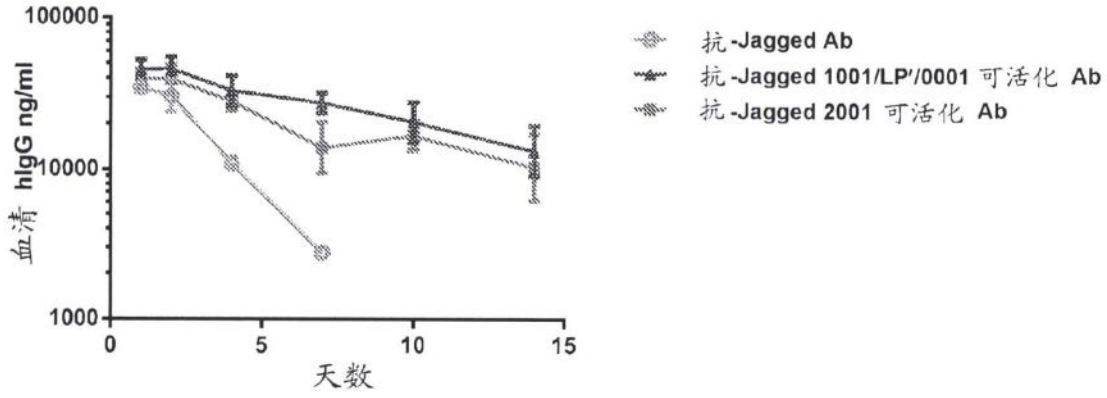

100000
10000
1000
血清 hIgG ng/ml
0
5
10
15
天数
抗-Jagged Ab
抗-Jagged 1001/LP'/0001 可活化 Ab
抗-Jagged 2001 可活化 Ab

图2

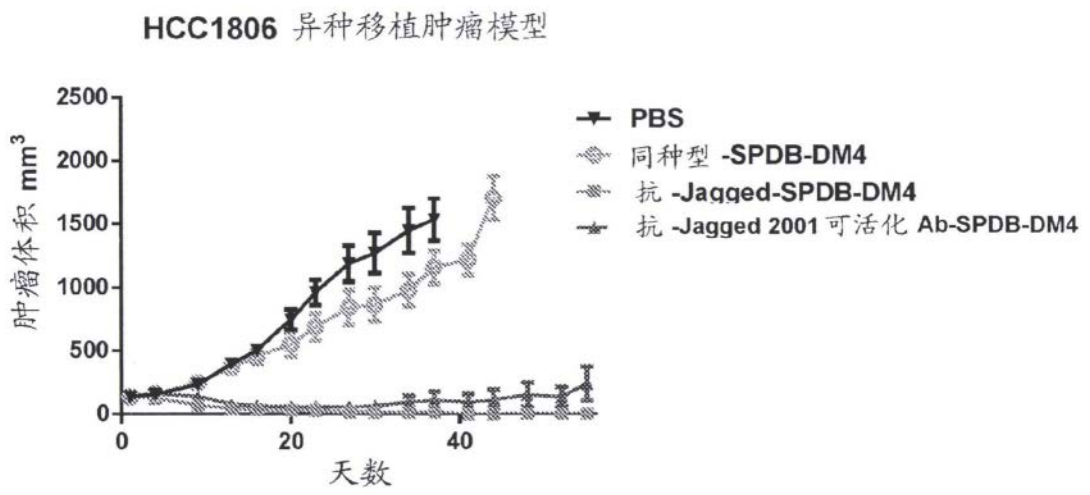

HCC1806 异种移植肿瘤模型
肿瘤体积 mm3
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
天数
PBS
同种型 -SPDB-DM4
抗 -Jagged-SPDB-DM4
抗 -Jagged 2001 可活化 Ab-SPDB-DM4

图3

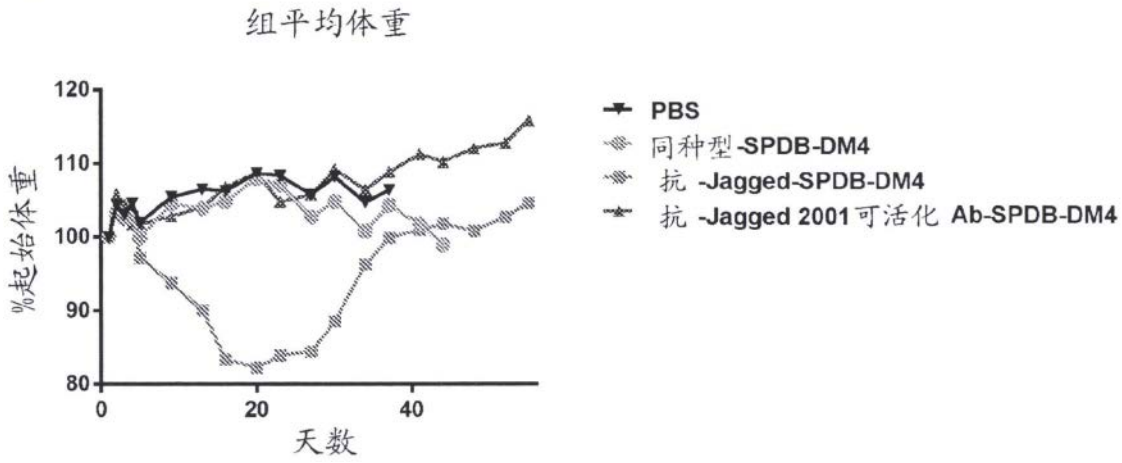

组平均体重
%起始体重
120
110
100
90
80
0
20
40
天数
PBS
同种型-SPDB-DM4
抗 -Jagged-SPDB-DM4
抗 -Jagged 2001可活化 Ab-SPDB-DM4

图4

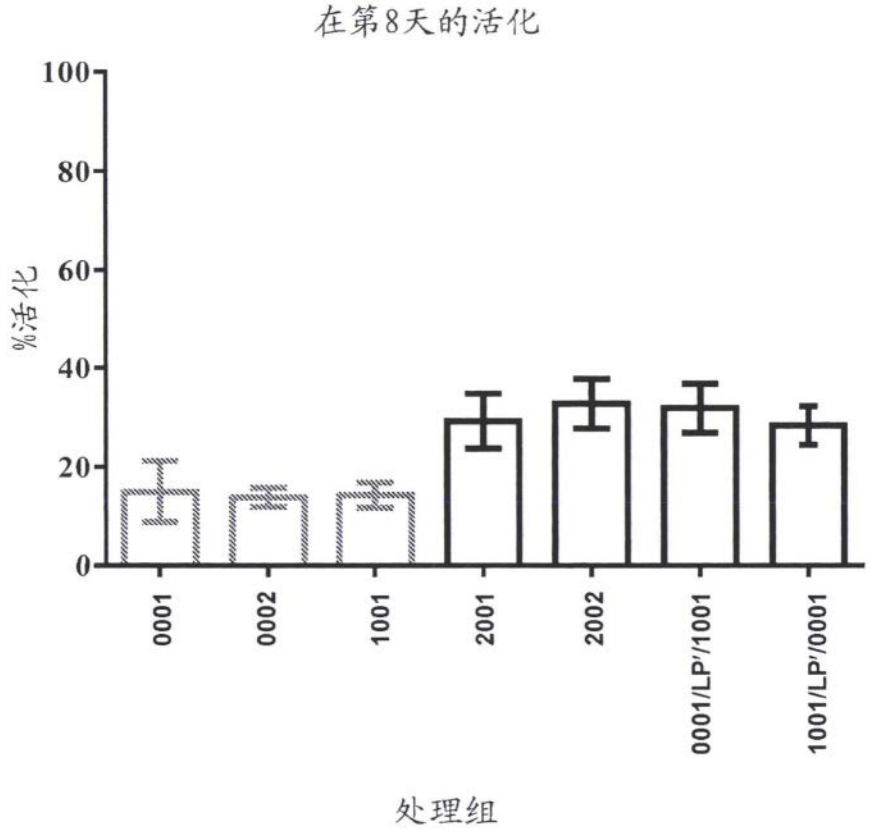

在第8天的活化
100
80
60
40
20
0
%活化
0001
0002
1001
2001
2002
0001/LP'/1001
1001/LP'/0001
处理组

图5

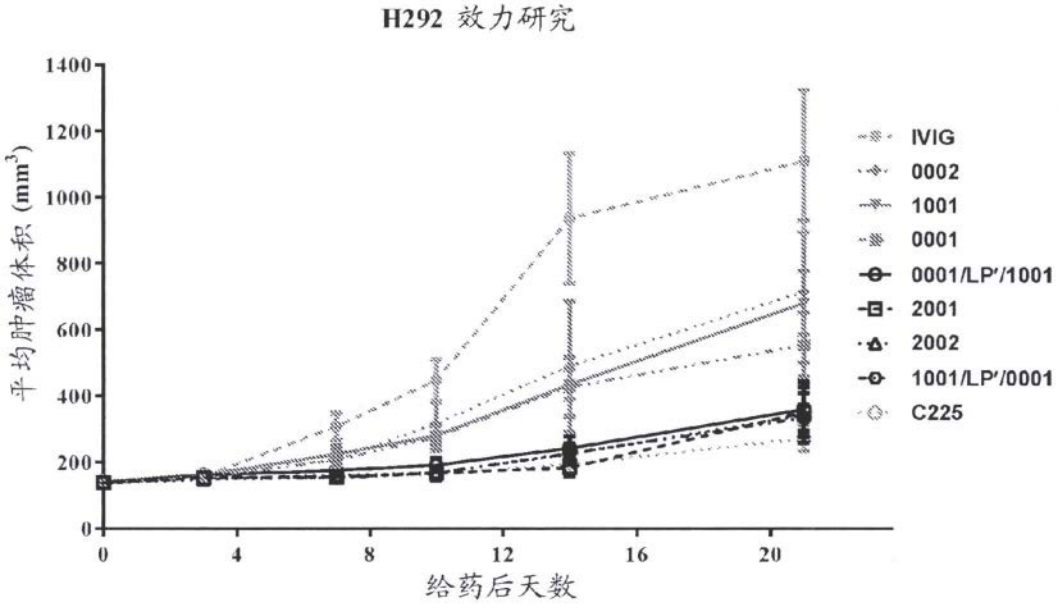

H292 效力研究
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
平均肿瘤体积 (mm³)
0
4
8
12
16
20
给药后天数
IVIG
0002
1001
0001
0001/LP'/1001
2001
2002
1001/LP'/0001
C225

图6

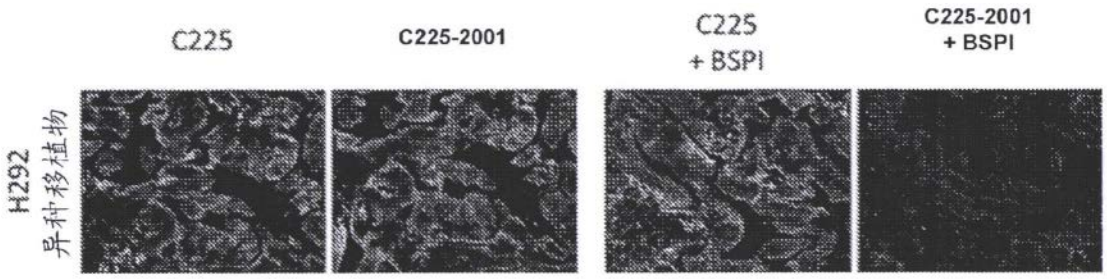

C225
C225-2001
C225
+ BSPI
C225-2001
+ BSPI
H292
异种移植物

图7

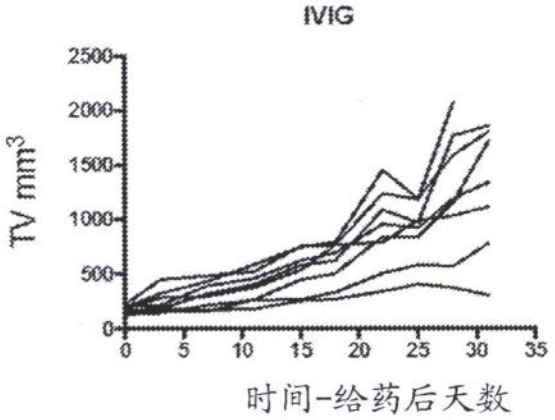

IVIG
TV mm3
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35
时间-给药后天数

图8A

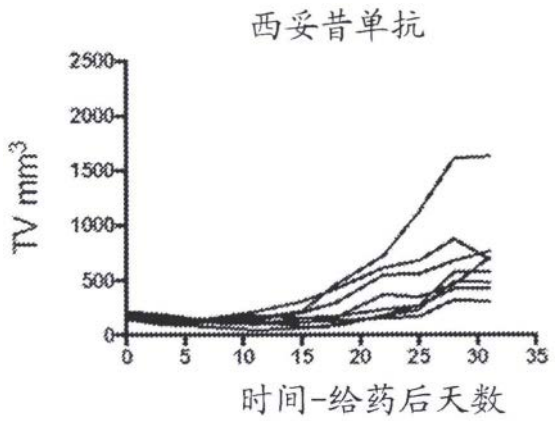

西妥昔单抗
TV mm3
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35
时间-给药后天数

图8B

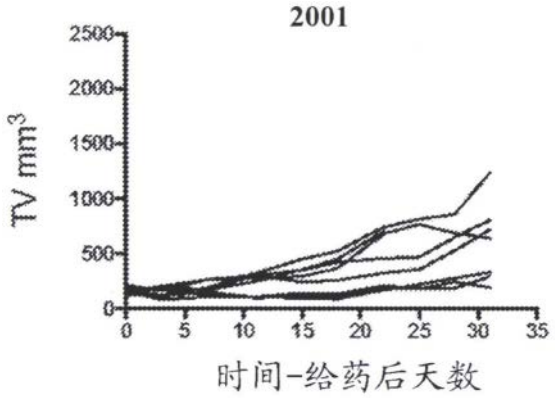

2001
TV mm3
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35
时间-给药后天数

图8C

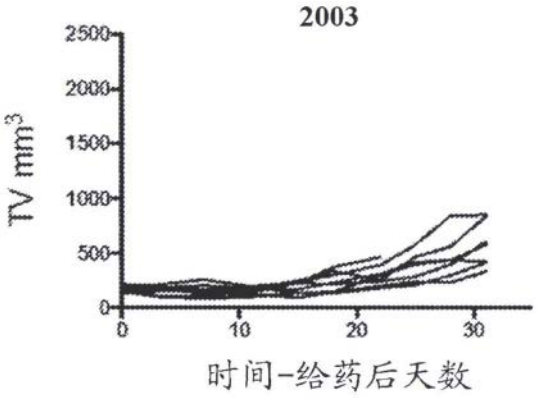

2003
TV mm3
2500
2000
1500
1000
500
0
0 10 20 30
时间-给药后天数

图8D

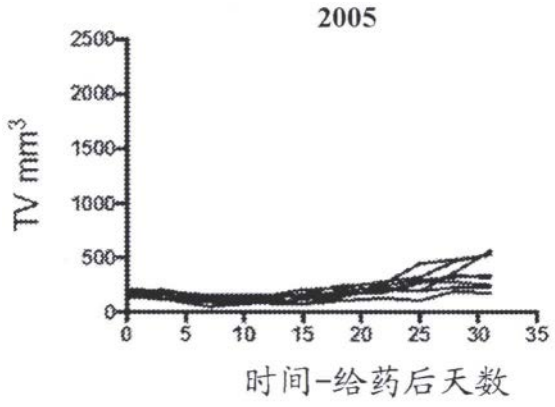

2005
TV mm3
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35
时间-给药后天数

图8E

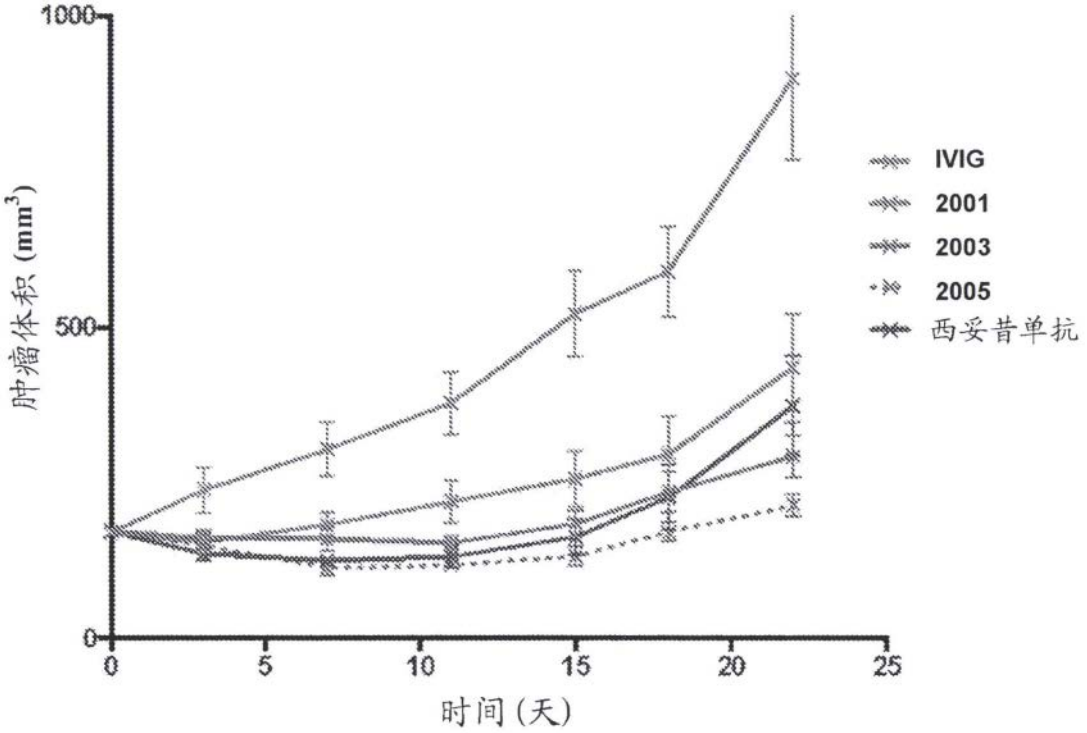

1000
500
0
肿瘤体积 (mm3)
0
5
10
15
20
25
时间 (天)
IVIG
2001
2003
2005
西妥昔单抗

图8F

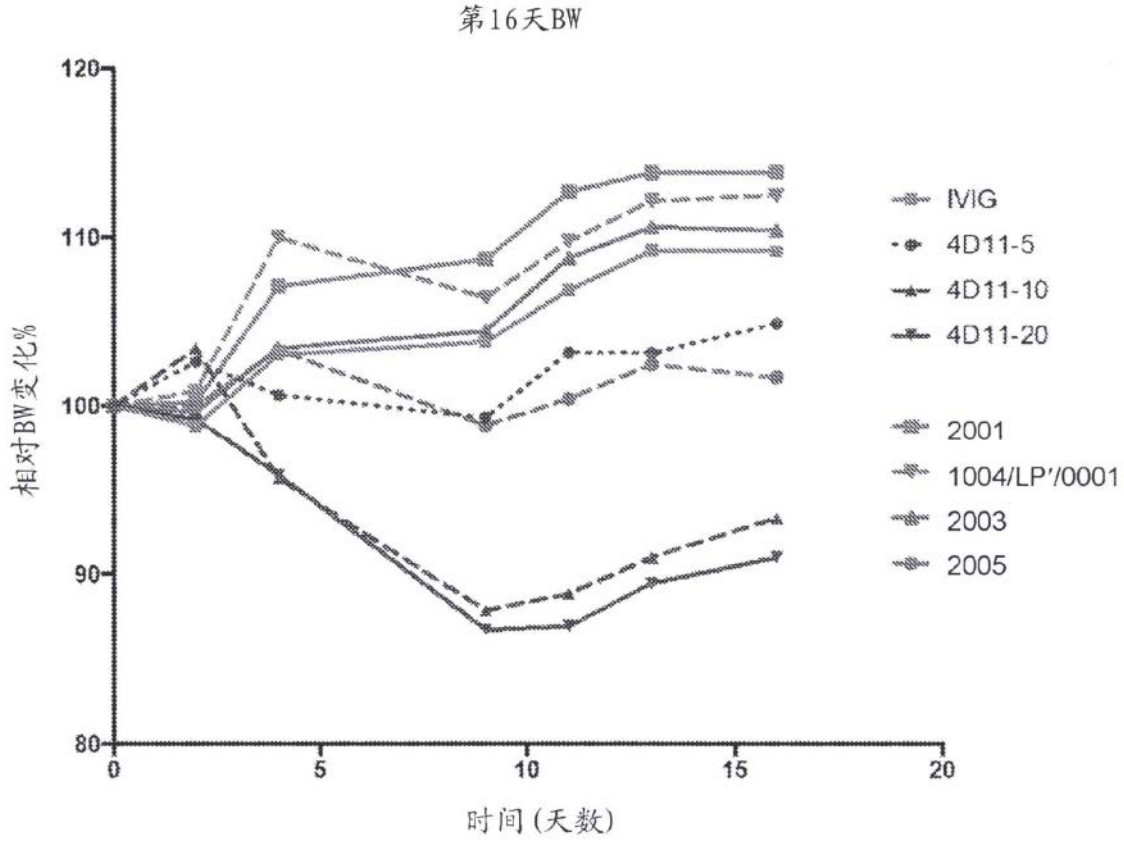

第16天BW
120
110
100
90
80
相对BW变化%
0
5
10
15
20
时间 (天数)
IVIG
4D11-5
4D11-10
4D11-20
2001
1004/LP'/0001
2003
2005

图9

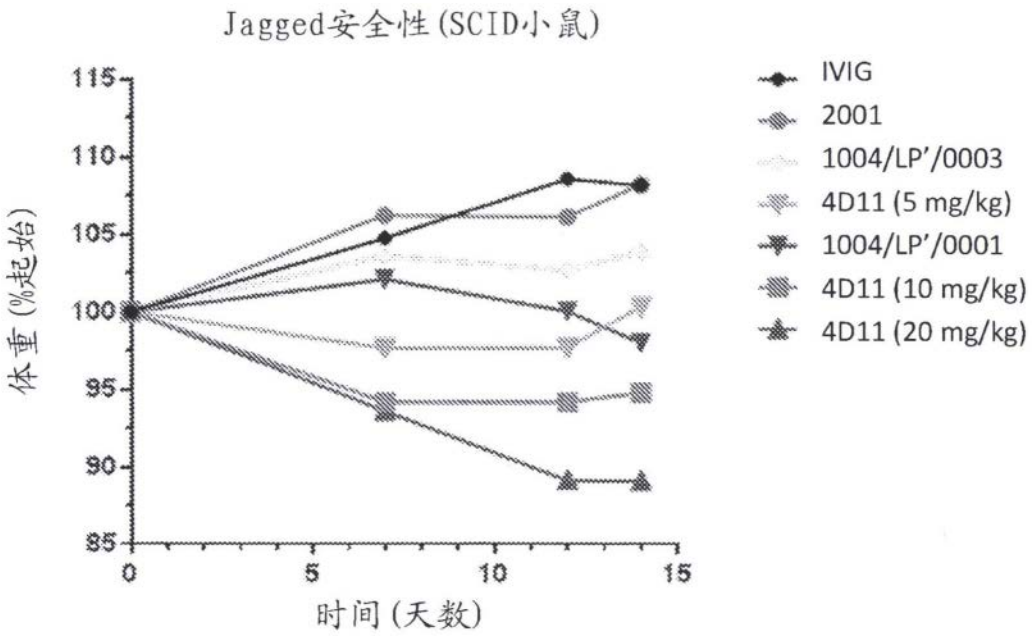


图10

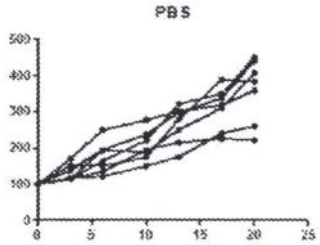


图11A

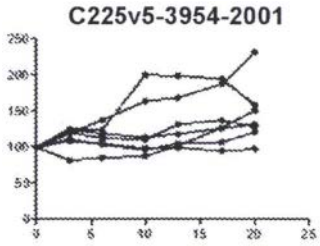


图11B

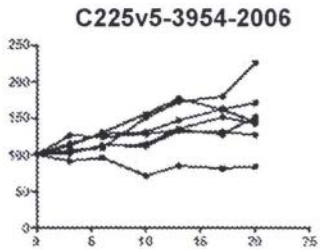


图11C

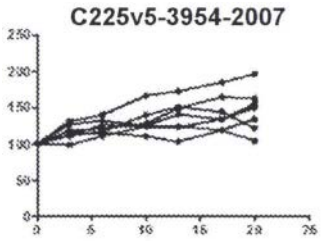


图11D

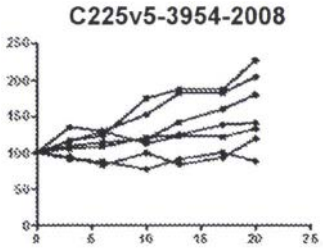


图11E

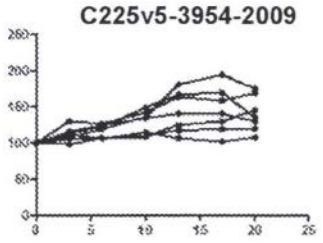


图11F

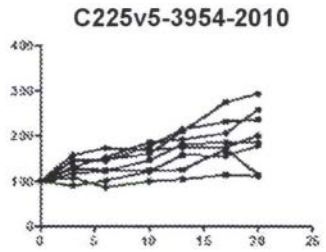


图11G

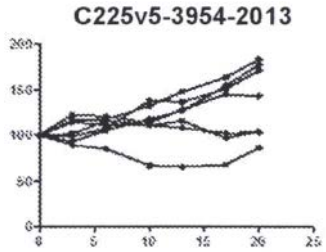


图11H

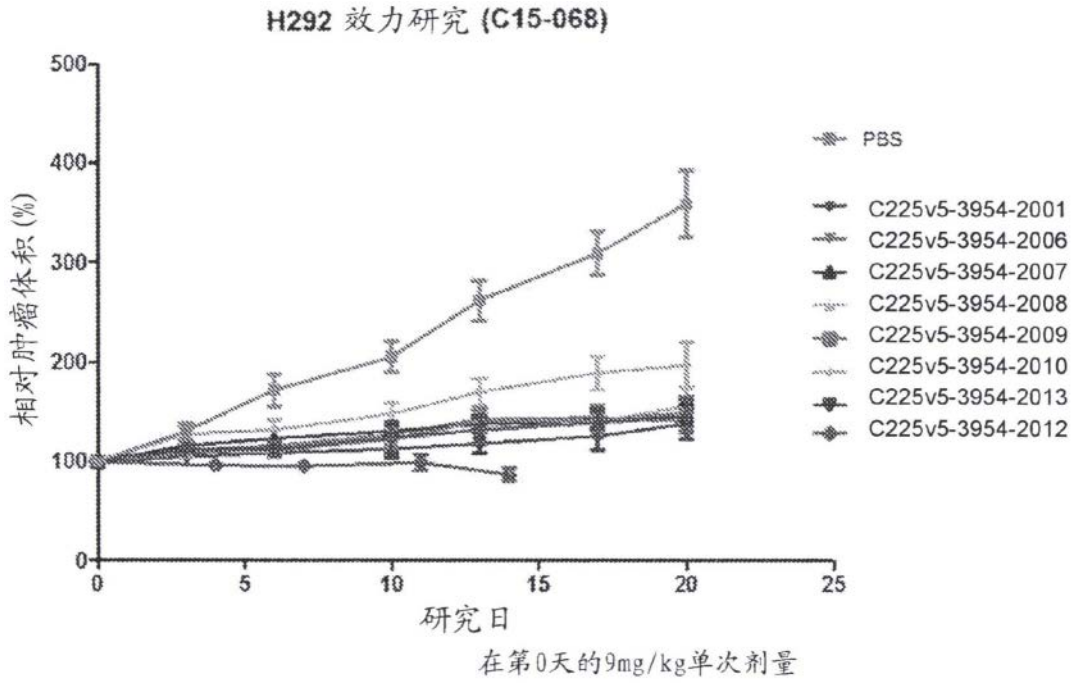


图12

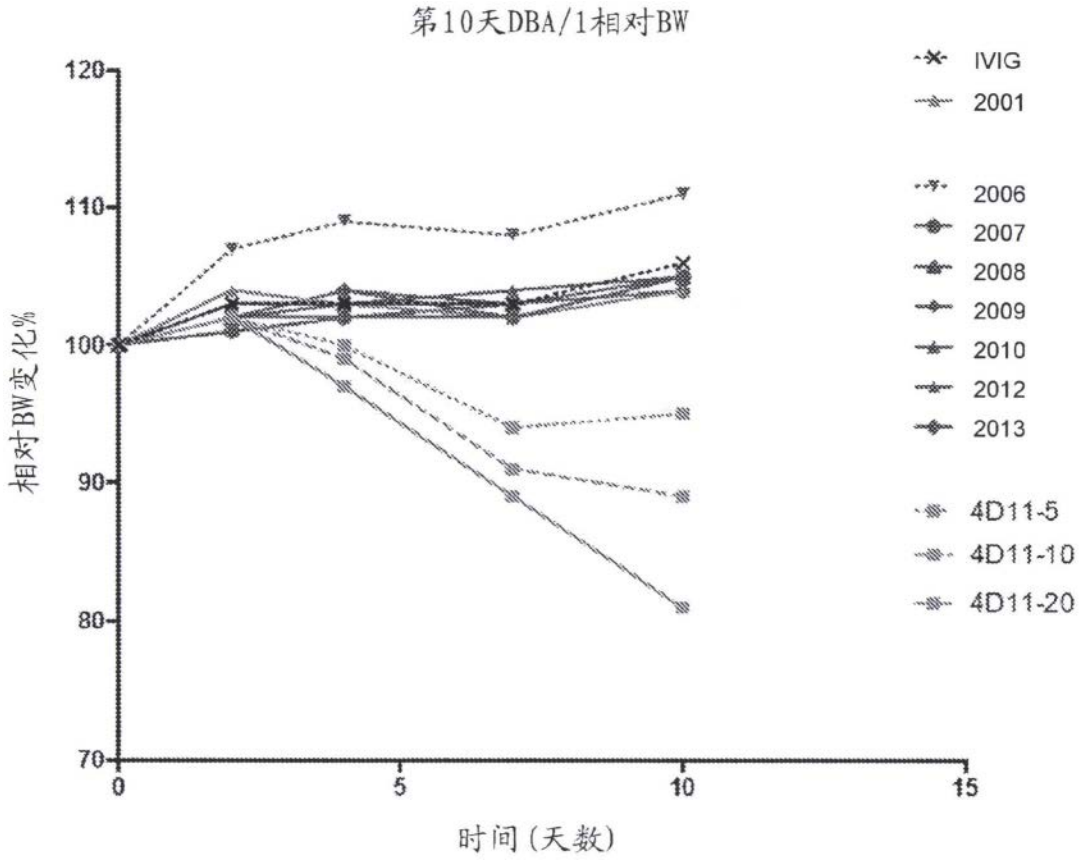

第10天DBA/1相对BW
IVIG
2001
2006
2007
2008
2009
2010
2012
2013
4D11-5
4D11-10
4D11-20
120
110
100
90
80
70
0
5
10
15
相对BW变化%
时间(天数)

图13

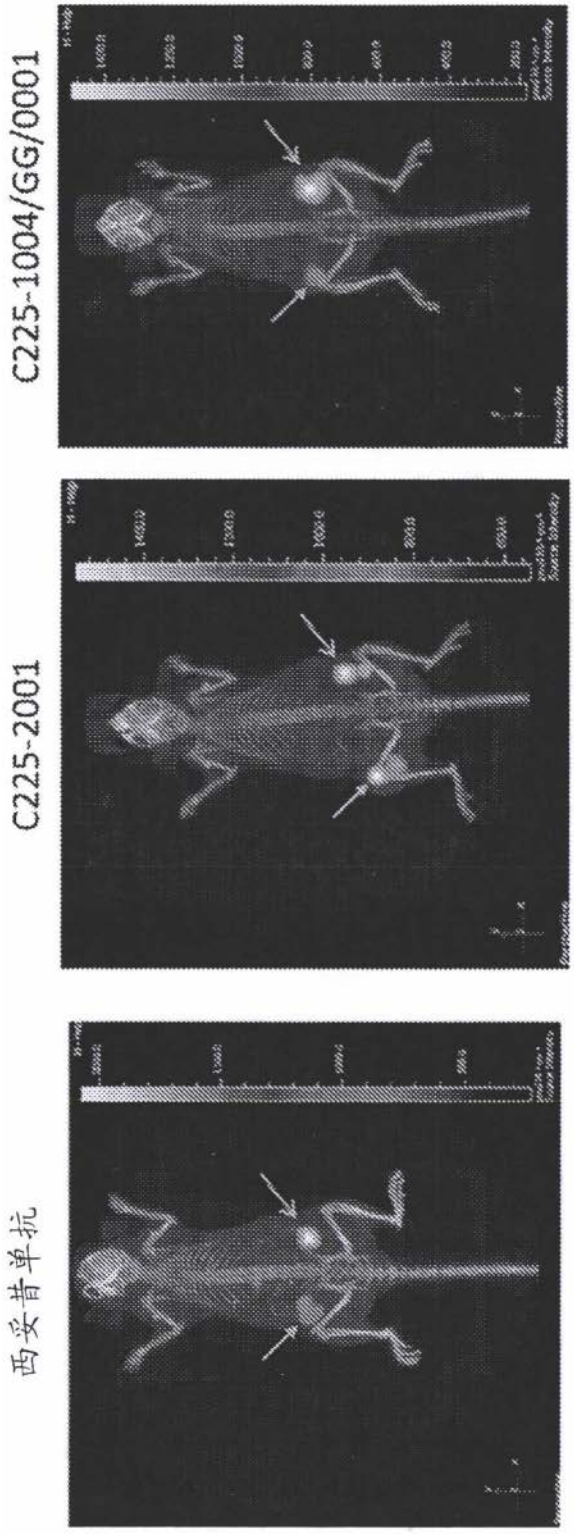


图14