(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113301923 A
(43)申请公布日 2021.08.24

(21)申请号 201980085584.8

(22)申请日 2019.10.30

(30)优先权数据
62/752,828 2018.10.30 US
62/773,873 2018.11.30 US
62/882,362 2019.08.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/058973 2019.10.30

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/092655 EN 2020.05.07

(71)申请人 美真达治疗公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 R.帕尔乔杜里 J.L.普罗克特 G.O.吉拉德 A.博伊塔诺 S.海兹 M.库克 A.哈蒂根

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 张文辉

(51)Int.Cl.
A61K 47/68(2017.01)
A61K 45/06(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61K 35/28(2015.01)
A61K 39/395(2006.01)

权利要求书3页 说明书149页
序列表185页 附图24页

(54)发明名称

同种异体造血干细胞移植的方法

(57)摘要

本文描述了可用于CD117+或CD45+细胞消减和可用于治疗各种造血系统疾病、代谢病症、癌症和自身免疫性疾病等的组合物和方法。本文所述的组合物和方法可用于治疗病症，例如，通过消减CD117+或CD45+癌细胞或自身免疫细胞的群体。本文所述的组合物和方法也可用于使患者做好同种异体造血干细胞移植治疗的准备，并通过在移植程序之前选择性地消减内源性造血干细胞来改善同种异体造血干细胞移植物的植入。

CN 113301923 A

1.一种在需要造血干细胞移植物的人患者中消减CD117+细胞群体的方法,该方法包括在所述患者接受包含同种异体造血干细胞的移植物之前,对所述患者施用有效量的抗CD117抗体药物缀合物和免疫抑制剂。

2.一种方法,该方法包括:

a.以一定量对人患者施用抗CD117抗体药物缀合物和免疫抑制剂,所述量足以消减所述患者中的CD117+细胞群体;和

b.随后对所述患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物。

3.一种方法,该方法包括对人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物,其中先前已经以一定量对所述患者施用抗CD117抗体药物缀合物和免疫抑制剂,所述量足以消减所述患者中的造血干细胞群体。

4.权利要求1-3中任一项的方法,其中所述CD117是GNNK+CD117。

5.一种在需要造血干细胞移植物的人患者中消减CD45+细胞群体的方法,该方法包括在所述患者接受包含同种异体造血干细胞的移植物之前,对所述患者施用有效量的缀合物抗CD45抗体药物缀合物和免疫抑制剂。

6.一种方法,该方法包括:

a.以一定量对人患者施用抗CD45抗体药物缀合物和免疫抑制剂,所述量足以消减所述患者中的CD45+细胞群体;和

b.随后对所述患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物。

7.一种方法,该方法包括对人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物,其中先前已经以一定量对所述患者施用抗CD45抗体药物缀合物和免疫抑制剂,所述量足以消减所述患者中的造血干细胞群体。

8.一种方法,该方法包括对人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物,其中先前已经以一定量对所述患者施用抗CD45抗体药物缀合物,所述量足以消减所述患者中的造血干细胞群体。

9.权利要求1-8中任一项的方法,该方法进一步包括在所述患者已经接受所述移植物后对所述患者施用所述免疫抑制剂。

10.一种在需要造血干细胞移植物的人患者中消减CD117+细胞群体的方法,该方法包括

a.以一定量对所述人患者施用抗CD117抗体药物缀合物,所述量足以消减所述患者中的CD117+细胞群体;

b.对所述人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物;和

c.随后对所述患者施用免疫抑制剂。

11.一种在需要造血干细胞移植物的人患者中消减CD45+细胞群体的方法,该方法包括

a.以一定量对所述人患者施用抗CD45抗体药物缀合物,所述量足以消减所述患者中的CD45+细胞群体;

b.对所述人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物;和

c.随后对所述患者施用免疫抑制剂。

12.权利要求1-11中任一项的方法,其中所述移植物包括同种异体造血干细胞,其中所有HLA抗原与所述人患者中的HLA抗原相匹配。

13.权利要求1-11中任一项的方法,其中所述移植物包括同种异体造血干细胞,所述同种异体造血干细胞包含相对于所述患者中的所述HLA抗原的至少一个HLA错配。

14.权利要求13的方法,其中所述同种异体造血干细胞包括相对于所述患者中的所述HLA抗原的至少两个HLA错配。

15.权利要求14的方法,其中所述同种异体造血干细胞包括相对于所述患者中的所述HLA抗原的至少五个HLA错配。

16.权利要求15的方法,其中所述同种异体造血干细胞包括相对于所述患者中的所述HLA抗原的完全HLA错配。

17.权利要求1-16中任一项的方法,其中所述移植物包括同种异体造血干细胞,所述同种异体造血干细胞包含相对于所述患者中的次要组织相容性抗原的至少一个次要组织相容性抗原(miHA)错配。

18.权利要求1-17中任一项的方法,其中所述方法有效建立至少80%的供体嵌合性。

19.权利要求18的方法,其中所述方法有效建立至少85%的供体嵌合性。

20.权利要求19的方法,其中所述方法有效建立至少90%的供体嵌合性。

21.权利要求20的方法,其中所述方法有效建立至少95%的供体嵌合性。

22.权利要求18-21中任一项的方法,其中在移植后至少6周、7周、8周、9周或10周评估所述供体嵌合性。

23.权利要求18-22中任一项的方法,其中所述供体嵌合性是外周髓样嵌合性。

24.权利要求18-22中任一项的方法,其中所述供体嵌合性是T细胞嵌合性。

25.权利要求1-24中任一项的方法,其中所述免疫抑制剂是环磷酰胺。

26.权利要求1-24中任一项的方法,其中所述免疫抑制剂是全身照射(TBI)。

27.权利要求1-24中任一项的方法,其中所述免疫抑制剂是低剂量TBI。

28.权利要求1-24中任一项的方法,其中所述免疫抑制剂是抗CD8抗体、抗CD4抗体或抗CD8抗体和抗CD4抗体两者。

29.权利要求1-28中任一项的方法,其中所述免疫抑制剂在移植后施用。

30.权利要求1-28中任一项的方法,其中所述免疫抑制剂在移植前施用。

31.权利要求1-30中任一项的方法,其中在对所述患者施用后癌细胞、自身免疫细胞或造血干细胞将所述缀合物内在化。

32.权利要求1-31中任一项的方法,其中在所述缀合物的浓度基本上从所述患者血液中清除后对所述患者施用所述包含造血干细胞的移植物。

33.权利要求1-32中任一项的方法,其中所述造血干细胞或其后代在将所述造血干细胞移植到所述患者中后两天或更多天后维持造血干细胞功能潜能。

34.权利要求1-33中任一项的方法,其中所述造血干细胞或其后代能够在将所述造血干细胞移植到所述患者中后定位于造血组织和/或重建造血。

35.权利要求1-34中任一项的方法,其中在移植到所述患者中后,所述造血干细胞引起选自下组的细胞群体的恢复:巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成髓细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞。

36.权利要求1-35中任一项的方法,其中所述患者患有干细胞病症。

37.权利要求1-35中任一项的方法，其中所述患者患有血红蛋白病病症、自身免疫性病症、骨髓增生异常病症、免疫缺陷病症或代谢病症。

38.权利要求1-36中任一项的方法，其中所述患者患有癌症。

39.权利要求1-4和14-38中任一项的方法，其中ADC包含抗CD117抗体，所述抗体包含如表3所述的重链/轻链(HC/LC)CDR组(CDR1、CDR2或CDR3)或重链/轻链可变区集。

40.权利要求1-39中任一项的方法，其中根据生物层干涉测量法(BLI)测定，所述缀合物的抗体具有$1x10^{-2}$至$1x10^{-3}$、$1x10^{-3}$至$1x10^{-4}$、$1x10^{-5}$至$1x10^{-6}$、$1x10^{-6}$至$1x10^{-7}$或$1x10^{-7}$至$1x10^{-8}$的解离速率(K_{OFF})。

41.权利要求1-40中任一项的方法，其中根据生物层干涉测量法(BLI)测定法所测定，所述缀合物的抗体以约100nM或更小、约90nM或更小、约80nM或更小、约70nM或更小、约60nM或更小、约50nM或更小、约40nM或更小、约30nM或更小、约20nM或更小、约10nM或更小、约8nM或更小、约6nM或更小、约4nM或更小、约2nM或更小、约1nM或更小的K_D结合CD117。

42.权利要求1-40中任一项的方法，其中所述缀合物的抗体是人抗体。

43.权利要求1-40中任一项的方法，其中所述缀合物的抗体是完整的抗体。

44.权利要求1-43中任一项的方法，其中所述缀合物的抗体是IgG。

45.权利要求44的方法，其中所述IgG是IgG1同种型、IgG2同种型、IgG3同种型或IgG4同种型。

46.权利要求1-45中任一项的方法，其中所述抗体通过接头与细胞毒素缀合。

47.权利要求46的方法，其中所述细胞毒素是RNA聚合酶抑制剂。

48.权利要求47的方法，其中所述RNA聚合酶抑制剂是鹅膏毒素。

49.权利要求47的方法，其中所述RNA聚合酶抑制剂是鹅膏蕈碱。

50.权利要求49的方法，其中所述鹅膏蕈碱选自α-鹅膏蕈碱、β-鹅膏蕈碱、γ-鹅膏蕈碱、ε-鹅膏蕈碱、鹅膏素、鹅膏素酰胺、鹅膏无毒环肽(amanullin)、鹅膏无毒环肽酸(amanullinic acid)和前鹅膏无毒环肽(proamanullin)。

51.权利要求46的方法，其中所述细胞毒素选自下组：假单胞菌外毒素A、deBouganin、白喉毒素、皂草素、美坦辛、美登素类化合物、澳瑞他汀、蒽环类药物、加利车霉素、伊立替康、SN-38、多卡米星、吡咯并苯二氮杂卓、吡咯并苯二氮杂卓二聚体、吲哚并苯二氮杂卓、吲哚并苯二氮杂卓二聚体和吲哚并苯二氮杂卓假二聚体。

52.权利要求51的方法，其中所述澳瑞他汀是MMAE或MMAF。

53.权利要求46-52中任一项的方法，其中所述抗体通过所述抗体Fc域中的半胱氨酸残基与所述毒素缀合。

54.权利要求53的方法，其中通过所述抗体Fc域中的氨基酸取代引入所述半胱氨酸残基。

55.权利要求54的方法，其中所述氨基酸取代是D265C。

同种异体造血干细胞移植的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2018年10月30日提交的美国临时申请号62/752,828;2018年11月30日提交的美国临时申请号62/773,873;和2019年8月2日提交的美国临时申请号62/882,362的优先权。每个前述优先权申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及治疗患有各种病理,例如血液疾病、代谢病症、癌症和自身免疫性疾病等的患者,通过施用能够结合由造血细胞,例如造血干细胞表达的CD117或CD45的抗体药物缀合物来进行。

背景技术

[0004] 同种异体细胞疗法包括向患者移植细胞,其中移植的细胞源自患者以外的供体。用于同种异体细胞治疗的常见同种异体供体类型包括与HLA抗原匹配的兄弟姐妹、匹配的无关供体、部分匹配的家庭成员供体、相关脐带血供体和无关脐带血供体。细胞疗法的最终目标是鉴定可以形成“现成”产品基础的同种异体细胞疗法(Brandenberger,et al.(2011).BioProcess International.9(suppl.I):30-37),这将扩大同种异体细胞疗法的使用。

[0005] 尽管它有前景,但目前同种异体细胞的治疗应用可会出现并发症,使这种治疗具有挑战性。在有免疫能力的宿主中,移植的同种异体细胞被迅速排斥,这一过程称为宿主抗移植物排斥(HvG)。HvG可显著降低转移细胞的功效,并在接受体中产生不良事件,从而限制了同种异体细胞的使用。目前需要用于促进同种异体造血干细胞移植物植入的组合物和方法,从而在移植后保留这些细胞的多潜能和造血功能。

发明内容

[0006] 本文提供了可用于调理(conditioning)程序的抗体或ADC,其中患者准备接受包括同种异体造血干细胞的移植物。根据本文所述的方法,可通过对患者施用ADC、抗体或其抗原结合片段与免疫抑制剂的组合来调理患者进行同种异体造血干细胞移植物治疗,所述ADC、抗体或其抗原结合片段能够结合由造血细胞(例如造血干细胞)表达的抗原,例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45。如本文所述,抗体可与细胞毒素共价结合,从而形成抗体药物缀合物(ADC)。

[0007] 在一个方面,本文提供了一种在需要造血干细胞移植物的人患者中消减CD117+细胞群体的方法,该方法包括在患者接受包含同种异体造血干细胞的移植物之前,对患者施用有效量的抗CD117抗体药物缀合物和免疫抑制剂。

[0008] 在另一方面,本文提供了一种方法,该方法包括以如下的量对人患者施用抗CD117抗体药物缀合物和免疫抑制剂,所述量足以消减所述患者中的CD117+细胞群体;以及随后对患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物。

[0009] 在另一方面，本文提供了一种方法，该方法包括对人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物，其中所述患者先前已经以如下的量施用抗CD117抗体和免疫抑制剂药物缀合物，所述量足以消减所述患者中的造血干细胞群体。

[0010] 在一些实施方案中，CD117是GNNK+CD117。

[0011] 另一方面，本文提供了一种在需要造血干细胞移植物的人患者中消减CD45+细胞群体的方法，该方法包括在患者接受包含同种异体造血干细胞的移植物之前，对患者施用有效量的缀合物抗CD45抗体药物缀合物和免疫抑制剂。

[0012] 在另一方面，本文提供了一种方法，该方法包括以如下的量对人患者施用抗CD45抗体药物缀合物和免疫抑制剂，所述量足以消减所述患者中的CD45+细胞群体；以及随后对患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物。

[0013] 在另一方面，本文提供了一种方法，该方法包括对人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物，其中所述患者先前已经以如下的量施用抗CD45抗体药物缀合物和免疫抑制剂，所述量足以消减所述患者中的造血干细胞群体。

[0014] 在另一方面，本文提供了一种方法，该方法包括对人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物，其中所述患者先前已经以如下的量施用抗CD45抗体药物缀合物，所述量足以消减所述患者中的造血干细胞群体。

[0015] 在一些实施方案中，该方法还包括在患者接受移植物后对患者施用免疫抑制剂。

[0016] 在另一方面，本文提供了一种在需要造血干细胞移植物的人患者中消减CD117+细胞群体的方法，该方法包括(a)以如下的量对人患者施用抗CD117抗体药物缀合物，所述量足以消减患者中的CD117+细胞群体；(b)对人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物；和(c)随后对患者施用免疫抑制剂。

[0017] 在另一方面，本文提供了一种在需要造血干细胞移植物的人患者中消减CD45+细胞群体的方法，该方法包括(a)以如下的量对人患者施用抗CD45抗体药物缀合物，所述量足以消减患者中的CD45+细胞群体；(b)对人患者施用包含同种异体造血干细胞的移植物；和(c)随后对患者施用免疫抑制剂。

[0018] 在一些实施方案中，移植物包含MHC匹配(例如，HLA匹配)的同种异体造血干细胞。因此，在一些实施方案中，移植物包含同种异体造血干细胞，其中所有的HLA抗原与人患者中的HLA抗原相匹配。

[0019] 在某些实施方案中，移植物包含同种异体造血干细胞，所述同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的至少一种HLA错配。在某些实施方案中，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的至少两个HLA错配。在某些实施方案中，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的至少三个HLA错配。在某些实施方案中，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的至少四个HLA错配。在某些实施方案中，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的至少五个HLA错配。在某些实施方案中，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的至少六个HLA错配。在某些实施方案中，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的至少七个HLA错配。在某些实施方案中，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的至少八个HLA错配。在某些实施方案中，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的至少九个HLA错配。在某些实施方案中，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的HLA抗原的完全HLA错配。在某些实施方案中，移

植物包含同种异体造血干细胞，所述同种异体造血干细胞包含相对于人患者中的HLA抗原的1至4个HLA错配、1至3个HLA错配、1至2个HLA错配、2至4个HLA错配、2至3个HLA错配或3至4个HLA错配。

[0020] 在一些实施方案中，移植物包含同种异体造血干细胞，所述同种异体造血干细胞包含相对于人患者的次要组织相容性抗原的至少一种次要组织相容性抗原(miHA)错配。

[0021] 在一些实施方案中，移植物包含HLA抗原错配的同种异体造血干细胞。

[0022] 在一些实施方案中，该方法可有效建立至少80％的供体嵌合性。在一些实施方案中，该方法可有效建立至少85％的供体嵌合性。在一些实施方案中，该方法可有效建立至少90％的供体嵌合性。在一些实施方案中，该方法可有效建立至少95％的供体嵌合性。在一些实施方案中，在移植后至少6周、7周、8周、9周或10周评估供体嵌合性。在一些实施方案中，供体嵌合性是外周髓样嵌合性。在一些实施方案中，供体嵌合性是T细胞嵌合性。

[0023] 在一些实施方案中，免疫抑制剂是环磷酰胺。在一些实施方案中，免疫抑制剂是30F11。在一些实施方案中，免疫抑制剂是环磷酰胺(Cytoxan，例如低剂量环磷酰胺)。在一些实施方案中，免疫抑制剂是30F11和环磷酰胺。在一些实施方案中，免疫抑制剂是全身照射(TBI，例如低剂量TBI)。在一些实施方案中，免疫抑制剂(例如环磷酰胺)在移植后施用。在一些实施方案中，免疫抑制剂(例如30F11)在移植前施用。在一些实施方案中，免疫抑制剂基本上在患者接受移植物的同时施用。

[0024] 在一些实施方案中，对患者施用后，癌细胞、自身免疫细胞或造血干细胞内在化缀合物。

[0025] 在一些实施方案中，在缀合物的浓度基本上从患者血液中清除后，向患者施用包含造血干细胞的移植物。

[0026] 在一些实施方案中，造血干细胞或其后代在将造血干细胞移植到所述患者中后两天或更多天后维持造血干细胞功能潜能。

[0027] 在一些实施方案中，造血干细胞或其后代能够在将造血干细胞移植到所述患者中后定位于造血组织和/或重建造血。

[0028] 在一些实施方案中，在移植到所述患者中后，在移植到所述患者中后，所述造血干细胞引起选自下组的细胞群体的恢复：巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成髓细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞。

[0029] 在一些实施方案中，患者患有干细胞病症。

[0030] 在一些实施方案中，患者患有血红蛋白病病症、自身免疫性病症、骨髓增生异常病症、免疫缺陷病症或代谢病症。

[0031] 在一些实施方案中，患者患有癌症。

[0032] 在一些实施方案中，ADC包含抗CD117抗体，所述抗体包含如表3所述的重链/轻链(HC/LC)CDR组(CDR1、CDR2或CDR3)或重链/轻链可变区组。

[0033] 在一些实施方案中，根据生物层干涉测量法(BLI)测定，所述缀合物的抗体具有$1x10^{-2}$至$1x10^{-3}$、$1x10^{-3}$至$1x10^{-4}$、$1x10^{-5}$至$1x10^{-6}$、$1x10^{-6}$至$1x10^{-7}$或$1x10^{-7}$至$1x10^{-8}$的解离速率(K_{OFF})。

[0034] 在一些实施方案中，根据生物层干涉测量法(BLI)测定，所述缀合物的抗体以约

100nM或更小、约90nM或更小、约80nM或更小、约70nM或更小、约60nM或更小、约50nM或更小、约40nM或更小、约30nM或更小、约20nM或更小、约10nM或更小、约8nM或更小、约6nM或更小、约4nM或更小、约2nM或更小、约1nM或更小的K_D结合CD117。

[0035] 在一些实施方案中，缀合物的抗体是人抗体。

[0036] 在一些实施方案中，缀合物的抗体是完整的抗体。

[0037] 在一些实施方案中，缀合物的抗体是IgG。在一些实施方案中，IgG是IgG1同种型、IgG2同种型、IgG3同种型或IgG4同种型。

[0038] 在一些实施方案中，抗体通过接头与细胞毒素缀合。在一些实施方案中，细胞毒素是RNA聚合酶抑制剂。在一些实施方案中，RNA聚合酶抑制剂是鹅膏毒素。在一些实施方案中，RNA聚合酶抑制剂是鹅膏蕈碱。在一些实施方案中，鹅膏蕈碱选自α-鹅膏蕈碱、β-鹅膏蕈碱、γ-鹅膏蕈碱、ε-鹅膏蕈碱、鹅膏素、鹅膏素酰胺、鹅膏无毒环肽(amanullin)、鹅膏无毒环肽酸(amanullinic acid)和前鹅膏无毒环肽(proamanullin)。在一些实施方案中，细胞毒素选自下组：假单胞菌外毒素A、deBouganin、白喉毒素、皂草素、美坦辛(maytansine)、美登素类化合物(maytansinoid)、澳瑞他汀(auristatin)、蒽环类药物(anthracycline)、加利车霉素、伊立替康、SN-38、多卡米星、吡咯并苯二氮杂卓、吡咯并苯二氮杂卓二聚体、吲哚并苯二氮杂卓、吲哚并苯二氮杂卓二聚体和吲哚并苯二氮杂卓假二聚体。在一些实施方案中，澳瑞他汀是MMAE或MMAF。

[0039] 在一些实施方案中，抗体通过抗体Fc域中的半胱氨酸残基与毒素结合。在一些实施方案中，通过抗体Fc域中的氨基酸取代引入半胱氨酸残基。在一些实施方案中，氨基酸取代是D265C。

附图说明

[0040] 图1A-1J图示描绘了在对DBA/2接受体的Balb/c供体细胞的鼠次要错配移植物之前用抗CD45 ADC(104-皂草素；“CD45-SAP”)或抗CD117 ADC(2B8-皂草素；“CD117-SAP”)与30F11和移植后环磷酰胺的组合进行ADC调理的体内研究的设计和结果。图1A和1B描绘了体内小鼠模型的示意图(图1A)和各实验组的给药日程表(图1B)。与移植前免疫抑制剂(30F11)和移植后环磷酰胺组合，将CD45-SAP、CD117-SAP或对照治疗(如，2Gy TBI或无TBI)施用于移植接受者。图1C图示描绘了C57BL/6小鼠中施用后7天作为治疗条件的函数的骨髓消减程度(如通过每根股骨的长期HSC(LT-HSC)的数量测量(y轴))。图1D图示描绘了移植后12周外周血中总血液供体嵌合性(CD45.1+)的百分比。图1E图示描绘了移植后12周髓样嵌合性、B细胞嵌合性和T细胞嵌合性的百分比。

[0041] 图2A-2C图示描绘了在对DBA/2接受体的Balb/cByJ供细胞的鼠次要错配移植物之前抗CD45 ADC(104-皂草素；“CD45-SAP”)与移植后环磷酰胺的组合进行ADC调理的体内研究的结果。图2A-2C图示描绘了移植后8周时用CD45.1+细胞移植的DBA/2小鼠中作为治疗模式函数的移植物接受体中总供体嵌合性百分比(y轴)、外周供体髓样嵌合性百分比(图2A)和供体T细胞嵌合性百分比(图2B)。图2D图示描绘了移植后12周移植物接受体中每根股骨的供体衍生的长期HSC(LT-HSC)数量(y轴)。

[0042] 图3A-3B图示描绘了体内消减测定的结果，显示CD45-ADC有效地消减C57小鼠的小鼠HSC和淋巴细胞。图3A是体内研究的示意图，该研究评估抗CD45-ADC(CD45-皂草素或

“CD45-SAP”)的小鼠HSC消减。图3B描述了流式细胞术门控策略和结果,显示了在第7天收集的骨髓中CD45-SAP对长期HSC的消减。图3C图示描绘了给药PBS、同种型SAP或CD45-SAP后7天骨髓中长期HSC的水平。图3D图示描绘了在给药PBS、同种型SAP或CD45-SAP后7天的外周淋巴细胞水平。星号(*)表示与任何对照组相比时$p<0.05$。

[0043] 图4A-4C图示描绘了完全错配骨髓移植物的鼠模型的体内研究结果。C57Bl/6(H-2b,CD45.2+)小鼠单独用抗CD45-ADC(抗CD45-PDB或“CD45-PBD”)或用抗CD4和抗CD8抗体调理,并用Balb/c(H-2d,CD45.1+)骨髓移植。图4A图示描绘了使用CD45.1+抗原在移植后3周和8周的血液中检测到的移植物接受体中供体嵌合性的百分比。图4B图示描绘了在移植后8周移植物接受体中作为治疗模式的函数的外周供体髓样嵌合性的百分比、B细胞嵌合性的百分比和T细胞嵌合性的百分比。图4C和4D图示描绘了施用ADC后两天外周血(图4C)和脾(图4D)中的总细胞数(CD45+)。

[0044] 图5A-5G图示描绘了完全错配骨髓移植物的鼠模型的体内研究结果。C57Bl/6(H-2b,CD45.2+)小鼠单独用抗CD45-ADC(“104-PBD”)或用低剂量TBI进行调理,并用Balb/c(H-2d,CD45.1+)骨髓移植。图5A图示描绘了在施用ADC后两天在移植物接受体中作为不同照射水平下治疗条件的函数,每根股骨的长期HSC(LT-HSC)的数量(y轴)。图5B-5E图示描绘了施用ADC后两天在移植物接受体中作为不同照射水平下治疗条件的函数,总CD45+细胞(图5B)、髓样细胞(图5C)、B细胞(图5D)或T细胞(图5E)的骨髓消减程度(每根股骨的细胞(y轴))。图5F图示描绘了移植后4周移植物接受体的外周血中供体嵌合性的百分比。图5G图示描绘了移植后4周,移植物接受体中髓样嵌合性、B细胞嵌合性和T细胞嵌合性的百分比。

具体实施方式

[0045] 本文提供了可用于调理程序的抗体或ADC,其中患者准备接受包括同种异体造血干细胞的移植物。这些程序促进同种异体造血干细胞移植物的植入。根据本文所述的方法,可通过对患者施用ADC、抗体或其抗原结合片段与免疫抑制剂的组合来调理患者进行同种异体造血干细胞移植治疗,所述ADC、抗体或其抗原结合片段能够结合由造血细胞(例如造血干细胞)表达的抗原,例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45。如本文所述,抗体可与细胞毒素共价结合,从而形成抗体药物缀合物(ADC)。对需要造血干细胞移植治疗的患者施用能够结合一种或多种前述抗原的ADC、抗体、其抗原结合片段或药物-抗体缀合物与免疫抑制剂的组合,可以促进同种异体造血干细胞移植物的植入,例如,通过选择性消减内源性造血干细胞,从而产生由外源性造血干细胞移植物填补的空缺。

[0046] 定义

[0047] 如本文所用,术语“约”是指高于或低于所述值5%以内的值。

[0048] 如本文所用,术语“同种异体”,当在移植的上下文中使用时,用于定义从遗传上不同的供体移植到同一物种的接受体的细胞(或组织或器官)。

[0049] 如本文所用,术语“自体”是指供体和接受体是同一个体的细胞或移植物。

[0050] 如本文所用,术语“异种(xenogeneic)”是指供体和接受体物种不同的细胞。

[0051] 如本文所用,术语“免疫细胞”旨在包括但不限于属于造血来源并在免疫应答中起作用的细胞。免疫细胞包括但不限于T细胞和自然杀伤(NK)细胞。自然杀伤细胞在本领域是众所周知的。在一个实施方案中,自然杀伤细胞包括细胞系,例如NK-92细胞。自然杀伤细胞

系的其它例子包括NKG细胞、YT细胞、NK-YS细胞、HANK-1细胞、YTS细胞和NKL细胞。免疫细胞可以是同种异体的或自体的。

[0052] 如本文所用，术语“抗体”是指与特定抗原特异性结合或免疫反应的免疫球蛋白分子。抗体包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、基因工程抗体和其他改良形式的抗体，包括但不限于嵌合抗体、人源化抗体、异缀合抗体(例如，双、三和四特异性抗体、双抗体(diabodies)、三抗体(triabodies)和四抗体(tetrabodies))和抗体片段(即抗体的抗原结合片段)，包括例如Fab'，$F(ab')_2$，Fab，Fv，rlgG和单链抗体片段，只要它们显示出期望的抗原结合活性。

[0053] 本公开的抗体通常是分离的或重组的。“分离的”，当在此使用时，是指已经从表达它的细胞或细胞培养物中鉴定、分离和/或回收的多肽，例如抗体。通常，分离的抗体将通过至少一个纯化步骤来制备。因此，“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体。例如，特异性结合CD117的分离抗体基本上不含特异性结合CD117以外抗原的抗体。类似地，特异性结合CD45的分离抗体基本上不含特异性结合CD45以外抗原的抗体。

[0054] 如本文所用，术语“单克隆抗体”是指通过本领域中任何可用或已知的方法从单个克隆(包括任何真核、原核或噬菌体克隆)衍生的抗体，并且不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。可用于本公开的单克隆抗体可使用本领域已知的多种技术制备，包括使用杂交瘤、重组和噬菌体展示技术或其组合。除非另有说明，术语“单克隆抗体”(mAb)是指既包括完整的分子，也包括能够特异性结合靶蛋白的抗体片段(包括例如Fab和$F(ab')_2$片段)。如本文所用，Fab和$F(ab')_2$片段是指缺少完整抗体的Fc片段的抗体片段。在一个实施方案中，抗体片段包含Fc区。

[0055] 通常，抗体包括含有抗原结合区的重链和轻链。每个重链由重链可变区(本文缩写为HCVR或VH)和重链恒定区组成。重链恒定区由三个域CH1、CH2和CH3组成。每个轻链由轻链可变区(本文缩写为LCVR或VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个域CL组成。VH和VL区域可以进一步细分为高变区，称为互补决定区，其散布有更保守的区域，称为框架区(FR)。每个VH和VL由三个CDR和四个FR组成，从氨基末端到羧基末端按下列顺序排列:FR1，CDR1，FR2，CDR2，FR3，CDR3，FR4。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合，包括免疫系统的各种细胞(如效应细胞)和经典补体系统的第一组分(Clq)。

[0056] 如本文所用，术语“抗原结合片段”是指抗体中保持特异性结合靶抗原的能力的一个或多个部分。抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来实现。抗体片段可以是例如Fab、F(ab')2、scFv、双抗体、三抗体、affibody、纳米抗体、适体或域抗体。术语抗体的“抗原结合片段”所包含的结合片段的例子包括但不限于：(i)Fab片段，由VL、VH、CL和CH1域组成的单价片段；(ii)F(ab')2片段，含有通过铰链区处的二硫键连接的两个Fab片段的二价片段；(iii)由VH和CH1域组成的Fd片段；(iv)由抗体单臂的VL和VH域组成的Fv片段，(v)包括VH和VL域的dAb；(vi)由VH域组成的dAb片段(例如，参见Ward et al.,Nature 341:544-546,1989)；(vii)由VH或VL域组成的dAb；(viii)分离的互补决定区(CDR)；和(ix)两个或更多个(例如，两个、三个、四个、五个或六个)分离的CDR的组合，其可以任选地通过合成接头连接。此外，虽然Fv片段的两个域VL和VH是由不同的基因编码的，但它们可以通过接头使用重组方法连接，所述接头使它们作为单个蛋白质链制备，其中VL和VH区域配对形成单价分

子(称为单链Fv(scFv);例如Bird et al.,Science 242:423-426,1988和Huston et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883,1988))。这些抗体片段可以使用本领域技术人员已知的常规技术获得,并且可以以与完整抗体相同的方式筛选片段的效用。抗原结合片段可以通过重组DNA技术、完整免疫球蛋白的酶促或化学切割,或者在某些情况下,通过本领域已知的化学肽合成程序来产生

[0057] 如本文所用,术语"抗CD117抗体"或"结合CD117的抗体"是指能够以足够的亲和力结合CD117的抗体,使得该抗体可用作靶向CD117的诊断和/或治疗剂。

[0058] 如本文所用,术语"抗CD45抗体"或"结合CD45的抗体"是指能够以足够的亲和力结合CD45的抗体,使得该抗体可用作靶向CD45的诊断和/或治疗剂。

[0059] 如本文所用,术语"双抗体"是指含有两条多肽链的二价抗体,其中每条多肽链包括由接头连接的V_H和V_L域,所述结构太短(例如,由五个氨基酸组成的接头)使得同一肽链上的V_H和V_L域分子内结合。这种结构迫使每个域与另一个多肽链上的互补域配对,从而形成同二聚体结构。因此,术语"三体"是指含有三条肽链的三价抗体,每条肽链含有通过接头连接的一个V_H域和一个V_L域,所述结构极短(例如,由1-2个氨基酸组成的接头)以允许同一肽链内的V_H和V_L域的分子内结合。为了折叠成其天然结构,以这种方式配置的肽通常三聚体化,以便将相邻肽链的V_H和V_L域在空间上彼此接近(参见例如Holliger et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-48,1993)。

[0060] 如本文所用,术语"双特异性抗体"是指例如能够结合至少两种不同的抗原或两种不同的表位的单克隆抗体,例如人或人源化抗体。例如,结合特异性之一可以针对造血干细胞表面抗原上的表位,例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45,并且另一种可以特异性结合不同造血干细胞表面抗原或另一种细胞表面蛋白上的表位,例如参与增强细胞生长的信号转导途径的受体或受体亚单位等。在一些实施方案中,结合特异性可以针对同一靶抗原上独特的、非重叠的表位(即二互补位抗体)。如本文所用的"完整"或"全长"抗体是指具有通过二硫键相互连接的两个重(H)链多肽和两个轻(L)链多肽的抗体。每个重链由重链可变区(本文缩写为HCVR或VH)和重链恒定区组成。重链恒定区由三个域CH1、CH2和CH3组成。每个轻链由轻链可变区(本文缩写为LCVR或VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个域CL组成。VH和VL区域可以进一步细分为高变区,称为互补决定区,散布有更保守的区域,称为框架区(FR)。每个VH和VL由三个CDR和四个FR组成,从氨基末端到羧基末端按下列顺序排列:FR1,CDR1,FR2,CDR2,FR3,CDR3,FR4。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括免疫系统的各种细胞(如效应细胞)和经典补体系统的第一组分(Clq)。

[0061] 如本文所用,术语"互补决定区"(CDR)是指在抗体的轻链和重链可变域中发现的高变区。可变域中更高度保守的部分称为框架区(FR)。描述抗体高变区的氨基酸位置可以变化,这取决于上下文和本领域已知的各种定义。可变域内的一些位置可视为杂合高变位置,因为根据一组标准,这些位置可视为在高变区域内,而根据另一组标准,这些位置可视为在高变区域外。这些位置中的一个或多个也可以在扩展的高变区中找到。本文所述的抗体可以在这些杂合高变位置中含有修饰。天然重链和轻链的可变域各自包含由三个CDR连接的主要采用β-折叠构型的四个框架区,所述CDR形成连接β-片层结构,在某些情况下形成β-片层结构的部分的环。每个链中的CDR以FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4顺序由框架

区保持紧密在一起，并且与来自其他抗体链的CDR一起有助于抗体靶结合位点的形成(参见Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,National Institute of Health,Bethesda,MD.,1987)。在某些实施方案中，免疫球蛋白氨基酸残基的编号是根据Kabat等的免疫球蛋白氨基酸残基编号系统进行的，除非另有说明(尽管可以使用任何抗体编号方案，包括但不限于IMGT和Chothia)。

[0062] 如本文所用，术语“特异性结合”是指抗体(或ADC)识别和结合特定蛋白质结构(表位)，而不是普遍识别和结合蛋白质的能力。如果抗体对表位“A”具有特异性，则在含有标记的“A”和抗体的反应中，含有表位A(或游离的、未标记的A)的分子的存在将减少结合到抗体的标记的A的量。举例来说，如果抗体在被标记时能够被相应的未标记抗体竞争离开其靶物，则抗体“特异性结合”靶物。在一个实施方案中，如果抗体对靶物具有至少约10^{-4}M、约10^{-5}M、约10^{-6}M、约10^{-7}M、约10^{-8}M、约10^{-9}M、约10^{-10}M、约10^{-11}M、约10^{-12}M或更小(更小表示小于约10^{-12}的数字，例如10^{-13})的K_D，则抗体特异性结合靶物，例如造血干细胞表达的抗原，例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45，或成熟免疫细胞(例如T细胞)表达的抗原，例如CD4或CD8。在一个实施方案中，术语“特异性结合”指抗体以至少约$1x10^{-6}$M、$1x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M、约$1x10^{-11}$M、约$1x10^{-12}$M或更多的Kd结合抗原的能力，和/或以比其对非特异性抗原的亲和力大至少两倍的亲和力结合抗原的能力。在一个实施方案中，K_D根据标准生物层干涉测定法(BLI)来确定。然而，应当理解，抗体可能能够特异性结合两种或更多种序列相关的抗原。例如，在一个实施方案中，抗体可以特异性结合抗原的人类和非人(例如小鼠或非人类灵长类)直系同源物，例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45。

[0063] 如本文所用，术语“嵌合”抗体是指具有源自非人免疫球蛋白(如大鼠或小鼠抗体)的可变序列和人免疫球蛋白恒定区(通常选自人免疫球蛋白模板)的抗体。生产嵌合抗体的方法是本领域已知的。参见，例如Morrison,1985,Science 229(4719):1202-7;Oi et al.,1986,BioTechniques 4:214-221;Gillies et al.,1985,J.Immunol.Methods 125:191-202;U.S.Pat.Nos.5,807,715;4,816,567;和4,816,397。如本文所用，术语“Fc”、“Fc区”、“Fc域”和“IgG Fc域”是指免疫球蛋白(例如IgG分子)的一部分，其与通过木瓜蛋白酶消化IgG分子获得的可结晶片段相关。Fc区包含由二硫键连接的IgG分子的两个重链的C端半部分。它没有抗原结合活性，但含有碳水化合物部分和补体及Fc受体的结合位点，包括FcRn受体(见下文)。例如，Fc域包含第二恒定域CH2(例如，人IgG1的EU位置231-340的残基)和第三恒定域CH3(例如，人IgG1的EU位置341-447的残基)。如本文所用，Fc域包括“下铰链区”(例如，人IgG1的EU位置233-239的残基)。

[0064] Fc可以指单独的此区域，或者在抗体、抗体片段或Fc融合蛋白的上下文中的此区域。已经在Fc域的多个位置观察到多态性，包括但不限于EU位置270、272、312、315、356和358，因此在本申请中呈现的序列和本领域已知的序列之间可能存在微小差异。因此，“野生型IgG Fc域”或“野生型IgG Fc域”是指任何天然存在的IgG Fc区域(即任何等位基因)。人IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链序列可以在许多序列数据库中找到，例如，在Uniprot数据库(www.uniprot.org)中分别以登记号P01857(IGHG1_HUMAN)，P01859(IGHG2_HUMAN)，P01860(IGHG3_HUMAN)，和P01861(IGHG1_HUMAN)找到。

[0065] 如本文所用，术语“修饰的Fc区”或“变体Fc区”是指包含一个或多个在Fc域内任何位置处引入的氨基酸取代、缺失、插入或修饰的IgG Fc域。在某些方面，与不包含一个或多

个氨基酸取代的野生型Fc域相比，变体IgG Fc域包含一个或多个氨基酸取代，导致对FcγR和/或C1q的结合亲和力降低或消失。此外，Fc结合相互作用对多种效应器功能和下游信号传导事件是必需的，包括但不限于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)。因此，在某些方面，相对于在其它方面具有相同氨基酸序列但不包含一个或多个氨基酸取代、缺失、插入或修饰，诸如例如在Fc区的相应位置处包含天然存在的氨基酸残基的未修饰Fc区的相应抗体，包含变体Fc域的抗体(例如抗体、融合蛋白或缀合物)可对至少一个或多个Fc配体(例如FcγRs)表现出改变的结合亲和力。

[0066] 本文描述的变体Fc域是根据组成它们的氨基酸修饰来定义的。对于本文讨论的所有与Fc区相关的氨基酸取代，编号总是根据如Kabat中的EU索引。因此，例如，D265C是一种相对于亲本Fc域EU 265位的天冬氨酸(D)被半胱氨酸(C)取代的Fc变体。同样，例如D265C/L234A/L235A定义了一种相对于亲本Fc域的EU位置265(D至C)、234(L至A)和235(L至A)处具有取代的变体Fc变体。变体也可以根据其在突变的EU氨基酸位置的最终氨基酸组成来指定。例如，L234A/L235A突变体可以称为“LALA”。再举例而言，E233P.L234V.L235A.delG236(缺失236)突变体可称为“EPLVLAdelG”。再举例而言，I253A.H310A.H435A突变体可以称为“IHH”。注意，提供取代的顺序是任意的。

[0067] 如本文所用，术语“FcγR”是指结合IgG抗体Fc区并由FcγR基因编码的蛋白质家族的任何成员。在人类中，该家族包括但不限于FcγRI(CD64)，包括FcγRIa、FcγRIb和FcγRIc亚型；FcγRII(CD32)，包括同种型RIIa(包括同种异型H131和R131)、FcγRIIb(包括FcγRIIb-1和FcγRIIb-2)和FcγRIIc；和FcγRIII(CD16)，包括同种型RIIIa(包括同种异型V158和F158)和FcγRIIIb(包括同种异型FcγRIIIb-NA1和FcγRIIIb-NA2)，以及任何未发现的人FcγRs或FcγR同种型或同种异型。FcγR可以来自任何生物体，包括但不限于人类、小鼠、大鼠、兔和猴。小鼠FcγR包括但不限于FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)、FcγRIII(CD16)和FcγRIII-2(CD16-2)，以及任何未发现的小鼠FcγR或FcγR同种型或同种异型。

[0068] 如本文所用，术语“效应器功能”是指Fc域与Fc受体相互作用产生的生化事件。效应器功能包括但不限于ADCC、ADCP和CDC。如本文所用，“效应细胞”是指免疫系统中表达一种或多种Fc受体并介导一种或多种效应器功能的细胞。效应细胞包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、血小板、B细胞、大颗粒淋巴细胞、朗格汉斯细胞(Langerhans'cells)、自然杀伤(NK)细胞和γδT细胞，并且可以来自任何生物体，包括但不限于人类、小鼠、大鼠、兔和猴。

[0069] 如本文所用，术语“沉默性”、“沉默的”或“沉默”是指具有本文所述的修饰的Fc区的抗体，所述修饰的Fc区具有相对于包含未修饰的Fc区的相同抗体与FcγR的结合降低的与FcγR受体(FcγR)的结合(例如，相对于包含未修饰的Fc区域的相同抗体与FcγR的结合，与FcγR的结合降低至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％，如通过例如BLI测量)。在一些实施方案中，Fc沉默的抗体与FcγR没有可检测的结合。具有修饰的Fc区的抗体与FcγR的结合可以使用本领域已知的多种技术来确定，例如但不限于平衡方法(例如，酶联免疫吸附测定(ELISA)；KinExA，Rathanaswami et al.Analytical Biochemistry,Vol.373:52-60,2008；或放射免疫测定法(RIA))、或通过表面等离振子共振测定法或基于动力学的测定法的其他机制(例如BIACORE.RTM分析或

Octet™分析(forteBIO))以及其他方法,例如间接结合测定法、竞争性结合测定法、荧光共振能量转移(FRET)、凝胶电泳和层析(例如凝胶过滤)。这些和其他方法可以利用被检查的一个或多个组分上的标记物和/或采用多种检测方法,包括但不限于生色、荧光、发光或同位素标记物。关于结合亲和力和动力学的详细描述可以参见Paul,W.E.,ed.,Fundamental Immunology,4th Ed.,Lippincott-Raven,Philadelphia(1999),其聚焦于抗体-免疫原的相互作用。竞争性结合测定法的一个例子是放射免疫测定法,包括在存在增加量的未标记抗原的情况下将标记抗原与感兴趣的抗体温育,并检测与标记抗原结合的抗体。感兴趣的抗体对特定抗原的亲和力和结合解离速率可以通过scatchard图分析从数据中确定。与第二抗体的竞争也可以用放射免疫测定法来确定。在这种情况下,在存在增加量的未标记的第二抗体情况下将抗原与同标记化合物缀合的感兴趣抗体一起温育。

[0070] 如本文所用,术语"包含未修饰的Fc区的相同抗体"是指缺乏所述氨基酸取代(例如D265C、L234A、L235A和/或H435A),但在其他方面具有与其进行比较的Fc修饰抗体相同的氨基酸序列的抗体。

[0071] 术语"抗体依赖性细胞介导的细胞毒性"或"ADCC"是指一种细胞毒性形式,其中包含Fc域的多肽(例如抗体)结合到某些细胞毒性细胞(例如主要是NK细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上存在的Fc受体(FcR)上,并使这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合到携带抗原的"靶细胞"上,随后用细胞毒素杀死靶细胞。(Hogarth et al.,Nature review Drug Discovery 2012,11:313)。预期在抗体及其片段之外,具有特异性结合到携带抗原的靶细胞的能力的包含Fc域的其他多肽,例如Fc融合蛋白和Fc缀合蛋白将能够实现细胞介导的细胞毒性。

[0072] 为简单起见,由包含Fc域的多肽的活性引起的细胞介导的细胞毒性在本文中也称为ADCC活性。可以测定法本公开的任何特定多肽介导ADCC裂解靶细胞的能力。为了评估ADCC活性,将感兴趣的多肽(例如抗体)与免疫效应细胞结合加入靶细胞,导致靶细胞的细胞溶解。细胞溶解通常通过从溶解的细胞中释放标记物(例如,放射性底物、荧光染料或天然细胞内蛋白质)来检测。可用于此类测定法的效应细胞包括外周血单个核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。体外ADCC测定法的具体例子记载于Bruggemann et al.,J.Exp.Med.166:1351(1987);Wilkinson et al.,J.Immunol.Methods 258:183(2001);Patel et al.,J.Immunol.Methods 184:29(1995)。或者或另外,感兴趣的抗体的ADCC活性可以在体内进行评估,例如,在动物模型中,如在Clynes et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 95:652(1998)中公开。

[0073] 如本文所用,术语"调理"是指患者准备接受移植物的过程,例如含有造血干细胞的移植物。此类程序促进造血干细胞移植物的植入(例如,如从在调理程序和随后的造血干细胞移植后从患者分离的血液样品中活的造血干细胞数量的持续增加推断)。根据本文所述的方法,可通过向患者施用能够结合造血干细胞表达的抗原,如CD117(如GNNK+CD117)或CD45的ADC、抗体或其抗原结合片段来调理患者进行造血干细胞移植治疗。如本文所述,抗体可以与细胞毒素共价缀合,从而形成ADC。向需要造血干细胞移植治疗的患者施用能够结合一种或多种前述抗原的ADC、抗体或其抗原结合片段可以促进造血干细胞移植物的植入,例如,通过选择性消减内源性造血干细胞,从而产生由外源性造血干细胞移植物填补的空缺。

[0074] 如本文所用，术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以实现期望结果或对自身免疫性疾病或癌症具有效果的量。

[0075] 如本文所用，术语“半衰期”是指抗体药物在体内的血浆浓度降低一半或50％花费的时间。血清浓度降低50％反映了药物的循环量。

[0076] 如本文所用，术语“人抗体”旨在包括具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。人抗体可以包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如，通过体外随机或位点特异性突变、基因重排期间或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而，如本文所用，术语“人抗体”并不意图包括如下的抗体，其中来源于另一种哺乳动物物种(如小鼠)种系的CDR序列已经被移植到人框架序列上。人抗体可在人细胞中产生(例如，通过重组表达)，或由非人动物或原核或真核细胞产生，所述非人动物或原核或真核细胞能够表达功能重排的人免疫球蛋白(如重链和/或轻链)基因。当人抗体是单链抗体时，它可以包括天然人抗体中找不到的接头肽。例如，Fv可以包含连接重链可变区和轻链可变区的连接肽，如2-8个甘氨酸或其他氨基酸残基。认为此类接头肽是人类来源的。人抗体可以通过本领域已知的多种方法制备，包括使用来源于人免疫球蛋白序列的抗体文库的噬菌体展示方法。人抗体也可以使用不能表达功能性内源性免疫球蛋白但可以表达人免疫球蛋白基因的转基因小鼠来产生(例如参见PCT公开号WO 1998/24893;WO 1992/01047;WO 1996/34096;WO 1996/33735;美国专利No.5,413,923;5,625,126;5,633,425;5,569,825;5,661,016;5,545,806;5,814,318;5,885,793;5,916,771;和5,939,598)。

[0077] 非人(例如鼠)抗体的“人源化”形式是嵌合免疫球蛋白，其包含源自非人免疫球蛋白的最小序列。一般而言，人源化抗体将包含至少一个，通常两个基本上整个可变域，其中所有或基本上所有的CDR区对应于非人类免疫球蛋白的那些，并且所有或基本上所有的FR区是人类免疫球蛋白序列的那些。人源化抗体还可以包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分，通常是人免疫球蛋白共有序列的。抗体人源化的方法是本领域已知的。参见例如Riechmann et al.,1988,Nature 332:323-7;Queen等人的美国专利No.5,530,101;5,585,089;5,693,761;5,693,762;和6,180,370;EP239400;PCT公开WO 91/09967;美国专利No.5,225,539;EP592106;EP519596;Padlan,1991,Mol.Immunol.,28:489-498;Studnicka et al.,1994,Prot.Eng.7:805-814;Roguska et al.,1994,Proc.Natl.Acad.Sci.91:969-973;和美国专利No.5,565,332。

[0078] 如本文所用，术语“移植潜力”是用于指造血干和祖细胞再增殖组织的能力，无论此类细胞是自然循环的还是由移植提供的。该术语包括围绕或导致植入的所有事件，例如细胞的组织归巢和细胞在感兴趣组织内的定殖。植入效率或植入率可以使用本领域技术人员已知的任何临床可接受的参数来评估或量化，并且可以包括例如竞争性再增殖单位(CRU)的评估;在干细胞已经归巢、定殖或植入的组织中标志物的掺入或表达;或者通过经由疾病进展、造血干细胞和祖细胞的存活或接受体的存活评估受试者的进展。植入也可以通过测量后移植期期间外周血中的白细胞计数来确定。植入也可以通过测量骨髓抽吸样品中供体细胞对骨髓细胞的回收来评估。

[0079] 如本文所用，术语“造血干细胞”(“HSC”)指具有自我更新和分化为成熟血细胞的能力的未成熟血细胞，其包括多种多样的谱系，包括但不限于粒细胞(例如，早幼粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、红细胞(例如，网织红细胞、红细胞)、血小板

(如巨核细胞、产生血小板的巨核细胞、血小板)、单核细胞(如单核细胞、巨噬细胞)、树突细胞、小胶质细胞、破骨细胞和淋巴细胞(如NK细胞、B细胞和T细胞)。此类细胞可以包括$CD34^+$细胞。$CD34^+$细胞是表达CD34细胞表面标志物的未成熟细胞。在人类中,认为CD34+细胞包括具有上文定义的干细胞特性的细胞亚群,而在小鼠中,HSC是CD34-。此外,HSC也指长期再增殖HSC(LT-HSC)和短期再增殖HSC(ST-HSC)。基于功能潜力和细胞表面标志物表达区分LT-HSC和ST-HSC。例如,人HSC是CD34+,CD38-,CD45RA-,CD90+,CD49F+和lin-(对于包括CD2,CD3,CD4,CD7,CD8,CD10,CD11B,CD19,CD20,CD56,CD235A的成熟谱系标志物为阴性)。在小鼠中,骨髓LT-HSC为CD34-,SCA-1+,C-kit+,CD135-,Slamfl/CD150+,CD48-和lin-(对于包括Ter119,CD11b,Gr1,CD3,CD4,CD8,B220,IL7ra的成熟谱系标志物为阴性),而ST-HSC为CD34+,SCA-1+,C-kit+,CD135-,Slamfl/CD150+,和lin-(对于包括Ter119,CD11b,Gr1,CD3,CD4,CD8,B220,IL7ra的成熟谱系标志物为阴性)。此外,在稳态条件下,ST-HSC比LT-HSC静息性更少且增殖性更多。然而,LT-HSC具有更大的自我更新潜力(即,它们在整个成年期存活,并且可以通过连续的接受体连续移植),而ST-HSC具有有限的自我更新(即,它们仅存活有限的时间段,并且不具有连续移植潜力)。这些HSC中的任一种都可以在本文所述的方法中使用。ST-HSC是特别有用的,因为它们是高度增殖的,因此可以更快地产生分化的后代。

[0080] 如本文所用,术语“抗造血细胞抗体”或“抗HC抗体”是指特异性结合造血干细胞表达的抗原,如CD117(如GNNK+CD117)或CD45,或成熟免疫细胞(如T细胞)表达的抗原,如CD45的抗体。

[0081] 如本文所用,术语“造血干细胞功能潜力”指造血干细胞的功能特性,包括1)多潜能性(指分化成多种不同血液谱系的能力,包括但不限于粒细胞(如早幼粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、红细胞(如网织红细胞、红细胞)、血小板(如巨核细胞、产生血小板的巨噬细胞、血小板)、单核细胞(例如单核细胞、巨噬细胞)、树突细胞、小胶质细胞、破骨细胞和淋巴细胞(例如NK细胞、T细胞和B细胞),2)自我更新(指造血干细胞产生子细胞的能力,所述子细胞具有与母细胞等同的潜能,并且进一步此种能力可以在个体的一生中重复出现而不会衰竭),以及3)造血干细胞或其后代被重新引入移植物接受体的能力,在移植物接受体中后它们回到造血干细胞小生境并重新建立生产性和持续的造血。

[0082] 如本文所用,术语“供体嵌合性”是指同种异体造血干细胞移植的接受体(即宿主)的淋巴造血系统中供体细胞的百分比。例如,85%供体嵌合性是指同种异体造血干细胞移植后包含85%供体细胞的淋巴造血系统。在一些实施方案中,本文的方法有效地在体内建立至少80%供体嵌合性、至少85%供体嵌合性或至少90%嵌合性。植入和嵌合性程度(例如宿主中供体干细胞的百分比)可以通过许多标准方法来检测。宿主中供体标志物如性染色体特异性标志物的存在可通过例如标准细胞遗传学分析、使用合适引物的聚合酶链反应(PCR)、可变数目串联重复序列-PCR(VNTR-PCR)、微卫星标志物或其他指纹技术或荧光原位杂交(FISH)来确定。宿主-供体嵌合性也可以通过使用例如标准补体依赖性微细胞毒性测试确定宿主血液中供体型细胞的百分比来确定。

[0083] 如本文所用,术语“错配”(例如,“MHC错配”、“HLA错配”或“miHA错配”)在造血干细胞移植物的情况下是指在同种异体细胞(或组织或器官)(例如供体细胞)上相对于接受体表达的抗原变体存在至少一种不同(例如,不相同)的细胞表面抗原。在一些实施方案中,同种异体移植物可以包含相对于移植物接受体的“次要错配”。这种“次要错配”包括除MHC抗

原或HLA抗原以外的细胞表面抗原的个别差异。次要错配包括次要组织相容性抗原的差异。在一些实施方案中，同种异体移植物可以包含相对于移植物接受体的“主要错配”。这种“主要错配”是指移植物和接受体之间MHC单倍型或HLA单倍型的差异。在一个示例性实施方案中，同种异体移植物可以与移植物接受体共享相同的MHC或HLA单倍型，但是可以包含一个或多个次要错配(本文也称为“次要错配同种异体移植物”)。在另一个示例性实施方案中，同种异体移植物可以包含单独或在一个或多个次要错配之外的一个或多个主要错配。“完全错配”同种异体移植是指含有一个或多个主要错配和一个或多个次要错配的同种异体移植。主要和/或次要错配的存在可以通过本领域中使用的标准测定法，例如血清学、基因组学或分子分析来确定。在一些实施方案中，至少一种主要组织相容性复合体抗原相对于接受体表达的等位基因是错配的。或者或另外，至少一种次要组织相容性抗原相对于接受体表达的等位基因是错配的。

[0084] 如本文所用，术语“受试者”和“患者”是指接受本文所述特定疾病或病况治疗的生物体，例如人。例如，患者，例如人患者，可以在造血干细胞移植治疗之前接受治疗，以促进外源性造血干细胞的植入。

[0085] 如本文所用，术语“供体”是指在将细胞或其后代施用于接受体之前分离出一种或多种细胞的人或动物。例如，一种或多种细胞可以是造血干细胞群体。

[0086] 如本文所用，术语“接受体”是指接受移植物的患者，例如含有造血干细胞群体的移植物。施用于接受体的移植细胞可以是例如自体的、同基因的或同种异体的细胞。

[0087] 如本文所用，术语“内源性”描述在特定生物体如人患者中天然存在的物质，如分子、细胞、组织或器官(例如造血干细胞或造血谱系细胞，如巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成髓细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞或B淋巴细胞)。

[0088] 如本文所用，术语“样品”是指取自受试者的样本(例如，血液、血液成分(例如，血清或血浆)、尿液、唾液、羊水、脑脊液、组织(例如，胎盘或皮肤)、胰液、绒毛膜绒毛样品和细胞)。

[0089] 如本文所用，术语“scFv”是指单链Fv抗体，其中来自抗体的重链和轻链的可变域已经连接形成一条链。scFv片段包含单个多肽链，该多肽链包括由接头分开的抗体轻链(V_L)(例如CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3)的可变区和抗体重链(V_H)(例如CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3)的可变区。连接scFv片段的V_L和V_H区域的接头可以是由蛋白原性氨基酸组成的肽接头。可使用替代接头来增加scFv片段对蛋白水解降解的抗性(例如，含有D-氨基酸的接头)，以增强scFv片段的溶解性(例如，亲水接头如含有聚乙二醇的接头或含有重复甘氨酸和丝氨酸残基的多肽)，以改善分子的生物物理稳定性(例如，含有形成分子内或分子间二硫键的半胱氨酸残基的接头)，或减弱scFv片段的免疫原性(例如，含有糖基化位点的接头)。本领域普通技术人员还将理解，本文所述的scFv分子的可变区可以被修饰，使得它们在氨基酸序列上不同于其来源的抗体分子。例如，可以进行导致氨基酸残基处保守取代或改变的核苷酸或氨基酸取代(例如，在CDR和/或框架残基中)，以保持或增强scFv结合相应抗体识别的抗原的能力。

[0090] 如本文所用，短语“基本上从血液中清除”是指在将治疗剂(如抗CD117抗体、抗

CD45抗体或其抗原结合片段)在施用于患者后的某个时间点,此时从患者分离出的血液样品中治疗剂的浓度使得通过常规方法无法检测到治疗剂(例如,使得无法在用于检测治疗剂的装置或测定法的噪声阈值以上检测到治疗剂)。本领域已知的多种技术可用于检测抗体、抗体片段和蛋白质配体,例如本领域已知或本文所述的基于ELISA的检测测定法。可用于检测抗体或抗体片段的其他测定法包括免疫沉淀技术和免疫印迹测定法,以及本领域已知的其他测定法。

[0091] 如本文所用,术语"转染"是指通常用于将外源DNA导入原核或真核宿主细胞的多种技术中的任何一种,例如电穿孔、脂转染、磷酸钙沉淀、DEAE-葡聚糖转染等。

[0092] 如本文所用,"以治疗"或"治疗"是指降低疾病症状的严重程度和/或频率,消除疾病症状和/或所述症状的潜在原因,降低疾病症状和/或其潜在原因的频率或可能性,以及改善或补救由疾病直接或间接引起的损害、疾病任何后果的任何改善,例如延长生存期、较小的发病率和/或减轻作为替代治疗方式副产物的副作用;如本领域中容易理解的,完全根除疾病是优选的,但不是治疗行为的要求。有益的或期望的临床结果包括但不限于,在如本文所述的抗体调理治疗和随后的造血干细胞移植治疗之后,促进外源性造血细胞在所述患者中的植入。另外的有益结果包括,在调理治疗和随后对患者施用外源性造血干细胞移植物之后,在需要造血干细胞移植的所述患者中,造血干细胞的细胞计数或相对浓度增加。本文所述治疗的有益结果还可包括在调理治疗和随后的造血干细胞移植治疗后,造血谱系的一种或多种细胞的细胞计数或相对浓度的增加,所述细胞例如巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成髓细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞或B淋巴细胞。另外的有益结果可包括减少致病细胞群的数量,例如癌细胞群体(例如CD117+白血病细胞)或自身免疫细胞(例如CD117+自身免疫淋巴细胞,例如表达与自身抗原交叉反应的T细胞受体的CD117+T细胞)。就本公开的方法涉及预防病症而言,应当理解,术语"预防"不要求疾病状态被完全阻断。相反,如本文所用,术语"预防"是指技术人员识别易患疾病的群体的能力,使得本发明化合物的施用可以在疾病发作之前进行。该术语并不意味着疾病状态被完全避免。

[0093] 如本文所用,"需要"造血干细胞移植物的患者包括在一种或多种血细胞类型中表现出缺陷或不足的患者,以及患有干细胞病症、自身免疫性疾病、癌症或本文所述的其他病理的患者。造血干细胞通常表现出1)多种潜能,因此可以分化成多种不同的血液谱系,包括但不限于粒细胞(例如,早幼粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、红细胞(例如,网织红细胞、红细胞)、凝血细胞(例如,巨核细胞、产生血小板的巨核细胞、血小板)、单核细胞(例如,单核细胞、巨噬细胞)、树突细胞、小胶质细胞、破骨细胞和淋巴细胞(例如,NK细胞、B细胞和T细胞),2)自我更新,从而产生与母细胞具有同等潜能的子细胞,以及3)被重新引入移植物接受体的能力,在移植物接受体中后它们归巢到造血干细胞小生境并重新建立生产性和持续的造血。因此,可以将造血干细胞施用于一种或多种造血谱系细胞类型有缺陷或不足的患者,以便在体内重建缺陷或不足的细胞群体。例如,患者可患有癌症,并且该缺陷可以是由于施用化疗剂或选择性地或非特异性地消减癌细胞群体的其他药物而引起的。此外或备选,患者可以患有血红蛋白病(例如,非恶性血红蛋白病),例如镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血、再生障碍性贫血和Wiskott-Aldrich综合征。受试者可以

是患有腺苷脱氨酶严重联合免疫缺陷症(ADA SCID)、HIV/AIDS、异染性脑白质营养不良、Diamond-Blackfan贫血和Schwachman-Diamond综合征的受试者。受试者可以患有或受累于遗传性血液病症(例如镰状细胞性贫血)或自身免疫性病症。此外或备选,受试者可以患有或受累于恶性疾病,例如神经母细胞瘤或血液学癌症。例如,受试者可以患有白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些实施方案中,受试者患有急性髓样白血病、急性淋巴样白血病、慢性髓样白血病、慢性淋巴样白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,受试者患有骨髓增生异常综合征。在一些实施方案中,受试者患有自身免疫性疾病,例如硬皮病、多发性硬化、溃疡性结肠炎、克罗恩病、1型糖尿病或本文所述的另一种自身免疫性病理学。在一些实施方案中,受试者需要嵌合抗原受体T细胞(CART)疗法。在一些实施方案中,受试者患有或以其他方式受累于代谢贮积病症。受试者可以患有或以其他方式受累于代谢病症,其选自糖原贮积病、粘多糖累积病、高歇氏病、赫尔斯病(Hurlers Disease)、鞘脂贮积症(sphingolipidoses)、异染性脑白质营养不良或任何其他可受益于本文公开的治疗和疗法的疾病或病症,包括但不限于严重联合免疫缺陷、Wiscott-Aldrich综合征、超免疫球蛋白M(IgM)综合征、Chediak-Higashi病、遗传性淋巴组织细胞增多症、骨硬化症、成骨不全、贮积疾病、重型地中海贫血(thalassemia major)、镰状细胞性贫血、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、多发性硬化、幼年类风湿性关节炎和那些在“Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease”,ASH Education Book,1:319-338(2000)中描述的疾病或病症,其公开内容通过引用完整并入本文,因为它涉及可以通过施用造血干细胞移植疗法来治疗的病理。此外或备选,“需要”造血干细胞移植物的患者可以是患有或未患有上述病理之一,但仍表现出造血谱系中一种或多种内源性细胞类型水平降低(例如,与其他方面健康的受试者的水平相比)的患者,所述一种或多种内源性细胞类型例如巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、髓母细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞、和B淋巴细胞。本领域技术人员可以容易地确定相对于其他方面健康受试者,一种或多种前述细胞类型或其他血细胞类型的水平是否降低,例如,通过流式细胞术和荧光激活细胞分选(FACS)方法,以及本领域已知的其他程序。

[0094] 如本文所用,术语“免疫抑制剂”指抑制或掩盖造血移植物接受体的免疫系统的物质。这包括抑制细胞因子产生、下调或抑制自身抗原表达或掩盖MHC抗原的物质。这类药剂的例子包括钙神经素/MTOR抑制剂(如他克莫司、西罗莫司、雷帕霉素、环孢菌素、依维莫司)、共刺激阻断分子(如CTLA4-Ig、抗CD40L)、NK消减剂、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、烷化剂(如氮芥,如环磷酰胺;亚硝脲(如卡莫司汀);铂化合物)、甲氨蝶呤、抗TCR剂(如muromonab-CD3)、抗CD20抗体(如利妥昔单抗、ocrelizumab、ofatumumab和veltuzumab)、氟达拉滨、Campath(阿仑单抗(alemtuzumab))、2-氨基-6-芳基-5-取代嘧啶(见美国专利No.4,665,077,其内容通过引用并入本文)、硫唑嘌呤(或环磷酰胺,如果对硫唑嘌呤有不良反应);溴隐亭;戊二醛(其掩盖MHC抗原,如美国专利No.4,120,649,见上文,其内容通过引用并入本文);MHC抗原的抗独特型抗体;环孢菌素A;一种或多种类固醇,例如皮质类固醇,例如糖皮质类固醇,如泼尼松、甲泼尼龙、氢化可的松和地塞米松;抗干扰素-γ抗体;抗肿瘤坏死因子-α抗体;抗肿瘤坏死因子-β抗体;抗白介素-2抗体;抗细胞因子受体抗体,如抗IL-2受体抗体;异源抗淋巴细胞球蛋白;泛T抗体,例如OKT-3单克隆抗体;针对CD4的抗体;针对CD8的

抗体、针对CD45的抗体(如30-F11、YTH24.5和/或YTH54.12(如YTH24.5和YTH54.12的组合));链激酶;链球菌DNA酶;或者来自宿主的RNA或DNA。其他免疫抑制剂包括但不限于全身照射(TBI)、低剂量TBI和/或环磷酰胺。

[0095] 如本文所用,术语“变体”和“衍生物”可互换使用,是指本文所述的化合物、肽、蛋白质或其它物质的天然存在的、合成的和半合成的类似物。本文所述的化合物、肽、蛋白质或其他物质的变体或衍生物可保留或改善原始材料的生物活性。

[0096] 如本文所用,短语“干细胞病症”广义地指可通过调理受试者的靶组织和/或通过消融靶组织中的内源性干细胞群体(例如,从受试者的骨髓组织中消融内源性造血干细胞或祖细胞群体)和/或通过在受试者的靶组织中植入或移植干细胞来治疗或治愈的任何疾病、病症或病况。例如,已经显示了1型糖尿病通过造血干细胞移植物治愈,并可受益于根据本文所述的组合物和方法进行的调理。可以使用本文所述的组合物和方法治疗的其他病症包括但不限于镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血、再生障碍性贫血、Wiskott-Aldrich综合征、ADA SCID、HIV/AIDS、异染性脑白质营养不良、Diamond-Blackfan贫血和Schwachman-Diamond综合征。可以使用本文所述的患者调理和/或造血干细胞移植方法治疗的其他疾病包括遗传性血液病症(例如镰状细胞性贫血)和自身免疫性疾病,例如硬皮病、多发性硬化、溃疡性结肠炎和克罗恩病。可使用本文所述的调理和/或移植方法治疗的其它疾病包括恶性疾病,如神经母细胞瘤或血液学癌症,如白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。例如,癌症可以是急性髓样白血病、急性淋巴细胞样白血病、慢性髓样白血病、慢性淋巴细胞样白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。可使用本文所述的调理和/或移植方法治疗的其它疾病包括骨髓增生异常综合征。在一些实施方案中,受试者患有或以其他方式受累于代谢贮积病症。例如,受试者可以患有或以其他方式受累于代谢病症,其选自糖原贮积病、粘多糖累积病、高歇氏病、赫尔斯病、鞘脂贮积症、异染性脑白质营养不良或任何其他可受益于本文公开的治疗和疗法的疾病或病症,包括但不限于严重联合免疫缺陷、Wiscott-Aldrich综合征、超免疫球蛋白M(IgM)综合征、Chediak-Higashi病、遗传性淋巴组织细胞增多症、骨硬化症、成骨不全、贮积疾病、重型地中海贫血、镰状细胞性贫血、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、多发性硬化、幼年类风湿性关节炎和那些在“Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease”,ASH Education Book,1:319-338(2000)中描述的疾病或病症,其公开内容通过引用完整并入本文,因为它涉及可以通过施用造血干细胞移植疗法来治疗的病理。

[0097] 如本文所用,术语“载体”包括核酸载体,例如质粒、DNA载体、质粒、RNA载体、病毒或其他合适的复制子。本文所述的表达载体可以包含多核苷酸序列以及例如用于蛋白质表达和/或将这些多核苷酸序列整合到哺乳动物细胞基因组中的额外序列元件。可用于表达本公开的抗体和抗体片段的某些载体包括含有调控序列,例如启动子和增强子区域的质粒,所述调控序列指导基因转录。用于表达抗体和抗体片段的其它有用载体包含多核苷酸序列,所述多核苷酸序列增强这些基因的翻译速率或改善由基因转录产生的mRNA的稳定性或核输出。这些序列元件可以包括例如5’和3’非翻译区和聚腺苷酸化信号位点,以便指导表达载体上携带的基因的有效转录。本文所述的表达载体还可以包含编码用于选择含有此类载体的细胞的标志物的多核苷酸。合适的标志物的例子包括编码对抗生素如氨苄青霉素、氯霉素、卡那霉素和诺尔丝菌素的抗性的基因。

[0098] 如本文所用，术语“缀合物”或“抗体药物缀合物”或“ADC”是指与细胞毒素相连的抗体。ADC是通过一种分子(如抗体或其抗原结合片段)的反应性官能团与另一种分子的适当反应性官能团(如本文所述的细胞毒素)的化学键合而形成的。缀合物可以包括两个相互结合的分子之间，例如抗体和细胞毒素之间的接头。可用于形成缀合物的接头的例子包括含肽接头，例如含有天然存在或非天然存在氨基酸，例如D-氨基酸的接头。可以使用本文所述和本领域已知的多种策略制备接头。根据其中的反应组分，可以切割接头，例如通过酶水解、光解、酸性条件下的水解、碱性条件下的水解、氧化、二硫化物还原、亲核切割或有机金属切割(参见，例如Leriche et al.,Bioorg.Med.Chem.,20:571-582,2012)。

[0099] 如本文所用，术语“微管结合剂”是指通过破坏细胞中有丝分裂和间期细胞功能所必需的微管网络起作用的化合物。微管结合剂的例子包括，但不限于，美坦辛(maytasine)、美登素类化合物及其衍生物，如本文所述或本领域已知的那些，长春花生物碱，如长春碱、硫酸长春碱、长春新碱、硫酸长春新碱、长春地辛和长春瑞滨，紫杉烷，如多西他赛和紫杉醇，大环内酯，如discodermolides、秋水仙碱和埃博霉素(epothilones)，及其衍生物，如埃博霉素B或其衍生物。

[0100] 如本文所用，术语“鹅膏毒素”是指由鬼笔鹅膏(Amanita phalloides)蘑菇产生的鹅膏毒素肽家族成员，或其变体或衍生物，例如其能够抑制RNA聚合酶II活性的变体或衍生物。与本文所述的组合物和方法结合使用的鹅膏毒素包括化合物，例如但不限于式(III)、(IIIA)、(IIIB)和(IIIC)的化合物，每一种如本文下文所述(例如，α-鹅膏蕈碱、β-鹅膏蕈碱、γ-鹅膏蕈碱、ε-鹅膏蕈碱、鹅膏素(amanin)、鹅膏素酰胺(amaninamide)、鹅膏无毒环肽(amanullin)、鹅膏无毒环肽酸(amanullinic acid)和前鹅膏无毒环肽(proamanullin))。如本文所述，鹅膏毒素可例如通过接头部分(L)与抗体或其抗原结合片段缀合(从而形成ADC)。下面描述了用于这种过程的鹅膏毒素缀合和接头的示例性方法。本文还描述了根据组合物和方法，可用于与抗体或抗原结合片段缀合的示例性含接头的鹅膏毒素。

[0101] 如本文所用，术语“酰基”是指-C(=O)R，其中R是氢(“醛”)、烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基，如本文所定义。非限制性例子包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。

[0102] 如本文所用，术语“烷基”是指直链或支链烷基，例如在链中具有1至20个碳原子。烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基等。

[0103] 如本文所用，术语“亚烷基”是指直链或支链二价烷基。二价位置可以在烷基链中相同或不同的原子上。亚烷基的例子包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基等。

[0104] 如本文所用，术语“杂烷基”是指直链或支链烷基，其链中具有例如1至20个碳原子，并且在链中还含有一个或多个杂原子(例如，氧、氮或硫等)。

[0105] 如本文所用，术语“杂亚烷基”是指直链或支链二价杂烷基。二价位置可以在杂烷基链中相同或不同的原子上。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0106] 如本文所用，术语“烯基”是指直链或支链链烯基，例如在链中具有2至20个碳原子。烯基的例子包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、叔丁基、己烯基等。

[0107] 如本文所用，术语“亚烯基”是指直链或支链二价烯基。二价位置可以在烯基链内相同或不同的原子上。亚烯基的例子包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚异丙烯基、亚丁烯基等。

[0108] 如本文所用，术语“杂烯基”是指直链或支链烯基，其链中具有例如2至20个碳原子，并且在链中还含有一个或多个杂原子(例如，氧、氮或硫等)。

[0109] 如本文所用，术语“杂亚烯基”是指直链或支链二价杂烯基。二价位置可以在杂烯基链中相同或不同的原子上。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0110] 如本文所用，术语“炔基”是指直链或支链炔基，例如在链中具有2至20个碳原子。炔基的例子包括炔丙基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0111] 如本文所用，术语“亚炔基”是指直链或支链二价炔基。二价位置可以在炔基链内相同或不同的原子上。

[0112] 如本文所用，术语“杂炔基”是指直链或支链炔基，其在链中具有例如2至20个碳原子，并且在链中还含有一个或多个杂原子(例如，氧、氮或硫等)。

[0113] 如本文所用，术语“杂亚炔基”是指直链或支链二价杂炔基。二价位置可以在杂炔基链中相同或不同的原子上。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0114] 如本文所用，术语“环烷基”是指饱和且具有例如3至12个碳环原子的单环或稠合、桥连或螺多环结构。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[3.1.0]己烷等。

[0115] 如本文所用，术语“环亚烷基”是指二价环烷基。二价位置可以在环结构中相同或不同的原子上。环亚烷基的例子包括环亚丙基、环亚丁基、环亚戊基、环亚己基等。

[0116] 如本文所用，术语“杂环烷基”是指饱和的并且每个环结构具有例如3至12个环原子的单环或稠合、桥连或螺环多环结构，所述环原子选自碳原子和选自例如氮、氧和硫等的杂原子。环结构可以在碳、氮或硫环成员上包含例如一个或多个氧代基团。杂环烷基的例子包括但不限于二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、四氢噻吩基、哌啶基、4-哌啶基、吡咯烷基、2-吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、双-四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、哌嗪基、奎宁环基和吗啉基。

[0117] 如本文所用，术语“杂环亚烷基”是指二价杂环烷基。二价位置可以在环结构中相同或不同的原子上。

[0118] 如本文所用，术语“芳基”是指包含例如6至19个碳原子的单环或多环芳环体系。芳基包括但不限于苯基、芴基、萘基等。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0119] 如本文所用，术语“亚芳基”是指二价芳基。二价位置可以在相同或不同的原子上。

[0120] 如本文所用，“杂芳烷基”是指无环烷基，其中键合到碳原子(通常是末端或sp3碳原子)上的氢原子之一被杂芳基取代。典型的杂芳基烷基包括但不限于2-苯并咪唑基甲基、2-呋喃基乙基等。杂芳基烷基包含6至20个碳原子，例如杂芳基烷基的烷基部分(包括烷基、烯基或炔基)为1至6个碳原子，并且杂芳基部分为5至14个碳原子和1至3个选自N,O,P和S的杂原子。杂芳基烷基的杂芳基部分可以是具有3至7个环成员(2至6个碳原子)的单环或具有7至10个环成员(4至9个碳原子和1至3个选自N,O,P和S的杂原子)的双环，例如：双环[4,5]，[5,5]，[5,6]，或[6,6]系统。

[0121] 如本文所用，术语“杂环烷基”是指饱和的，并且每个环结构具有例如3至12个环原子的单环或稠合、桥连或螺环多环结构，所述环原子选自碳原子和选自例如氮、氧和硫等的杂原子。环结构可以在碳、氮或硫环成员上包含例如一个或多个氧代基团。杂环烷基的例子包括例如但不限于二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、四氢噻吩基、哌啶基、4-哌啶基、吡咯

烷基、2-吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、双-四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、哌嗪基、奎宁环基和吗啉基。

[0122] 如本文所用，术语“杂环亚烷基”是指二价杂环烷基。二价位置可以在环结构中相同或不同的原子上。

[0123] 如本文所用，术语“芳基”是指包含例如6至19个碳原子的单环或多环芳环体系。芳基包括但不限于苯基、芴基、萘基等。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0124] 如本文所用，术语“亚芳基”是指二价芳基。二价位置可以在相同或不同的原子上。

[0125] 如本文所用，术语“杂芳基”是指单环杂芳族基团，或双环或三环稠环杂芳族基团，其中一个或多个环原子是杂原子，例如氮、氧或硫。杂芳基包括吡啶基，吡咯基，呋喃基，噻吩基，咪唑基，恶唑基，异恶唑基，噻唑基，异噻唑基，吡唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-三唑基，1,2,3-恶二唑基，1,2,4-恶二唑基，1,2,5-恶二唑基，1,3,4-恶二唑基，1,3,4-三嗪基，1,2,3-三嗪基，苯并呋喃基，[2,3-二氢]苯并呋喃基，异苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并三唑基，异苯并噻吩基，吲哚基，异吲哚基，3H-吲哚基，苯并咪唑基，咪唑并[1,2-a]吡啶基，苯并噻唑基，苯并恶唑基，喹啉基，喹唑啉基，pthalazinyl，喹恶啉基，噌啉基，二氮杂萘基(napthyridinyl)，吡啶基[3,2-b]吡啶基，吡啶并[4,3-b]吡啶基，吡啶并[3,2-b]吡啶基，吡啶并[4,3-b]吡啶基，喹啉基，异喹啉基，四唑基，5,6,7,8-四氢喹啉基，5,6,7,8-四氢异喹啉基，嘌呤基，蝶啶基，咔唑基，呫吨基(xanthenyl)，苯醌基等。

[0126] 如本文所用，术语“杂亚芳基”是指二价杂芳基。二价位置可以在相同或不同的原子上。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0127] 杂芳基和杂环烷基描述于Paquette,Leo A.;″Principles of Modern Heterocyclic Chemistry″(W.A.Benjamin,New York,1968)，特别是第1,3,4,6,7和9章;″The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs″(John Wiley& Sons,New York,1950至今)，特别是第13,14,16,19和28卷;和J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566。

[0128] 作为示例而非限制，碳键合的杂芳基和杂环烷基键合在吡啶的2、3、4、5或6位，哒嗪的3、4、5或6位，嘧啶的2、4、5或6位，吡嗪的2、3、5或6位，呋喃、四氢呋喃、硫茂(thiofuran)、噻吩(thiophene)、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位，恶唑、咪唑或噻唑的2、4或5位，或异恶唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位、氮丙啶的2或3位、氮杂环丁烷的2、3或4位、喹啉的2、3、4、5、6、7或8位或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。更典型地，碳键合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0129] 作为示例而非限制，氮键合的杂芳基和杂环烷基键合在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷(imidazolidine)、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑的1位、异吲哚或异吲哚啉的2位、吗啉的4位和咔唑或β-咔啉的9位。更典型地，氮键合的杂环包括1-aziridyl、1-azetedyl、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。

[0130] 除非另外受各个取代基的定义的约束，否则上述化学部分，例如“烷基”，“亚烷基”，“杂烷基”，“杂亚烷基”，“烯基”，“亚烯基”，“杂烯基”，“杂亚烯基”，“炔基”，“亚炔基”，

“杂炔基”,“杂亚炔基”,“环烷基”,“亚环烷基”,“杂环基烷基”,杂环亚烷基”,“芳基”,“亚芳基”,“杂芳基”和“杂亚芳基”基团可以任选地被例如1-5个选自下组的取代基取代:烷基,烯基,炔基,环烷基,杂环烷基,烷基芳基,烷基杂芳基,烷基环烷基,烷基杂环烷基,氨基,铵,酰基,酰氧基,酰氨基,氨基羰基,烷氧基羰基,脲基,氨基甲酸酯,芳基,杂芳基,亚磺酰基,磺酰基,烷氧基,硫烷基,卤素,羧基,三卤甲基,氰基,羟基,巯基,硝基等。典型的取代基包括但不限于-X,-R,-OH,-OR,-SH,-SR,NH_2,-NHR,$-N(R)_2$,$-N^+(R)_3$,$-CX_3$,-CN,-OCN,-SCN,-NCO,-NCS,-NO,$-NO_2$,$-N_3$,-NC(=O)H,-NC(=O)R,-C(=O)H,-C(=O)R,-C(=O)NH_2,-C(=O)N(R)$_2$,$-SO_3^-$,$-SO_3H$,-S(=O)$_2$R,-OS(=O)$_2$OR,-S(=O)$_2$$NH_2$,-S(=O)$_2$N(R)$_2$,-S(=O)R,-OP(=O)(OH)$_2$,-OP(=O)(OR)$_2$,-P(=O)(OR)$_2$,$-PO_3$,$-PO_3H_2$,-C(=O)X,-C(=S)R,$-CO_2H$,$-CO_2R$,$-CO_2^-$,-C(=S)OR,-C(=O)SR,-C(=S)SR,-C(=O)NH_2,-C(=O)N(R)$_2$,-C(=S)NH_2,-C(=S)N(R)$_2$,-C(=NH)NH_2,和-C(=NR)N(R)$_2$;其中对于每种情况,每个X独立选自F,Cl,Br和I;并且对于每种情况,每个R独立地选自烷基,芳基,杂环烷基或杂芳基,保护基和前药部分。当基团被描述为“任选取代的”时,对于每种情况,该基团可以独立被一个或多个上述取代基取代。取代可以包括其中相邻取代基经历了环闭合的情况,例如邻位官能取代基的环闭合,以形成例如通过环闭合形成的内酰胺、内酯、环酸酐、缩醛、半缩醛、硫缩醛、缩醛胺和半缩醛胺,以提供保护基团。

[0131] 应当理解,根据上下文,某些基团命名约定可以包括单基团或双基团。例如,在取代基需要与分子其余部分的两个连接点的情况下,应理解,该取代基是双基团。例如,鉴定为需要两个连接点的烷基的取代基包括双基团,例如$-CH_2-$,$-CH_2CH_2-$,$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$等。其他基团命名约定清楚地表明该基团是双基团,例如“亚烷基”,“亚烯基”,“亚芳基”,“杂环亚烷基”等。

[0132] 如本文所用,术语“偶联反应”是指一种化学反应,其中两个或更多个适于彼此反应的取代基反应,从而形成连接(例如共价连接)结合到每个取代基的分子片段的化学部分。偶联反应包括如下的反应,其中结合到作为细胞毒素,例如本领域已知或本文所述的细胞毒素的片段的反应性取代基与结合到作为抗体片段或其抗原结合片段,例如本领域已知或本文所述的对CD117(例如GNNK+CD117)特异的抗体或其抗原结合片段的片段的适当反应性取代基反应。合适的反应性取代基的例子包括亲核体/亲电试剂对(例如硫醇/卤代烷基对、胺/羰基对或硫醇/α,β-不饱和羰基对等)、二烯/亲双烯体对(例如叠氮化物/炔对等)等。偶联反应包括但不限于硫醇烷基化、羟基烷基化、胺烷基化、胺缩合、酰胺化、酯化、二硫化物形成、环加成(例如,[4+2]Diels-Alder环加成、[3+2]Huisen环加成等)、亲核芳族取代、亲电芳族取代以及本领域已知或本文所述的其他反应形式。

[0133] 如本文所用,“CRU(竞争性再增殖单位)”是指长期植入干细胞的测量单位,其可在体内移植后检测。

[0134] 如本文所用,“药物-抗体比”或“DAR”是指附着于ADC抗体的细胞毒素(例如,鹅膏毒素)的数量。ADC的DAR范围可以从1到8,尽管根据抗体上连接位点的数量,更高的负载也是可能的。因此,在某些实施方案中,本文描述的ADC具有1、2、3、4、5、6、7或8的DAR。

[0135] 在取代基描绘为双基团(即,具有与分子其余部分的两个连接点)的情况下,应理解,除非另有指示,否则取代基可以以任何方向配置连接。

[0136] 治疗方法

[0137] 本文公开了在需要同种异体移植物，例如同种异体造血干细胞(HSC)移植物的患者中消减CD117+细胞群体和/或CD45+细胞群体的方法。本文还提供了增加接受体受试者中同种异体细胞植入水平的方法。本文提供的方法可用于治疗多种与同种异体移植相关的病症，例如造血谱系中的细胞类型疾病、癌症、自身免疫性疾病、代谢病症、移植物抗宿主疾病、宿主抗移植物排斥和干细胞病症等。本文所述的组合物和方法可以(1)直接消减引起病理的细胞群体，例如癌细胞群(例如白血病细胞)和自身免疫细胞群体(例如自身反应性T细胞)，和/或(2)可以消减内源性造血干细胞群体，从而通过提供移植细胞可以归巢的小生境来促进移植造血干细胞的移植。需要移植物，例如HSC移植物的受试者中内源性造血细胞的消减可以通过施用ADC、抗体或其抗原结合片段来实现，所述ADC、抗体或其抗原结合片段能够结合内源性造血干细胞表达的抗原。在准备患者进行移植治疗的情况下，此施用可导致内源性造血干细胞群体的选择性消减，从而在造血组织如骨髓中产生空缺，随后可由移植的外源性造血干细胞填补。能够结合由造血干细胞(例如CD117+(例如GNNK+CD117)或CD45+细胞)表达的抗原或由免疫细胞(例如成熟免疫细胞)如T细胞表达的抗原(例如CD45))的ADC、抗体或其抗原结合片段可施用于患者以实现细胞消减。因此，结合造血干细胞表达的抗原(例如，CD117(例如，GNNK+CD117)或CD45)或免疫细胞(例如，成熟免疫细胞)例如T细胞表达的抗原(例如，CD45)的ADC、抗体或其抗原结合片段可施用于患有癌症或自身免疫疾病的患者以直接消减癌细胞或自身免疫细胞群体，并且也可施用于需要造血干细胞移植治疗的患者以促进移植细胞，例如造血干细胞的存活和植入潜能。

[0138] 移植患者可以接受自体移植物，其中移植物包含受试者自身的细胞。在其他实施方案中，移植患者可以接受同种异体移植物，其中移植物包含从另一个个体获得或衍生的细胞。在同种异体移植的情况下，由于宿主免疫细胞介导的针对移植物的免疫应答的潜力(宿主抗移植物疾病)，或者由于移植物中存在的免疫细胞介导的针对宿主细胞的免疫应答的潜力(移植物抗宿主疾病)，移植细胞的移植变得复杂。就移植物接受体患者而言，上述并发症的可能性随着移植物抗原组成的不同程度而增加。因此，同种异体移植物通常在HLA抗原和次要组织相容性抗原之间具有可能的最高相似度的患者之间进行。由于自体移植供体和接受体之间需要非常高度的抗原相似性，存在着不能接受这种治疗的需要移植物的患者，因为得不到合适的匹配供体。

[0139] 本文提供的方法至少部分基于以下发现：用(1)能够结合CD117或CD45的ADC和(2)免疫抑制剂调理需要同种异体移植物的患者显著增加同种异体供体细胞的植入，包括在同种异体细胞相对于移植物接受体含有高度抗原错配的情况下。不希望受理论束缚，认为免疫抑制剂抑制施用ADC后所述患者中存在的残留免疫细胞(例如残留T细胞)的活性，这可限制自体细胞的植入。当ADC与免疫抑制剂一起施用时，自体供体细胞的植入增加，导致供体嵌合性的增加。因此，在一些实施方案中，本文所述的方法可用于增加自体造血干细胞的植入，并增加骨髓和外周血中的供体嵌合性(包括髓样嵌合性、B细胞嵌合性和T细胞嵌合性)。

[0140] 如本文所述，造血干细胞移植疗法可施用于需要治疗的受试者，以便使一种或多种血细胞类型增殖或再增殖。造血干细胞通常表现出多潜能，因此可以分化成多种不同的血液谱系，包括但不限于粒细胞(例如早幼粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、红细胞(例如网织红细胞、红细胞)、凝血细胞(例如巨核细胞、产生血小板的巨核细胞、血小板)、单核细胞(例如单核细胞、巨噬细胞)、树突细胞、小胶质细胞、破骨细胞和淋巴

细胞(例如NK细胞、B细胞和T细胞)。造血干细胞还能够自我更新,因此可以产生具有与母细胞同等潜力的子细胞,并且还具有被重新引入移植物接受体的能力,在移植物接受体中后,它们归巢到造血干细胞小生境并重新建立生产性和持续性造血。

[0141] 因此,可将造血干细胞施用于一种或多种造血谱系细胞类型有缺陷或不足的患者,以在体内重建有缺陷或不足的细胞群体,从而治疗与内源性血细胞群缺陷或消减相关的病理。因此,本文所述的组合物和方法可用于治疗非恶性血红蛋白病(例如,选自镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血、再生障碍性贫血和Wiskott-Aldrich综合征的血红蛋白病)。此外或备选,本文所述的组合物和方法可用于治疗免疫缺陷,例如先天性免疫缺陷。此外或备选,本文所述的组合物和方法可用于治疗获得性免疫缺陷(例如,选自HIV和AIDS的获得性免疫缺陷)。本文所述的组合物和方法可用于治疗代谢病症(例如,选自糖原贮积病、粘多糖累积病、高歇氏病、赫尔斯病(Hurlers Disease)、鞘脂贮积症(sphingolipidoses)、异染性脑白质营养不良的代谢病症)。

[0142] 此外或备选,本文所述的组合物和方法可用于治疗恶性或增生性病症,例如血液学癌症、骨髓增生性疾病。在癌症治疗的情况下,可将本文所述的组合物和方法施用于患者,以便在造血干细胞移植治疗之前消减内源性造血干细胞群体,在这种情况下,移植的细胞可归巢到由内源性细胞消减步骤产生的小生境并建立生产性造血。继而,这可以重建在癌细胞清除过程中,例如在全身化疗过程中消减的细胞群体。可使用本文所述的组合物和方法治疗的示例性血液学癌症包括但不限于急性髓样白血病、急性淋巴细胞样白血病、慢性髓样白血病、慢性淋巴细胞样白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤,以及包括神经母细胞瘤在内的其他癌症病症。

[0143] 可以用本文所述的组合物和方法治疗的其它疾病包括但不限于腺苷脱氨酶缺乏和严重联合免疫缺陷、超免疫球蛋白M综合征、Chediak-Higashi病、遗传性淋巴组织细胞增多症、骨硬化症、成骨不全、贮积疾病、重型地中海贫血、系统性硬化、系统性红斑狼疮、多发性硬化和幼年类风湿性关节炎。

[0144] 本文所述的抗体或其抗原结合片段和缀合物可用于诱导实体器官移植物耐受性。例如,本文所述的组合物和方法可用于从靶组织中消减或消融细胞群体(例如,从骨髓干细胞小生境中消减造血干细胞)。在靶组织的此类细胞消减之后,来自器官供体的干细胞或祖细胞群(例如,来自器官供体的造血干细胞)可以施用于移植物接受体,并且在此类干细胞或祖细胞的植入之后,可以实现暂时的或稳定的混合嵌合性,从而实现长期的移植物器官耐受性,而不需要进一步的免疫抑制剂。例如,本文所述的组合物和方法可用于在实体器官移植物接受体(例如,肾移植物、肺移植物、肝移植物和心脏移植物等)中诱导移植物耐受性。本文所述的组合物和方法非常适合用于诱导实体器官移植物耐受性,例如,因为低百分比的暂时或稳定供体植入足以诱导移植器官的长期耐受性。

[0145] 此外,本文所述的组合物和方法可用于直接治疗癌症,例如以CD117+(例如GNNK+CD117)或CD45+细胞为特征的癌症。例如,本文所述的组合物和方法可用于治疗白血病,例如表现出CD117+白血病细胞的患者中。通过消减CD117+癌细胞,如白血病细胞,本文所述的组合物和方法可用于直接治疗各种癌症。可以以这种方式治疗的示例性癌症包括血液学癌症,例如急性髓样白血病、急性淋巴细胞样白血病、慢性髓样白血病、慢性淋巴细胞样白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

[0146] 此外,本文所述的组合物和方法可用于治疗自身免疫性病症。例如,抗体或其抗原结合片段可施用于受试者,如患有自身免疫性病症的人患者,以杀死CD45+免疫细胞。例如,CD45+免疫细胞可以是自身反应性淋巴细胞,例如表达特异性结合自身抗原并针对自身抗原产生免疫应答的T细胞受体的T细胞。通过消减自身反应性CD45+细胞,本文所述的组合物和方法可用于治疗自身免疫性病理,例如下文所述的那些。此外或备选,本文所述的组合物和方法可用于通过在造血干细胞移植治疗之前消减内源性造血干细胞群体来治疗自身免疫性疾病,在这种情况下,移植的细胞可归巢到由内源性细胞消减步骤产生的小生境并建立生产性造血。继而,这可以重建在自身免疫细胞清除过程中消减的细胞群体。

[0147] 抗体或抗体-药物缀合物可以在将细胞或固体器官移植于患者之前施用于有此需要的人患者。在一个实施方案中,在移植细胞或实体器官前(例如,约3天前,约2天前,约12小时前;约12小时至3天前,约1至3天前,约1至2天前,或约12小时至2天前)将抗CD45 ADC或抗CD117施用于有此需要的人患者。在一个实施方案中,在ADC已经从患者血液中清除或基本清除之后对患者施用移植物。

[0148] 通过施用免疫抑制剂,本文所述的方法也可用于预防宿主对移植物反应。移植失败或移植排斥,包括同种异体造血干细胞移植后的失败,通常表现为供体细胞初始植入的缺乏,或初始植入后供体细胞的丧失(综述见Mattsson et al.(2008)Biol Blood Marrow Transplant.14(Suppl 1):165-170).

[0149] 多种免疫抑制剂可与抗CD117抗体、抗CD45抗体或其抗体-药物缀合物组合使用,以防止宿主抗移植物(HvG)反应,从而防止或降低同种异体移植物失败的风险。在有HvG反应风险的患者中使用免疫抑制剂能够植入具有较大程度的MHC错配(如HLA抗原错配)或次要组织相容性抗原错配的供体细胞。

[0150] 在一些实施方案中,抗CD117抗体、抗CD45抗体或其抗体-药物缀合物与一种或多种免疫抑制剂(例如,一种、两种或三种免疫抑制剂)组合施用。在一些实施方案中,抗CD117抗体、抗CD45抗体或其抗体-药物缀合物与两种或更多种免疫抑制剂(例如本文所述的那些)组合施用。

[0151] 在一个实施方案中,抗CD117抗体、抗CD45抗体或其抗体-药物缀合物与能使B细胞和/或T细胞消减的免疫消减剂组合施用。

[0152] 在一些实施方案中,免疫消减剂是抗CD4抗体、抗CD8抗体或抗CD4抗体和抗CD8抗体两者。抗CD4抗体的实例是本领域已知的,包括例如伊巴珠单抗(ibalizumab)(也称为Trogarzo,TMB-355,TNX-355或Hu5A8;参见,例如US9790276和US9587022B2,其通过引用并入本文),扎诺木单抗(zanolimumab)(也称为HuMax-CD4或6G5.2;参见例如WO1997013852,其通过引用并入本文),tregalizumab(也称为BT-061;参见例如US7452981,其通过引用并入本文),priliximab(也称为Centara,cM-T412,CEN 000029,MT 412),MTRX1011A(参见例如WO2008134046,其通过引用并入本文),cedelizumab(也称为OKT-4A),clenoliximab(也称为IDEC-151,BB-217969),keliximab(也称为IDEC CE9.1,SB210396),M-T413和TRX1(参见例如WO2002102853,其通过引用并入本文)。抗CD8抗体的实例在本领域中是类似已知的,包括例如在WO2019033043,WO2017134306,WO2019032661,WO2019023148,WO2014025828,US10414820,和US10377826中描述的抗CD8抗体,其通过引用并入本文。在某些实施方案中,免疫抑制剂是淋巴消减抗体。例如,淋巴消减抗体可以是抗CD45抗体,如克隆30-F11,这是

一种裸抗体，通过依赖效应器功能来模拟ATG，从而实现有效的外周B细胞和T细胞消减。

[0153] 在其他实施方案中，抗CD117抗体、抗CD45抗体或其抗体-药物缀合物与环磷酰胺(Cytoxan，例如低剂量环磷酰胺)组合施用。

[0154] 在又一个实施方案中，抗CD117抗体、抗CD45抗体或其抗体-药物缀合物与全身照射(TBI，例如低剂量TBI)组合施用。传统的调理方案可以在接受同种异体移植物之前使用高剂量的TBI。在本文提供的方法的一些实施方案中，当TBI与抗CD117抗体、抗CD45抗体或其抗体-药物缀合物组合使用时，可使用减少剂量的TBI有效地调理患者进行同种异体移植治疗。因此，在一些实施方案中，本发明提供了一种降低用于调节患者进行同种异体移植治疗的TBI水平的方法，包括对患者施用如本文所述的抗CD117 ADC和/或抗CD45 ADC与低剂量TBI的组合。在一个实施方案中，TBI水平为5Gy或更低，例如4.5Gy或更低、4Gy或更低、3.5Gy或更低、3Gy或更低、2.5Gy或更低、2Gy或更低、1.5Gy或更低、1Gy或更低、或0.5Gy或更低。在一些实施方案中，TBI水平为约5Gy、约4.5Gy、约4Gy、约3.5Gy、约3Gy、约2.5Gy、约2Gy、约1.5Gy、约1Gy或约0.5Gy。

[0155] 在其他实施方案中，抗CD117抗体、抗CD45抗体或其抗体-药物缀合物与未缀合的抗CD45抗体组合施用，所述未缀合的抗CD45抗体能够通过效应器功能(即补体依赖的细胞毒性(CDC)或抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC))消减CD45+细胞。

[0156] 在其它实施方案中，抗CD117 ADC和/或抗CD45 ADC可根据本文提供的方法与一种或多种下列免疫抑制剂组合使用：钙神经素/MTOR抑制剂(如他克莫司、西罗莫司、雷帕霉素、环孢菌素、依维莫司)、共刺激阻断分子(如CTLA4-Ig、抗CD40L)、NK消减剂、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、烷化剂(如氮芥，如环磷酰胺；亚硝脲(如卡莫司汀)；铂化合物)、甲氨蝶呤、抗TCR剂(如muromonab-CD3)、抗CD20抗体(如利妥昔单抗、ocrelizumab、ofatumumab和veltuzumab)、氟达拉滨、Campath(阿仑单抗)、2-氨基-6-芳基-5-取代嘧啶(见美国专利No.4,665,077，其内容通过引用并入本文)、硫唑嘌呤(或环磷酰胺，如果对硫唑嘌呤有不良反应)；溴隐亭；戊二醛(其掩盖MHC抗原，如美国专利No.4,120,649，见上文)；MHC抗原的抗独特型抗体；环孢菌素A；一种或多种类固醇，例如皮质类固醇，例如糖皮质类固醇，如泼尼松、甲泼尼龙、氢化可的松和地塞米松；抗干扰素-γ抗体；抗肿瘤坏死因子-α抗体；抗肿瘤坏死因子-β抗体；抗白介素-2抗体；抗细胞因子受体抗体，如抗IL-2受体抗体；异源抗淋巴细胞球蛋白；泛T抗体，例如OKT-3单克隆抗体；针对CD4的抗体；针对CD8的抗体、针对CD45的抗体(如30-F11、YTH24.5和/或YTH54.12(如YTH24.5和YTH54.12的组合))；链激酶；链球菌DNA酶；或者来自宿主的RNA或DNA。

[0157] 在一个示例性实施方案中，用抗CD117-PBD ADC结合TBI、环磷酰胺、抗CD4抗体、抗CD8抗体或其组合调理患者。

[0158] 在另一个示例性实施方案中，用抗CD45-PBD ADC结合TBI、环磷酰胺、抗CD4抗体、抗CD8抗体或其组合来调理患者。

[0159] 前述免疫抑制剂(包括但不限于抗CD4抗体、抗CD8抗体、环磷酰胺和/或TBI)可在接受包含同种异体细胞(例如同种异体HSC)的移植物之前施用于患者。在一些实施方案中，免疫抑制剂在移植后施用于受试者。在一些实施方案中，免疫抑制剂在移植前和移植后施用于受试者。

[0160] 在某些实施方案中，使用本文所述的抗体或ADC治疗接受错配同种异体移植物的

受试者。在一些实施方案中，供体是错配的供体。相对于接受体表达的变体，错配的供体细胞、器官或组织包含至少一种不同的(例如，不相同的)主要组织相容性复合体(MHC)抗原(即，人类中的人白细胞抗原(HLA)，例如，I类、II类或III类MHC抗原或次要组织相容性抗原(miHA)，通常如由本领域中使用的标准测定法确定，例如，限定数量的MHC或miHA抗原的血清学、基因组或分子分析。在一个示例性实施方案中，同种异体移植物与移植物接受体共享相同的MHC或HLA单倍型，但是可以包含一个或多个次要错配(例如次要错配同种异体移植物)。在另一个示例性实施方案中，同种异体移植物包含单独或在一个或多个次要错配外的一个或多个主要错配。在另一个示例性实施方案中，同种异体移植物是“完全错配”同种异体移植物，其包含一个或多个主要错配和一个或多个次要错配。

[0161] MHC蛋白对于免疫反应中淋巴细胞和抗原呈递细胞或患病细胞之间的信号传导是重要的，其中MHC蛋白结合肽并将其呈递以供T细胞受体识别。由MHC基因编码的蛋白质在细胞表面上表达，并向T细胞展示自身抗原(来自细胞本身的肽片段)和非自身抗原(例如入侵微生物的片段)。

[0162] MHC区分为三个亚组，I类、II类和III类。MHC I类蛋白质包含α链和β2-微球蛋白(即B2M)，并向细胞毒性T细胞呈现抗原片段。在大多数免疫系统细胞上，特别是在抗原呈递细胞上，II类MHC蛋白含有α和β链，并向T辅助细胞呈递抗原片段。MHC III类区域编码其他免疫成分，如补体成分和编码细胞因子的一些。MHC是多基因的(存在有几个MHC I类和MHC II类基因)且多态性的(存在有每个基因的多个等位基因)。

[0163] 在人类中，主要组织相容性复合体又称为人白细胞抗原(HLA)复合体。每类MHC均由人类中的几个基因座表示：例如HLA-A(HLA白细胞抗原-A)，HLA-B,HLA-C,HLA-E,HLA-F,HLA-G,HLA-H,HLA-J,HLA-K,HLA-L,HLA-P和HLA-V(对于I类)和HLA-DRA,HLA-DRB1-9,HLA-,HLA-DQA1,HLA-DQB1,HLA-DPA1,HLA-DPB1,HLA-DMA,HLA-DMB,HLA-DOA,和HLA-DOB(对于II类)。MHC表现出极端的多态性：在人类群体中，在每个遗传基因座上，存在有大量包含独特等位基因的单倍型。I类和II类两者的不同的多态性MHC等位基因具有不同的肽特异性：每个等位基因编码结合肽的蛋白质，表现出特定的序列模式。HLA基因组基因座和测试人中的HLA等位基因或蛋白质的方法已在本领域中描述(例如，参见Choo et al.(2007).Yonsei medical journal.48.1:11-23;Shiina et al.(2009).Journal of human genetics.54.1:15;Petersdorf.(2013).Blood.122.11:1863-1872;和Bertaina and Andreani.(2018).International journal of molecular sciences.19.2:621，其全部内容通过引用并入本文)。

[0164] 在一些实施方案中，在根据本文提供的方法接受移植物的受试者中，至少一种主要组织相容性复合物抗原(例如，HLA抗原)相对于供体是错配的。在某些实施方案中，MHC抗原是MHC I类分子或MHC II类分子。在特定实施方案中，MHC抗原是B2M,HLA-A,HLA-B,HLA-C,HLA-DRA,HLA-DRB1,HLA-DRB3,HLA-DRB4,HLA-DRB5,HLA-DPA1,HLA-DPA2,HLA-DQA1,和/或HLA-DQB1中的任何一种或任何组合。在一些实施方案中，移植物包含同种异体造血干细胞，所述异种造血干细胞相对于人患者中的HLA抗原包含至少一种HLA错配。例如，在某些情况下，相对于人患者中HLA抗原，同种异体造血干细胞包含至少一个，至少两个，至少三个，至少四个，至少五个，至少六个，至少七个，至少八个，至少九个或超过9个HLA错配。在一些实施方案中，相对于人患者的HLA抗原，同种异体造血干细胞包含完全HLA错配。

[0165] 或者或另外，在根据本文提供的方法接受移植物的受试者中，至少一个次要组织相容性抗原相对于供体是错配的。在一些实施方案中，移植物包含同种异体造血干细胞，所述同种异体造血干细胞包含相对于人患者的miHA抗原的至少一个miHA错配。例如，在某些情况下，同种异体造血干细胞包含相对于人患者的miHA抗原的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或超过九个miHA错配。在某些实施方案中，次要组织相容性抗原是HA-1,HA-2,HA-8,HA-3,HB-1,HY-A1,HY-A2,HY-B7,HY-B8,HY-B60或HY-DQ5蛋白。其他次要组织相容性抗原的例子是本领域已知的(例如，Perreault et al.(1990).Blood.76.7:1269-1280;Martin et al.(2017).Blood.129.6:791-798;和美国专利No.US10414813B2，其全部内容通过引用并入本文)。

[0166] 相对于单独接受抗CD117 ADC、抗CD45 ADC或免疫抑制剂的患者，本文所述的方法可以增加移植物接受体中同种异体供体细胞嵌合性的水平。在一些实施方案中，该方法有效地在移植物接受体中建立至少80％的供体嵌合性(例如，至少80％，至少85％，至少90％，至少95％，或至少99％的供体嵌合性)。例如，同种异体HSC移植后供体嵌合性的水平可以是完全嵌合性、骨髓嵌合性、外周髓样嵌合性、B细胞嵌合性或T细胞嵌合性。

[0167] 施用和给药途径

[0168] 可将本文所述的抗体、其抗原结合片段或ADC以多种剂型施用于患者(例如，患有癌症、自身免疫性疾病或需要造血干细胞移植治疗的人患者)。例如，本文所述的抗体、其抗原结合片段或ADC可以以水溶液，例如含有一种或多种药学上可接受的赋形剂的水溶液的形式施用于患有癌症、自身免疫性疾病或需要造血干细胞移植治疗的患者。用于本文所述组合物和方法的药学上可接受的赋形剂包括粘度调节剂。可以使用本领域已知的技术对水溶液进行灭菌。

[0169] 通过将此类抗体或ADC与一种或多种任选的药学上可接受的载体混合来以冻干制剂或水溶液的形式制备包含抗HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)或其缀合物(例如，本文所述的ADC)的药物制剂(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition,Osol,A.Ed.(1980))。药学上可接受的载体通常在所采用的剂量和浓度下对接受体无毒，包括但不限于：缓冲剂，例如磷酸盐，柠檬酸盐和其他有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯己双铵；苯扎氯铵；苄索氯铵；酚，丁醇或苄醇；对羟基苯甲酸烷基酯如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇和间甲酚)；低分子量(少于约10个残基)多肽；蛋白质，例如血清白蛋白，明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，例如甘氨酸，谷氨酰胺，天冬酰胺，组氨酸，精氨酸或赖氨酸；单糖，二糖和其他碳水化合物，包括葡萄糖，甘露糖或糊精；螯合剂，如EDTA；糖，如蔗糖，甘露醇，海藻糖或山梨糖醇；成盐的抗衡离子，例如钠；金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物)；和/或非离子表面活性剂，例如聚乙二醇(PEG)。

[0170] 本文所述的抗体、抗原结合片段或ADC可通过多种途径施用，如口服、透皮、皮下、鼻内、静脉内、肌内、眼内或胃肠外施用。在任何给定情况下，最合适的施用途径将取决于施用的特定抗体或抗原结合片段、患者、药物配制方法、施用方法(例如施用时间和施用途径)、患者的年龄、体重、性别、所治疗疾病的严重程度、患者的饮食和患者的排泄率。

[0171] 本文所述的抗体或其抗原结合片段的有效剂量可在例如每次单次(例如，推注)施用、多次施用或连续施用的约0.001至约100mg/kg体重的范围内，或达到抗体或其抗原结合

片段的最佳血清浓度(例如,约0.0001-约5000μg/mL的血清浓度)。该剂量可以每天、每周或每月一次或多次(例如2-10次)施用于患有癌症、自身免疫性疾病或正在接受调理治疗以准备接受造血干细胞移植物的受试者(例如人)。

[0172] 在一个实施方案中,施用于人患者的抗HC ADC(例如,通过接头与细胞毒素缀合的抗CD117抗体或抗CD45抗体)的剂量为约0.1mg/kg至约0.3mg/kg。

[0173] 在一个实施方案中,施用于人患者的抗HC ADC(例如,通过接头与细胞毒素缀合的抗CD117抗体或抗CD45抗体)的剂量为约0.15mg/kg至约0.3mg/kg。

[0174] 在一个实施方案中,施用于人患者的抗HC ADC(例如,通过接头与细胞毒素缀合的抗CD117抗体或抗CD45抗体)的剂量为约0.15mg/kg至约0.25mg/kg。

[0175] 在一个实施方案中,施用于人患者的抗HC ADC(例如,通过接头与细胞毒素缀合的抗CD117抗体或抗CD45抗体)的剂量为约0.2mg/kg至约0.3mg/kg。

[0176] 在一个实施方案中,施用于人患者的抗HC ADC(例如,通过接头与细胞毒素缀合的抗CD117抗体或抗CD45抗体)的剂量为约0.25mg/kg至约0.3mg/kg。

[0177] 在一个实施方案中,施用于人患者的抗HC ADC(例如,通过接头与细胞毒素缀合的抗CD117抗体或抗CD45抗体)的剂量为约0.1mg/kg。

[0178] 在一个实施方案中,施用于人患者的抗HC ADC(例如,通过接头与细胞毒素缀合的抗CD117抗体或抗CD45抗体)的剂量为约0.2mg/kg。

[0179] 在一个实施方案中,施用于人患者的抗HC ADC(例如,通过接头与细胞毒素缀合的抗CD117抗体或抗CD45抗体)的剂量为约0.3mg/kg。

[0180] 在一个实施方案中,对人患者施用的本文所述的抗HC ADC的剂量为约0.001mg/kg至10mg/kg,约0.01mg/kg至9.5mg/kg,约0.1mg/kg至9mg/kg,约0.1mg/kg至8.5mg/kg,约0.1mg/kg至8mg/kg,约0.1mg/kg至7.5mg/kg,约0.1mg/kg至7mg/kg,约0.1mg/kg至6.5mg/kg,约0.1mg/kg至6mg/kg,约0.1mg/kg至5.5mg/kg,约0.1mg/kg至5mg/kg,约0.1mg/kg至4.5mg/kg kg,约0.1mg/kg至4mg/kg,约0.5mg/kg至3.5mg/kg,约0.5mg/kg至3mg/kg,约1mg/kg至10mg/kg,约1mg/kg至9mg/kg,约1mg/kg至8mg/kg,约1mg/kg至7mg/kg,约1mg/kg至6mg/kg,约1mg/kg至5mg/kg,约1mg/kg至4mg/kg或约1mg/kg至3mg/kg。

[0181] 在一个实施方案中,对人患者施用进行治疗或调理的本文所述的抗-HC ADC的半衰期等于或小于24小时、等于或小于22小时、等于或小于20小时、等于或小于18小时、等于或小于16小时、等于或小于14小时、等于或小于13小时、等于或小于12小时,等于或小于11小时,等于或小于10小时,等于或小于9小时,等于或小于8小时,等于或小于7小时,等于或小于6小时,或等于或小于5小时。在一个实施方案中,抗HC ADC的半衰期为5小时至7小时;为5小时至9小时;为15小时至11小时;为5小时至13小时;为5小时至15小时;为5小时至20小时;为5小时至24小时;为7小时至24小时;为9小时至24小时;为11小时至24小时;12小时至22小时;10小时至20小时;8小时至18小时;或者14小时至24小时。

[0182] 在一个实施方案中,本文公开的方法使接受ADC进行调节的患者的肝脏毒性最小化。例如,在某些实施方案中,本文公开的方法导致患者的肝脏标志物水平保持低于已知毒性水平超过24小时、48小时、72小时或96小时。在其他实施方案中,本文公开的方法导致患者的肝脏标志物水平保持在参考范围内超过24小时、48小时、72小时或96小时。在某些实施方案中,本文公开的方法导致肝脏标志物水平升高得高于参考范围不超过1.5倍,高于参考

范围不超过3倍，高于参考范围不超过5倍，高于参考范围不超过10倍超过24小时、48小时、72小时或96小时。可用于毒性测试的肝标志物的例子包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。在某些实施方案中，施用如本文所述的ADC，即在施用两剂而不是单剂的情况下，导致肝脏标志物如AST,LDH和/或ALT的瞬时升高。在一些情况下，可以达到指示毒性的肝脏标志物的升高水平，但是在某个时间段内，例如，约12小时、约18小时、约24小时、约36小时、约48小时、约72小时、高于3天、约3.5天、约4天、约4.5天、约5天、约5.5天、约6天、约6.5天、约7天、约7.5天或少于一周，肝脏标志物水平恢复到与肝脏病毒无关的正常水平。例如，在人类(平均成年男性)中，正常、无毒的ALT水平为每升7至55单位/升(U/L)；并且正常无毒AST水平为8-48U/L。在某些实施方案中，患者的血液中AST，ALT或LDH水平中的至少一个在向患者施用第一剂ADC至向患者施用第一剂后14天之间未达到毒性水平。例如，患者可以施用第一剂，随后在施用第一剂后的例如5、10或14天内施用第二剂、第三剂、第四剂或更多剂，但是在施用第一剂量的ADC和向患者施用第一剂后的14天之间，患者的血液AST、ALT或LDH水平中的至少一个未达到毒性水平。

[0183] 在某些实施方案中，患者的血液AST、ALT或LDH水平中的至少一个未升高到正常水平以上，未升高到正常水平以上超过1.5倍，未升高到正常水平以上超过3倍，未升高到正常水平以上超过5倍，或者未升高到正常水平以上超过10倍。

[0184] 在造血干细胞移植前的调理程序的情况下，抗体或其抗原结合片段可在最佳促进外源性造血干细胞植入的时间施用于患者，例如，施用外源造血干细胞移植物前约1小时至约1周(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时，约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时、约24小时、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天)或更长时间。包括本文所述数字的范围也包括在涵盖的方法中。

[0185] 上述给药范围可以与具有本文所述的半衰期的抗HC ADC组合。

[0186] 使用本文公开的方法，本领域技术人员可以对需要造血干细胞移植治疗的人患者施用ADC、抗体或其抗原结合片段，其能够结合造血干细胞表达的抗原(例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45)或成熟免疫细胞，例如T细胞表达的抗原(例如CD45)。以这种方式，可以在施用外源性造血干细胞移植物之前消减内源性造血干细胞群体，以促进造血干细胞移植物的植入。抗体可以与毒素，例如本文所述或本领域已知的细胞毒性分子共价缀合。例如，抗CD117抗体或其抗原结合片段(例如抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)或其抗原结合片段)可以与细胞毒素共价缀合，如假单胞菌外毒素A、deBouganin、白喉毒素、鹅膏毒素，例如γ-鹅膏蕈碱，α-鹅膏蕈碱，皂草素、美坦辛、美登素类化合物、澳瑞他汀、蒽环类药物、加利车霉素、伊立替康、SN-38、多卡米星、吡咯并苯二氮杂卓、吡咯并苯二氮杂卓二聚体、吲哚并苯二氮杂卓、吲哚并苯二氮杂卓二聚体或其变体。此缀合可以使用本文所述或本领域已知的共价键形成技术来进行。随后，可以通过例如静脉内施用对患者施用抗体、其抗原结合片段或药物-抗体缀合物，之后将外源性造血干细胞(如自体、同基因或同种异体造血干细胞)移植至患者。

[0187] 抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)、其抗原结合片段或药物-抗体缀合物可以以如下的量施用，所述量足以在造血干细胞移植治疗前减少内源性造血干细胞数

量，例如减少约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约95％或更多。造血干细胞计数的减少可以使用本领域已知的常规技术来监测，例如通过在调理治疗期间以不同间隔从患者抽取的血液样品中表达特征性造血干细胞表面抗原的细胞的FACS分析。例如，本领域技术人员可以在调理治疗过程中的不同时间点从所述患者中提取血液样品，并通过进行FACS分析来确定内源性造血干细胞减少的程度，从而使用结合造血干细胞标志物抗原的抗体来阐明样品中造血干细胞的相对浓度。根据一些实施方案，当造血干细胞的浓度响应于用抗-HC抗体(例如，抗-CD117抗体或抗-CD45抗体)、其抗原结合片段或药物-抗体缀合物进行的调理治疗而达到最小值时，内科医生可以结束调理治疗，并且可以开始为患者准备造血干细胞移植治疗。

[0188] 抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)、其抗原结合片段或药物-抗体缀合物可以在含有一种或多种药学上可接受的赋形剂如粘度调节剂的水溶液中施用于患者。水溶液可以使用本文所述或本领域已知的技术进行灭菌。抗体、其抗原结合片段或药物-抗体缀合物可以以如下的剂量施用于患者，所述剂量例如为约0.001mg/kg至约100mg/kg，约0.001mg/kg至约10mg/kg，约0.01mg/kg至9.5mg/kg，约0.1mg/kg至9mg/kg，约0.1mg/kg至8.5mg/kg，约0.1mg/kg至8mg/kg，约0.1mg/kg至7.5mg/kg，约0.1mg/kg至7mg/kg，约0.1mg/kg至6.5mg/kg，约0.1mg/kg至6mg/kg，约0.1mg/kg至5.5mg/kg，约0.1mg/kg至5mg/kg，约0.1mg/kg至4.5mg/kg，约0.1mg/kg至4mg/kg，约0.5mg/kg至3.5mg/kg，约0.5mg/kg至3mg/kg，约1mg/kg至10mg/kg，约1mg/kg至9mg/kg，约1mg/kg至8mg/kg，约1mg/kg至7mg/kg，约1mg/kg至6mg/kg，约1mg/kg至5mg/kg，约1mg/kg至4mg/kg或约1mg/kg至3mg/kg，之后将造血干细胞移植物施用于患者。抗体、其抗原结合片段或药物-抗体缀合物可在最佳促进外源性造血干细胞植入的时间施用于患者，例如在施用外源造血干细胞移植物前约1小时至约1周(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时、约24小时、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天)或更长时间。

[0189] 免疫抑制疗法通常涉及施用有效量的免疫抑制剂。免疫抑制剂组合物将以符合良好医疗实践的方式进行配制和给药。在此上下文下，需要考虑的因素包括个体患者的临床状况、移植物的原因、药物的递送部位、施用方法、施用安排以及从业者已知的其他因素。在此上下文下，有效量由这些考虑因素决定，是防止导致宿主排斥移植物的免疫应答必需的最小量。此类量优选低于对宿主有毒或使宿主明显更易感染的量。本文公开内容所需的免疫抑制剂的量可以低于未经预处理的移植植入物通常所需的量，并且取决于移植物周围的个体情况和所用免疫抑制剂的类型。

[0190] 然而，如上所述，这些建议的免疫抑制剂的量受到大量治疗判断的限制。选择合适剂量和安排的关键因素是获得的结果，即移植物存活。例如，治疗超急性移植排斥(可归因于抗体介导的移植物破坏)最初可以需要，或者在治疗急性排斥(其特征为移植物功能突然下降)的后期可以需要相对较高的剂量。

[0191] 免疫抑制剂可以通过任何合适的手段施用，包括胃肠外，如果需要进行局部免疫抑制治疗，损伤内施用。胃肠外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。此外，免疫抑制剂适宜通过脉冲输注施用，特别是在逐渐降低的剂量的免疫抑制剂的情况下，或通

过连续输注施用。

[0192] 在一些实施方案中，免疫抑制剂在干细胞移植物前(即移植前)施用。在一些实施方案中，免疫抑制剂在干细胞移植后(即移植后)施用。在一些实施方案中，免疫抑制剂基本上在患者接受移植物的同时施用。

[0193] 在调理治疗结束后，患者然后可以接受外源性造血干细胞的输注(例如静脉内输注)，例如从进行调理治疗的同一内科医生或从不同的内科医生。内科医生可以对患者施用自体、同基因或同种异体造血干细胞的输注，例如，剂量为$1x10^3$至$1x10^9$个造血干细胞/kg。内科医生可以监测造血干细胞移植物的植入，例如，通过从所述患者中抽取血液样品，并在移植物施用后测定造血干细胞或造血谱系细胞(如巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成髓细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞)浓度的增加。该分析可以在例如造血干细胞移植治疗后1小时至6个月或更长时间进行(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时，约20小时、约21小时、约22小时、约23小时、约24小时、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、大约19周、大约20周、大约21周、大约22周、大约23周、大约24周或更多)。相对于移植治疗前相应细胞类型的浓度在移植治疗后造血干细胞或造血谱系细胞的浓度已经增加(例如，增加约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约100％、约200％、约500％或更多)的发现提供了一个指示，即用抗-HC抗体(例如，抗-CD117抗体或抗-CD45抗体)、其抗原结合片段或药物-抗体缀合物的治疗已经成功地促进移植的造血干细胞移植物的植入。

[0194] 由于施用抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)、其抗原结合片段或ADC而导致的造血干细胞移植物的植入可在多种经验测量中表现出来。例如，移植的造血干细胞的植入可以通过在施用能够结合由造血干细胞表达的抗原(例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45)的抗体或其抗原结合片段并随后施用造血干细胞移植物后评估患者骨髓中存在的竞争性再增殖单位(CRU)的数量来评估。此外，可以通过将报告基因(例如催化产生荧光、发色或发光产物的化学反应的酶)掺入已经转染供体造血干细胞的载体中，然后监测造血干细胞已经归巢的组织(例如骨髓)中的相应信号来观察造血干细胞移植物的植入。还可以通过评估造血干细胞和祖细胞的数量和存活来观察造血干细胞植入，例如，如通过本领域已知的荧光激活细胞分选(FACS)分析方法来确定。植入也可以通过在后移植期期间测量外周血中的白细胞计数来确定，和/或通过测量骨髓抽吸样品中供体细胞对骨髓细胞的恢复来确定。

[0195] 抗HC抗体

[0196] 本公开部分基于如下的发现，即能够结合由造血细胞表达的抗原，例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45的抗体或其抗原结合片段，可以单独用作治疗剂或作为抗体药物缀合物(ADC)使用，以(1)治疗以CD117+(例如GNNK+CD117)或CD45+造血细胞为特征的癌症和自身免疫性疾病；和(2)促进需要移植治疗的患者中移植的造血干细胞的植入。这些治疗活

性可以由例如抗造血细胞(HC)抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)或其抗原结合片段的结合,随后诱导细胞死亡引起,所述抗造血细胞(HC)抗体或其抗原结合片段结合造血细胞(例如造血干细胞),白细胞或免疫细胞,例如成熟免疫细胞(例如T细胞)),例如癌细胞,自身免疫细胞或造血干细胞表达的抗原(例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45)。内源性造血干细胞的消减可以提供移植的造血干细胞可以归巢的小生境,并随后建立生产性造血。以这种方式,移植的造血干细胞可以成功地植入患者中,例如患有本文所述的干细胞病症的人患者。

[0197] 本文所述的抗-HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗-45抗体)可以是特异性结合人CD117或CD45的全长抗体、双特异性抗体、双可变域抗体、多链或单链抗体和/或结合片段的形式,包括但不限于Fab、Fab'、(Fab')2、Fv、scFv(单链Fv)、surrobody(包括替代轻链构建体)、单链抗体、骆驼化抗体等。它们也可以是或衍生自任何同种型,包括例如IgA(例如IgA1或IgA2),IgD,IgE,IgG(例如IgG1,IgG2,IgG3或IgG4)或IgM。在一些实施方案中,抗HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)是IgG(例如,IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)。

[0198] 与本文所述方法结合使用的抗体包括上述那些抗体的变体,例如含有或缺乏Fc域的抗体片段,以及本文所述非人抗体的人源化变体和抗体样蛋白支架(例如^{10}Fn3域),其含有本文所述抗体或抗体片段的一个或多个或全部CDR或其等同区域。前述抗体的示例性抗原结合片段包括双可变免疫球蛋白域、单链Fv分子(scFv)、双抗体、三抗体、纳米抗体、抗体样蛋白质支架、Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$分子和串联双-scFv等。

[0199] 在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合片段具有一定的解离速率,当用作缀合物的一部分时,这是特别有利的。例如,在某些实施方案中,抗CD117抗体对人CD117和/或恒河猴CD117的解离速率常数(Koff)为$1x10^{-2}$至$1x10^{-3}$、$1x10^{-3}$至$1x10^{-4}$、$1x10^{-5}$至$1x10^{-6}$,$1x10^{-6}$至$1x10^{-7}$或$1x10^{-7}$至$1x10^{-8}$,通过生物层干涉测定法(BLI)测量。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以约100nM或更小、约90nM或更小、约80nM或更小、约70nM或更小、约60nM或更小、约50nM或更小、约40nM或更小、约30nM或更小、约20nM或更小、约10nM或更小、约8nM或更小、约6nM或更小、约4nM或更小,约2nM或更小、约1nM或更小的K_D结合CD117(例如人CD117和/或恒河猴CD117),如通过生物层干涉测定法(BLI)测定。

[0200] 在一个实施方案中,提供了包含一个或多个放射性标记氨基酸的抗-HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)。放射性标记的抗CD117抗体可用于诊断和治疗目的(与放射性标记的分子缀合是另一个可能的特征)。多肽标记物的非限制性例子包括但不限于3H、14C、15N、35S、90Y、99Tc和125I、131I和186Re。制备放射性标记的氨基酸和相关肽衍生物的方法在本领域是已知的(例如参见Junghans et al.,于Cancer Chemotherapy and Biotherapy 655-686(第2版,Chafner and Longo,eds.,Lippincott Raven(1996))和美国专利No.4,681,581,美国专利No.4,735,210,美国专利No.5,101,827,美国专利No.5,102,990(U.S.RE35,500),美国专利No.5,648,471和美国专利No.5,697,902。例如,放射性同位素可以通过氯胺T方法缀合。

[0201] 本文所述的抗HC抗体(例如,抗CD117或抗CD45抗体)、结合片段或其缀合物也可包括改变抗体和/或片段性质的修饰和/或突变,例如增加半衰期、增加或降低ADCC等的修饰和/或突变,如本领域所知。

[0202] 在一个实施方案中,抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)或其结合片段包

含修饰的Fc区，其中所述修饰的Fc区包含相对于野生型Fc区的至少一个氨基酸修饰，使得所述分子对FcgammaR(FcγR)具有改变的亲和力或结合力。Fc区内的某些氨基酸位置通过结晶学研究已知与FcγR直接接触。具体而言，氨基酸234-239(铰链区)、氨基酸265-269(B/C环)、氨基酸297-299(C'/E环)、氨基酸327-332(F/G)环。(见Sondermann et al.,2000Nature,406:267-273)。在一些实施方案中，本文所述的抗体可包含变体Fc区，所述变体Fc区包含至少一个残基的修饰，所述修饰基于结构和晶体学分析与FcγR直接接触。在一个实施方案中，抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)(或其片段)的Fc区包含根据EU索引的氨基酸265处的氨基酸取代，如Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th Ed.Public Health Service,NH1,MD(1991)中，其通过引用明确并入本文。“如Kabat中的EU索引”是指人类IgG1 EU抗体的编号。在一个实施方案中，Fc区包含D265A突变。在一个实施方案中，Fc区包含D265C突变。在一些实施方案中，抗体(或其片段)的Fc区包含根据Kabat的EU索引的氨基酸234处的氨基酸取代。在一个实施方案中，Fc区包含L234A突变。在一些实施方案中，抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗-CD45抗体)(或其片段)的Fc区包含根据Kabat的EU索引的氨基酸235处的氨基酸取代。在一个实施方案中，Fc区包含L235A突变。

[0203] 在又一个实施方案中，Fc区包含L234A和L235A突变(本文也称为“L234A.L235A”或“LALA”)。在另一个实施方案中，Fc区包含L234A和L235A突变，其中Fc区不包含P329G突变。在另一个实施方案中，Fc区包含D265C、L234A和L235A突变(本文也称为“D265C.L234A.L235A”)。在另一个实施方案中，Fc区包含D265C、L234A和L235A突变，其中Fc区不包含P329G突变。在又一个实施方案中，Fc区包含D265C、L234A、L235A和H435A突变(本文也称为“D265C.L234A.L235A.H435A”)。在另一个实施方案中，Fc区包含D265C、L234A、L235A和H435A突变，其中Fc区不包含P329G突变。在另一个实施方案中，Fc区包含D265C和H435A突变(本文也称为“D265C.H435A”)。在又一个实施方案中，Fc区包含D265A、S239C、L234A和L235A突变(本文也称为“D265A.S239C.L234A.L235A”)。在又一个实施方案中，Fc区包含D265A、S239C、L234A和L235A突变，其中Fc区不包含P329G突变。在另一个实施方案中，Fc区包含D265C、N297G和H435A突变(本文也称为“D265C.N297G.H435A”)。在另一个实施方案中，Fc区包含D265C、N297Q和H435A突变(本文也称为“D265C.N297Q.H435A”)。在另一个实施方案中，Fc区包含E233P、L234V、L235A和delG236(缺失236)突变(本文也称为“E233P.L234V.L235A.delG236”或称为“EPLVLAdelG”)。在另一个实施方案中，Fc区包含E233P、L234V、L235A和delG236(缺失236)突变，其中Fc区不包含P329G突变。在另一个实施方案中，Fc区包含E233P、L234V、L235A、delG236(缺失236)和H435A突变(本文也称为“E233P.L234V.L235A.delG236.H435A”或“EPLVLAdelG.H435A”)。在另一个实施方案中，Fc区包含E233P、L234V、L235A、delG236(缺失236)和H435A突变，其中Fc区不包含P329G突变。在另一个实施方案中，Fc区包含L234A、L235A、S239C和D265A突变。在另一个实施方案中，Fc区包含L234A、L235A、S239C和D265A突变，其中Fc区不包含P329G突变。在另一个实施方案中，Fc区包含H435A、L234A、L235A和D265C突变。在另一个实施方案中，Fc区包含H435A、L234A、L235A和D265C突变，其中Fc区不包含P329G突变。

[0204] 在一些实施方案中，抗体具有修饰的Fc区，使得相对于包含未修饰的Fc区的相同抗体与FcR的结合，抗体在降低与Fc受体的结合的情况下在体外效应器功能测定法中降低

效应器功能。在一些实施方案中,抗体具有修饰的Fc区,使得相对于包含未修饰的Fc区的相同抗体与Fcγ受体的结合,抗体在降低与Fcγ受体(FcγR)的结合的情况下在体外效应器功能测定中降低效应器功能。在一些实施方案中,FcγR是FcγR1。在一些实施方案中,FcγR是FcγR2A。在一些实施方案中,FcγR是FcγR2B。在其他实施方案中,FcγR是FcγR2C。在一些实施方案中,FcγR是FcγR3A。在一些实施方案中,FcγR是FcγR3B。在其他实施方案中,相对于包含未修饰Fc区的相同抗体与FcγR的结合,结合的降低是抗体与FcγR的结合降低至少70%、降低至少80%、降低至少90%、降低至少95%、降低至少98%、降低至少99%或降低100%。在其它实施方案中,相对于包含未修饰Fc区的相同抗体与FcγR的结合,结合的降低是抗体与FcγR的结合降低至少70%至100%,降低至少80%至100%,降低至少90%至100%,或降低至少98%至100%。

[0205] 在一些实施方案中,抗体具有修饰的Fc区,使得相对于包含未修饰的Fc区的相同抗体的细胞因子释放,抗体在体外细胞因子释放测定法中减少细胞因子释放,细胞因子释放减少至少50%。在一些实施方案中,相对于包含未修饰Fc区的相同抗体的细胞因子释放,细胞因子释放的减少为减少至少70%、减少至少80%、减少至少90%、减少至少95%、减少至少98%、减少至少99%或减少100%。在一些实施方案中,相对于包含未修饰Fc区的相同抗体的细胞因子释放,细胞因子释放的减少为减少至少70%至100%,减少至少80%至100%,减少至少90%至100%,减少至少95%至100%。在某些实施方案中,细胞因子由免疫细胞释放。

[0206] 在一些实施方案中,抗体具有修饰的Fc区,使得相对于包含未修饰的Fc区的相同抗体的肥大细胞脱粒,抗体在体外肥大细胞脱粒测定法中减少肥大细胞脱粒,肥大细胞脱粒减少至少50%。在一些实施方案中,相对于包含未修饰Fc区的相同抗体的肥大细胞脱粒,肥大细胞脱粒的减少为减少至少70%、减少至少80%、减少至少90%、减少至少95%、减少至少98%、减少至少99%或减少100%。在一些实施方案中,相对于包含未修饰Fc区的相同抗体的肥大细胞脱粒,肥大细胞脱粒的减少为减少至少70%至100%,减少至少80%至100%,减少至少90%至100%,或减少至少95%至100%。

[0207] 在一些实施方案中,抗体具有修饰的Fc区,使得相对于包含未修饰的Fc区的相同抗体的ADCP,抗体在体外抗体依赖性细胞吞噬作用测定法中减少或阻止抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP),ADCP减少至少50%。在一些实施方案中,相对于包含未修饰Fc区的相同抗体的细胞因子释放,ADCP的减少是细胞因子释放减少至少70%、减少至少80%、减少至少90%、减少至少95%、减少至少98%、减少至少99%或减少100%。

[0208] 在一些实施方案中,本文所述的抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)包含Fc区,该Fc区包含以下修饰之一或修饰组合:D265A,D265C,D265C/H435A,D265C/LALA,D265C/LALA/H435A,D265A/S239C/L234A/L235A/H435A,D265A/S239C/L234A/L235A,D265C/N297G,D265C/N297G/H435A,D265C(EPLVLAdelG*),D265C(EPLVLAdelG)/H435A,D265C/N297Q/H435A,D265C/N297Q,EPLVLAdelG/H435A,EPLVLAdelG/D265C,EPLVLAdelG/D265A,N297A,N297G或N297Q。

[0209] 修饰的Fc区和Fcγ受体之间的结合或亲和力可以使用本领域已知的多种技术来确定,例如但不限于平衡方法(例如,酶联免疫吸附测定(ELISA);KinExA,Rathanaswami et al.Analytical Biochemistry,Vol.373:52-60,2008;或放射免疫测定法(RIA))、或表面等

离振子共振测定法或基于动力学的测定法的其他机制(例如BIACORE.RTM分析或Otecte.RTM分析(forteBIO))以及其他方法,例如间接结合测定法、竞争性结合测定法、荧光共振能量转移(FRET)、凝胶电泳和层析(例如凝胶过滤)。这些和其他方法可以利用被检查的一个或多个组分上的标记物和/或采用各种检测方法,包括但不限于显色、荧光、发光或同位素标记物。关于结合亲和力和动力学的详细描述可以参见Paul,W.E.,ed.,Fundamental Immunology,4th Ed.,Lippincott-Raven,Philadelphia(1999),其聚焦于抗体-免疫原的相互作用。竞争性结合测定法的一个例子是放射免疫测定法,包括在未标记抗原量增加的情况下,将标记抗原与感兴趣的抗体一起温育,并检测与标记抗原结合的抗体。感兴趣抗体对特定抗原的亲和力和结合解离速率可以通过scatchard图分析从数据中确定。与二抗的竞争也可以用放射免疫测定法来确定。在这种情况下,在未标记的二抗量增加的情况下,将抗原与同标记的化合物缀合的感兴趣抗体一起温育。

[0210] 在一个实施方案中,相对于包含未修饰Fc区的相同抗体与Fcγ受体的结合,具有本文所述Fc修饰(例如,D265C、L234A、L235A和/或H435A)的抗体与Fcγ受体的结合具有至少70%的减少、至少80%的减少、至少90%的减少、至少95%的减少、至少98%的减少、至少99%的减少或100%的减少(例如,如通过生物层干涉测量法(BLI)评估)。

[0211] 不希望受任何理论的束缚,认为Fc区与Fcγ受体的结合相互作用对于多种效应器功能和下游信号传导事件是必需的,包括但不限于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)。因此,在某些方面,包含修饰的Fc区(例如,包含L234A、L235A和/或D265C突变)的抗体具有实质性减少或消除的效应器功能。可以使用本领域已知的多种方法来测定效应器功能,例如,通过测量响应感兴趣的抗体的细胞应答(例如,肥大细胞脱粒或细胞因子释放)。例如,使用本领域的标准方法,可以测定Fc修饰的抗体在体外触发肥大细胞脱粒的能力或触发细胞因子释放,例如人外周血单个核细胞的细胞因子释放的能力。

[0212] 本公开内容的抗体可以进一步工程化以通过引入额外的Fc突变来进一步调节抗体半衰期,例如在(Dall'Acqua et al.(2006)J Biol Chem 281:23514-24),(Zalevsky et al.(2010)Nat Biotechnol 28:157-9),(Hinton et al.(2004)J Biol Chem 279:6213-6),(Hinton et al.(2006)J Immunol 176:346-56),(Shields et al.(2001)J Biol Chem 276:6591-604),(Petkova et al.(2006)Int Immunol 18:1759-69),(Datta-Mannan et al.(2007)Drug Metab Dispos 35:86-94),(Vaccaro et al.(2005)Nat Biotechnol 23:1283-8),(Yeung et al.(2010)Cancer Res 70:3269-77)和(Kim et al.(1999)Eur J Immunol 29:2819-25)中描述的,并包括位置250、252、253、254、256、257、307、376、380、428、434和435。可以单独或组合产生的示例性突变是T250Q,M252Y,I253A,S254T,T256E,P257I,T307A,D376V,E380A,M428L,H433K,N434S,N434A,N434H,N434F,H435A和H435R突变。

[0213] 因此,在一个实施方案中,Fc区包含导致半衰期减少的突变(例如,相对于具有未修饰的Fc区的抗体)。具有短半衰期的抗体在某些情况下可能是有利的,其中预期抗体功能为短寿命的治疗剂,例如,本文所述的调理步骤,其中在施用抗体之后是HSC。理想地,在递送HSC之前基本上清除抗体,所述HSC通常也表达靶抗原(例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45),但与内源性干细胞不同,不是抗-HC抗体(例如抗-CD117抗体或抗-CD45抗体)的靶物。在一个实施方案中,Fc区包含435位的突变(根据Kabat的EU索引)。在一个实施方案中,

突变是H435A突变。

[0214] 在一个实施方案中，本文所述的抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)的半衰期(例如在人体内)等于或小于约24小时，等于或小于约23小时，等于或小于约22小时，等于或小于约21小时，等于或小于约20小时，等于或小于约19小时，等于或小于约18小时，等于或小于约17小时，等于或小于约16小时，等于或小于约15小时，等于或小于约14小时，等于或小于约13小时，等于或小于约12小时，或等于或小于约11小时。

[0215] 在一个实施方案中，本文所述的抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)具有约1-5小时、约5-10小时、约10-15小时、约15-20小时或约20-25小时的半衰期(例如在人体内)。在一个实施方案中，抗-HC抗体的半衰期为约5-7小时；约5-9小时；约5-11小时；约5-13小时；约5-15小时；约5-20小时；约5-24小时；约7-24小时；约9-24小时；约11-24小时；约12-22小时；约10-20小时；约8-18小时；或者约14-24小时。

[0216] 在一些方面，Fc区包含两个或更多个突变，所述突变赋予减少的半衰期并降低抗体的效应器功能。在一些实施方案中，Fc区包含导致半衰期减少的突变和至少一个可与FcγR直接接触的残基的突变(例如，基于结构和晶体学分析)。在一个实施方案中，Fc区包含H435A突变、L234A突变和L235A突变。在一个实施方案中，Fc区包含H435A突变和D265C突变。在一个实施方案中，Fc区包含H435A突变、L234A突变、L235A突变和D265C突变。

[0217] 在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段通过抗体或其抗原结合片段的Fc域中的半胱氨酸残基与细胞毒素(例如，鹅膏毒素)缀合。

[0218] 在这些方面的一些实施方案中，半胱氨酸残基天然存在于抗体或其抗原结合片段的Fc域中。例如，Fc域可以是IgG Fc域，例如人IgG1 Fc域，并且半胱氨酸残基可以选自Cys261、Csy321、Cys367和Cys425。

[0219] 在一些实施方案中，通过抗体或其抗原结合片段的Fc域中的突变引入半胱氨酸残基。例如，半胱氨酸残基可以选自Cys118、Cys239和Cys265。在一个实施方案中，抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗-CD45抗体)(或其片段)的Fc区包含根据Kabat的EU索引的氨基酸265处的氨基酸取代。在一个实施方案中，Fc区包含D265C突变。在一个实施方案中，Fc区包含D265C和H435A突变。在一个实施方案中，Fc区包含D265C、L234A和L235A突变。在一个实施方案中，Fc区包含D265C、L234A、L235A和H435A突变。在一个实施方案中，抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)或其抗原结合片段的Fc区包含根据Kabat的EU索引的氨基酸239处的氨基酸取代。在一个实施方案中，Fc区包含S239C突变。在一个实施方案中，Fc区包含L234A突变、L235A突变、S239C突变和D265A突变。在另一个实施方案中，Fc区包含S239C和H435A突变。在另一个实施方案中，Fc区包含L234A突变、L235A突变和S239C突变。在又一个实施方案中，Fc区包含H435A突变、L234A突变、L235A突变和S239C突变。在又一个实施方案中，Fc区包含H435A突变、L234A突变、L235A突变、S239C突变和D265A突变。

[0220] 值得注意的是，除非另有说明，Fc氨基酸位置参照EU编号索引。

[0221] 本文描述的变体Fc域根据组成它们的氨基酸修饰来定义。对于本文讨论的所有与Fc区相关的氨基酸取代，编号总是根据EU索引。因此，例如，D265C是相对于亲本Fc域，在EU 265位处的天冬氨酸(D)被半胱氨酸(C)取代的Fc变体。同样，例如D265C/L234A/L235A定义相对于亲本Fc域，在EU位置265(D至C)、234(L至A)和235(L至A)处具有取代的变体Fc变体。变体也可以根据其在突变的EU氨基酸位置中的最终氨基酸组成来指定。例如，L234A/L235A

突变体可以称为LALA。注意，提供取代的顺序是任意的。值得注意的是，除非另有说明，Fc氨基酸位置参照EU编号索引。

[0222] 在一些实施方案中，本文的抗CD117抗体或抗CD45抗体包含Fc区，该Fc区包含以下修饰之一或修饰组合：D265A,D265C,D265C/H435A,D265C/LALA,D265C/LALA/H435A,D265C/N297G,D265C/N297G/H435A,D265C(IgG2*),D265C(IgG2)/H435A,D265C/N297Q/H435A,D265C/N297Q,EPLVLAdelG/H435A,N297A,N297G或N297Q。

[0223] 本文公开的抗体及其结合片段可用于缀合物，如下文更详细描述的。

[0224] 抗体可以使用重组方法和组合物来产生，例如，如美国专利No.4,816,567中所述。在一个实施方案中，提供了编码本文所述的抗CD117抗体或抗CD45抗体的分离的核酸。此类核酸可以编码包含抗体的VL的氨基酸序列和/或包含VH的氨基酸序列(例如，抗体的轻链和/或重链)。在另一个实施方案中，提供了包含此类核酸的一种或多种载体(例如表达载体)。在另一个实施方案中，提供了包含此类核酸的宿主细胞。在一个此类实施方案中，宿主细胞包含(例如，已经转化有)：(1)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列和包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的载体，或(2)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列的核酸的第一载体和包含编码包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的第二载体。在一个实施方案中，宿主细胞是真核的，例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴样细胞(例如Y0、NS0、Sp20细胞)。在一个实施方案中，提供了制备抗CLL-1抗体的方法，其中该方法包括在适合于抗体表达的条件下培养包含编码如上所述抗体的核酸的宿主细胞，并任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)中回收抗体。

[0225] 为了重组生产抗CD117抗体或抗CD45抗体，分离编码抗体的核酸，例如如上所述，并将其插入一个或多个载体中，用于在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。使用常规方法(例如，通过使用能够特异性结合编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)可以容易地分离和测序此类核酸。

[0226] 用于克隆或表达抗体编码载体的合适宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。例如，可以在细菌中产生抗体，特别是当不需要糖基化和Fc效应器功能时。关于抗体片段和多肽在细菌中的表达，参见例如美国专利Nos.5,648,237,5,789,199和5,840,523。(还参见Charlton,Methods in Molecular Biology,Vol.248(B.K.C.Lo,ed.,Humana Press,Totowa,N.J.,2003)，第245-254页，描述了抗体片段在大肠杆菌中的表达)。表达后，可以从细菌细胞浆中分离出可溶性级份的抗体，并可以进一步纯化。

[0227] 脊椎动物细胞也可以作为宿主。例如，适于悬浮生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其它例子是由SV40转化的猴肾CV1细胞系(COS-7)；人类胚胎肾系(293或293细胞，如Graham et al.,J.Gen Virol.36:59(1977)中所述)；幼仓鼠肾细胞(BHK)；小鼠支持细胞(sertoli cell)(TM4细胞，如Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980)中所述)；猴肾细胞(CV1)；非洲绿猴肾细胞(VERO-76)；人宫颈癌细胞(HELA)；犬肾细胞(MDCK;水牛鼠肝细胞(BRL 3A)；人肺细胞(W138)；人肝细胞(Hep G2)；小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562)；TRI细胞，如例如Mather et al.,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982)等人所述；MRC 5细胞；和FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞，包括DHFR-CHO细胞(Urlaub et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980))；和骨髓瘤细胞系如Y0、NS0和Sp2/0。关于适合于抗体生产的某些哺乳动物宿主细

胞系的综述,参见例如Yazaki and Wu,Methods in Molecular Biology,Vol.248(B.K.C.Lo,ed.,Humana Press,Totowa,N.J.),pp.255-268(2003)。

[0228] 在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合片段,或抗CD45抗体或其抗原结合片段包含可变区,其氨基酸序列与本文公开的SEQ ID NO(表3)至少95%、96%、97%或99%相同。或者,抗CD117抗体或其抗原结合片段,或抗CD45抗体或其抗原结合片段包含含有本文公开的SEQ ID NO的CDR与可变区的框架区,其具有与本文公开的SEQ ID NO至少95%、96%、97%或99%相同的氨基酸序列(表3)。

[0229] 在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和具有本文公开的氨基酸序列的重链恒定区。在另一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合片段包含轻链可变区和具有本文公开的氨基酸序列的轻链恒定区。在又一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合片段包含重链可变区、轻链可变区、重链恒定区和轻链恒定区,其具有本文公开的氨基酸序列。

[0230] 在一个实施方案中,抗CD45抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和重链恒定区,其具有本文公开的氨基酸序列。在另一个实施方案中,抗CD45抗体或其抗原结合片段包含轻链可变区和轻链恒定区,其具有本文公开的氨基酸序列。在又一个实施方案中,抗CD45抗体或其抗原结合片段包含重链可变区、轻链可变区、重链恒定区和轻链恒定区,其具有本文公开的氨基酸序列。

[0231] 本文进一步描述了抗CD117抗体和抗CD45的例子。

[0232] 抗CD117抗体

[0233] 能够结合人CD117(也称为c-Kit,mRNA NCBI参考序列:NM_000222.2,蛋白质NCBI参考序列:NP_000213.1)的抗体和抗原结合片段,包括能够结合GNNK+CD117的那些,可以与本文所述的组合物和方法结合使用,以调理患者进行造血干细胞移植治疗。在相当大比例的群体中影响CD117编码区或胞外域的多态性在非肿瘤适应症中目前尚不是公知的。至少有已鉴定的四种CD117同等型,在肿瘤细胞中表达其他同等型的潜力。CD117同等型的两种位于蛋白质的胞内域,两种存在于外近膜区中。两种细胞外同等型GNNK+和GNNK-在4个氨基酸的序列的存在(GNNK+)或缺失(GNNK-)上有所不同。据报道,这些同等型对配体(SCF)具有相同的亲和力,但据报道,配体与GNNK-同等型的结合增加内在化和降解。GNNK+同种型可用作免疫原,以产生能够结合CD117的抗体,因为针对这种同种型产生的抗体包括GNNK+和GNNK-蛋白。人CD117同种型1和2的氨基酸序列以SEQ ID NO:145和146描述。在某些实施方案中,本文公开的抗人CD117(hCD117)抗体能够结合人CD117的同等型1和同等型2两者。

[0234] 抗CD117抗体的例子记载于US 2019/0153114 A1和US 2019/0144558 A1,这两个申请的内容明确通过引用完整并入本文。

[0235] 例如,表3中描述了抗CD117抗体Ab54、Ab55、Ab56、Ab57、Ab58、Ab61、Ab66、Ab67、Ab68和Ab69的各种结合区的氨基酸序列。本公开包括包含表3中列出的CDR的人抗CD117抗体,以及包含表3中列出的可变区的人抗CD117抗体。

[0236] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体55的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体55(即Ab55)的重链可变区(VH)氨基酸序列在SEQ ID NO:19列出(见表3)。抗体55的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:21(VH CDR1);SEQ ID NO:22(VH CDR2),SEQ ID NO:23(VH CDR3)。抗体55的轻链可变区(VL)氨基酸序列

在SEQ ID NO:20中描述(见表3)。抗体55的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:24(VL CDR 1);SEQ ID NO:25(VL CDR2),SEQ ID NO:26(VL CDR3)。抗体55的重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体55的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:21、22和23所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及如SEQ ID NO:24、25和26所示的轻链可变区CDR。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:20所示的氨基酸残基的可变轻链,以及SEQ ID NO:19所示的重链可变区。

[0237] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体54的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体54(即Ab54)的重链可变区(VH)氨基酸序列在SEQ ID NO:29中列出(见表3)。抗体54的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:31(VH CDR1);SEQ ID NO:32(VH CDR2),SEQ ID NO:33(VH CDR3)中列出。抗体54的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:30中描述(见表3)。抗体54的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:34(VL CDR 1);SEQ ID NO:35(VL CDR2),SEQ ID NO:36(VL CDR3)中列出。抗体54的重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体54的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:31、32和33所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及如SEQ ID NO:34、35和36所示的轻链可变区CDR组。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:30所示的氨基酸残基的可变轻链以及SEQ ID NO:29所示的重链可变区。

[0238] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体56的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体56(即Ab56)的重链可变区(VH)氨基酸序列在SEQ ID NO:39中列出(见表3)。抗体56的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:41(VH CDR1);SEQ ID NO:42(VH CDR2),SEQ ID NO:43(VH CDR3)中列出。抗体56的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:40中描述(见表3)。抗体56的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:44(VL CDR 1);SEQ ID NO:45(VL CDR2),SEQ ID NO:46(VL CDR3)中列出。抗体56的重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体56的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:41、42和43所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及如SEQ ID NO:44、45和46所示的轻链可变区CDR。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:40所示的氨基酸残基的可变轻链以及如SEQ ID NO:39所示的重链可变区。

[0239] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体57的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体57(即Ab57)的重链可变区氨基酸序列在SEQ ID NO:49中列出(见表3)。抗体57的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:51(VH CDR1);SEQ ID NO:52(VH CDR2),SEQ ID NO:53(VH CDR3)中列出。抗体57的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:50中列出(见表3)。抗体57的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:54(VL CDR1);SEQ ID NO:55(VL CDR2),SEQ ID NO:56(VL CDR3)中列出。抗体57的重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体57的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:51、52和53所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及如SEQ ID NO:54、55和56所示的轻链可变区CDR。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:50所示的氨基酸残基的可变轻链

以及如SEQ ID NO:49所示的重链可变区。

[0240] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体58的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体58(即Ab58)的重链可变区(VH)氨基酸序列在SEQ ID NO:59中列出(见表3)。抗体58的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:61(VH CDR1);SEQ ID NO:62(VH CDR2),SEQ ID NO:63(VH CDR3)中列出。抗体58的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:60中描述(见表3)。抗体58的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:64(VL CDR1);SEQ ID NO:65(VL CDR2),SEQ ID NO:66(VL CDR3)中列出。抗体58的重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体58的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:61、62和63所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及如SEQ ID NO:64、65和66所示的轻链可变区CDR。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:60所示的氨基酸残基的可变轻链以及包含以SEQ ID NO:59所示的重链可变区。

[0241] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体61的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体61(即Ab61)的重链可变区氨基酸序列在SEQ ID NO:69中列出(见表3)。抗体61的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:71(VH CDR1);SEQ ID NO:72(VH CDR2),SEQ ID NO:73(VH CDR3)中列出。抗体61的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:70中描述(见表3)。抗体61的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:74(VL CDR1);SEQ ID NO:75(VL CDR2),SEQ ID NO:76(VL CDR3)中列出。抗体61的重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体61的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:71、72和73所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及SEQ ID NO:74、75和76所示的轻链可变区。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:70所示的氨基酸残基的可变轻链以及以SEQ ID NO:69所示的重链可变区。

[0242] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体66的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体66(即Ab66)的重链可变区氨基酸序列在SEQ ID NO:79中列出(见表3)。抗体66的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:81(VH CDR1);SEQ ID NO:82(VH CDR2),SEQ ID NO:83(VH CDR3)中列出。抗体66的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:80中描述(见表3)。抗体66的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:84(VL CDR1);SEQ ID NO:85(VL CDR2),SEQ ID NO:86(VL CDR3)中列出。抗体66的重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体66的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:81、82和83所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及SEQ ID NO:84、85和86所示的轻链可变区CDR。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有以SEQ ID NO:80所示的氨基酸残基的可变轻链以及以SEQ ID NO:79所示的重链可变区。

[0243] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体67的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体67的重链可变区氨基酸序列在SEQ ID NO:9中列出(见表3)。抗体67的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO 11(VH CDR1);SEQ ID NO:12(VH CDR2)和SEQ ID NO:13(VH CDR3)中列出。抗体67的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:10中描述(见表3)。抗体67的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO14(VL CDR1);SEQ ID

NO:15(VL CDR2),和SEQ ID NO:16(VL CDR3)中列出。抗体67的全长重链在SEQ ID NO:110中列出,并且抗体67的全长重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体67的轻链在SEQ ID NO:109中列出。抗体67的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:11、12和13所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及如以SEQ ID NO:14、15和16所示的轻链可变区CDR组。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有以SEQ ID NO:9所示的氨基酸残基的可变重链以及以SEQ ID NO:10所示的重链可变区。在进一步的实施方案中,抗CD117抗体包含含有SEQ ID NO:110的重链和含有SEQ ID NO:109的轻链。

[0244] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体68的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体68(即Ab68)的重链可变区(VH)氨基酸序列在SEQ ID NO:89中列出(见表3)。抗体68的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:91(VH CDR1);SEQ ID NO:92(VH CDR2),SEQ ID NO:93(VH CDR3)中列出。抗体68的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:90中描述(见表3)。抗体68的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:94(VL CDR1);SEQ ID NO:95(VL CDR2),SEQ ID NO:96(VL CDR3)中描述。抗体68的重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体68的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:91、92和93所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及以SEQ ID NO:94、95和96所示的轻链可变区CDR组。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有以SEQ ID NO:90所示的氨基酸残基的可变轻链及以SEQ ID NO:89所示的重链可变区。

[0245] 在一个实施方案中,本公开提供了抗CD117抗体或其抗原结合片段,其包含对应于抗体69的那些的结合区,例如,CDR,可变区。抗体69(即Ab69)的重链可变区(VH)氨基酸序列在SEQ ID NO:99中列出(见表3)。抗体69的VH CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:101(VH CDR1);SEQ ID NO:102(VH CDR2),SEQ ID NO:103(VH CDR3)中列出。抗体69的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:100中描述(见表3)。抗体69的VL CDR域氨基酸序列在SEQ ID NO:104(VL CDR1);SEQ ID NO:105(VL CDR2),SEQ ID NO:106(VL CDR3)中列出。抗体69的重链恒定区在SEQ ID NO:122中列出。抗体69的轻链恒定区在SEQ ID NO:121中列出。因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:101、102和103所示的可变重链CDR组(CDR1、CDR2和CDR3),以及以SEQ ID NO:104、105和106所示的轻链可变区CDR组。在其他实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:100所示的氨基酸残基的可变轻链以及以SEQ ID NO:99所示的重链可变区。

[0246] 本文所述的某些抗CD117抗体是中性抗体,因为所述抗体基本上不抑制CD117表达细胞上的CD117活性。中性抗体可以使用例如体外干细胞因子(SCF)依赖性细胞增殖测定法鉴定。在SCF依赖性细胞增殖测定法中,中性CD117抗体不会杀死依赖于SCF分裂的CD34+细胞,因为中性抗体不会阻止SCF与CD117结合,从而抑制CD117活性。

[0247] 中性抗体可用于诊断目的,因为它们具有特异性结合人CD117的能力,但当与细胞毒素,如本文所述的细胞毒素缀合时,也能有效杀死表达CD117的细胞。通常,缀合物中使用的抗体具有抗体独有的激动或拮抗活性。然而,本文描述了一种独特的缀合物方法,特别是在干细胞移植前将缀合物用作调理剂的情况下。尽管拮抗抗体单独或与细胞毒素结合作为缀合物可以是有效的,但是鉴于在细胞毒素之外的单独抗体的杀伤能力,用包含中性抗

CD117抗体的缀合物进行调理提供了一种替代策略,其中抗体的活性是细胞毒素的效果继发的,但是抗体的内在化和亲和力特征,例如解离速率,对于细胞毒素的有效递送是重要的。

[0248] 中性抗CD117抗体的例子包括Ab58、Ab61、Ab66、Ab67、Ab68和Ab69。中性抗CD117抗体CDR的CDR氨基酸序列的比较揭示了两组已鉴定的中性抗体之间的共有序列。Ab58和Ab61共享相同的轻链CDR和HC CDR3,HC CDR1和HC CDR2略有不同。HC CDR1和CDR2的共有序列描述于SEQ ID NO:133和134。Ab66、Ab67、Ab68和Ab69也是中性抗体。虽然Ab66、Ab67、Ab68和Ab69共享相同的轻链CDR和相同的HC CDR3,但这些抗体在其HC CDR1和HC CDR2区域内具有可变性。这些抗体在HC CDR1和HC CDR2区域中的共有序列分别在SEQ ID NO:139和140中提供。

[0249] 例如,在一个实施方案中,抗体67的Fc区被修饰以包含D265C突变(例如,SEQ ID NO:111)。在另一个实施方案中,抗体67的Fc区被修饰以包含D265C、L234A和L235A突变(例如,SEQ ID NO:112)。在又一个实施方案中,抗体67的Fc区被修饰以包含D265C和H435A突变(例如,SEQ ID NO:113)。在另一个实施方案中,抗体67的Fc区被修饰以包含D265C、L234A、L235A和H435A突变(例如,SEQ ID NO:114)。

[0250] 关于抗体55,在一个实施方案中,抗体55的Fc区被修饰以包含D265C突变(例如,SEQ ID NO:117)。在另一个实施方案中,抗体55的Fc区被修饰以包含D265C、L234A和L235A突变(例如,SEQ ID NO:118)。在又一个实施方案中,抗体55的Fc区被修饰以包含D265C和H435A突变(例如,SEQ ID NO:119)。在另一个实施方案中,抗体55的Fc区被修饰以包含D265C、L234A、L235A和H435A突变(例如,SEQ ID NO:120)。

[0251] 抗体54、抗体55、抗体56、抗体57、抗体58、抗体61、抗体66、抗体67、抗体68或抗体69中的任何一个的Fc区可以被修饰以包含D265C突变(例如,如SEQ ID NO:123中);D265C、L234A和L235A突变(例如,如SEQ ID NO:124中);D265C和H435A突变(如SEQ ID NO:125中);或D265C、L234A、L235A和H435A突变(例如,如SEQ ID NO:126中)。

[0252] 本文还提供了拮抗剂抗体,包括Ab54、Ab55、Ab56和Ab57。虽然Ab54、Ab55、Ab56和Ab57共享相同的轻链CDR和相同的HC CDR3,但这些抗体在其HC CDR1和HC CDR2区域内具有可变性。这些抗体在HC CDR1和HC CDR2区中的共有序列分别在SEQ ID NO:127和128中提供。

[0253] 在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:148的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:149的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:150的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:151的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:152的氨基酸序列所示的轻链可变区在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:153的氨基酸序列所示的轻链可

变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:154的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:155的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:156的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:157的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:158的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:159的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:160的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:161的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:162的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:163的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:164的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:165的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:166的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:167的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:168的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:169的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:170的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:171的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:172的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:173的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:174的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:175的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:176的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:177的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:178的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:179的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:180的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:181的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:172的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:182的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:183的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:184的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD117抗体或其

抗原结合部分包含如SEQ ID NO:185的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:186的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:187的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:188的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:189的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:190的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:191的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:192的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:193的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:194的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:195的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:196的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:197的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:198的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:199的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:200的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:201的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:190的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:202的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:203的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:204的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:205的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:206的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:207的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:208的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:209的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:210的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:211的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:212的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:213的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:214的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:215的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:216的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:217的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:218的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:219的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:220的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:221的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:222的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:223的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:224的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:225的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:226的氨基酸

序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:227的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:228的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:229的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:230的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:231的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:232的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:233的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:234的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:235的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:236的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:237的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:7的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:237的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:243的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:244的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:251的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:252的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:243的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:256的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:259的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:256的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:260的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:252的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:238的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:239的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:239的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:147的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:240的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:238的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:241的氨基酸序列所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗CD117抗体或其抗原结合部分包含如SEQ ID NO:238的氨基酸序列所示的重链可变区以及如SEQ ID NO:242的氨基酸序列所示的轻链可变区。

[0254] 如下所述，进行人抗体的scFV噬菌体展示文库筛选，以鉴定具有治疗用途的新型抗CD117抗体及其片段。在此筛选中鉴定抗体85(Ab85)、86(Ab86)、87(Ab87)、88(Ab88)和89(Ab89)等。

[0255] Ab85的重链可变区(VH)氨基酸序列在下文提供为SEQ ID NO:243。Ab85的VH CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下：NYWIG(VH CDR1；SEQ ID NO:245)；IINPRDSDTRYRPSFQG(VH CDR2;SEQ ID NO:246)；和HGRGYEGYEGAFDI(VH CDR3;SEQ ID NO:247)。

[0256] Ab85 VH序列

[0257] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:243)

[0258] Ab85的轻链可变区(VL)氨基酸序列在下面提供为SEQ ID NO 244。Ab85的VL CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下:RSSQGIRSDLG(VL CDR1;SEQ ID NO:248)；DASNLET(VL CDR2;SEQ ID NO:249)；和QQANGFPLT(VL CDR3;SEQ ID NO:250)。

[0259] Ab85 VL序列

[0260] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGIRSDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:244)

[0261] 抗体HC-86/LC-86(Ab86)

[0262] Ab86的重链可变区(VH)氨基酸序列在下文提供为SEQ ID NO:251。VH CDR氨基酸序列Ab86在下面加下划线并且如下:NYWIG(VH CDR1;SEQ ID NO:245)；IIYPGDSDIRYSPSLQG(VH CDR2;SEQ ID NO:253)；和HGRGYNGYEGAFDI(VH CDR3;SEQ ID NO:3)。

[0263] Ab86 VH序列

[0264] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDIRYSPSLQGQVTISVDTSTSTAYLQWNSLKPSDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:251)

[0265] Ab86的轻链可变区(VL)氨基酸序列在下面提供为SEQ ID NO252。Ab86的VL CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下：RASQGIGDSLA(VL CDR1;SEQ ID NO:254)；DASNLET(VL CDR2;SEQ ID NO:249)；和QQLNGYPIT(VL CDR3;SEQ ID NO:255)。

[0266] Ab86 VL序列

[0267] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:252)

[0268] 抗体HC-87/LC-87(Ab87)

[0269] Ab87的重链可变区(VH)氨基酸序列在下文提供为SEQ ID NO:243。Ab87的VH CDR氨基酸序列在下文下划线并且如下:NYWIG(VH CDR1;SEQ ID NO:245)；IINPRDSDTRYRPSFQG(VH CDR2;SEQ ID NO:246)；和HGRGYEGYEGAFDI(VH CDR3;SEQ ID NO:247)。

[0270] Ab87 VH序列

[0271] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:243)

[0272] Ab87的轻链可变区(VL)氨基酸序列在下面提供为SEQ ID NO256。Ab87的VL CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下:RASQGIRNDLG(VL CDR1;SEQ ID NO:257)；DASSLES(VL CDR2;SEQ ID NO:5)；和QQLNGYPIT(VL CDR3;SEQ ID NO:255)。

[0273] Ab87 VL序列

[0274] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:256)

[0275] 抗体HC-88/LC-88(Ab88)

[0276] Ab88的重链可变区(VH)氨基酸序列在下文提供为SEQ ID NO:258。Ab88的VH CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下:NYWIG(VH CDR1;SEQ ID NO:245);IIYPGDSLTRYSPSFQG(VH CDR2;SEQ ID NO:259);和HGRGYNGYEGAFDI(VH CDR3;SEQ ID NO:3)。

[0277] Ab88 VH序列

[0278] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSLTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:258)

[0279] Ab88的轻链可变区(VL)氨基酸序列在下文提供为SEQ ID NO:256。Ab88的VL CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下:RASQGIRNDLG(VL CDR1;SEQ ID NO:257);DASSLES(VL CDR2;SEQ ID NO:5);和QQLNGYPIT(VL CDR3;SEQ ID NO:255)。

[0280] Ab88 VL序列

[0281] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:256)

[0282] 抗体HC-89/LC-89(Ab89)

[0283] Ab89的重链可变区(VH)氨基酸序列在下文提供为SEQ ID NO:260。Ab89的VH CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下:NYWIG(VH CDR1;SEQ ID NO:245);IIYPGDSDTRYSPSFQG(VH CDR2;SEQ ID NO:2);和HGRGYNGYEGAFDI(VH CDR3;SEQ ID NO:3)。

[0284] Ab89 VH序列

[0285] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:260)

[0286] Ab89的轻链可变区(VL)氨基酸序列在下文提供为:SEQ ID NO:252。Ab89的VL CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下:RASQGIGDSLA(VL CDR1;SEQ ID NO:254);DASNLET(VL CDR2;SEQ ID NO:249);和QQLNGYPIT(VL CDR3;SEQ ID NO:255)。

[0287] Ab89 VL序列

[0288] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:252)

[0289] 抗体HC-249/LC-249(Ab249)

[0290] Ab249的重链可变区(VH)氨基酸序列在下文提供为SEQ ID NO:238。Ab249的VH CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下:TSWIG(VH CDR1;SEQ ID NO:286);IIYPGDSDTRYSPSFQG(VH CDR2;SEQ ID NO:2);和HGLGYNGYEGAFDI(VH CDR3;SEQ ID NO:287)。

[0291] Ab249 VH序列

[0292] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:238)

[0293] Ab249的轻链可变区(VL)氨基酸序列在下文提供为SEQ ID NO:242。Ab249的VL

CDR氨基酸序列在下文加下划线并且如下:RASQGIGSALA(VL CDR1;SEQ ID NO:288);DASNLET(VL CDR2;SEQ ID NO:249);和QQLNGYPLT(VL CDR3;SEQ ID NO:289)。

[0294] Ab249 VL序列

[0295] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIK(SEQ ID NO:242)

[0296] 人抗体Ab85和Ab249都来源于抗体CK6,所述抗体CK6是一种拮抗剂抗CD117抗体。与CK6相比,两种抗体都具有改善的性质,例如,改善的结合特性。

[0297] CK6在重链可变区的CDR3域中包含潜在的脱酰胺位点。虽然为了将来的抗体生产而除去是有利的,但是天冬酰胺的位置带来重大的挑战。然而,在Ab85重链CDR3中,成功去除潜在的脱酰胺位点,使得抗体(具有Ab85重链和轻链CDR)能够维持对人CD117的高亲和力水平特异性和内在化能力。此外,Ab85相对于其亲本具有改善的解离速率。

[0298] 因此,在某些实施方案中,抗CD117抗体包含含有如SEQ ID NO:245、246和247所示的CDR组(CDR1,CDR2,和CDR3)的重链和包含如SEQ ID NO:248、249和1250所示的CDR组的轻链,在表达CD117的细胞中内在化,并具有$5\times10^{-4}s^{-1}$或更低的k_{off}速率,如BLI所测量。

[0299] 可与本文所述的患者调理方法结合使用的其它抗CD117抗体包括例如,从ATCC保藏号10716(保藏为BA7.3C.9)产生和释放的抗体,例如在美国专利No.5,489,516中描述的SR-1抗体,该专利的公开内容通过引用并入本文,因为其涉及抗CD117抗体。

[0300] 在一个实施方案中,本文所述的抗CD117抗体包含Fc区,该Fc区包含L235A、L235A、D265C和H435A(EU索引)。

[0301] 可与本文所述的患者调理方法结合使用的其他抗CD117抗体包括美国专利No.7,915,391中描述的那些,其描述了例如人源化的SR-1抗体;美国专利No.5,808,002,其描述了例如抗CD117 A3C6E2抗体,以及在例如WO 2015/050959中描述的那些,该专利描述了抗CD117抗体,其结合包含人类CD117的Pro317,Asn320,Glu329,Val331,Asp332,Lus358,Glue360,Glue376,His378和/或Thr380的表位;和US 2012/0288506(也公开为美国专利No.8,552,157),其描述了例如抗CD117抗体CK6。

[0302] 可与本文描述的组合物和方法结合使用的其它抗CD117抗体及其抗原结合片段包括US 2015/0320880中描述的那些,例如克隆9P3、NEG024、NEG027、NEG085、NEG086和20376。

[0303] 抗CD45抗体

[0304] 能够结合人CD45(mRNA NCBI参考序列:NM_080921.3,蛋白质NCBI参考序列:NP_563578.2)的抗体和抗原结合片段,包括能够结合CD45RO同等型的那些,可以与本文公开的组合物和方法结合使用,从而促进在需要造血干细胞移植治疗的患者中造血干细胞移植物的植入。在一个实施方案中,本文公开的组合物和方法包括抗CD45抗体或ADC,其结合人CD45RO,如SEQ ID NO:290的氨基酸序列中所示。结合本文公开的CD45的各种同种型的抗体也预期用于本文公开的方法和组合物中。CD45的多种同种型来源于初级转录物中34个外显子的可变剪接。外显子4、5、6和潜在地7的剪接导致多种CD45变异。在下表1中描述的CD45同种型中观察到选择性外显子表达。

[0305] 表1.不同CD45同种型的外显子表达

[0306]

CD45同种型	外显子表达模式
CD45RA(SEQ ID NO:291)	仅表达外显子4

CD45RB(SEQ ID NO:292)	仅表达外显子5
CD45RC(SEQ ID NO:293)	仅表达外显子6
CD45RO(SEQ ID NO:290)	不表达外显子4-6

[0307] 可变剪接可导致CD45蛋白的各种同等型(例如CD45RA、CD45RAB、CD45RABC)中表达的个别外显子或外显子组合。相反,CD45RO缺乏外显子4-6的表达,并且从外显子1-3和7-34的组合产生。有证据表明,外显子7也可以从蛋白质中排除,导致外显子1-3和8-34剪接在一起。命名为E3-8的此蛋白质已经在mRNA水平上检测到,但目前尚未通过流式细胞术进行鉴定。

[0308] CD45RO是目前唯一已知的在造血干细胞上表达的CD45同种型。CD45RA和CD45RABC尚未检测到或从造血干细胞表型中排除。在小鼠中进行的研究的证据表明,CD45RB在胎儿造血干细胞上表达,但它不在成年骨髓造血干细胞上存在。值得注意的是,CD45RC在亚洲人群中发现的外显子6中具有较高的多态性比率(在约25%的日本人群中发现CD45RC外显子6的多态性)。这种多态性导致CD45RO的高表达和CD45RA、CD45RB和CD45RC水平的降低。此外,CD45RA变体(如CD45RAB和CD45RAC)在外显子4中表现出多态性,其与自身免疫性疾病有关。

[0309] 造血干细胞上的CD45RO存在及其在其他免疫细胞(如T和B淋巴细胞亚群和各种髓样细胞)上相对有限的表达使得CD45RO特别适合作为需要造血干细胞移植物的患者的调理治疗的靶物。由于CD45RO仅缺乏外显子4、5和6的表达,其作为免疫原的应用使得能够筛选泛CD45 Ab和CD45RO特异性抗体。

[0310] 可与本文所述的患者调理方法结合使用的抗CD45抗体包括抗CD45抗体及其抗原结合部分。抗体的抗原结合部分在本领域是众所周知的,并且可以基于抗体的抗原结合区容易地构建。在示例性实施方案中,与本文所述的调理方法结合使用的抗CD45抗体可以是单克隆抗体或其抗原结合片段,多克隆抗体或其抗原结合片段,人源化抗体或其抗原结合片段,完全人类抗体或其抗原结合片段,嵌合抗体或其抗原结合片段,双特异性抗体或其抗原结合片段,双可变免疫球蛋白域,单链Fv分子(scFv),双抗体,三抗体,纳米抗体,抗体样蛋白支架,Fv片段,Fab片段,F(ab')2分子或串联di-scFv。下文提供了可全部或部分用于本文所述的ADC或方法中的示例性抗CD45抗体。

[0311] 在一个实施方案中,抗CD45抗体是或衍生自克隆HI30或其人源化变体,所述克隆HI30可购自BIOLEGEND®(San Diego,CA)。抗体的人源化可以根据本领域已知的程序(例如,如以下实施例7中所述),通过用种系人抗体的框架残基和恒定区残基替换非人抗体的框架残基和恒定区残基来进行。可与本文所述方法结合使用的其他抗CD45抗体包括抗CD45抗体ab10558,EP322Y,MEM-28,ab10559,0.N.125,F10-89-4,HIe-1,2B11,YTH24.5,PD7/26/16,F10-89-4,1B7,ab154885,B-A11,phosphor S1007,ab170444,EP350,Y321,GA90,D3/9,X1 6/99,和LT45,它们可购自ABCAM®(Cambridge,MA),及其人源化变体。可与本文所述的患者调理程序结合使用的其它抗CD45抗体包括抗CD45抗体HPA000440及其人源化变体,所述抗CD45抗体HPA 000440可购自SIGMA-ALDRICH®(St.Louis,MO)。可与本文所述的患者调理方法结合使用的其它抗CD45抗体包括鼠单克隆抗体BC8,其描述于例如Matthews et al.,Blood 78:1864-1874,1991,其公开内容通过引用并入本文,因为其涉及抗CD45抗体及其人源化变体。可以与本文所述方法结合使用的另一种抗-CD45抗体

包括单克隆抗体YAML568,其例如在Glatting et al.,J.Nucl.Med.8:1335-1341,2006中描述,其公开内容通过引用并入本文,因为其涉及抗CD45抗体及其人源化变体。可结合本文所述的患者调理程序使用的另外的抗CD45抗体包括单克隆抗体YTH54.12和YTH25.4,其例如在Brenner et al.,Ann.N.Y.Acad.Sci.996:80-88,2003中描述,其公开内容通过引用并入本文,因为其涉及抗CD45抗体及其人源化变体。用于本文所述患者调理方法的其它抗CD45抗体包括UCHL1,2H4,SN130,MD4.3,MBI和MT2,其描述于例如Brown et al.,Immunology 64:331-336,1998,其公开内容通过引用并入本文,因为其涉及抗CD45抗体及其人源化变体。可与本文所述方法结合使用的其它抗CD45抗体包括从美国典型培养物保藏中心(ATCC)保藏号RA3-6132、RA3-2C2和TIB122中生产和释放的那些抗体,以及单克隆抗体C363.16A和13/2,其描述于例如Johnson et al.,J.Exp.Med.169:1179-1184,1989,其公开内容通过引用并入本文,因为其涉及抗CD45抗体及其人源化变体。可与本文所述的患者调理方法结合使用的其它抗CD45抗体包括单克隆抗体AHN-12.1、AHN-12、AHN-12.2、AHN-12.3、AHN-12.4、HLe-1和KC56(T200),其描述于Harvath et al.,J.Immunol.146:949-957,1991,其公开内容通过引用并入本文,因为其涉及抗CD45抗体及其人源化变体。

[0312] 可与本文所述的患者调节方法结合使用的其他抗CD45抗体包括在例如以下中描述的那些抗体:在国专利号Nos.7,265,212(其描述了例如抗CD45抗体39E11、16C9和1G10等);7,160,987(其描述了例如由ATCC登录号HB-11873生产和释放的抗CD45抗体,例如单克隆抗体6G3);和6,099,838(其描述了例如抗CD45抗体MT3,以及由ATCC登录号HB220(也称为MB23G2)和HB223产生和释放的抗体),以及US 2004/0096901和US 2008/0003224(其描述了例如由ATCC登录号PTA-7339产生和释放的抗CD45抗体,例如单克隆抗体17.1),其各自的公开内容通过引用并入本文,因为它们涉及抗CD45抗体。

[0313] 可结合本文所述的患者调理方法使用的进一步抗CD45抗体包括从ATCC登录号MB4B4、MB23G2、14.8、GAP 8.3、74-9-3、I/24.D6、9.4、4B2、M1/9.3.4.HL.2产生和释放的抗体,以及其人源化和/或亲和力成熟变体。亲和成熟可以例如使用本文所述或本领域已知的体外展示技术来进行,例如噬菌体展示。

[0314] 可与本文所述的患者调理方法结合使用的其它抗CD45抗体包括抗CD45抗体T29/33,其在例如Morikawa et al.,Int.J.Hematol.54:495-504,1991中描述,其公开内容通过引用并入本文,因为其涉及抗CD45抗体。

[0315] 在某些实施方案中,抗CD45抗体选自apamistamab(也称为90Y-BC8、Iomab-B、BC8;如记载于例如US20170326259,WO2017155937,和Orozco et al.Blood.127.3(2016):352-359)或BC8-B10(如记载于Li et al.PloS one 13.10(2018):e0205135),每篇文献均通过引用并入本文。其他抗CD45抗体已经记载于例如WO2003/048327,WO2016/016442,US2017/0226209,US2016/0152733,US9,701,756;US2011/0076270,或US7,825,222,每篇文献均通过引用整体并入。

[0316] 例如,在一个实施方案中,抗CD45抗体或其抗原结合片段包含对应于apamistamab的那些的结合区,例如,CDR,可变区。apamistamab的重链可变区(VH)氨基酸序列在SEQ ID NO:296中列出(见表3)。apamistamab的轻链可变区(VL)氨基酸序列在SEQ ID NO:297中描述(见表3)。在其他实施方案中,抗CD45抗体或其抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:296所示的氨基酸残基的可变重链以及SEQ ID NO:297所示的轻链可变区。在一个实施方案中,抗

CD45抗体包含含有apamistamab的CDR1、CDR2和CDR3的重链和包含apamistamab的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区。

[0317] 在一个实施方案中，抗CD45抗体包含本文所述的抗CD45抗体的重链和本文所述的抗CD45抗体的轻链可变区。在一个实施方案中，抗CD45抗体包含重链和轻链可变区，所述重链包含本文所述抗CD45抗体的CDR1、CDR2和CDR3，所述轻链可变区包含本文所述抗CD45抗体的CDR1、CDR2和CDR3。

[0318] 在另一个实施方案中，抗体或其抗原结合片段包含重链可变区，该重链可变区包含与本文的抗CD45抗体具有至少95％同一性的氨基酸序列，例如与本文的抗CD45抗体具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的。在某些实施方案中，抗体包含修饰的重链(HC)可变区，其包含本文抗CD45抗体的HC可变区或其变体，该变体(i)与抗CD45抗体相差1、2、3、4或5个氨基酸的取代、添加或缺失；(ii)与抗CD45抗体相差至多5、4、3、2或1个氨基酸的取代、添加或缺失；(iii)与抗CD45抗体相差1-5、1-3、1-2、2-5或3-5个氨基酸的取代、添加或缺失，和/或(iv)包含与抗CD45抗体至少约75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列，其中在(i)-(iv)中的任一项中，氨基酸取代可以是保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代；并且其中修饰的重链可变区相对于抗CD45抗体的重链可变区可以具有增强的生物活性，而保持抗体的CD45结合特异性。

[0319] 可与本文所述的组合物和方法结合使用的抗体和抗原结合片段包括上述抗体及其抗原结合片段，以及上述那些非人抗体和抗原结合片段的人源化变体和与上述抗体或抗原结合片段结合相同表位的抗体或抗原结合片段，如例如通过竞争性CD45结合测定法评估。

[0320] 鉴定抗体的方法

[0321] 对抗体或抗体片段文库高通量筛选能够结合造血干细胞表达的抗原(如CD117(如GNNK+CD117)或CD45)的分子的方法可用于鉴定亲和成熟的抗体，其可用于治疗癌症、自身免疫性疾病和调理需要如本文所述的造血干细胞治疗的患者(如人患者)。此类方法包括本领域已知的体外展示技术，例如噬菌体展示、细菌展示、酵母展示、哺乳动物细胞展示、核糖体展示、mRNA展示和cDNA展示等。例如，Felici et al.,Biotechnol.Annual Rev.1:149-183,1995；Katz,Annual Rev.Biophys.Biomol.Struct.26:27-45,1997；和Hoogenboom et al.,Immunotechnology 4:1-20,1998(其中每篇的公开内容都通过引用并入本文，因为它们涉及体外展示技术)中已经综述了使用噬菌体展示来分离结合生物相关分子的抗体或抗原结合片段。已经构建了随机化组合肽库来选择结合细胞表面抗原的多肽，如Kay,Perspect.Drug Discovery Des.2:251-268,1995和Kay et al.,Mol.Divers.1:139-140,1996中所述，其中每篇文献的公开内容都通过引用并入本文，因为它们涉及抗原结合分子的发现。蛋白质，例如多聚体蛋白质，已经成功地作为功能分子进行噬菌体展示(参见例如EP 0349578；EP 4527839；and EP 0589877，以及Chiswell and McCafferty,Trends Biotechnol.10:80-84 1992，其中每篇的公开内容都通过引用并入本文，因为它们涉及使用体外展示技术来发现抗原结合分子。此外，功能性抗体片段，如Fab和scFv片段，已经以体外展示形式表达(参见例如McCafferty et al.,Nature 348:552-554,1990；Barbas et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:7978-7982,1991；和Clackson et al.,Nature 352:624-628,1991，其中每篇的公开内容通过引用并入本文，因为它们涉及用于发现抗原结合

分子的体外展示平台)。人抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)也可以在例如HuMAb-Mouse®或XenoMouse™中产生。这些技术特别可用于鉴定和改善能够结合由造血干细胞表达的抗原(例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45)的一种或多种抗体或片段的亲和力,继而可用于消减需要造血干细胞移植治疗的患者(例如人患者)内的内源性造血干细胞。

[0322] 在体外展示技术外,计算建模技术可用于在计算机上设计和鉴定能够结合由造血干细胞表达的抗原(如CD117(如GNNK+CD117)或CD45)的抗体,或抗体片段。例如,使用计算建模技术,本领域技术人员可以在计算机中筛选抗体或抗体片段的文库,寻找能够结合由造血干细胞(例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45)表达的抗原上的特定表位,例如抗原的细胞外表位的分子。

[0323] 可使用另外的技术来鉴定抗体,或抗体片段,其能够结合由造血干细胞表达的抗原(例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45)并被细胞内在化,例如通过受体介导的内吞作用。例如,上述体外展示技术可适于筛选结合由造血干细胞表达的抗原(例如,CD117(例如,GNNK+CD117)或CD45)并随后被内在化的抗体或抗体片段。噬菌体展示代表了一种此类可以与这种筛选模式结合使用的技术。为了鉴定抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)或抗体片段,并随后被造血干细胞内在化,本领域技术人员可以使用Williams et al., Leukemia 19:1432-1438,2005(其公开内容通过引用完整并入本文)中描述的噬菌体展示技术。例如,使用本领域已知的诱变方法,可产生重组噬菌体文库,其编码抗体,抗体片段,例如scFv片段、Fab片段、双抗体、三抗体和^{10}Fn3域等或包含随机化氨基酸盒(例如,在一个或多个或全部CDR或其等同区域或抗体或抗体片段中)的配体。抗体或抗体片段的框架区、铰链、Fc域和其它区域可以设计成使得它们在人类中是非免疫原性的,例如,由于具有人类种系抗体序列或相对于人类种系抗体仅表现出微小变化的序列。

[0324] 使用本文所述或本领域已知的噬菌体展示技术,共价结合到噬菌体颗粒的含有随机化抗体或抗体片段的噬菌体文库可以与抗原(例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45)一起温育,例如,通过首先将噬菌体文库与封闭剂(诸如例如乳蛋白、牛血清白蛋白和/或IgG)一起温育,以除去编码展示非特异性蛋白质结合的抗体或抗体片段的噬菌体和编码结合Fc域的抗体或其片段的噬菌体,然后将噬菌体文库与表达例如CD117(例如GNNK+CD117)或CD45的造血干细胞或成熟免疫细胞(例如T细胞)群体温育。噬菌体文库可与造血干细胞温育足够的时间,以允许抗-HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)或抗体片段结合关联细胞表面抗原(例如,CD117(例如,GNNK+CD117)或CD45),并随后被造血干细胞内在化(例如,在4℃下30分钟至6小时,例如在4℃下1小时)。含有抗体或抗体片段的噬菌体随后可以通过洗涤细胞来除去,例如用pH 2.8的冷(4℃)0.1M甘氨酸缓冲液洗涤,所述抗体或抗体片段对抗原(CD117(如GNNK+CD117)或CD45)没有表现出足够的亲和力,从而允许与造血干细胞结合并被造血干细胞内在化。可以鉴定与已经被造血干细胞内在化的抗体或抗体片段结合的噬菌体,例如,通过裂解细胞并从细胞培养基中回收内在化的噬菌体。然后可以在细菌细胞中扩增噬菌体,例如,通过使用本领域已知的方法在2xYT培养基中将细菌细胞和回收的噬菌体一起温育。然后,可以表征从该培养基中回收的噬菌体,例如,通过确定插入噬菌体基因组中的编码抗体或抗体片段的基因的核酸序列。随后,可以通过化学合成(例如抗体片段,如scFv片段)或通过重组表达(例如全长抗体)从头制备编码的抗体或抗体片段。

[0325] 制备的抗体或抗体片段的内在化能力可以例如使用本领域已知的放射性核素内在化测定来评估例如，使用本文所述或本领域已知的体外展示技术鉴定的抗-HC抗体(例如，抗-CD117抗体或抗-CD45抗体)或抗体片段可通过掺入放射性同位素来功能化，所述放射性同位素例如^{18}F,^{75}Br,^{77}Br,^{122}I,^{123}I,^{124}I,^{125}I,^{129}I,^{131}I,^{211}At,^{67}Ga,^{111}In,^{99}Tc,^{169}Yb,^{186}Re,^{64}Cu,^{67}Cu,^{177}Lu,^{77}As,^{72}As,^{86}Y,^{90}Y,^{89}Zr,^{212}Bi,^{213}Bi,或^{225}Ac。例如，可以使用含有亲电卤素试剂的珠如聚苯乙烯珠(例如，碘化珠，Thermo Fisher Scientific,Inc.,Cambridge,MA)将放射性卤素(例如^{8}F,^{75}Br,^{77}Br,^{122}I,^{123}I,^{124}I,^{125}I,^{129}I,^{131}I,^{211}At)掺入抗体或抗体片段中。放射性标记的抗体、其片段或ADC可以与造血干细胞一起温育足够长的时间以允许内在化(例如，在4℃下30分钟至6小时，例如在4℃下1小时)。然后可以洗涤细胞以除去未内在化的抗体或其片段(例如，使用冷的(4℃)0.1M甘氨酸缓冲液，pH 2.8)。通过检测所得造血干细胞发出的辐射(如γ-辐射)并与回收的洗涤缓冲液发出的辐射(如γ-辐射)进行比较，可以鉴定内在化的抗体或抗体片段。前述内在化测定法也可用于表征ADC。

[0326] 抗体可以使用重组方法和组合物来产生，例如，如美国专利No.4,816,567中所述。在一个实施方案中，提供了编码本文所述的抗HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)的分离的核酸。此类核酸可以编码包含VL的氨基酸序列和/或包含抗体的VH的氨基酸序列(例如，抗体的轻链和/或重链)。在另一个实施方案中，提供了包含此类核酸的一种或多种载体(例如表达载体)。在另一个实施方案中，提供了包含此类核酸的宿主细胞。在一个此类实施方案中，宿主细胞包含(例如，已经转化有)：(1)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列和包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的载体，或(2)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列的核酸的第一载体和包含编码包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的第二载体。在一个实施方案中，宿主细胞是真核的，例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴样细胞(例如Y0、NS0、Sp20细胞)。在一个实施方案中，提供了制备抗CLL-1抗体的方法，其中该方法包括在适合于抗体表达的条件下培养包含编码如上所述抗体的核酸的宿主细胞，并任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)中回收抗体。

[0327] 为了重组生产抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)，分离编码抗体的核酸，例如如上所述，并将其插入一个或多个载体中，用于在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。使用常规方法(例如，通过使用能够特异性结合编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)可以容易地分离和测序此类核酸。

[0328] 用于克隆或表达抗体编码载体的合适宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。例如，可以在细菌中产生抗体，特别是当不需要糖基化和Fc效应器功能时。关于抗体片段和多肽在细菌中的表达，参见例如美国专利Nos.5,648,237,5,789,199和5,840,523。(还参见Charlton,Methods in Molecular Biology,Vol.248(B.K.C.Lo,ed.,Humana Press,Totowa,N.J.,2003)，第245-254页，描述了抗体片段在大肠杆菌中的表达)。表达后，可以从细菌细胞浆中分离出可溶性级份的抗体，并可以进一步纯化。

[0329] 脊椎动物细胞也可以作为宿主。例如，适于悬浮生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其它例子是由SV40转化的猴肾CV1细胞系(COS-7)；人类胚胎肾系(293或293细胞，如Graham et al.,J.Gen Virol.36:59(1977)中所述)；幼仓鼠肾细胞(BHK)；小鼠支持细胞(sertoli cell)(TM4细胞，如Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980)中所述)；猴肾细胞(CV1)；非洲绿猴肾细胞(VERO-76)；人宫颈癌细胞(HELA)；犬

肾细胞(MDCK;水牛鼠肝细胞(BRL 3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562);TRI细胞,如例如Mather et al.,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982)等人所述;MRC 5细胞;和FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR-CHO细胞(Urlaub et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980));和骨髓瘤细胞系如YO、NSO和Sp2/0。关于适合于抗体生产的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,参见例如Yazaki and Wu,Methods in Molecular Biology,Vol.248(B.K.C.Lo,ed.,Humana Press,Totowa,N.J.),pp.255-268(2003)。在一个实施方案中,宿主细胞是真核的,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴样细胞(例如YO、NSO、Sp20细胞)。

[0330] 抗体药物缀合物

[0331] 本文所述的抗体及其抗原结合片段可以通过接头与细胞毒素缀合(连接)。在一些实施方案中,细胞毒性分子与如本文公开的细胞内在化抗体或其抗原结合片段缀合,使得在细胞摄取抗体或其片段后,细胞毒素可以到达其细胞内靶物并介导造血细胞死亡。任何数量的细胞毒素都可以与抗-HC抗体缀合,例如,1、2、3、4、5、6、7或8。

[0332] 适用于本文所述组合物和方法的细胞毒素包括DNA嵌入剂(例如蒽环类药物)、能够破坏有丝分裂纺锤体的试剂(例如长春花生物碱、美坦辛、美登素类化合物及其衍生物)、RNA聚合酶抑制剂(例如鹅膏毒素,例如α-鹅膏蕈碱及其衍生物)、以及能够破坏蛋白质生物合成的试剂(例如显示rRNA N-糖苷酶活性的试剂,例如皂草素和蓖麻毒素A链),以及本领域已知的其他物质。

[0333] 细胞毒素

[0334] 各种细胞毒素可以通过接头与抗-HC抗体(例如,抗-CD117抗体、抗-CD45抗体)缀合,用于本文所述的治疗。具体而言,抗HC ADC(例如,抗CD117 ADC或抗CD45 ADC)包括与细胞毒性部分(或细胞毒素)缀合(即,通过接头共价连接)的抗体(或其抗原结合片段)。在各种实施方案中,当结合在缀合物中时,细胞毒性部分表现出降低的细胞毒性或没有细胞毒性,但是在从接头切割后恢复细胞毒性。在各种实施方案中,细胞毒性部分在不从接头切割的情况下保持细胞毒性。在一些实施方案中,细胞毒性分子与本文公开的细胞内在化抗体或其抗原结合片段缀合,使得在细胞摄取抗体或其片段后,细胞毒素可以到达其细胞内靶物,并例如介导T细胞死亡。

[0335] 因此,本公开的ADC可以具有通式$Ab-(Z-L-D)_n$,其中抗体或其抗原结合片段(Ab)通过化学部分(Z)与接头(L)缀合(共价连接),与细胞毒性部分(“药物”D)缀合,各自如本文所公开。

[0336] 因此,抗体或其抗原结合片段可以与整数n表示的多个药物部分缀合,整数n表示每种抗体的细胞毒素的平均数,其范围可以是例如约1至约20。在一些实施方案中,n为1至4。在一些实施方案中,n是1。从缀合反应制备ADC中每个抗体的平均药物部分数可以通过常规手段进行表征,例如质谱法,ELISA测定法和HPLC。也可以确定ADC在n方面的定量分布。在某些情况下,可以通过反相HPLC或电泳等手段实现同质ADC(其中n是特定数值)与具有其它药物负载的ACD的分离、纯化和表征。

[0337] 对于某些抗HC ADC(如抗CD117 ADC或抗CD45 ADC),可能会受到抗体上连接位点数量的限制。例如,当连接是半胱氨酸硫醇时,抗体可以仅具有一个或几个半胱氨酸硫醇基团,或者可以仅具有一个或几个足够反应性的硫醇基团,通过这些基团可以连接接头。一般

来说,抗体不含许多可与药物部分连接的游离和反应性半胱氨酸硫醇基团;首先,抗体中的半胱氨酸硫醇残基以二硫键的形式存在。在某些实施方案中,抗体可以在部分或全部还原条件下用还原剂如二硫苏糖醇(DTT)或三羰基乙基膦(TCEP)还原,以产生反应性半胱氨酸硫醇。在某些实施方案中,较高的药物负荷,例如n>5,可能导致某些抗体-药物缀合物的聚集、不溶性、毒性或细胞渗透性的丧失。

[0338] 在某些实施方案中,在缀合反应期间,少于理论最大值的药物部分与抗体结合。抗体可以包含例如不与药物-接头中间体或接头试剂反应的赖氨酸残基,如下文讨论。仅最具反应性的赖氨酸基团可以与胺反应性连接试剂反应。在某些实施方案中,抗体经受变性条件以揭示反应性亲核基团,例如赖氨酸或半胱氨酸。

[0339] ADC的负载(药物/抗体比)可以用不同的方式控制,例如通过(i)限制药物-接头中间体或接头试剂相对于抗体的摩尔过量,(ii)限制缀合反应时间或温度,(iii)半胱氨酸硫醇修饰的部分或限制性还原条件,(iv)通过重组技术工程化改造抗体的氨基酸序列,使得半胱氨酸残基的数量和位置被修饰以控制接头-药物连接的数量和/或位置。

[0340] 适用于本文所述组合物和方法的细胞毒素包括DNA嵌入剂(例如蒽环类药物)、能够破坏有丝分裂纺锤体的试剂(例如长春花生物碱、美坦辛、美登素类化合物及其衍生物)、RNA聚合酶抑制剂(例如鹅膏毒素,例如α-鹅膏蕈碱及其衍生物)、以及能够破坏蛋白质生物合成的试剂(例如显示rRNA N-糖苷酶活性的试剂,例如皂草素和蓖麻毒素A链),以及本领域已知的其他物质。

[0341] 在一些实施方案中,细胞毒素是微管结合剂(例如,美坦辛或美登素类化合物),鹅膏毒素,假单胞菌外毒素A,deBouganin,白喉毒素,皂草素,澳瑞他汀,蒽环类药物,加利车霉素,伊立替康,SN-38,多卡米星,吡咯并苯二氮杂卓,吡咯并苯二氮杂卓二聚体,吲哚并苯二氮杂卓,吲哚并苯二氮杂卓二聚体,吲哚并苯二氮杂卓假二聚体或其变体,或本文所述或本领域已知的另一种细胞毒性化合物。

[0342] 在一些实施方案中,抗体-药物缀合物的细胞毒素是RNA聚合酶抑制剂。在一些实施方案中,RNA聚合酶抑制剂是鹅膏毒素或其衍生物。在一些实施方案中,如本文公开的抗体-药物缀合物的细胞毒素是鹅膏毒素或其衍生物,例如α-鹅膏蕈碱、β-鹅膏蕈碱、γ-鹅膏蕈碱、ε-鹅膏蕈碱、鹅膏素、鹅膏素酰胺、鹅膏无毒环肽(amanullin)、鹅膏无毒环肽酸(amanullinic acid)和前鹅膏无毒环肽(proamanullin)或其衍生物。

[0343] 下文描述了可用于本公开方法中的抗HC ADC(例如抗CD117 ADC或抗CD45 ADC)的细胞毒素的其它细节。

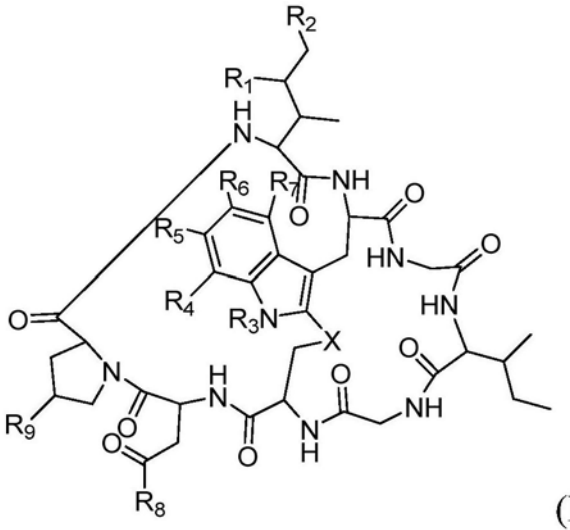
[0344] 鹅膏毒素

[0345] 本文公开的方法和组合物包括ADC,所述ADC包含与抗HC抗体(例如抗CD117抗体)缀合的作为细胞毒素的RNA聚合酶抑制剂,例如鹅膏毒素。在一些实施方案中,RNA聚合酶抑制剂是鹅膏毒素或其衍生物。在一些实施方案中,如本文公开的抗体-药物缀合物的细胞毒素是鹅膏毒素或其衍生物,例如α-鹅膏蕈碱、β-鹅膏蕈碱、γ-鹅膏蕈碱、ε-鹅膏蕈碱、鹅膏素、鹅膏素酰胺、鹅膏无毒环肽、鹅膏无毒环肽酸、前鹅膏无毒环肽或其衍生物。各种天然存在的鹅膏毒素的结构公开在例如Zanotti et al.,Int.J.Peptide Protein Res.30,1987,450-459。

[0346] 与本文所述的组合物和方法结合使用的鹅膏毒素包括但不限于式(III)的化合

物，包括α-鹅膏蕈碱、β-鹅膏蕈碱、γ-鹅膏蕈碱、ε-鹅膏蕈碱、鹅膏素、鹅膏素酰胺、鹅膏无毒环肽、鹅膏无毒环肽酸、或前鹅膏无毒环肽。式(III)如下：

[0347]



(III)

[0348] 其中R_1是H、OH或OR_A；

[0349] R_2是H、OH或OR_B；

[0350] R_A和R_B当存在时与它们所结合的氧原子一起结合形成任选取代的5元杂环烷基；

[0351] R_3为H或R_D；

[0352] R_4为H、OH、OR_D、或R_D；

[0353] R_5为H、OH、OR_D、或R_D；

[0354] R_6为H、OH、OR_D、或R_D；

[0355] R_7为H、OH、OR_D、或R_D；

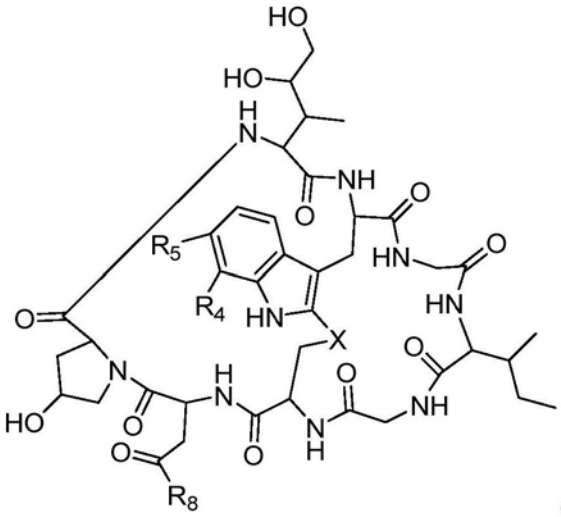
[0356] R_8为OH、NH_2、或OR_D；

[0357] R_9为H、OH、或OR_D；

[0358] X为-S-、-S(O)-、或-SO_2-；和

[0359] R_D是任选取代的烷基(例如，C_1-C_6烷基)，任选取代的杂烷基(例如，C_1-C_6杂烷基)，任选取代的烯基(例如，C_2-C_6烯基)，任选取代的杂烯基(例如，C_2-C_6杂烯基)，任选取代的炔基(例如，C_2-C_6炔基)，任选取代的杂炔基(例如，C_2-C_6杂炔基)，任选取代的环烷基，任选取代的杂环烷基，任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

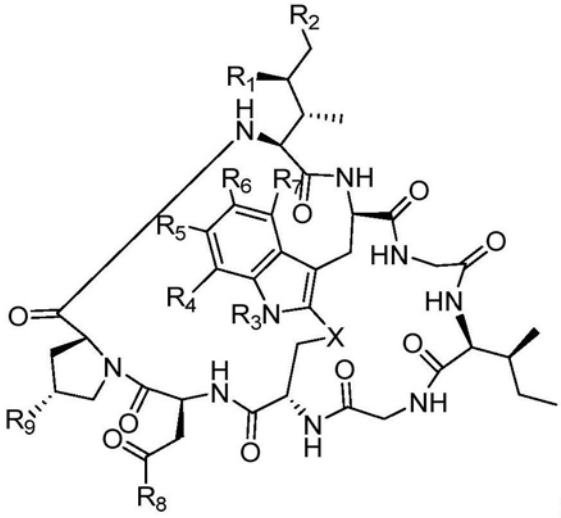
[0360] 例如，在一个实施方案中，与本文所述的组合物和方法结合使用的鹅膏毒素包括根据式(IIIA)的化合物

[0361] 

(IIIA),

[0362] 其中R_4、R_5、X、和R_8各自如上定义。

[0363] 例如,在一个实施方案中,与本文所述的组合物和方法结合使用的鹅膏毒素包括根据式(IIIB)的化合物,如下:

[0364] 

(IIIB)

[0365] 其中R_1为H、OH、或OR_A;

[0366] R_2为H、OH、或OR_B;

[0367] R_A和R_B当存在时与它们所结合的氧原子一起结合形成任选取代的5元杂环烷基;

[0368] R_3为H或R_D;

[0369] R_4为H、OH、OR_D、或R_D;

[0370] R_5为H、OH、OR_D、或R_D;

[0371] R_6为H、OH、OR_D、或R_D;

[0372] R_7为H、OH、OR_D、或R_D;

[0373] R_8为OH、NH_2、或OR_D;

[0374] R_9为H、OH、或OR_D;

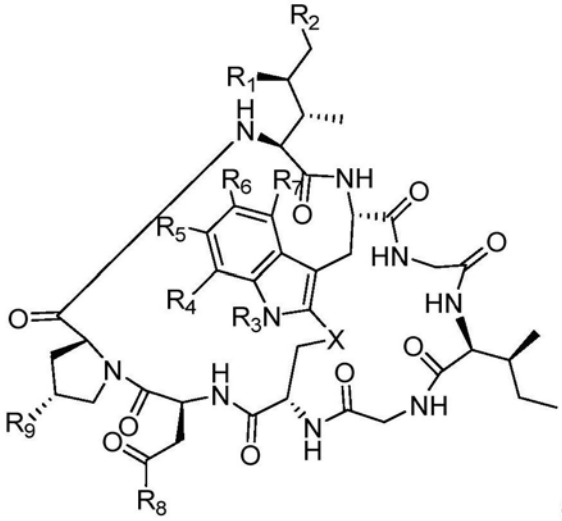
[0375] x是-S-,-S(O)-,或-SO_2-;和

[0376] R_D是任选取代的烷基(例如,C_1-C_6烷基),任选取代的杂烷基(例如,C_1-C_6杂烷基),任选取代的烯基(例如,C_2-C_6烯基),任选取代的杂烯基(例如,C_2-C_6杂烯基),任选取代的炔

基(例如,C_2-C_6炔基),任选取代的杂炔基(例如,C_2-C_6杂炔基),任选取代的环烷基,任选取代的杂环烷基,任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0377] 在一个实施方案中,可与本文所述的组合物和方法结合使用的鹅膏毒素也包括下式(IIIC)的化合物:

[0378]



(IIIC)

[0379] 其中R_1是H、OH或或OR_A;

[0380] R_2是H、OH或OR_B;

[0381] R_A和R_B当存在时与它们所结合的氧原子一起结合形成任选取代的5元杂环烷基;

[0382] R_3为H或R_D;

[0383] R_4为H、OH、OR_D、或R_D;

[0384] R_5为H、OH、OR_D、或R_D;

[0385] R_6为H、OH、OR_D、或R_D;

[0386] R_7为H、OH、OR_D、或R_D;

[0387] R_8为OH、NH_2、或OR_D;

[0388] R_9为H、OH、或OR_D;

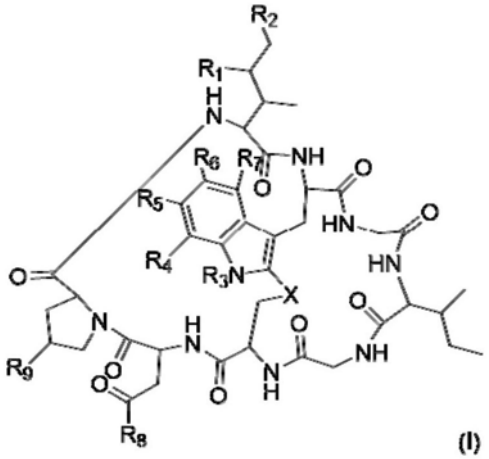
[0389] x是-S-,-S(O)-,或-SO_2-;和

[0390] RD是任选取代的烷基(例如,C_1-C_6烷基),任选取代的杂烷基(例如,C_1-C_6杂烷基),任选取代的烯基(例如,C_2-C_6烯基),任选取代的杂烯基(例如,C_2-C_6杂烯基),任选取代的炔基(例如,C_2-C_6炔基),任选取代的杂炔基(例如,C_2-C_6杂炔基),任选取代的环烷基,任选取代的杂环烷基,任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0391] 在一个实施方案中,细胞毒素是鹅膏蕈碱。

[0392] 例如,本文所述的抗体和抗原结合片段可以结合到鹅膏毒素(例如,式III、IIIA、IIIB或IIIC的)上,从而形成由式Ab-Z-L-Am表示的缀合物,其中Ab是抗体或其抗原结合片段,L是接头,Z是化学部分,并且Am是鹅膏毒素。鹅膏毒素或其衍生物上的许多位置可以充当共价键合连接部分L,因此抗体或其抗原结合片段的位置。下面描述了可用于此类过程的鹅膏毒素缀合和接头的示例性方法。根据本文所述的组合物和方法,可用于与抗体或抗原结合片段缀合的示例性含接头的鹅膏毒素Am-L-Z在结构式(I)、(IA)、(IB)、(II)、(IIA)、和(IIB)中示出。

[0393] 在一些实施方案中,氨基毒素-接头缀合物Am-L-Z由式(I)表示,

[0394] 

(I)

[0395] 其中R_1是H、OH、OR_A或OR_C;

[0396] R_2是H,OH,OR_B,或OR_C;

[0397] R_A和R_B当存在时与它们所结合的氧原子一起结合形成任选取代的5元杂环烷基;

[0398] R_3为H、R_C、或R_D;

[0399] R_4为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0400] R_5为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0401] R_6为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0402] R_7为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0403] R_8为OH、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、或NR_CR_D;

[0404] R_9为H、OH、OR_C、或OR_D;

[0405] x是-S-,-S(O)-,或-SO_2-;

[0406] R_C为-L-Z;

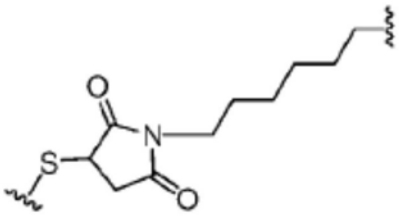
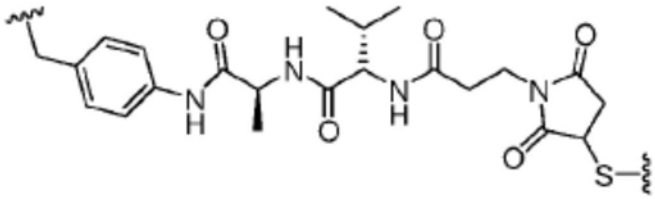
[0407] R_D是任选取代的烷基(例如,C_1-C_6烷基)、任选取代杂烷基(例如,C_1-C_6杂烷基)、任选取代烯基(例如,C_2-C_6烯基)、任选取代杂烯基(例如,C_2-C_6杂烯基)、任选取代炔基(例如,C_2-C_6炔基)、任选取代杂炔基(例如,C_2-C_6杂炔基)、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0408] L是接头,例如任选取代的亚烷基(例如,C_1-C_6亚烷基)、任选取代的杂亚烷基(C_1-C_6杂亚烷基)、任选取代的亚烯基(例如,C_2-C_6亚烯基)、任选取代的杂亚烯基(例如,C_2-C_6杂亚烯基)、任选取代的亚炔基(例如,C_2-C_6亚炔基),任选取代的杂亚炔基(例如,C_2-C_6杂亚炔基)、任选取代的环亚烷基、任选取代的杂环亚烷基、任选取代的亚芳基、任选取代的杂亚芳基、肽、二肽、-(C=O)-、二硫化物、腙或其组合;和

[0409] Z是由L上存在的反应性取代基和抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基之间的偶联反应形成的化学部分,所述抗体或其抗原结合片段结合靶抗原(例如,CD117)。

[0410] 在一些实施方案中,Am含有刚好一个R_C取代基。

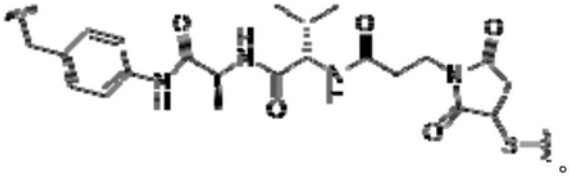
[0411] 在一些实施方案中,L-Z是

[0412]  

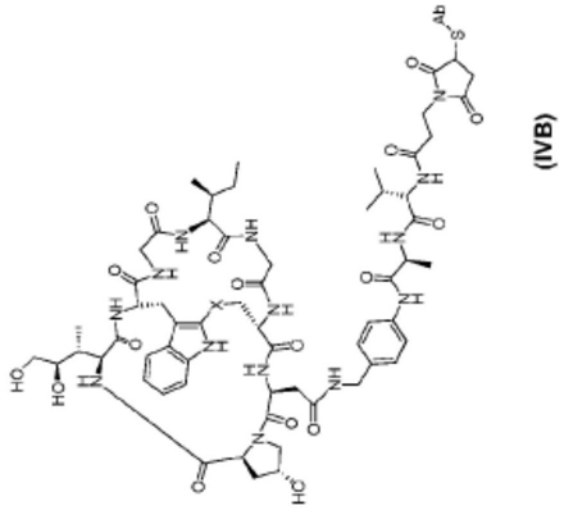
或

[0413] 其中S是代表结合靶抗原的抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基的硫原子(例如,来自半胱氨酸残基的-SH基团)。

[0414] 在一些实施方案中,L-Z是

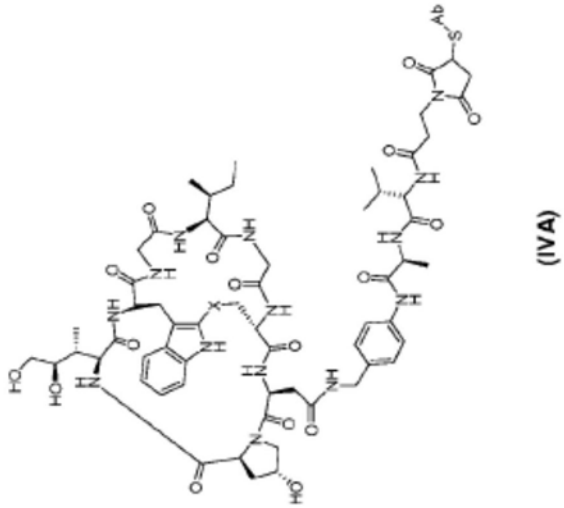
[0415]  。

[0416] 在一些实施方案中,缀合物Am-L-Z-Ab由式IV、IVA或IVB之一表示:

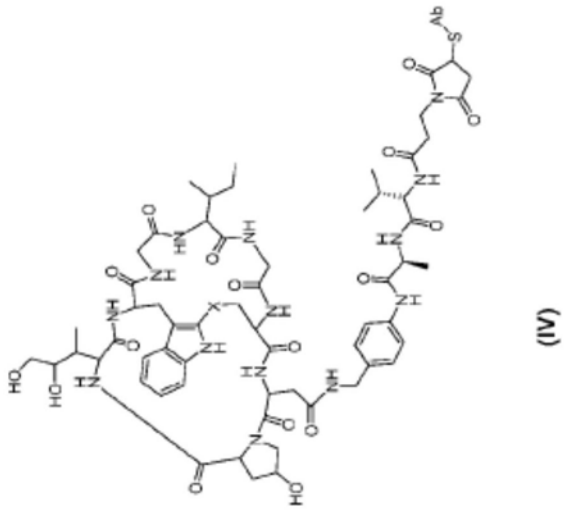


(IVB)

[0417]



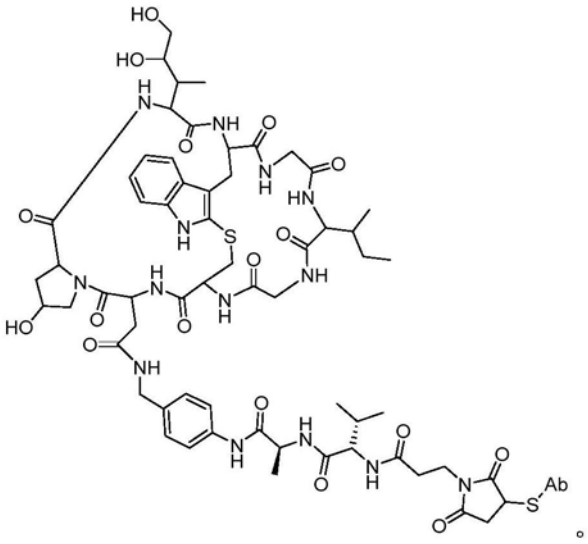
(IVA)



(IV)

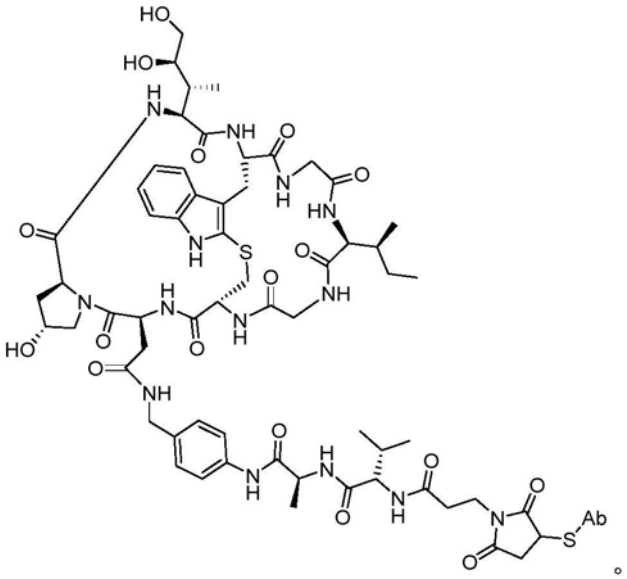
[0418] 其中X是S、SO或SO_2,并且显示Ab以表示Ab连接点。

[0419] 在一些实施方案中,Am-L-Z-Ab是

[0420] 

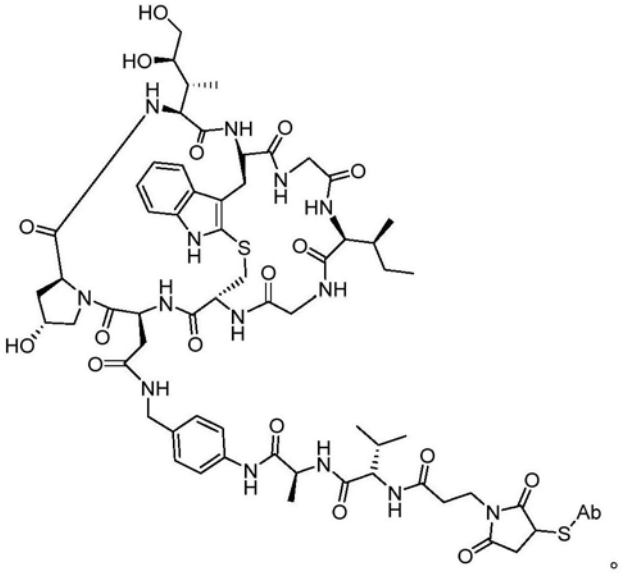
[0421] 其中显示Ab表示Ab连接点。

[0422] 在一些实施方案中,Am-L-Z-Ab是

[0423] 

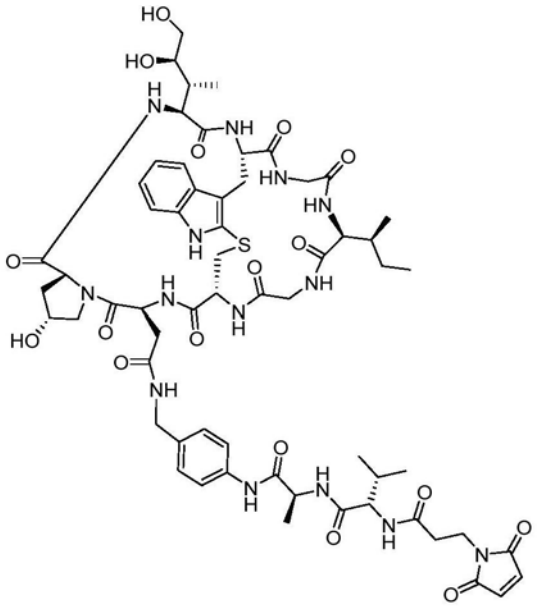
[0424] 其中显示Ab表示Ab连接点。

[0425] 在一些实施方案中,Am-L-Z-Ab是

[0426] 

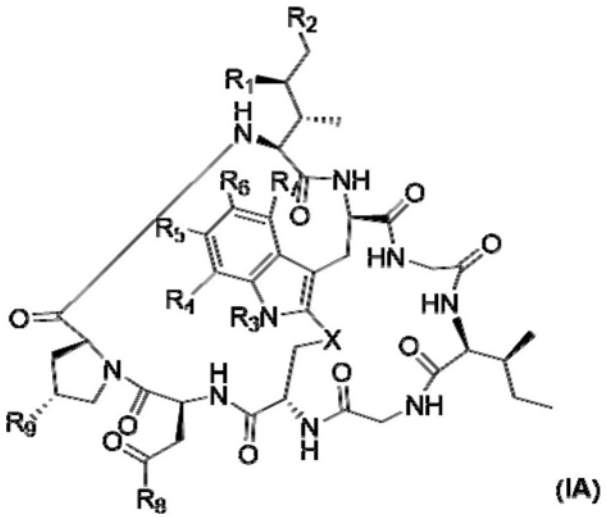
[0427] 其中显示Ab表示Ab连接点。

[0428] 在一些实施方案中,Am-L-Z-Ab前体,Am-L-Z',是

[0429] 

[0430] 其中马来酰亚胺与抗体中半胱氨酸上发现的硫醇反应。

[0431] 在一些实施方案中,Am-L-Z由式(IA)表示

[0432] 

(IA)

[0433] 其中R_1是H、OH、OR_A、或OR_C；

[0434] R_2是H，OH，OR_B、或OR_C；

[0435] R_A和R_B当存在时与它们所结合的氧原子一起结合形成任选取代的5元杂环烷基；

[0436] R_3为H、R_C、或R_D；

[0437] R_4为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D；

[0438] R_5为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D；

[0439] R_6为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D；

[0440] R_7为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D；

[0441] R_8为OH、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、或NR_CR_D；

[0442] R_9为H、OH、OR_C、或OR_D；

[0443] X为-S-、-S(O)-、或$-SO_2-$；

[0444] R_C为-L-Z；

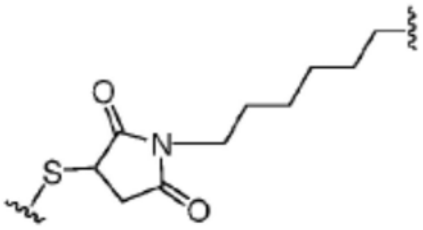
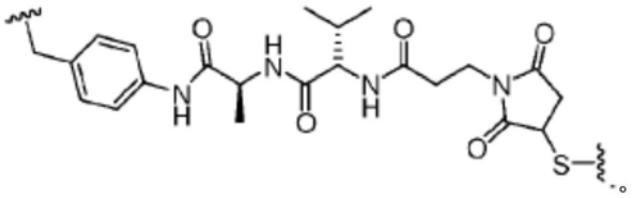
[0445] R_D是任选取代的烷基(例如，C_1-C_6烷基)、任选取代杂烷基(例如，C_1-C_6杂烷基)、任选取代烯基(例如，C_2-C_6烯基)、任选取代杂烯基(例如，C_2-C_6杂烯基)、任选取代炔基(例如，C_2-C_6炔基)、任选取代杂炔基(例如，C_2-C_6杂炔基)、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0446] L是接头，例如任选取代的亚烷基(例如，C_1-C_6亚烷基)、任选取代的杂亚烷基(C_1-C_6杂亚烷基)、任选取代的亚烯基(例如，C_2-C_6亚烯基)、任选取代的杂亚烯基(例如，C_2-C_6杂亚烯基)、任选取代的亚炔基(例如，C_2-C_6亚炔基)，任选取代的杂亚炔基(例如，C_2-C_6杂亚炔基)、任选取代的环亚烷基、任选取代的杂环亚烷基、任选取代的亚芳基、任选取代的杂亚芳基、肽、二肽、-(C=O)-、二硫化物、腙或其组合；

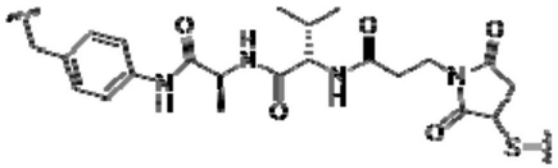
[0447] Z是由存在于L上的反应性取代基与存在于结合HC抗原的抗体或其抗原结合片段(即抗HC抗体，例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)内的反应性取代基之间的偶联反应形成的化学部分；和

[0448] 其中Am含有恰好一个R_C取代基。

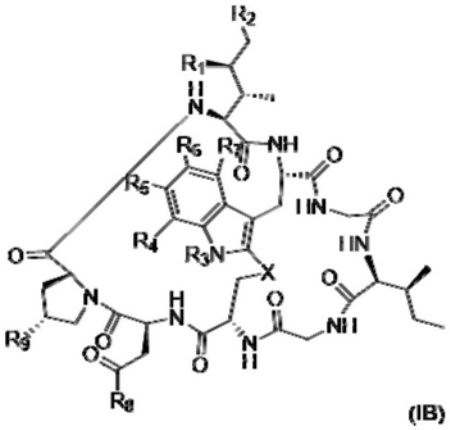
[0449] 在一些实施方案中，L-Z是

[0450]  或 

[0451] 在一些实施方案中,L-Z是

[0452] 

[0453] 在一些实施方案中,Am-L-Z由式(IB)

[0454] 

(IB)

[0455] 其中R_1是H、OH、OR_A、或OR_C;

[0456] R_2是H、OH、OR_B、或OR_C;

[0457] R_A和R_B当存在时与它们所结合的氧原子一起结合形成任选取代的5元杂环烷基;

[0458] R_3为H、R_C、或R_D;

[0459] R_4为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0460] R_5为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0461] R_6为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0462] R_7为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0463] R_8为OH、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、或NR_CR_D;

[0464] R_9为H、OH、OR_C、或OR_D;

[0465] x是-S-,-S(O)-,或-SO_2-;

[0466] R_C为-L-Z;

[0467] R_D是任选取代的烷基(例如,C_1-C_6烷基)、任选取代杂烷基(例如,C_1-C_6杂烷基)、任选取代烯基(例如,C_2-C_6烯基)、任选取代杂烯基(例如,C_2-C_6杂烯基)、任选取代炔基(例如,C_2-C_6炔基)、任选取代杂炔基(例如,C_2-C_6杂炔基)、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

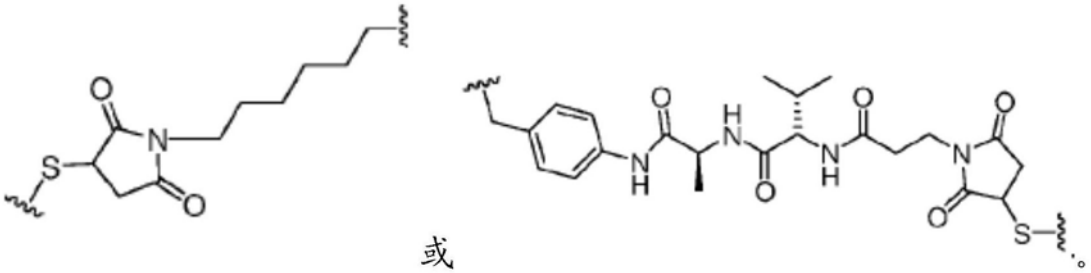
[0468] L是接头,例如任选取代的亚烷基(例如,C_1-C_6亚烷基)、任选取代的杂亚烷基(C_1-C_6杂亚烷基)、任选取代的亚烯基(例如,C_2-C_6亚烯基)、任选取代的杂亚烯基(例如,C_2-C_6杂

亚烯基)、任选取代的亚炔基(例如,C_2-C_6亚炔基),任选取代的杂亚炔基(例如,C_2-C_6杂亚炔基)、任选取代的环亚烷基、任选取代的杂环亚烷基、任选取代的亚芳基、任选取代的杂亚芳基、肽、二肽、-(C=O)-、二硫化物、腙或其组合;

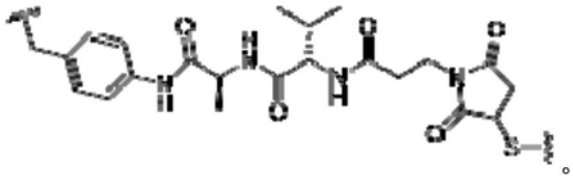
[0469] Z是由存在于L上的反应性取代基和存在于结合HC抗原的抗体或其抗原结合片段(即抗HC抗体,例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)中的反应性取代基之间的偶联反应形成的化学部分;和

[0470] 其中Am含有恰好一个R_C取代基。

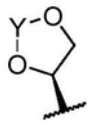
[0471] 在一些实施方案中,L-Z是

[0472] 
或

[0473] 在一些实施方案中,L-Z是

[0474] 

[0475] 在一些实施方案中,当存在时,R_A和R_B与它们所结合的氧原子一起结合形成式的5元杂环烷基:

[0476] 

[0477] 其中Y是-(C=O)-,-(C=S)-,-(C=NR_E)-,或-($CR_ER_{E'}$)-;和

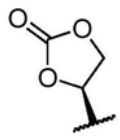
[0478] R_E和$R_{E'}$各自独立地任选取代的C_1-C_6亚烷基-R_C、任选取代的C_1-C_6杂亚烷基-R_C、任选取代的C_2-C_6亚烯基-R_C、任选取代的C_2-C_6杂亚烯基-R_C、任选取代的C_2-C_6亚炔基-R_C、任选取代的C_2-C_6杂亚炔基-R_C,任选取代的环亚烷基-R_C、任选取代的杂环亚烷基-R_C、任选取代的亚芳基-R_C或任选取代的杂亚芳基-R_C。

[0479] 在一些实施方案中,Am-L-Z由式(IA)或式(IB)表示,

[0480] 其中R_1是H、OH、OR_A、或OR_C;

[0481] R_2是H、OH、OR_B、或OR_C;

[0482] R_A和R_B当存在时与它们所结合的氧原子一起结合形成:

[0483] 

[0484] R_3为H或R_C;

[0485] R_4为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0486] R_5为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D;

[0487] R_6为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D；

[0488] R_7为H、OH、OR_C、OR_D、R_C、或R_D；

[0489] R_8为OH、NH_2、OR_C、或NHR_C；

[0490] R_9为H或OH；

[0491] X为-S-、-S(O)-、或-SO_2-；和

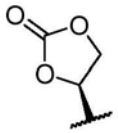
[0492] 其中R_C和R_D各自如上定义。

[0493] 在一些实施方案中，Am-L-Z由式(IA)或式(IB)表示，

[0494] 其中R_1是H、OH、OR_A、或OR_C；

[0495] R_2是H、OH、OR_B、或OR_C；

[0496] R_A和R_B当存在时与它们所结合的氧原子一起结合形成：

[0497] 

[0498] R_3是H或R_C；

[0499] R_4和R5各自独立地为H，OH，OR_C，R_C，或OR_D；

[0500] R_6和R7各为H；

[0501] R_8为OH，NH_2，OR_C，或NHR_C；

[0502] R_9为H或OH；

[0503] x是-S-，-S(O)-，或-SO_2-；和

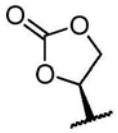
[0504] 其中R_C如上定义。

[0505] 在一些实施方案中，Am-L-Z由式(IA)或式(IB)表示，

[0506] 其中R_1是H，OH，或OR_A；

[0507] R_2是H、OH或OR_B；

[0508] R_A和R_B当存在时与它们所结合的氧原子一起结合形成：

[0509] 

[0510] R_3、R_4、R_6、R_7各为H；

[0511] R_5为OR_C；

[0512] R_8为OH或NH_2；

[0513] R_9为H或OH；

[0514] x是-S-、-S(O)-、或-SO_2-；和

[0515] 其中R_C如上定义。例如，在美国专利申请公开号2016/0002298中描述了此类鹅膏毒素缀合物，其公开内容通过引用整体并入本文。

[0516] 在一些实施方案中，Am-L-Z由式(IA)或式(IB)表示，

[0517] 其中R_1和R_2各自独立地是H或OH；

[0518] R_3为R_C；

[0519] R_4、R_6、R_7各为H；

[0520] R_5为H、OH或OC_1-C_6烷基；

[0521] R_8是OH或NH_2；

[0522] R_9为H或OH；

[0523] x是-S-、-S(O)-、或-SO_2-；和

[0524] 其中R_C如上定义。例如，在美国专利申请公开号2014/0294865中描述了此类鹅膏毒素缀合物，其公开内容通过引用整体并入本文。

[0525] 在一些实施方案中，Am-L-Z由式(IA)或式(IB)表示，

[0526] 其中R_1和R_2各自独立地是H或OH；

[0527] R_3、R_6、R_7各为H；

[0528] R_4和R_5各自独立地是H、OH、OR_C或R_C；

[0529] R_8是OH或NH_2；

[0530] R_9为H或OH；

[0531] x是-S-、-S(O)-或-SO_2-；和

[0532] 其中R_C如上定义。例如，在美国专利申请公开号2015/0218220中描述了此类鹅膏毒素缀合物，其公开内容通过引用整体并入本文。

[0533] 在一些实施方案中，Am-L-Z由式(IA)或式(IB)表示，

[0534] 其中R_1和R_2各自独立地是H或OH；

[0535] R_3、R_6、和R_7各为H；

[0536] R_4和R_5各自独立地是H或OH；

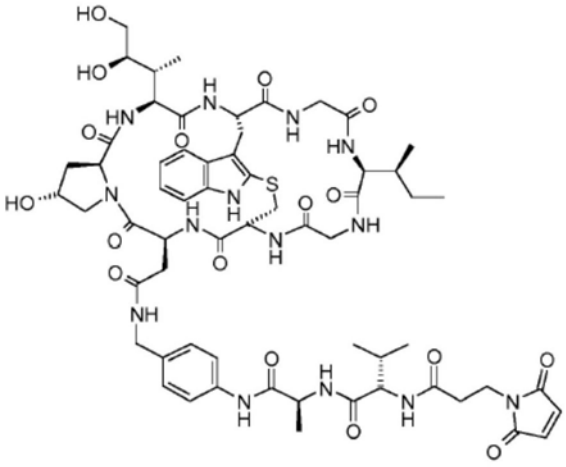
[0537] R_8为OH、NH_2、OR_C或NHR_C；

[0538] R_9为H或OH；

[0539] x是-S-、-S(O)-、或-SO_2-；和

[0540] 其中R_C如上定义。例如，在美国专利号9,233,173和9,399,681以及US2016/0089450中描述了此类鹅膏毒素缀合物，每篇的公开内容通过引用并入本文。

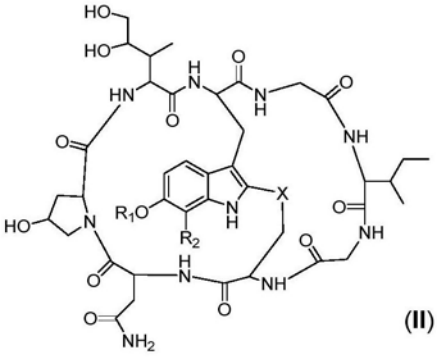
[0541] 在一些实施方案中，Am-L-Z’是

[0542] 

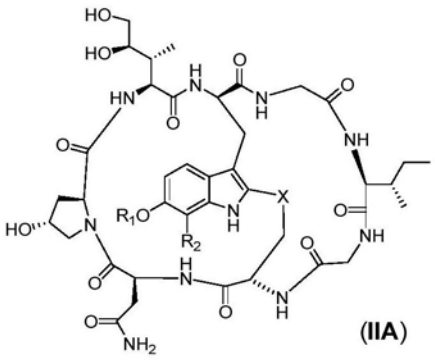
。

[0543] 根据本文所述的组合物和方法，可用于与抗体或其抗原结合片段缀合的其它鹅膏毒素描述于例如WO 2016/142049；WO2016/071856；WO2017/149077；WO2018/115466；和WO 2017/046658，它们各自的公开内容通过引用整体并入本文。

[0544] 在一些实施方案中，Am-L-Z由式(II)、式(IIA)或式(IIB)表示

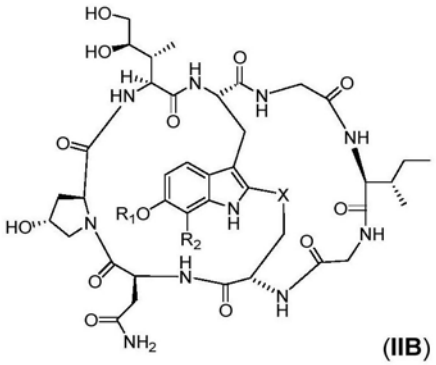


(II)



(IIA)

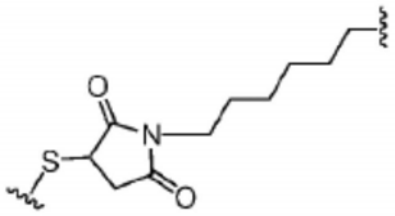
[0545]



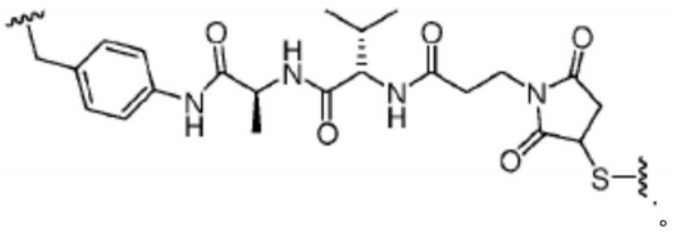
(IIB)

[0546] 其中X是S、SO或SO_2；R_1是H或通过化学部分Z共价结合到抗体或其抗原结合片段的接头，由接头上存在的反应性取代基Z'和抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基之间的偶联反应形成；并且R_2是H或通过化学部分Z共价结合到抗体或其抗原结合片段的接头，由接头上存在的反应性取代基Z'和抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基之间的偶联反应形成；其中当R_1是H时，R_2是接头，而当R_2是H时，R_1是接头。在一些实施方案中，R_1是接头，R_2是H，接头和化学部分一起作为L-Z是

[0547]

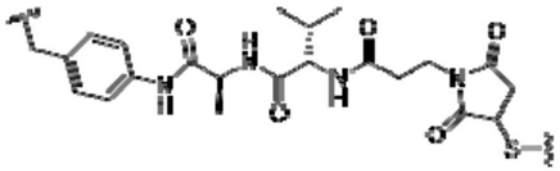


或



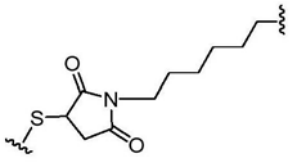
[0548] 在一些实施方案中，L-Z是

[0549]

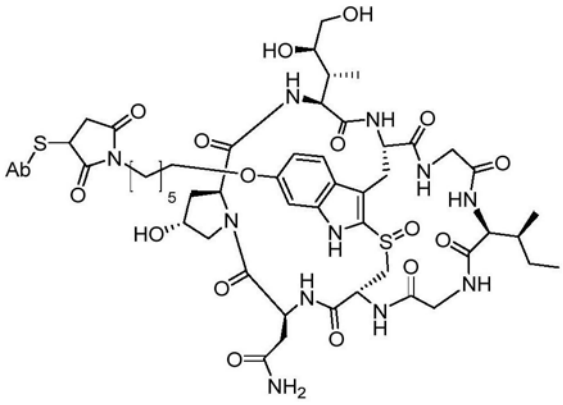


[0550] 在一些实施方案中，R_1是接头，R_2是H，接头和化学部分一起作为L-Z是

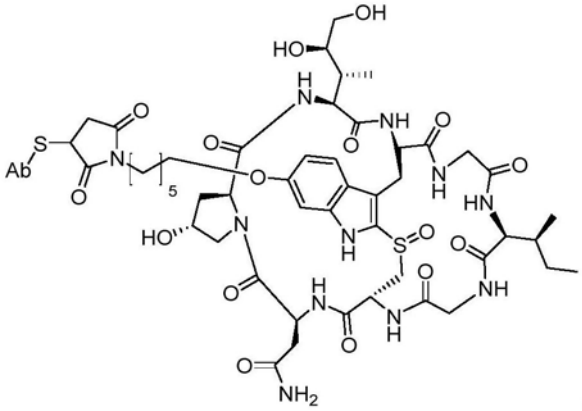
[0551]



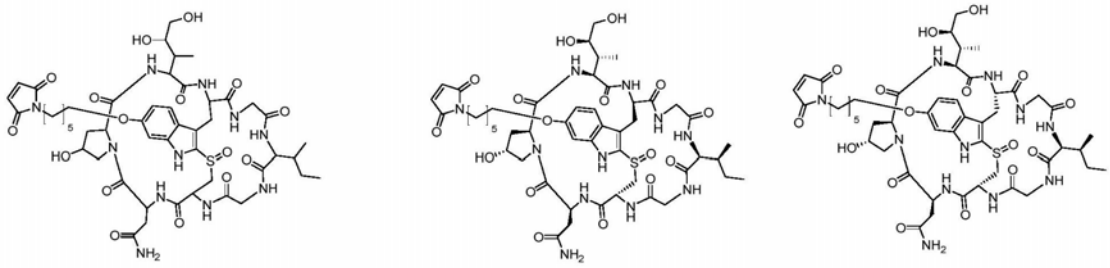
[0552] 在一个实施方案中，Am-L-Z-Ab是：

[0553] 
。

[0554] 在一个实施方案中,Am-L-Z-Ab是:

[0555] 
。

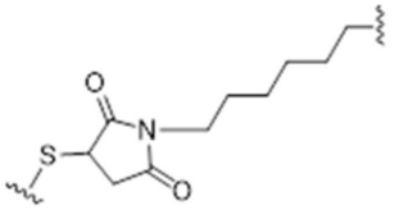
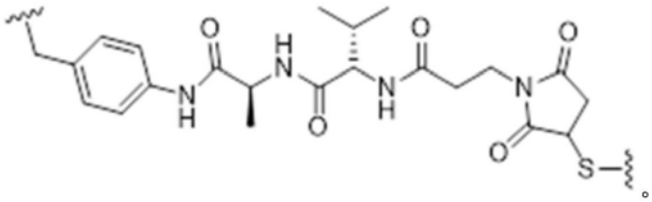
[0556] 在一些实施方案中,Am-L-Z-Ab前体(即Am-L-Z')是以下之一:

[0557] 
;

[0558] 其中马来酰亚胺与抗体中半胱氨酸上发现的硫醇反应。

[0559] 在一些实施方案中,细胞毒素是α-鹅膏蕈碱。在一些实施方案中,α-鹅膏蕈碱通过接头L连接到抗-HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)。在一些实施方案中,α-鹅膏蕈碱是式III的化合物。接头L可以在几个可能的位置中的任何一个(例如,R^1-R^9中的任何一个)连接到式III的α-鹅膏蕈碱以提供式I、IA、IB、II、IIA、或IIB的α-鹅膏蕈碱-接头缀合物。在一些实施方案中,接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中,接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中,接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方案中,接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中,接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中,接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元,其中n是1-6的整数。

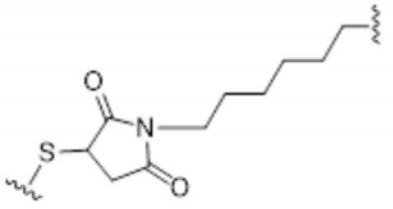
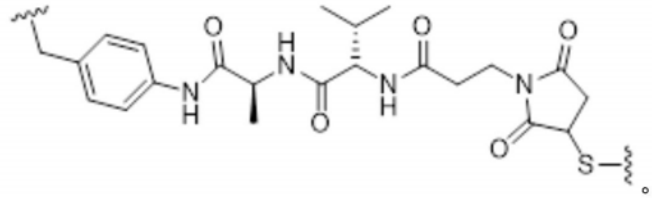
[0560] 在一些实施方案中,接头包括-$(CH_2)_n$-单元,其中n是2-6的整数。在一些实施方案中,接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中,接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中,接头L和化学部分Z合在一起作为L-Z,是

[0561]  

或。

[0562] 在一些实施方案中,细胞毒素是β-鹅膏蕈碱。在一些实施方案中,β-鹅膏蕈碱通过接头L连接到抗-HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)。在一些实施方案中,β-鹅膏蕈碱是式III的化合物。接头L可以在几个可能的位置中的任何一个(例如,R^1-R^9中的任何一个)连接到式III的β-鹅膏蕈碱以提供式I、IA、IB、II、IIA、或IIB的β-鹅膏蕈碱-接头缀合物。在一些实施方案中,接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中,接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中,接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方案中,接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中,接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中,接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元,其中n是1-6的整数。

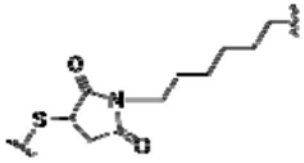
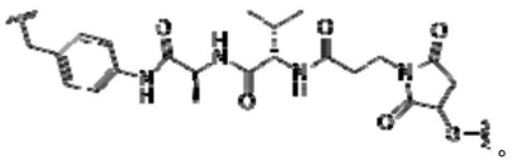
[0563] 在一些实施方案中,接头包括-$(CH_2)_n$-单元,其中n是2-6的整数。在一些实施方案中,接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中,接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中,接头L和化学部分Z合在一起作为L-Z,是

[0564]  

或。

[0565] 在一些实施方案中,细胞毒素是γ-鹅膏蕈碱。在一些实施方案中,γ-鹅膏蕈碱通过接头L连接到抗-HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)。在一些实施方案中,γ-鹅膏蕈碱是式III的化合物。接头L可以在几个可能位置中的任何一个(例如,R^1-R^9中的任何一个位置)连接到式III的γ-鹅膏蕈碱以提供式I、IA、IB、II、IIA、或IIB的γ-鹅膏蕈碱-接头缀合物。在一些实施方案中,接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中,接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中,接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方案中,接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中,接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中,接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元,其中n是1-6的整数。

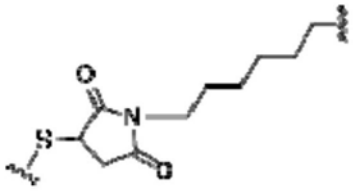
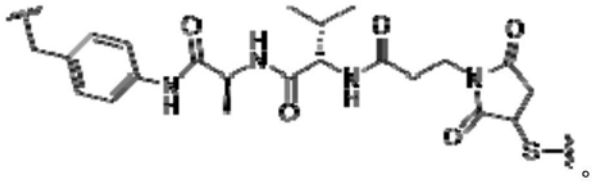
[0566] 在一些实施方案中,接头包括-$(CH_2)_n$-单元,其中n是2-6的整数。在一些实施方案中,接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中,接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中,接头L和化学部分Z合在一起作为L-Z,是

[0567]  

或。

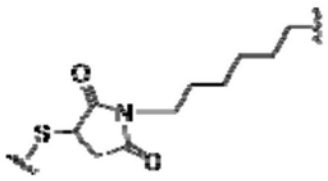
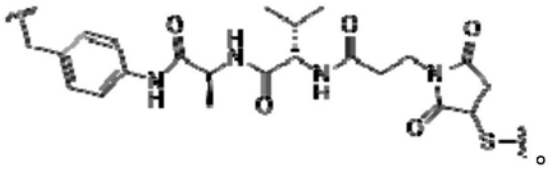
[0568] 在一些实施方案中，细胞毒素是ε-鹅膏蕈碱。在一些实施方案中，ε-鹅膏蕈碱通过接头L连接到抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)。在一些实施方案中，ε-鹅膏蕈碱是式III的化合物。接头L可以在几个可能的位置中的任何一个(例如，R^1-R^9中的任何一个)连接到式III的ε-鹅膏蕈碱以提供式I、IA、IB、II、IIA、或IIB的ε-鹅膏蕈碱-接头缀合物。在一些实施方案中，接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中，接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中，接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方案中，接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中，接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中，接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元，其中n是1-6的整数。

[0569] 在一些实施方案中，接头包括-$(CH_2)_n$-单元，其中n是2-6的整数。在一些实施方案中，接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头L和化学部分Z合在一起作为L-Z，是

[0570]  或  。

[0571] 在一些实施方案中，细胞毒素是鹅膏素。在一些实施方案中，鹅膏素通过接头L连接到抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)。在一些实施方案中，鹅膏素是式III的化合物。接头L可以在几个可能的位置中的任何一个(例如，R^1-R^9中的任何一个)连接到式III的鹅膏素，以提供式I、IA、IB、II、IIA、或IIB的鹅膏素-接头缀合物。在一些实施方案中，接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中，接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中，接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方案中，接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中，接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中，接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元，其中n是1-6的整数。

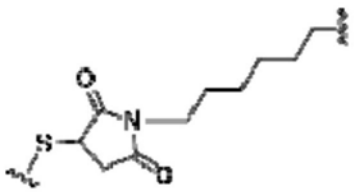
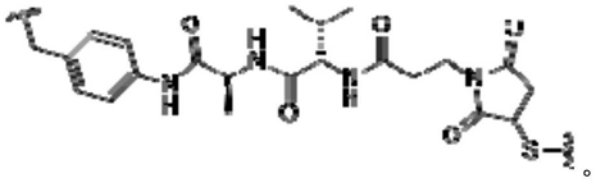
[0572] 在一些实施方案中，接头包括-$(CH_2)_n$-单元，其中n是2-6的整数。在一些实施方案中，接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头L和化学部分Z合在一起作为L-Z，是

[0573]  或  。

[0574] 在一些实施方案中，细胞毒素是鹅膏素酰胺。在一些实施方案中，鹅膏素酰胺通过接头L连接到抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)。在一些实施方案中，鹅膏素酰胺是式III的化合物。接头L可以在几个可能位置中的任何一个(例如，R^1-R^9中的任何一个)连接到式III的鹅膏素酰胺，以提供式I、IA、IB、II、IIA、或IIB的鹅膏素酰胺-接头缀合物。在一些实施方案中，接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中，接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中，接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方

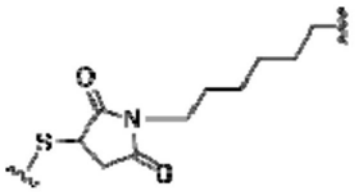
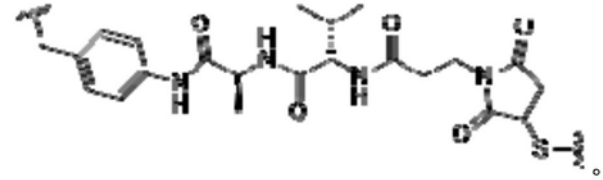
案中，接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中，接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中，接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元，其中n是1-6的整数。

[0575] 在一些实施方案中，接头包括-$(CH_2)_n$-单元，其中n是2-6的整数。在一些实施方案中，接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头L和化学部分Z合在一起作为L-Z，是

[0576]  或  。

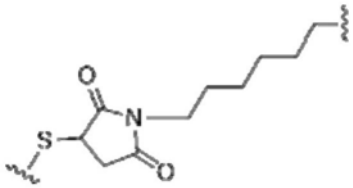
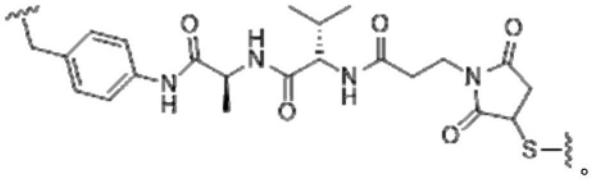
[0577] 在一些实施方案中，细胞毒素是鹅膏无毒环肽。在一些实施方案中，鹅膏无毒环肽通过接头L连接到抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)。在一些实施方案中，鹅膏无毒环肽是式III的化合物。接头L可以在几个可能的位置中的任何一个(例如，R^1-R^9中的任何一个)连接到式III的鹅膏无毒环肽，以提供式I、IA、IB、II、IIA或IIB的鹅膏无毒环肽-接头缀合物。在一些实施方案中，接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中，接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中，接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方案中，接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中，接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中，接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元，其中n是1-6的整数。

[0578] 在一些实施方案中，接头包括-$(CH_2)_n$-单元，其中n是2-6的整数。在一些实施方案中，接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头L和化学部分Z合在一起作为L-Z，是

[0579]  或  。

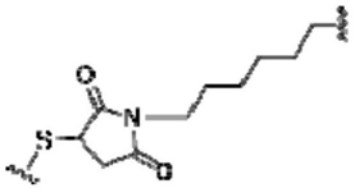
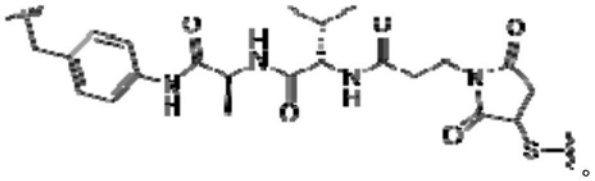
[0580] 在一些实施方案中，细胞毒素是鹅膏无毒环肽酸。在一些实施方案中，鹅膏无毒环肽酸通过接头连接到抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)。在一些实施方案中，鹅膏无毒环肽酸是式II的化合物。接头L可以在几个可能的位置中的任何一个(例如，R^1-R^9中的任何一个)连接到式III的鹅膏无毒环肽酸，以提供式I、IA、IB、II、IIA或IIB的的鹅膏无毒环肽酸-接头缀合物。在一些实施方案中，接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中，接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中，接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方案中，接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中，接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中，接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元，其中n是1-6的整数。

[0581] 在一些实施方案中，接头包括-$(CH_2)_n$-单元，其中n是2-6的整数。在一些实施方案中，接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头L和化学部分Z合在一起作为L-Z，是

[0582]  或  。

[0583] 在一些实施方案中，细胞毒素是前鹅膏蕈碱。在一些实施方案中，前鹅膏蕈碱通过接头L连接到抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)。在一些实施方案中，前鹅膏蕈碱是式II的化合物。接头L可以在几个可能的位置中的任何一个(例如，R^1-R^9中的任何一个)连接到式III的前鹅膏蕈碱，以提供式I、IA、IB、II、IIA或IIB的前鹅膏蕈碱-接头缀合物。在一些实施方案中，接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中，接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中，接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方案中，接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中，接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中，接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元，其中n是1-6的整数。

[0584] 在一些实施方案中，接头包括-$(CH_2)_n$-单元，其中n是2-6的整数。在一些实施方案中，接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头L和化学部分Z合在一起作为L-Z，是

[0585]  或  。

[0586] 美国专利No.9,676,702中描述了制备鹅膏毒素的合成方法，该专利通过引用并入本文。

[0587] 用于本文所述组合物和方法的抗体和抗原结合片段可使用本领域已知或本文所述的缀合技术与鹅膏毒素如α-鹅膏蕈碱或其变体结合。例如，如US2015/0218220中所述，识别并结合靶抗原的抗体及其抗原结合片段(抗-HC抗体，例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)可与鹅膏毒素，例如α-鹅膏蕈碱或其变体缀合，该专利的公开内容通过引用并入本文，因为其涉及例如鹅膏毒素，例如α-鹅膏蕈碱及其变体，以及用于共价缀合的共价接头。

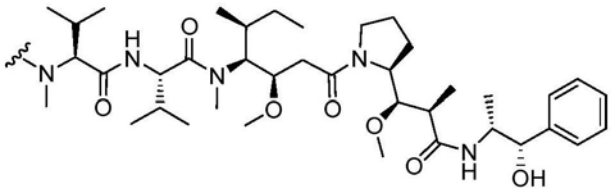
[0588] 澳瑞他汀

[0589] 本文所述的抗-HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)及其抗原结合片段可与作为澳瑞他汀的细胞毒素缀合(美国专利号5,635,483;5,780,588)。澳瑞他汀是抗有丝分裂剂，其干扰微管动力学，GTP水解，核和细胞分裂(Woyke et al(2001)Antimicrob.Agents and Chemother.45(12):3580-3584)，并具有抗癌(美国专利No.5,663,149)和抗真菌活性(Pettit et al(1998)Antimicrob.Agents Chemother.42:2961-2965).(美国专利No.5,635,483;5,780,588)。澳瑞他汀药物部分可以通过肽药物部分的N(氨基)末端或C(羧基)末端连接到抗体(WO 02/088172)。

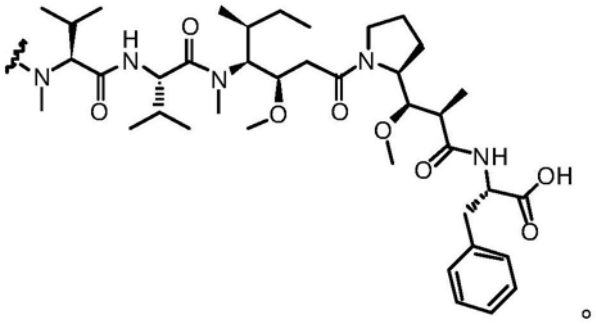
[0590] 澳瑞他汀药物的示例性实施方案包括N-末端连接的单甲基澳瑞他汀药物部分DE和DF，公开于Senter et al,Proceedings of the American Association for Cancer

Research,第45卷,摘要号623,2004年3月28日呈现,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0591] 一个示例性的澳瑞他汀实施方案是MMAE,其中波浪线表示抗体-接头缀合物(如本文所述的-L-Z-Ab或-L-Z')共价连接到接头的点。

[0592] 

[0593] 另一个示例性的澳瑞他汀实施方案是MMAF,其中波浪线表示抗体-接头缀合物(-L-Z-Ab或-L-Z',如本文所述)共价连接到接头的点,如US2005/0238649中所公开的:

[0594] 

[0595] 澳瑞他汀可以根据以下的方法制备:美国专利No.5,635,483;美国专利No.5,780,588;Pettit et al(1989)J.Am.Chem.Soc.111:5463-5465;Pettit et al(1998)Anti-Cancer Drug Design 13:243-277;Pettit,G.R.,et al.Synthesis,1996,719-725;Pettit et al(1996)J.Chem.Soc.Perkin Trans.15:859-863;和Doronina(2003)Nat.Biotechnol.21(7):778-784。

[0596] 美登素类化合物

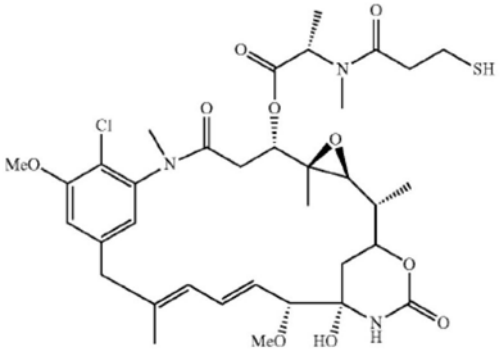
[0597] 本文所述的抗体及其抗原结合片段可以与细胞毒素缀合,所述细胞毒素是微管结合剂。在一些实施方案中,微管结合剂是美坦辛、美登素类化合物或美登素类化合物类似物。美登素类化合物是有丝分裂抑制剂,其结合微管并通过抑制微管蛋白聚合而起作用。美坦辛最早是从东非灌木齿叶美登木(Maytenus serrata)中分离出来的(美国专利No.3,896,111)。随后,发现某些微生物也产生美登素类化合物,如美登醇和C-3美登醇酯(美国专利No.4,151,042)。合成的美登醇及其衍生物和类似物公开在例如美国专利Nos.4,137,230;4,248,870;4,256,746;4,260,608;4,265,814;4,294,757;4,307,016;4,308,268;4,308,269;4,309,428;4,313,946;4,315,929;4,317,821;4,322,348;4,331,598;4,361,650;4,364,866;4,424,219;4,450,254;4,362,663;和4,371,533中。美登素类化合物药物部分是抗体药物缀合物中有吸引力的药物部分,因为它们是:(i)相对容易通过发酵或化学修饰、发酵产物的衍生化来制备,(ii)适合于以用适合于通过非二硫化物接头与抗体缀合的官能团的衍生化,(iii)在血浆中稳定,和(iv)对多种肿瘤细胞系有效。

[0598] 合适的美登素类化合物的例子包括美登醇酯、合成美登醇以及美登醇类似物和衍生物。本文包括抑制微管形成且对哺乳动物细胞高度毒性的任何细胞毒素,美登素类化合物、美登醇和美登醇类似物及其衍生物亦然。

[0599] 合适的美登醇酯的例子包括那些具有修饰的芳环的酯和那些在其它位置具有修饰的酯。此类合适的美登素类化合物公开在美国专利No.4,137,230;4,151,042;4,248,

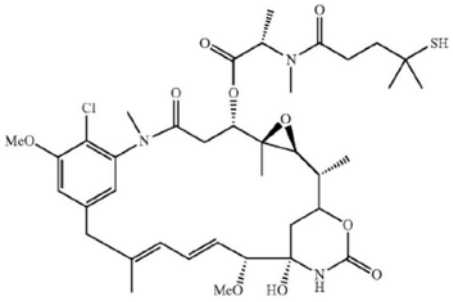
870;4,256,746;4,260,608;4,265,814;4,294,757;4,307,016;4,308,268;4,308,269;4,309,428;4,313,946;4,315,929;4,317,821;4,322,348;4,331,598;4,361,650;4,362,663;4,364,866;4,424,219;4,450,254;4,322,348;4,362,663;4,371,533;5,208,020;5,416,064;5,475,092;5,585,499;5,846,545;6,333,410;7,276,497;和7,473,796中,其中每篇的公开内容都通过引用并入本文,因为它们涉及美登素类化合物及其衍生物。

[0600] 在一些实施方案中,本公开的抗体-药物缀合物(ADC)利用含硫醇的美登素类化合物(DM1)作为细胞毒剂,该美登素类化合物正式命名为$N^{2'}$-脱乙酰基-$N^{2'}$-(3-巯基-1-氧基丙基)-美坦辛。DM1由以下结构式V表示:

[0601] 

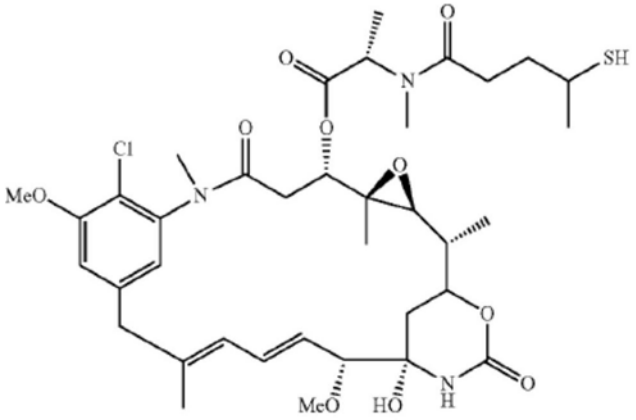
(V)。

[0602] 在另一个实施方案中,本公开的缀合物利用含硫醇的美登素类化合物$N^{2'}$-脱乙酰基-$N^{2'}$(4-甲基-4-巯基-1-氧基丙基)-美坦辛(例如DM4)作为细胞毒剂。DM4由以下结构式VI表示:

[0603] 

(VI)。

[0604] 另一种包含含有空间位阻硫醇键的侧链的美登素类化合物是$N^{2'}$-脱乙酰基-$N^{-2'}$(4-巯基-1-氧基丙基)-美坦辛(称为DM3),由以下结构式VII表示:

[0605] 

(VII)。

[0606] 在美国专利No.5,208,020和7,276,497中教导的每种美登素类化合物也可用于本

公开的缀合物中。在这方面,5,208,020和7,276,697的全部公开内容通过引用并入本文。

[0607] 美登素类化合物类上的许多位置可以充当共价键合连接部分,因此抗体或其抗原结合片段的位置(-L-Z-Ab或-L-Z',如本文所述)。例如,预期具有羟基的C-3位、用羟甲基修饰的C-14位、用羟基修饰的C-15位和具有羟基的C-20位都是有用的。在一些实施方案中,C-3位充当共价键合连接部分的位置,在一些特定的实施方案中,美登醇的C-3位充当共价键合连接部分的位置。本领域中已知许多用于制备抗体-美登素类化合物缀合物的连接基团,包括例如美国专利No.5,208,020,6,441,163,和欧洲专利No.0425235 B1;Chari et al.,Cancer Research 52:127-131(1992);和U.S.2005/0169933 A1中公开的,其公开内容通过引用明确并入本文。本文描述并举例说明了另外的连接基团。

[0608] 本公开还包括美登素类化合物和缀合物的各种异构体和混合物。本公开的某些化合物和缀合物可以各种立体异构、对映异构和非对映异构形式存在。美国专利No.5,208,020;5,416,064;6,333,410;6,441,163;6,716,821;和7,368,565(这些专利中的每篇完整并入本文)中提供了几种生成此类抗体-美登素类化合物缀合物的描述。

[0609] 蒽环类药物

[0610] 在其它实施方案中,本文所述的抗体及其抗原结合片段可以与细胞毒素偶联,所述细胞毒素是蒽环类药物分子。蒽环类药物是显示细胞毒性活性的抗生素化合物。研究表明,蒽环类药物可以通过多种不同机制杀死细胞,包括:1)将药物分子嵌入细胞的DNA,从而抑制依赖于DNA的核酸合成;2)由药物产生自由基,然后自由基与细胞大分子反应,导致细胞损伤,或3)药物分子与细胞膜的相互作用[参见例如C.Peterson et al.,"Transport And Storage Of Anthracycline In Experimental Systems And Human Leukemia"in Anthracycline Antibiotics In Cancer Therapy;N.R.Bachur,"Free Radical Damage"id.于pp.97-102]。由于蒽环类药物的细胞毒性潜力,它们已被用于治疗多种癌症,如白血病、乳腺癌、肺癌、卵巢癌和肉瘤[参见例如P.H-Wiernik,in Anthracycline:Current Status and New Developments p 11]。常用的蒽环类药物包括多柔比星、表柔比星、伊达比星和道诺霉素。

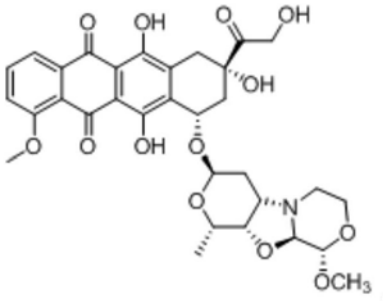
[0611] 蒽环类药物类似物多柔比星(ADRIAMYCINO)被认为是通过嵌入和抑制拓扑异构酶II的进程与DNA相互作用,所述拓扑异构酶II将DNA解链进行转录。多柔比星在拓扑异构酶II复合物破坏DNA链进行复制后稳定它,防止DNA双螺旋被重新密封,从而停止复制过程。多柔比星和道诺霉素(DAUNOMYCIN)是蒽环类药物化疗剂的原型细胞毒性天然产物(Sessa et al.,(2007)Cardiovasc.Toxicol.7:75-79)。

[0612] 常用的蒽环类药物包括多柔比星、表柔比星、伊达比星和道诺霉素。在一些实施方案中,细胞毒素是选自多柔比星、表柔比星、伊达比星和道诺霉素的蒽环类药物。

[0613] 蒽环类药物的代表性例子包括但不限于柔红霉素(Cerubidine;Bedford Laboratories)、多柔比星(阿霉素;Bedford Laboratories;也称为盐酸多柔比星、羟基柔红霉素和Rubex)、表柔比星(Ellence;Pfizer)、伊达比星(Idamycin;Pfizer Inc.)。蒽环类药物类似物多柔比星(ADRIAMYCINO)被认为是通过嵌入和抑制拓扑异构酶II的进程与DNA相互作用,所述拓扑异构酶II将DNA解链进行转录。多柔比星在拓扑异构酶II复合物破坏DNA链进行复制后稳定它,防止DNA双螺旋被重新密封,从而停止复制过程。多柔比星和道诺霉素(DAUNOMYCIN)是蒽环类药物化疗剂的原型细胞毒性天然产物(Sessa et al.,(2007)

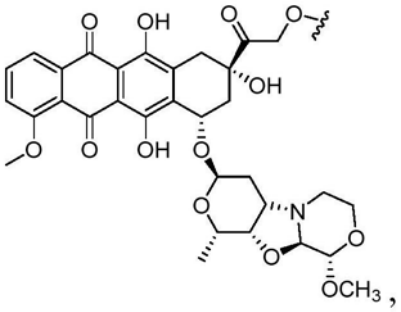
Cardiovasc.Toxicol.7:75-79)。

[0614] 适用于本文的蒽环类药物的一个非限制性例子是PNU-159682(“PNU”)。相对于母体奈莫柔比星,PNU表现出超过3000倍的细胞毒性(Quintieri et al.,Clinical Cancer Research 2005,11,1608-1617)。PNU由结构式表示:

[0615]  。

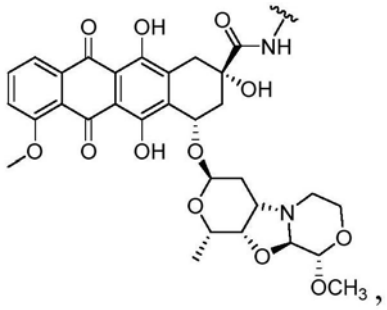
[0616] 蒽环类药物如PNU上的多个位置可以充当共价键合连接部分,因此如本文所述的抗CD117抗体或其抗原结合片段的位置。例如,可以通过对羟甲基酮侧链的修饰来引入接头。

[0617] 在一些实施方案中,细胞毒素是由结构式表示的PNU衍生物

[0618]  ,

[0619] 其中波浪线表示共价连接到如本文所述的ADC接头的点。

[0620] 在一些实施方案中,细胞毒素是由结构式表示的PNU衍生物

[0621]  ,

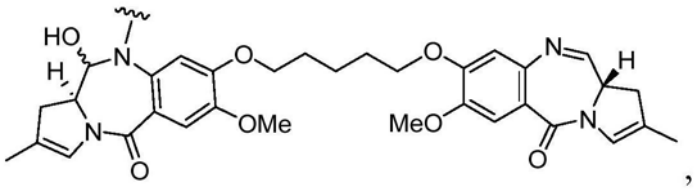
[0622] 其中波浪线表示共价连接到如本文所述的ADC接头的点。

[0623] 吡咯并苯二氮杂卓(PBD)

[0624] 在其他实施方案中,本文所述的抗-HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)或其抗原结合片段可与细胞毒素缀合,所述细胞毒素为吡咯并苯二氮杂卓(PBD)或包含PBD的细胞毒素。PBD是由某些放线菌产生的天然产物,并且已显示是序列选择性的DNA烷基化化合物。PBD细胞毒素包括但不限于安曲霉素、二聚PBD和例如Hartley,JA(2011)The development of pyrrolobenzodiazepines as antitumour agents.Expert Opin Inv Drug,20(6),733-744和Antonow D,Thurston DE(2011)Synthesis of DNA-interactive

pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines(PBDs).Chem Rev 111:2815-2864中公开的。

[0625] 在一些实施方案中,细胞毒素是由以下结构式表示的吡咯并苯二氮杂卓二聚体:

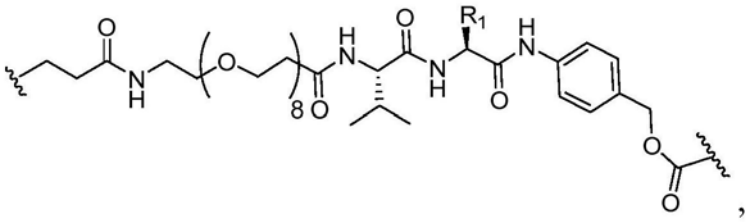
[0626] 

[0627] 其中波浪线表示接头的连接点。

[0628] 在一些实施方案中,细胞毒素通过马来酰亚胺己酰基接头与抗体或其抗原结合片段缀合。

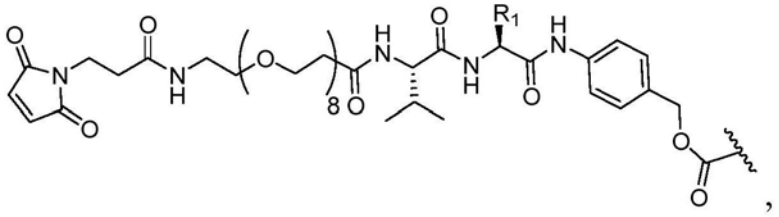
[0629] 在一些实施方案中,接头包含下列一种或多种:肽,寡糖,-(CH2)p-,-(CH2CH2O)q-,-(C=O)(CH2)r-,-(C=O)(CH2CH2O)t-,-(NHCH2CH2)u-,-PAB,Val-Cit-PAB,Val-Ala-PAB,Val-Lys(Ac)-PAB,Phe-Lys-PAB,Phe-Lys(Ac)-PAB,D-Val-Leu-Lys,Gly-Gly-Arg,Ala-Ala-Asn-PAB,或Ala-PAB,其中p、q、r、t和u中的每个是1-12的整数,对于每种情况独立选择。

[0630] 在一些实施方案中,接头具有下式的结构:

[0631] 

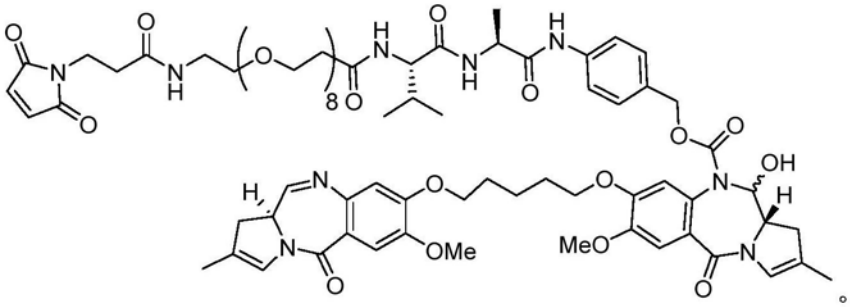
[0632] 其中R_1是CH_3(Ala)或$(CH_2)_3NH(CO)NH_2$(Cit)。

[0633] 在一些实施方案中,接头在与抗体缀合之前并且包括反应性取代基Z',一起作为L-Z',具有如下结构:

[0634] 

[0635] 其中波浪线表示与细胞毒素(例如,PBD)的连接点。在某些实施方案中,R_1是CH_3。

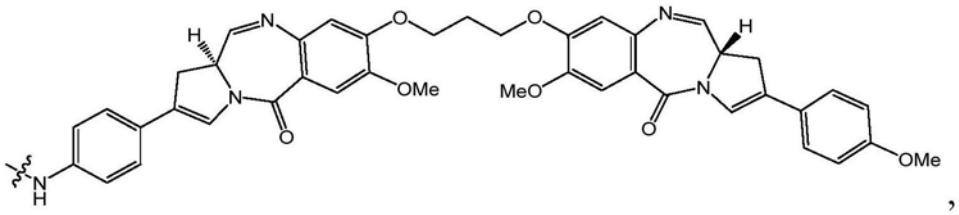
[0636] 在一些实施方案中,细胞毒素-接头缀合物,在与抗体缀合之前并且包括反应性取代基Z',一起作为Cy-L-Z',具有结构式:

[0637] 

[0638] 这种特殊的细胞毒素-接头缀合物称为tesirine(SG3249),并且已经在例如

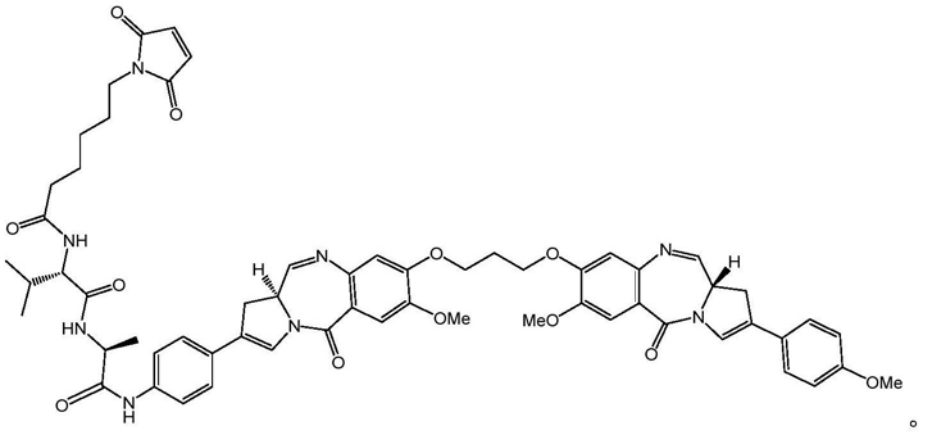
Howard et al.,ACS Med.Chem.Lett.2016,7(11),983-987中进行了描述,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0639] 在一些实施方案中,细胞毒素是由结构式表示的吡咯并苯二氮杂卓二聚体:

[0640] 

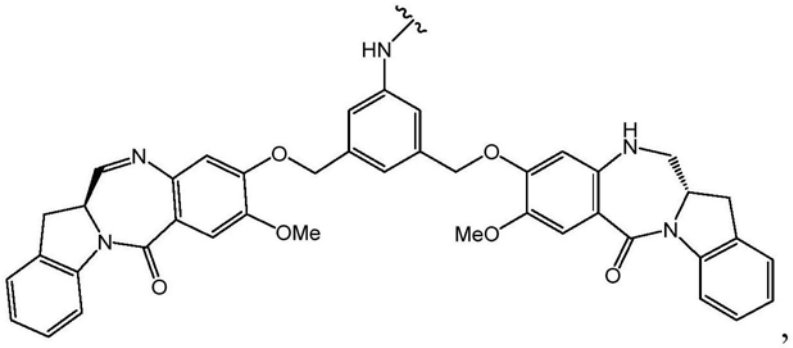
[0641] 其中波浪线表示接头的连接点。

[0642] 在一些实施方案中,细胞毒素-接头缀合物,在与抗体缀合之前并且包括反应性取代基Z',一起作为Cy-L-Z',具有结构式:

[0643] 

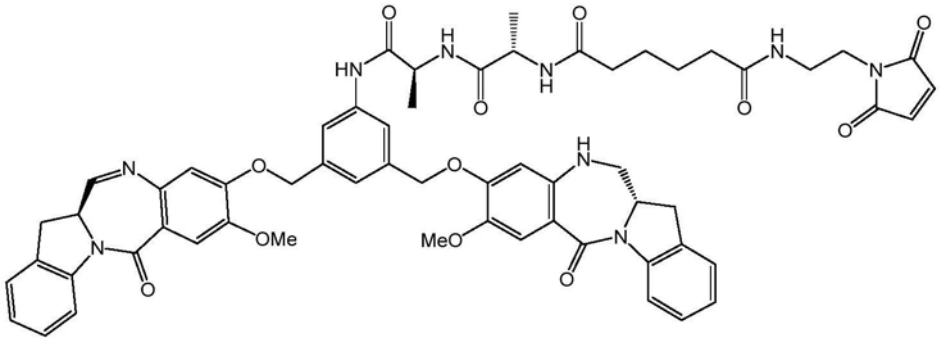
[0644] 这种特定的细胞毒素-接头缀合物称为talirine,并且已经进行了描述,例如,结合ADC Vadastuximab talirine(SGN-CD33A),记载于Mantaj et al.,Angewandte Chemie International Edition English 2017,56,462-488,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0645] 在一些实施方案中,细胞毒素是吲哚并苯二氮杂卓假二聚体,具有结构式:

[0646] 

[0647] 其中波浪线表示接头的连接点。

[0648] 在一些实施方案中,细胞毒素-接头缀合物,在与抗体缀合之前并且包括反应性取代基Z',一起作为Cy-L-Z',具有结构式:

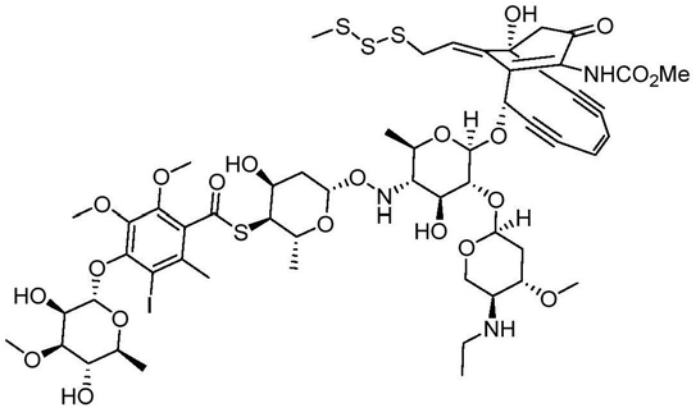
[0649] 

[0650] 其包括例如在国际专利申请公开号WO2017004026中公开的ADC IMGN632,该专利申请通过引用并入本文。

[0651] 加利车霉素

[0652] 在其它实施方案中,本文所述的抗体及其抗原结合片段可与细胞毒素偶联,所述细胞毒素为烯二炔抗肿瘤抗生素(例如加利车霉素、奥佐米星)。加利车霉素抗生素家族能够在亚皮摩尔浓度下产生双链DNA断裂。关于加利车霉素家族缀合物的制备,参见美国专利Nos.5,712,374;5,714,586;5,739,116;5,767,285;5,770,701;5,770,710;5,773,001;和5,877,296(全部属于American Cyanamid Company)。可以使用的加利车霉素的结构类似物包括但不限于,例如Hinman et al.,Cancer Research 53:3336-3342(1993),Lode et al.,Cancer Research 58:2925-2928(1998)和American Cyanamid的前述美国专利中公开的那些。

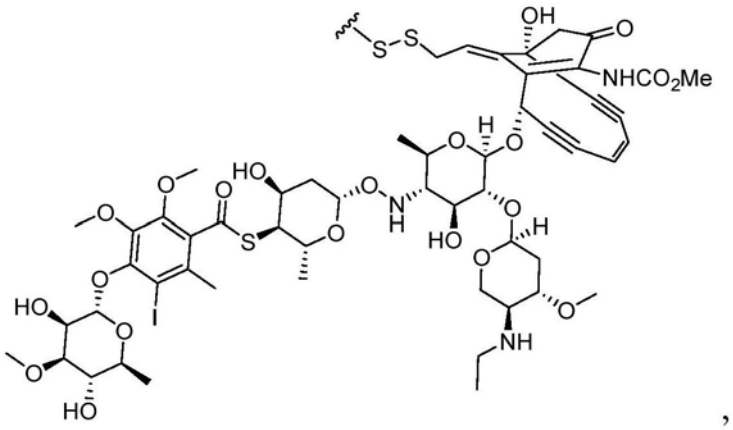
[0653] 示例性加利车霉素命名为γ_1,其在本文中简称为γ,并且具有结构式:

[0654] 

[0655] 在一些实施方案中,加利车霉素是γ-加利车霉素衍生物或N-乙酰基γ-加利车霉素衍生物。可以使用的加利车霉素的结构类似物包括但不限于例如Hinman et al.,Cancer Research 53:3336-3342(1993),Lode et al.,Cancer Research 58:2925-2928(1998和前述美国专利中公开的那些。加利车霉素含有甲基三硫化物部分,该部分可与合适的硫醇反应形成二硫化物,同时引入官能团,该官能团可用于通过接头将加利车霉素衍生物连接到如本文所述的抗CD117抗体或其抗原结合片段上。关于加利车霉素家族缀合物的制备,参见美国专利No.5,712,374;5,714,586;5,739,116;5,767,285;5,770,701;5,770,710;5,773,001;和5,877,296(全部属于American Cyanamid Company)。可以使用的加利车霉素的结构类似物包括但不限于例如Hinman et al.,Cancer Research 53:3336-3342(1993),Lode et al.,Cancer Research 58:2925-2928(1998)和American Cyanamid的前述美国专利中

公开的那些。

[0656] 在一个实施方案中，如本文公开的ADC的细胞毒素是由结构式表示的加利车霉素二硫化物衍生物：

[0657] 

，

[0658] 其中波浪线表示接头的连接点。

[0659] 另外的细胞毒素

[0660] 在其它实施方案中，本文所述的抗体及其抗原结合片段可以与不同于上文公开的那些细胞毒素或在上文公开的那些细胞毒素外的细胞毒素缀合。适合与本文所述的组合物和方法一起使用的另外的细胞毒素包括但不限于5-乙炔基尿嘧啶(5-ethynyluracil)、阿比特龙(abiraterone)、酰基富烯(acylfulvene)、腺环戊醇(adecypenol)、阿多来新(adozelesin)、阿地白介素(aldesleukin)、六甲蜜胺(altretamine)、氨莫司汀(ambamustine)、amidox、氨磷汀、氨基酮戊酸、氨柔比星、安吖啶、阿那格雷、阿那曲唑、穿心莲内酯、血管生成抑制剂、安雷利克斯(antarelix)、抗背向形态发生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)、抗雄激素、前列腺癌、抗雌激素、抗赘生物药(antineoplaston)、反义寡核苷酸、阿非科林甘氨酸盐(aphidicolin glycinate)、凋亡基因调节剂，凋亡调节剂，脱嘌呤核酸，asulacrine，阿他美坦，阿莫司汀，axinastatin 1，axinastatin 2，axinastatin 3，阿扎司琼、阿扎毒素(azatoxin)、重氮酪氨酸(azatyrosine)、浆果赤霉素(baccatin)III衍生物、balanol、巴马司他、BCR/ABL拮抗剂、benzochlorins、苯甲酰基星状孢子素(benzoylstaurosporine)、β-内酰胺衍生物、β-alethine、betaclamycin B、白桦酸、bFGF抑制剂、比卡鲁胺、比生群、bisaziridinylspermine、双奈法德、bistratene A、比折来新、breflate、博莱霉素A2，博来霉素B2、溴匹立明、布度钛、丁硫氨酸硫酸亚胺、卡泊三醇、卡弗他丁C(calphostin C)、喜树碱衍生物(如10-羟基喜树碱)、卡培他滨、甲酰胺-氨基-三唑(carboxamide-amino-triazole)、羧胺三唑(carboxyamidotriazole)、卡折来新、酪蛋白激酶抑制剂、澳粟精胺(castanospermine)、杀菌肽B、西曲瑞克、二氢卟酚(chlorins)、氯喹喔啉氨苯磺胺(chloroquinoxaline sulfonamide)、西卡前列素、顺式卟啉(cis-porphyrin)、克拉屈滨、氯底酚胺及其类似物、克霉唑、collismycin A、collismycin B、考布他汀(combretastatin)A4、考布他汀类似物、conagenin、crambescidin 816、克立那托(crisnatol)、念珠藻素8(cryptophycin 8)、念珠藻素A衍生物、curacin A、cyclopentanthraquinones、cycloplatam、赛普米新(cypemycin)、阿糖胞苷ocfosfate、细胞溶解因子、cytostatin、达昔单抗、地西他滨、dehydrodidemnin B、2’脱氧助间型霉素

(deoxycoformycin)(DCF)、地洛瑞林、dexifosfamide、右雷佐生、右维拉帕米、地吖醌、didemnin B、didox、二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)、二氢-5-氮杂胞苷、二氢紫杉醇(dihydrotaxol)、dioxamycin、二苯螺莫司汀、discodermolide、二十二碳醇(docosanol)、多拉司琼、去氧氟尿苷、屈洛昔芬、屈大麻酚、多卡米星SA、依布硒、依考莫司汀、依地福新、依决洛单抗、依氟鸟氨酸、榄香烯、乙嘧替氟、埃博霉素(epothilone)、ephilones、爱普列特、雌莫司汀及其类似物、依托泊苷、4'-磷酸依托泊苷(也称为etopofos)、依西美坦、法倔唑、法扎拉滨、芬维a胺(fenretinide)、非格司亭、非那雄胺、夫拉平度(flavopiridol)、氟卓斯汀、fluasterone、氟达拉滨,盐酸fluorodaunorunicin、福酚美克、福美坦、福司曲星、福莫司汀、gadolinium texaphyrin、硝酸镓、加洛他滨、加尼瑞克、明胶酶抑制剂、吉西他滨、谷胱甘肽抑制剂、hepsulfam、高三尖杉酯碱(HHT)、金丝桃素、伊班膦酸、艾多昔芬、伊决孟酮、伊莫福新、伊洛马司他、imidazoacridones、咪喹莫特、免疫刺激肽、异苯胍、碘氧阿霉素、依泊美醇、伊立替康、伊洛普利、伊索格拉定、碘苄胍(iobenguane)、碘阿霉素(iododoxorubicin)、甘薯苦醇(ipomeanol)、伊立替康、伊罗普拉、伊索拉定、isobengazole、jasplakinolide、kahalalide F、lamellarin-N三乙酸盐、兰瑞肽、leinamycin、来格司亭、硫酸香菇多糖、leptolstatin、来曲唑、亲脂性铂化合物、lissoclinamide 7、洛铂、洛美曲索、氯尼达明、洛索蒽醌、洛索里滨、勒托替康、lutetium texaphyrin,、lysofylline、马索罗酚、maspin、基质金属蛋白酶抑制剂、美诺立尔、rnerbarone、美替瑞林(meterelin)、甲硫氨酸酶、甲氧氯普胺、MIF抑制剂、ifepristone、米替福新、米立司亭、普卡霉素(mithracin)、米托胍腙、二溴卫矛醇、丝裂霉素及其类似物、米托萘胺、米托蒽醌、莫法罗汀、莫拉司亭、mycaperoxide B、myriaporone、N-乙酰基地那林、N-取代苯甲酰胺、那法瑞林、nagrestip、napavin、naphterpin、那托司亭、奈达铂、奈莫柔比星、奈立膦酸、尼鲁米特、nisamycin、nitrullyn、奥曲肽、okicenone、奥那司酮、昂丹司琼、oracin、奥马铂、奥沙霉素、oxaunomycin、紫杉醇及其类似物,palauamine、palmitoylrhizoxin、帕米膦酸、人参三醇、帕诺米芬、parabactin、帕折普汀、培门冬酶、培得星(peldesine)、木聚硫钠(pentosan polysulfate sodium)、喷司他丁、pentrozole、全氟溴烷、培磷酰胺、phenazinomycin、溶链菌制剂(picibanil)、吡柔比星、吡曲克辛、鬼臼毒素、泊非霉素、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、雷替曲塞、根霉素、罗谷亚胺、rohitukine、rubiginone B1、ruboxyl、沙芬戈、saintopin、sarcophytol A、沙格司亭、索布佐生、索纳明、磷乙天冬氨酸(sparfosic acid)、spicamycin D、螺莫司汀、stipiamide、sulfinosine、他莫司汀、替加氟、替莫唑胺、替尼泊苷、thaliblastine、噻可拉林、替拉扎明、托泊替康、topsentin、曲西立滨、三甲曲沙、veramine、长春瑞滨、vinxaltine、伏氯唑、折尼铂和zilascorb等。

[0661] 接头

[0662] 多种接头可用于将本文所述的抗体或其抗体片段(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)与细胞毒性分子缀合。

[0663] 如本文所用,术语"接头"是指包含共价键或原子链的二价化学部分,其共价连接本公开的抗-HC抗体(例如,抗-CD117抗体或抗-CD45抗体)-药物缀合物(ADC)(ADC;Ab-Z-L-D,其中D是细胞毒素)。合适的接头有两个反应性末端,一个用于与抗体缀合,另一个用于与细胞毒素缀合。接头的抗体缀合反应性末端(反应性部分,Z')通常是位点,所述位点能够通

过抗体上的半胱氨酸硫醇或赖氨酸胺基团与抗体缀合，因此通常是巯基反应性基团，如双键(如在马来酰亚胺中)或离去基团，如氯、溴、碘或R-硫烷基，或胺反应性基团，如羧基；而接头的抗体缀合反应性末端通常是能够通过与细胞毒素上的碱性胺或羧基形成酰胺键而与细胞毒素缀合的位点，因此通常是羧基或碱性胺基。当术语“接头”用于描述缀合形式的接头时，由于接头和/或细胞毒素之间以及接头和/或抗体或其抗原结合片段之间的键的形成，一个或两个反应性末端将是不存在的(例如反应性部分Z'，已经转化为化学部分Z)或不完整的(例如仅仅是羧酸的羰基)。此类缀合反应将在下面进一步描述。

[0664] 在一些实施方案中，接头在细胞内条件下是可切割的，使得接头的切割在细胞内环境中从抗体中释放药物单元。在其他实施方案中，接头单元是不可切割的，并且药物通过例如抗体降解释放。对本ADC有用的接头优选在细胞外稳定，防止ADC分子的聚集，并保持ADC在水性介质中自由溶解和处于单体状态。在转运或递送入细胞之前，ADC优选是稳定的并保持完整，即抗体保持与药物部分连接。接头在靶细胞外是稳定的，并且可以在细胞内以某种有效的速率切割。有效的接头将：(i)维持抗体的特异性结合特性；(ii)允许缀合物或药物部分的细胞内递送；(iii)保持稳定和完整，即不切割，直到将缀合物递送或转运到其靶定位点；和(iv)维持细胞毒性部分的细胞毒性、细胞杀伤作用或细胞抑制作用。ADC的稳定性可以通过标准分析技术来测量，如质谱法、HPLC和分离/分析技术LC/MS。抗体和药物部分的共价连接要求接头具有两个反应性官能团，即在反应性意义上的二价性。用于连接两个或更多个功能性或生物活性部分，如肽、核酸、药物、毒素、抗体、半抗原和报告基团的二价接头试剂是已知的，并且已经描述了它们的所得缀合物的方法(Hermanson,G.T.(1996)Bioconjugate Techniques;Academic Press:New York,p.234-242)。

[0665] 接头包括那些可以通过例如酶水解、光解、酸性条件下的水解、碱性条件下的水解、氧化、二硫化物还原、亲核裂解或有机金属裂解来切割的接头(例如，参见Leriche et al.,Bioorg.Med.Chem.,20:571-582,2012，其公开内容通过引用并入本文，因为其涉及适合共价缀合的接头)。合适的可切割接头可以包括例如化学部分，如肼、二硫化物、硫醚或二肽。

[0666] 在酸性条件下可水解的接头包括例如腙、缩氨基脲、缩氨基硫脲、顺乌头酰胺、原酸酯、缩醛、缩酮等。(参见例如，美国专利No.5,122,368;5,824,805;5,622,929;Dubowchik and Walker,1999,Pharm.Therapeutics 83:67-123;Neville et al.,1989,Biol.Chem.264:14653-14661，其中每篇的公开内容通过引入完整并入本文，因为其涉及适合共价缀合的接头。此类接头在中性pH条件下相对稳定，如血液中的接头，但在低于5.5或5.0(溶酶体的近似pH)时不稳定。

[0667] 在还原条件下可切割的接头包括例如二硫化物。多种二硫化物接头在本领域中是已知的，包括例如可以使用SATA(N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰硫代乙酸酯)、SPDP(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯)、SPDB(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫)丁酸酯)和SMPT(N-琥珀酰亚胺基-氧羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基二硫)甲苯)、SPDB和SMPT(例如参见Thorpe et al.,1987,Cancer Res.47:5924-5931;Wawrzynczak et al.,于Immunoconjugates:Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer(C.W.Vogel ed.,Oxford U.Press,1987.还可见美国专利No.4,880,935，其中每篇的公开内容通过引入完整并入本文，因为其涉及适合共价缀合的接头)形成的接头。

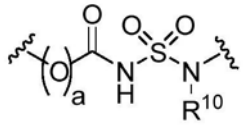
[0668] 对酶水解敏感的接头可以是例如被细胞内肽酶或蛋白酶切割的含肽接头，包括但不限于溶酶体或内体蛋白酶。使用治疗剂的细胞内蛋白水解释放的一个优点是当缀合时药剂通常是减弱的，并且缀合物的血清稳定性通常较高。在一些实施方案中，肽基接头是至少两个氨基酸长或至少三个氨基酸长。示例性氨基酸接头包括二肽、三肽、四肽或五肽。合适的肽的例子包括含有氨基酸如缬氨酸、丙氨酸、瓜氨酸(Cit)、苯丙氨酸、赖氨酸、亮氨酸和甘氨酸的肽。构成氨基酸接头组分的氨基酸残基包括天然存在的氨基酸残基，以及次要氨基酸和非天然存在的氨基酸类似物，如瓜氨酸。示例性二肽包括缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-cit)和丙氨酸-苯丙氨酸(af或ala-phe)。示例性三肽包括甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸(gly-val-cit)和甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸(gly-gly-gly)。在一些实施方案中，接头包括Val-Cit，Ala-Val，或Phe-Lys，Val-Lys，Ala-Lys，Phe-Cit，Leu-Cit，Ile-Cit，Phe-Arg，或Trp-Cit。含有二肽如Val-Cit或Phe-Lys的接头公开在例如美国专利No.6,214,345中，其公开内容通过引用整体并入本文，因为其涉及适合共价缀合的接头。在一些实施方案中，接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。

[0669] 适于将本文所述的抗体、抗体片段与细胞毒性分子缀合的接头包括那些能够通过1,6-消除过程释放细胞毒素的接头(“自消除(self-immolative)”基团)。能够进行这种消除过程的化学部分包括对氨基苄基(PAB)基团、6-马来酰亚胺基己酸、pH敏感的碳酸盐和Jain et al.,Pharm.Res.32:3526-3540,2015中描述的其他试剂，其公开内容通过引用整体并入本文，因为其涉及适合共价缀合的接头。

[0670] 在一些实施方案中，接头包括“自消除”基团，例如前述的PAB或PABC(对氨基苄氧羰基)，其在例如Carl et al.,J.Med.Chem.(1981)24:479-480;Chakravarty et al(1983)J.Med.Chem.26:638-644;US 6214345;US20030130189;US20030096743;US6759509;US20040052793;US6218519;US6835807;US6268488;US20040018194;W098/13059;US20040052793;US6677435;US5621002;US20040121940;W02004/032828)中公开。能够进行该过程的其它此类化学部分(“自消除接头”)包括亚甲基氨基甲酸酯和杂芳基，例如氨基噻唑、氨基咪唑、氨基嘧啶等。例如，在美国专利公开No.20160303254和20150079114和美国专利No.7,754,681;Hay et al.(1999)Bioorg.Med.Chem.Lett.9:2237;US 2005/0256030;de Groot et al(2001)J.Org.Chem.66:8815-8830;和US 7223837中公开了含有此类杂环自消除基团的接头。在一些实施方案中，二肽与自消除接头组合使用。

[0671] 适于本文使用的接头还可包括一种或多种选自下组的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6杂亚烷基、C_2-C_6亚烯基、C_2-C_6杂亚烯基、C_2-C_6亚炔基、C_2-C_6杂亚炔基、C_3-C_6环亚烷基、杂环亚烷基、亚芳基、杂亚芳基及其组合，其每个可以是任选取代的。此类基团的非限制性例子包括$(CH_2)_p$，$(CH_2CH_2O)_p$，和-(C=O)$(CH_2)_p$-单元，其中p是1-6的整数，在每种情况下独立选择。

[0672] 合适的接头可以包含具有增强溶解性的基团。例如，包括$(CH_2CH_2O)_p$单元(聚乙二醇，PEG)的接头可以增强溶解性，用氨基、磺酸、膦酸或磷酸残基取代的烷基链也可以增强溶解性。包括此类部分的接头公开在例如美国专利No.8,236,319和9,504,756，其中每篇的公开内容都通过引用整体并入本文，因为它属于适合共价缀合的接头。进一步的溶解度增强基团包括例如酰基和氨基甲酰基磺酰胺基团，其具有以下结构：

[0673] 

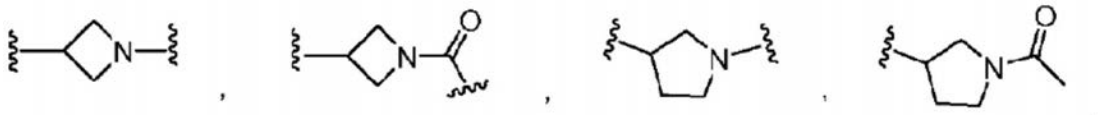
[0674] 其中a是0或1；和

[0675] R^{10}选自氢、C_1-C_{24}烷基、C_3-C_{24}环烷基、C_1-C_{24}(杂)芳基、C_1-C_{24}烷基(杂)芳基和C_1-C_{24}(杂)芳烷基、C_1-C_{24}烷基、C_3-C_{24}环烷基、C_2-C_{24}(杂)芳基、C_3-C_{24}烷基(杂)芳基和C_3-C_{24}(杂)芳烷基，其中每个可以被选自O、S和$NR^{11}R^{12}$的一个或多个杂原子任选地取代和/或任选地中断，其中R^{11}和R^{12}独立地选自：氢和C_1-C_4烷基；或R^{10}是细胞毒素，其中该细胞毒素任选地经由间隔部分连接至N。例如，在美国专利No.9,636,421和美国专利申请公开No.2017/0298145中描述了含有此类基团的接头，其公开内容通过引用完整并入本文，因为它们涉及适合于与细胞毒素和抗体或其抗原结合片段共价缀合的接头。

[0676] 在一些实施方案中，接头可包括下列一种或多种：肼、二硫化物、硫醚、二肽、对氨基苄基(PAB)基团、杂环自消除基团、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6杂烯基，任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_2-C_6杂炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、溶解度增强基、酰基、-(C=O)-、或$-(CH_2CH_2O)_p-$基，其中p是1-6中的整数。本领域技术人员将认识到，所列的一个或多个基团可以以二价(双基团)种类的形式存在，例如C_1-C_6亚烷基等。

[0677] 在一些实施方案中，接头L包含*-L_1L_2-**部分，其中：

[0678] L_1不存在或为$-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)-$、$-(CH_2)_mNR^{13}-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$，



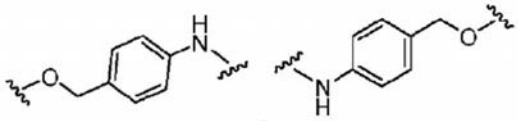
[0679]

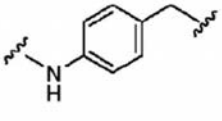
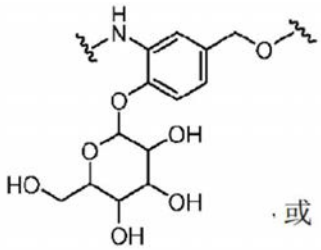
[0680] L_2不存在或为$-(CH_2)_m-$、$-NR^{13}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$、$-X_4$、$-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)X_4$、$-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)-$、$-((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-NR^{13}((CH_2)_mO)_nX_3(CH_2)_m-$、$-NR^{13}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$、$-(CH_2)_mNR^{13}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)-$、$-(CH_2)_mNR^{13}(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$、$-(CH_2)_mNR^{13}(CH_2)_mC(=O)-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}C(=O)-$、$-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)-$、$-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=$

0)-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n$-,-$(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mC(=O)$-,-$(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)$-,-$((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)$-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}$-,-$(CH_2)_mC(=O)NR^{13}$-,-$(CH_2)_mX_3$-,-$C(R^{13})_2(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_mC(R^{13})_2NR^{13}$-,-$(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}$-,-$(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}C(=O)NR^{13}$-,-$(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)$-,-$C(R^{13})_2(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mC(R^{13})_2NR^{13}$-,-$C(R^{13})_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(R^{13})_2NR^{13}$-,-$C(R^{13})_2(CH_2)_mOC(=O)NR^{13}(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_mNR^{13}C(=O)O(CH_2)_mC(R^{13})_2NR^{13}$-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{13}$-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{13}$-,-$(CH_2)_mNR^{13}$-,-$(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{13}$-,-$(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{13}$-,-$(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_m(OCH_2CH_2)_n$;-$(CH_2)_mO(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_mS(=O)_2$-,-$(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mS(=O)_2$-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2$-,-$(CH_2)_mX_2X_1C(=O)$-,-$(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)X_2X_1C(=O)$-,-$(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_2X_1C(=O)$-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mX_2X_1C(=O)$-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_2X_1C(=O)$-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}C(=O)$-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mC(=O)$-,-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)$-,-$(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)NR^{13}(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_mX_3(O(CH_2)_m)_nC(=O)$-,-$(CH_2)_mNR^{13}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)NR^{13}(CH_2)_m$-,-$(CH_2)_mNR^{13}C(=O)NR^{13}(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{13}C(=O)$-；

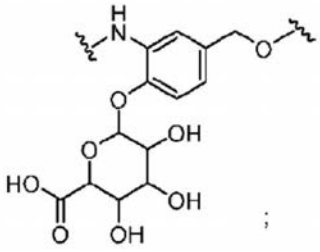
[0681] 其中

[0682] X_1为

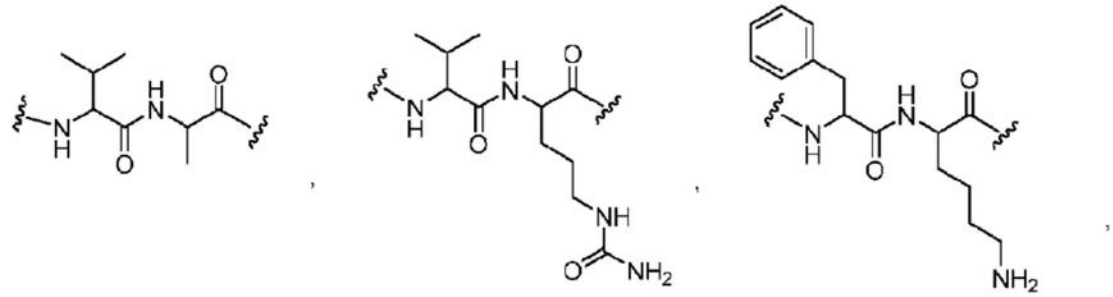


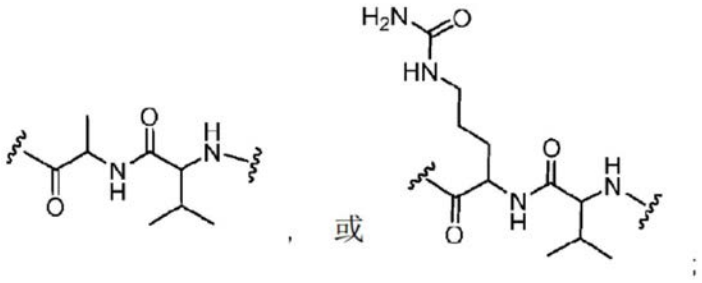


或

[0683]

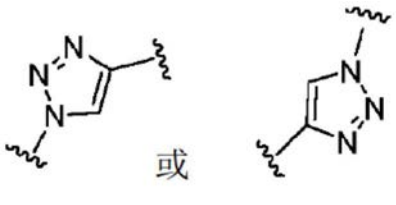

;

[0684] X_2为

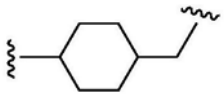
[0685] 



[0686] X_3为

[0687] 

[0688] X_4为

[0689] 

[0690] 其中

[0691] R^{13}在每种情况下独立地选自氢和C_1-C_6烷基；

[0692] m独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10；

[0693] n独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14；和

[0694] 其中单星号(*)表示与细胞毒素(例如，鹅膏毒素)的连接点，并且双星号(**)表示与反应性取代基Z'或化学部分Z的连接点，条件是L_1和L_2不是都不存在。

[0695] 在一些实施方案中，接头包括对氨基苄基(PAB)。在一个实施方案中，对氨基苄基布置于细胞毒性药物和接头中的蛋白酶切割位点之间。在一个实施方案中，对氨基苄基是对氨基苄基氧羰基单元的一部分。在一个实施方案中，对氨基苄基是对氨基苄基氨基单元的一部分。

[0696] 在一些实施方案中，接头包含PAB,Val-Cit-PAB,Val-Ala-PAB,Val-Lys(Ac)-PAB,Phe-Lys-PAB,Phe-Lys(Ac)-PAB,D-Val-Leu-Lys,Gly-Gly-Arg,Ala-Ala-Asn-PAB,或Ala-PAB。

[0697] 在一些实施方案中，接头包含下列一种或多种：肽，寡糖，$-(CH_2)_p-$，$-(CH_2CH_2O)_p-$，PAB,Val-Cit-PAB,Val-Ala-PAB,Val-Lys(Ac)-PAB,Phe-Lys-PAB,Phe-Lys(Ac)-PAB,D-Val-Leu-Lys,Gly-Gly-Arg,Ala-Ala-Asn-PAB,或Ala-PAB。

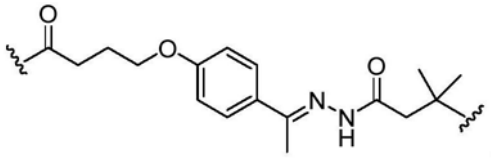
[0698] 在一些实施方案中，接头包含-(C=O)$(CH_2)_p$-单元，其中p是1-6的整数。

[0699] 在一些实施方案中，接头包含-$(CH_2)_n$-单元，其中n是2至6的整数。

[0700] 在某些实施方案中，ADC的接头是马来酰亚胺基己酰基-Val-Ala-对氨基苄基(mc-Val-Ala-PAB)。

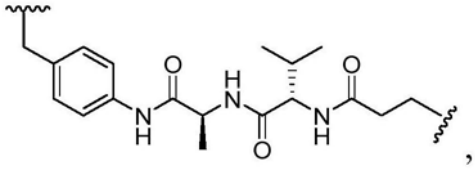
[0701] 在某些实施方案中，ADC的接头是马来酰亚胺基己酰基-Val-Cit-对氨基苄基(mc-vc-PAB)。

[0702] 在一些实施方案中，接头包括

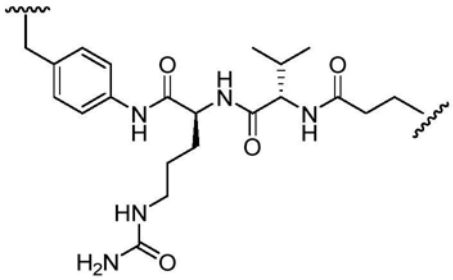
[0703]  。

[0704] 在一些实施方案中，接头包含MCC(4-[N-马来酰亚胺基甲基]环己烷-1-羧酸酯)。

[0705] 在一个具体的实施方案中，接头包括以下结构

[0706]  ，

[0707] 其中波浪线表示与细胞毒素和反应性部分Z'的连接点。在另一个具体实施方案中，接头包含结构

[0708] 

[0709] 其中波浪线表示与细胞毒素和反应性部分Z'的连接点。此类PAB-二肽-丙酰基接头公开在例如专利申请公开号WO2017/149077中，其全部内容通过引用并入本文。此外，WO2017/149077中公开的细胞毒素通过引用并入本文。可用于将抗体或其抗原结合片段与细胞毒性剂缀合的接头包括如下的接头，其在接头一端与细胞毒剂共价结合，并且在接头的另一端含有化学部分，该化学部分由接头上存在的反应性取代基和结合例如CD117的抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基之间的偶联反应形成。可以在结合例如CD117的抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基包括但不限于丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基的羟基部分；赖氨酸残基的氨基部分；天冬氨酸和谷氨酸残基的羧基部分；和半胱氨酸残基的硫醇部分；以及非天然存在的氨基酸的炔丙基、叠氮基、卤代芳基(例如氟代芳基)、卤代杂芳基(例如氟代杂芳基)、卤代烷基和卤代杂烷基部分。

[0710] 可用于合成药物-抗体缀合物的接头的例子包括那些含有亲电子体，例如Michael接受体(例如马来酰亚胺)、活化酯、缺电子羰基化合物和醛类等的接头，它们适于与抗体或抗原结合片段中存在的亲核取代基(例如胺和硫醇部分)反应。例如，适于合成药物抗体缀合物的接头包括但不限于琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺甲基)-环己烷-L-羧酸酯(SMCC)、

N-琥珀酰亚胺基碘乙酸酯(SIA)、sulfo-SMCC、间马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBS)、sulfo-MBS和琥珀酰亚胺基碘乙酸酯等,例如,Liu et al.,18:690-697,1979所述,其公开内容通过引用并入本文,因为其涉及用于化学缀合的接头。另外的接头包括不可切割的马来酰亚胺基己酰基接头,其对于微管破坏剂如澳瑞他汀的缀合特别有用,由Doronina et al.,Bioconjugate Chem.17:14-24,2006描述,其公开内容通过引用并入本文,因为其涉及用于化学缀合的接头。

[0711] 本领域技术人员将认识到,本文公开的任何一个或多个化学基团、部分和特征可以以多种方式组合,以形成可用于如本文公开的抗体和细胞毒素缀合的接头。例如,在美国专利申请公开号2015/0218220中描述了与本文所述的组合物和方法结合使用的其它接头,其公开内容通过引用整体并入本文。

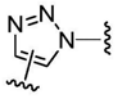
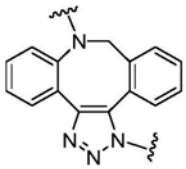
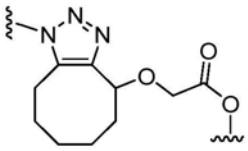
[0712] 在某些实施方案中,作为接头前体的中间体在合适的条件下与药物部分反应。在某些实施方案中,在药物和/或中间体或接头上使用反应性基团。药物和中间体或衍生化药物之间的反应产物随后在合适的条件下与抗体或抗原结合片段反应。或者,接头或中间体可以首先与抗体或衍生化抗体反应,然后与药物或衍生化药物反应。现在将更全面地描述此类缀合反应。

[0713] 许多不同的反应可用于将接头或药物-接头缀合物共价连接到抗体或其抗原结合片段。抗体分子上合适的连接点包括赖氨酸的胺基、谷氨酸和天冬氨酸的游离羧酸基、半胱氨酸的巯基和芳香族氨基酸的各种部分。例如,可以使用碳二亚胺反应将化合物上的羧基(或氨基)连接到抗体部分上的氨基(或羧基)来进行非特异性共价连接。此外,双官能试剂如二醛或亚氨酸酯也可用于将化合物上的氨基连接到抗体部分上的氨基。希夫碱反应也可用于药物与结合剂的连接。这种方法涉及对含有乙二醇或羟基的药物进行高碘酸盐氧化,从而形成醛,然后其与结合剂反应。通过与结合剂的氨基形成席夫碱而发生连接。异硫氰酸酯也可用作偶联剂以将药物共价连接到结合剂。其他技术是技术人员已知的,并且在本公开的范围内。

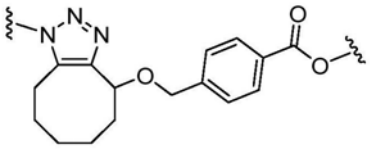
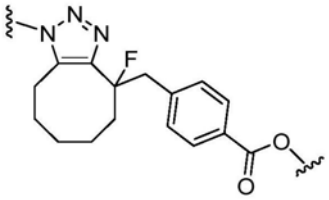
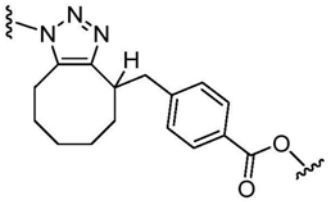
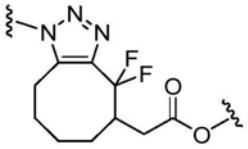
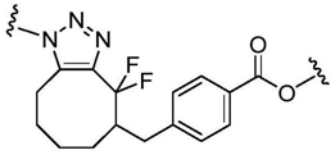
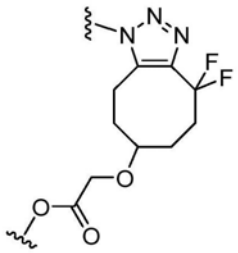
[0714] 用于与如本文所述的抗体或抗原结合片段缀合的接头包括但不限于含有由如下表2所示的偶联反应形成的化学部分Z的接头。曲线分别表示抗体或抗原结合片段和细胞毒性分子的连接点。

[0715] 表2:在抗体-药物缀合物的形成中通过偶联反应形成的示例性化学部分Z

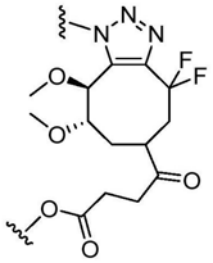
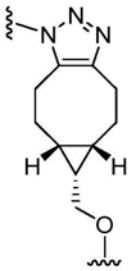
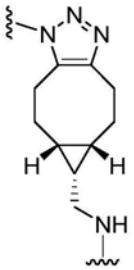
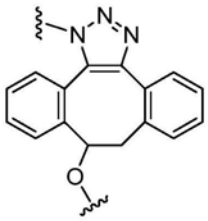
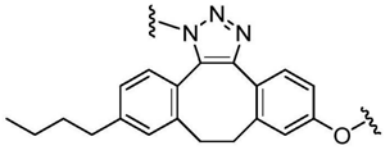
[0716]

示例性偶联反应	由偶联反应形成的化学部分
[3+2]环加成	
[3+2]环加成	
[3+2]环加成，酯化作用	

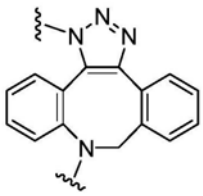
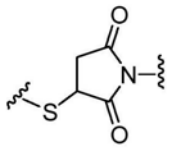
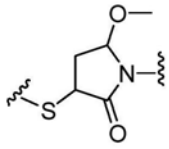
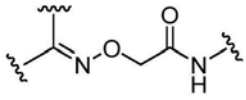
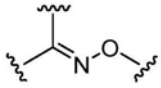
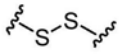
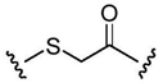
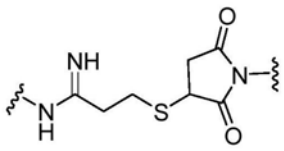
[0717]

[3+2]环加成，酯化作用	
[3+2]环加成，酯化作用	
[3+2]环加成，酯化作用	
[3+2]环加成，酯化作用	
[3+2]环加成，酯化作用	
[3+2]环加成，酯化作用	

[0718]

[3+2]环加成，酯化作用	
[3+2]环加成，酯化作用	
[3+2]环加成，酯化作用	
[3+2]环加成，酯化作用	
[3+2]环加成，醚化作用	

[0719]

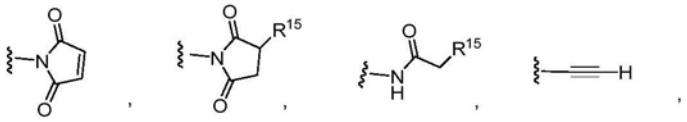
[3+2]环加成	
Michael 加成	
Michael 加成	
亚胺缩合，酰胺化	
亚胺缩合	
二硫化物形成	
硫醇烷基化	
缩合，Michael 加成	

[0720] 本领域技术人员将认识到，连接到接头上的反应性取代基Z'和抗体或其抗原结合片段上的反应性取代基参与共价偶联反应以产生化学部分Z，并将识别反应性部分Z'。因此，可结合本文所述方法使用的抗体-药物缀合物可通过抗体或其抗原结合片段与接头或细胞毒素-接头缀合物的反应形成，如本文所述，接头或细胞毒素-接头缀合物包括反应性取代基Z'，适于与抗体上的反应性取代基或其抗原结合片段反应，形成化学部分Z。

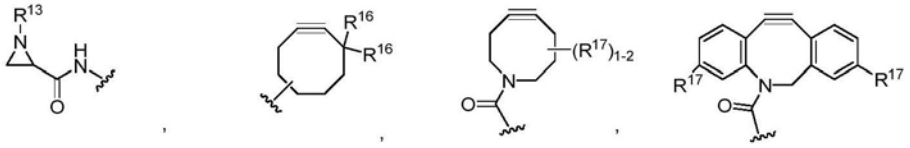
[0721] 如表2所示，接头和抗体或其抗原结合片段上合适反应性取代基的例子包括亲核

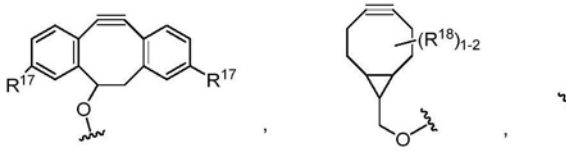
体/亲电体对(例如硫醇/卤代烷基对、胺/羰基对、或硫醇/α,β-不饱和羰基对等)、二烯/亲二烯体对(例如叠氮化物/炔对、或二烯/α,β-不饱和羰基对等)等。反应性取代基之间形成化学部分Z的偶联反应包括但不限于硫醇烷基化、羟基烷基化、胺烷基化、胺或羟胺缩合、肼形成、酰胺化、酯化、二硫化物形成、环加成(例如,[4+2]Diels-Alder环加成、[3+2]Huisen环加成等)、亲核芳族取代、亲电芳族取代和本领域已知或本文所述的其他反应形式。优选地,接头包含亲电官能团,用于与抗体或其抗原结合片段上的亲核官能团反应。

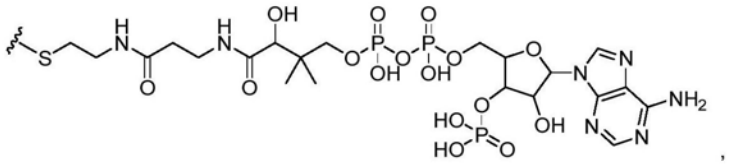
[0722] 在一些实施方案中,Z'是-$NR^{13}C(=O)CH=CH_2$,-N_3,-SH,-$S(=O)_2(CH=CH_2)$,-$(CH_2)_2S(=O)_2(CH=CH_2)$,-$NR^{13}S(=O)_2(CH=CH_2)$,-$NR^{13}C(=O)CH_2R^{14}$,-$NR^{13}C(=O)CH_2Br$,-$NR^{13}C(=O)CH_2I$,-$NHC(=O)CH_2Br$,-$NHC(=O)CH_2I$,-ONH_2,-$C(O)NHNH_2$,-CO_2H,-NH_2,-NH(C=O),-NC(=S),

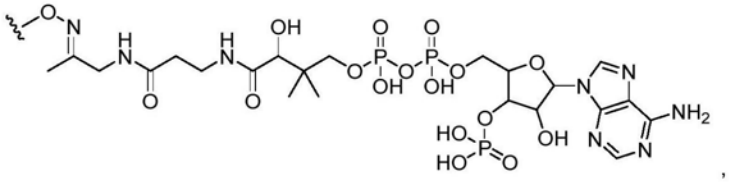


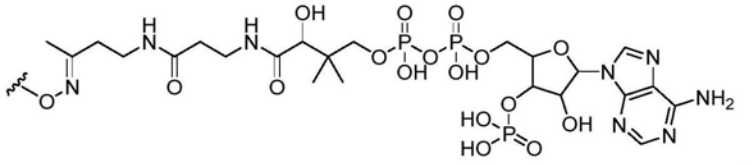
[0723]

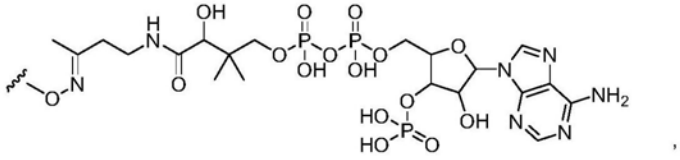




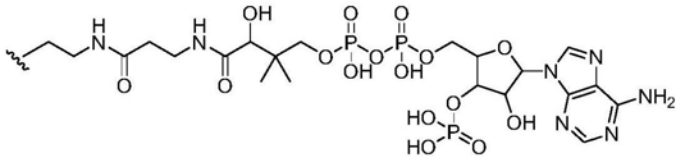


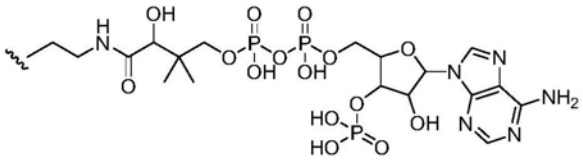


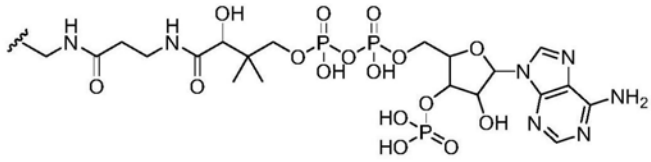


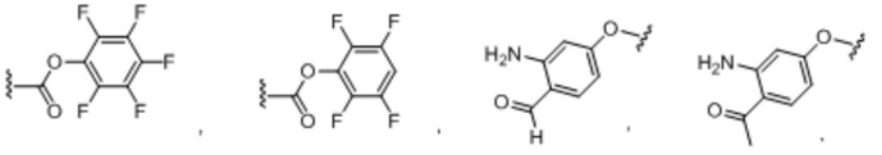


[0724]

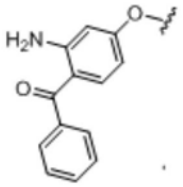
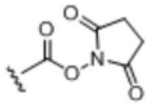
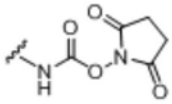








;

[0725]   或 

[0726] 其中

[0727] R^{13}在每种情况下独立地选自H和C_1-C_6烷基；

[0728] R^{14}是-S$(CH_2)_n$CHR^{15}NHC(=O)R^{13}；

[0729] R^{15}为R^{13}或-C(=O)OR^{13}；

[0730] R^{16}在每种情况下独立地选自H，C_1-C_6烷基，F，Cl和-羟基；

[0731] R^{17}在每种情况下独立地选自H，C_1-C_6烷基，F，Cl，-NH_2，-OCH_3，-OCH_2CH_3，-N$(CH_3)_2$，-CN，-NO_2和-OH；和

[0732] R^{18}在每种情况下独立地选自H，C_1-C_6烷基，F，被-C(=O)OH取代的苄氧基，被-C(=O)OH取代的苄基，被-C(=O)OH取代的C_1-C_4烷氧基和被-C(=O)OH取代的C_1-C_4烷基。

[0733] 可以在如本文所公开的抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基包括但不限于亲核基团，例如(1)N-末端胺基，(2)侧链胺基，例如赖氨酸，(3)侧链硫醇基，例如半胱氨酸，和(4)糖羟基或氨基，其中抗体被糖基化。可以在如本文所公开的抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基包括但不限于丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基的羟基部分；赖氨酸残基的氨基部分；天冬氨酸和谷氨酸残基的羧基部分；和半胱氨酸残基的硫醇部分；以及非天然存在的氨基酸的炔丙基、叠氮基、卤代芳基(例如氟代芳基)、卤代杂芳基(例如氟代杂芳基)、卤代烷基和卤代杂烷基部分。在一些实施方案中，可以在如本文公开的抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基包括胺或硫醇部分。某些抗体具有可还原的链间二硫化物，即半胱氨酸桥。可以通过用还原剂如DTT(二硫苏糖醇)处理使抗体变为反应性以与接头试剂的缀合。因此，理论上，每个半胱氨酸桥将形成两个反应性硫醇亲核体。另外的亲核基团可以通过赖氨酸与2-iminothiolane(Traut的试剂)的反应引入抗体，导致胺转化为硫醇。可以通过引入一个、两个、三个、四个或更多个半胱氨酸残基(例如，制备包含一个或多个非天然半胱氨酸氨基酸残基的突变抗体)将反应性硫醇引入抗体(或其片段)。美国专利No.7,521,541教导了通过引入反应性半胱氨酸氨基酸来工程化改造抗体。

[0734] 在一些实施方案中，连接到接头的反应性部分Z'是亲核基团，其与抗体上存在的亲电基团反应。抗体上有用的亲电基团包括但不限于醛和酮羰基。亲核基团的杂原子可以与抗体上的亲电基团反应，并与抗体形成共价键。有用的亲核基团包括但不限于酰肼、肟、氨基、羟基、肼、缩氨基硫脲、肼羧酸盐/酯和芳基酰肼。

[0735] 在一些实施方案中，Z是抗体或其抗原结合片段中存在的反应性亲核取代基(如胺和硫醇部分)与反应性亲电取代基Z'之间的反应产物。例如，Z'可以是Michael接受体(例如马来酰亚胺)、活化酯、缺电子羰基化合物和醛等。

[0736] 例如，适合于合成ADC的接头包括但不限于反应性取代基Z'，例如马来酰亚胺或卤代烷基。这些可通过诸如以下的试剂连接到接头：琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺甲基)-环己烷-L-羧酸酯(SMCC)、N-琥珀酰亚胺基碘乙酸酯(SIA)、sulfo-SMCC、间马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBS)、sulfo-MBS和琥珀酰亚胺基碘乙酸酯等，记载于例如Liu et al.,18:690-697,1979，其公开内容通过引用并入本文，因为其涉及用于化学缀合的接

头。

[0737] 在一些实施方案中，连接到接头L的反应性取代基Z'是马来酰亚胺、叠氮化物或炔。含马来酰亚胺的接头的一个例子是不可切割的基于马来酰亚胺己酰基的接头，它对微管破坏剂如澳瑞他汀的缀合特别有用。Doronina et al.,Bioconjugate Chem.17:14-24,2006描述了此类接头，其公开内容通过引用并入本文，因为其涉及用于化学缀合的接头。

[0738] 在一些实施方案中，反应性取代基Z'是-(C=O)-或-NH(C=O)-，使得接头可以通过酰胺或脲部分分别连接到抗体或其抗原结合片段，源自-(C=O)-或-NH(C=O)-基团与抗体或其抗原结合片段的氨基的反应。

[0739] 在一些实施方案中，反应性取代基为N-马来酰亚胺基、卤化N-烷基酰胺基、磺酰基氧基N-烷基酰胺基、碳酸盐/酯基、磺酰卤化物基、硫醇基或其衍生物、包含内部碳-碳三键的炔基、(杂)环炔基、双环[6.1.0]壬-4-炔-9-基，包含内部碳碳双键的烯基、环烯基、四嗪基、叠氮基、膦基、氧化腈基、硝酮基、腈亚胺基、重氮基、酮基、(O-烷基)羟基氨基、肼基、卤化N-马来酰亚胺基、1,1-双(磺酰基甲基)甲基羰基或其消除衍生物、羰基卤化物基或allenamide，其中每个可以是任选取代的。在一些实施方案中，反应性取代基包括环烯基、环炔基或任选取代的(杂)环炔基。

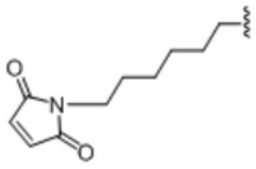
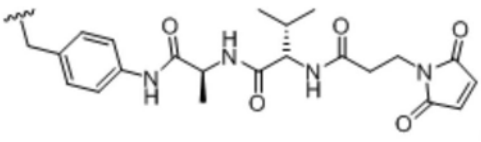
[0740] 含有适于与抗体或其抗原结合片段上的反应性残基反应的反应性取代基Z'的鹅膏毒素-接头缀合物的非限制性实例包括但不限于7'C-(4-(6-(马来酰亚胺)己酰基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己酰基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羰基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(3-羧酸丙酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(2-溴乙酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(3-(吡啶-2-基二硫烷基)丙酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(4-(马来酰亚胺)丁酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(马来酰亚胺)乙酰基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(3-(马来酰亚胺)丙酰基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(4-(马来酰亚胺)丁酰基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(3-((6-(马来酰亚胺)己酰胺基)甲基)吡咯烷-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(3-((6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己酰胺基)甲基)吡咯烷-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(3-((4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)甲基)吡咯烷-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(3-((6-((4-(马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)甲基)吡咯烷-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(6-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(4-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)丁酰胺基)乙基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(4-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)丁酰基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(6-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)己酰基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(6-(马来

酰亚胺)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;(R)-7'C-((3-((6-(马来酰亚胺)己酰胺基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;(S)-7'C-((3-((6-(马来酰亚胺)己酰胺基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-((6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己酰胺基)-S-甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-((6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己酰胺基)-R-甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-((4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)-S-甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-((4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)-R-甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-((6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(3-羧酸丙酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(马来酰亚胺)乙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(3-(马来酰亚胺)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(4-(马来酰亚胺)丁酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(2-(马来酰亚胺)乙酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(4-(马来酰亚胺)丁酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-((6-(马来酰亚胺)己酰胺基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-(2-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-((4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-(2-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)乙基)氮杂环丁烷-1基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-(2-(6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-(((2-(6-(马来酰亚胺)-N-甲基己酰胺基)乙基)(甲基)氨基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-(((4-(6-(马来酰亚胺)-N-甲基己酰胺基)丁基(甲基)氨基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((2-(2-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)乙基)氮丙啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((2-(2-(6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)乙基)氮丙啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(6-(6-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)己酰胺基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(1-(氨基氧基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七-17-酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)乙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(3-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(4-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)丁酰基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(6-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)己酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(2-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)乙酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(4-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)丁酰胺基)乙

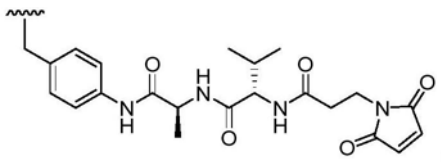
基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(20-(氨基氧基)-4,19-二氧杂-6,9,12,15-四氧杂-3,18-二氮杂二十基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素(7'C-((4-(20-(aminooxy)-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazaicosyl)piperidin-1-yl)methyl)-amatoxin);7'C-(((2-(6-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)-N-甲基己酰胺基)乙基)(甲基)氨基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-(((4-(6-(2-(氨基氧基)乙酰胺基)-N-甲基己酰胺基)丁基)(甲基)氨基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-((6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)甲基)吡咯烷-1-基)-S-甲基)-鹅膏毒素;7'C-((3-((6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己酰胺基)-R-甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(2-溴乙酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(2-溴乙酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;7'C-((4-(2-(3-(吡啶-2-基二硫烷基)丙酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)-鹅膏毒素;6'O-(6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己基)-鹅膏毒素;6'O-(5-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)戊基)-鹅膏毒素;6'O-(2-((6-(马来酰亚胺)己基)氧基)-2-氧代乙基)-鹅膏毒素;6'O-((6-(马来酰亚胺)己基)氨基甲酰基)-鹅膏毒素;6'O-((6-(4-((马来酰亚胺)甲基)环己烷羧酰胺基)己基)氨基甲酰基)-鹅膏毒素;6'O-(6-(2-溴乙酰胺基)己基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(6-(叠氮基)己酰胺基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(己-5-酰基氨基)哌啶-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;7'C-(4-(2-(6-(6-(马来酰亚胺)己酰胺基)己酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)-鹅膏毒素;6'O-(6-(6-(11,12-二脱氢-5,6-二氢-二苯并[b,f]氮杂环辛四烯-5-基)-6-氧杂己酰胺基)己基)-鹅膏毒素;6'O-(6-(己-5-酰基氨基)己基)-鹅膏毒素;6'O-(6-(2-(氨基氧基)乙酰基酰胺基)己基)-鹅膏毒素;6'O-((6-氨基氧基)己基)-鹅膏毒素;和6'O-(6-(2-碘乙酰胺基)己基)-鹅膏毒素。

[0741] 本领域技术人员将认识到,在与抗体或其抗原结合片段缀合之前,接头反应性取代基结构包括马来酰亚胺作为基团Z'。例如,在美国专利申请公开号2015/0218220和专利申请公开号WO2017/149077中描述了与本文所述的组合物和方法结合使用的前述接头部分和鹅膏毒素-接头缀合物,其中每个的公开内容通过引用整体并入本文。

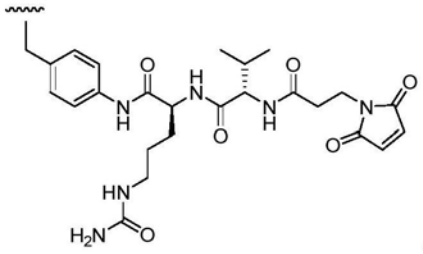
[0742] 在一些实施方案中,在与抗体或其抗原结合片段缀合之前,接头反应性取代基结构L-Z'为:

[0743]  或  。

[0744] 在一些实施方案中,如本文公开的鹅膏毒素与具有以下通式的接头反应性部分-L-Z'缀合:

[0745]  。

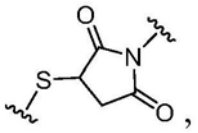
[0746] 在一些实施方案中,如本文公开的鹅膏毒素与具有以下通式的接头反应性部分-L-Z'缀合:

[0747]  。

[0748] 在一些实施方案中，ADC包含通过接头和化学部分Z与本文公开的式III、IIIA或IIIB中任一种的鹅膏毒素缀合的抗CD117抗体。在一些实施方案中，接头包括肼、二硫化物、硫醚或二肽。在一些实施方案中，接头包括选自Val-Ala和Val-Cit的二肽。在一些实施方案中，接头包括对氨基苄基(PAB)。在一些实施方案中，接头包括PAB-Cit-Val部分。在一些实施方案中，接头包括PAB-Ala-Val部分。在一些实施方案中，接头包括-((C=O)$(CH_2)_n$-单元，其中n是1-6的整数。在一些实施方案中，接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。

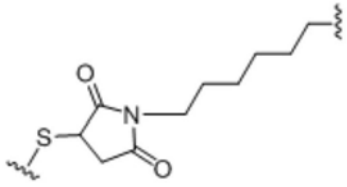
[0749] 在一些实施方案中，接头包括-$(CH_2)_n$-单元，其中n是2-6的整数。在一些实施方案中，接头是-PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头是-PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头是-$(CH_2)_n$-。在一些实施方案中，接头是-($(CH_2)_n$-，其中n是6。

[0750] 在一些实施方案中，化学部分Z选自表2。在一些实施方案中，化学部分Z是

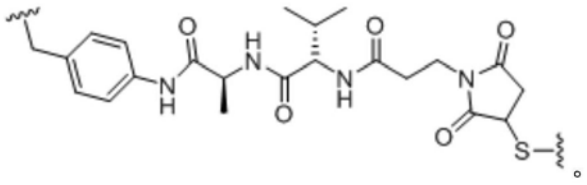
[0751]  ，

[0752] 其中S是代表结合CD117的抗体或其抗原结合片段中存在的反应性取代基的硫原子(例如，来自半胱氨酸残基的-SH基团)。

[0753] 在一些实施方案中，接头L和化学部分Z在一起作为L-Z，是



或

 。

[0754] 抗体-药物缀合物的制备

[0755] 在如本文公开的式I的ADC中，抗HC抗体(例如抗CD117抗体或抗CD45抗体)或其抗原结合片段通过本文公开的接头L和化学部分Z与一个或多个细胞毒性药物部分(D)缀合，例如每个抗体约1至约20个药物部分。本公开的ADC可以通过多种途径制备，采用本领域技术人员已知的有机化学反应、条件和试剂，包括：(1)抗体或其抗原结合片段的反应性取代基与二价连接试剂反应形成如上文描述的Ab-Z-L，随后与药物部分D反应；或(2)药物部分的反应性取代基与二价连接试剂反应以形成D-L-Z'，随后与如上文所述的抗体或其抗原结合片段的反应性取代基反应以形成式D-L-Z-Ab的ADC，如Am-Z-L-Ab。本文描述了制备ADC的其它方法。

[0756] 在另一方面，抗HC抗体(例如，抗CD117抗体或抗CD45抗体)或其抗原结合片段具有一个或多个赖氨酸残基，其可被化学修饰以引入一个或多个巯基。然后，如上所述，通过经

由巯基的硫原子的缀合形成ADC。可用于修饰赖氨酸的试剂包括但不限于N-琥珀酰亚胺基S-乙酰硫代乙酸酯(SATA)和2-Iminothiolane盐酸盐(Traut试剂)。

[0757] 在另一方面,抗HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)或其抗原结合片段可以具有一个或多个碳水化合物基团,其可以被化学修饰以具有一个或多个巯基。然后,如上所述,通过经由巯基的硫原子的缀合形成ADC。

[0758] 在又一方面,抗HC抗体(例如,抗CD117抗体或抗CD45抗体)可具有一个或多个可被氧化以提供醛基(-CHO)的碳水化合物基团(例如,参见Laguzza,et al.,J.Med.Chem.1989,32(3),548-55)。然后,如上所述,通过经由相应的醛的缀合形成ADC。用于细胞毒素附着或结合的蛋白质修饰的其它方案记载于Coligan et al.,Current Protocols in Protein Science,vol.2,John Wiley&Sons(2002),其通过引用并入本文。

[0759] 将接头-药物部分与细胞靶向蛋白如抗体、免疫球蛋白或其片段缀合的方法可参见例如美国专利No.5,208,020;美国专利No.6,441,163;WO2005037992;WO2005081711;和WO2006/034488,它们都通过引用整体并入本文。

[0760] 或者,可以例如通过重组技术或肽合成来制备包含抗体和细胞毒剂的融合蛋白。DNA的长度可以包括编码缀合物的两个部分的各自区域,它们彼此相邻或者被编码不破坏缀合物的期望性质的接头肽的区域分开。

[0761] 本文所述的ADC可以以多种剂型施用于患者(例如,患有免疫性疾病或癌症的人患者)。例如,本文所述的ADC可以以水溶液的形式施用于患有免疫疾病或癌症的患者,例如含有一种或多种药学上可接受的赋形剂的水溶液。适用于本文所述组合物和方法的药学上可接受的赋形剂包括粘度调节剂。可以使用本领域已知的技术对水溶液进行灭菌。

[0762] 通过将此类ADC与一种或多种任选的药学上可接受的载体混合来以冻干制剂或水溶液的形式制备包含如本文所述的抗HC ADC(例如,抗CD117ADC或抗CD45 ADC)的药物制剂(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.Ed.(1980))。药学上可接受的载体通常在所采用的剂量和浓度下对接受体无毒,包括但不限于:缓冲剂,例如磷酸盐,柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯己双铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;酚,丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋白,明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,例如甘氨酸,谷氨酰胺,天冬酰胺,组氨酸,精氨酸或赖氨酸;单糖,二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖,甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖,甘露醇,海藻糖或山梨糖醇;成盐的抗衡离子,例如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,例如聚乙二醇(PEG)。

[0763] 实施例

[0764] 提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供如何可以使用、制造和评估本文所述的组合物和方法的描述,并且旨在纯粹作为本发明的示例,而不是旨在限制发明人认为其发明的范围。

[0765] 实施例1:抗CD45和抗CD117抗体药物缀合物实现同种异体造血干细胞移植

[0766] 最近显示靶向小鼠CD45或小鼠CD117的抗体药物缀合物(ADC)有效调理有免疫能力的小鼠进行全骨髓移植物(Palchaudhuri et al.Nature Biotech 2016 34:738-745;和

Czechowicz et al.Blood 2016 128:493)。如果能成功应用于人类,这种利用ADC进行调理的创新靶向方法具有成为治疗突破的潜力。以前使用的抗CD45或抗CD117抗体与皂草素(一种核糖体抑制蛋白)偶联,所述皂草素一旦内在化,就会以不依赖于细胞周期的方式引起细胞毒性。已经显示抗CD45-皂草素(CD45-SAP)和抗CD 117-皂草素(CD117-SAP)ADC两者作为单一实体药剂有效地消减骨髓造血干细胞(HSC),从而产生空缺,其实现有效的自体HSC植入(>95%的长期供体嵌合性)。

[0767] 以下实施例中ADC中使用的抗CD117抗体为2B8,并且ADC中使用的抗CD45抗体为104。为了进一步研究和扩大这些工具ADC在鼠移植模型中的应用,在同种异体次要错配移植模型(Balb/c供体进入DBA/2接受体)中测试了CD45-SAP(1.9mg/kg,iv)和CD117-SAP(1mg/kg,iv)。对DBA/2 CD45.2小鼠移植从合并的Balb/c CD45.1同源供体获得的2×10^7个全骨髓细胞。如图1A和1B中的研究设计示意图,DBA/2小鼠在CD45.1 Balb/c全骨髓供体细胞移植前接受移植前调理。将包括CD45-SAP(1.9mg/kg,i.v.)或CD117-SAP(1mg/kg,i.v.)在内的调理治疗与其他免疫调节剂一起进行评估:克隆30F11(25mg/kg,i.v.),一种裸抗CD45抗体,其通过依赖效应器功能实现有效的外周B细胞和T细胞消减来模拟ATG;移植前环磷酰胺(PreT-Cy,200mg/kg,IP);2Gy全身照射(TBI);或移植后环磷酰胺(PTCy,200mg/kg,IP)预防移植物抗宿主病以及阻断宿主抗移植物排斥。使用9Gy TBI作为常规调理阳性对照。对经调理的小鼠移植$2x10^7$全骨髓细胞,并在12周内评估HSC消减的水平和供体细胞嵌合性。

[0768] 植入测定法的结果显示在图1C-1E中,其显示了用指定的ADC和免疫抑制剂调理后的长期造血干细胞计数(LT-HSC)/股骨(图1C)、供体嵌合性百分比(图1D)、髓系嵌合性百分比、B细胞嵌合性百分比和T细胞嵌合性百分比(图1E)。

[0769] CD45-SAP或CD117-SAP与免疫抑制剂(30F11和移植后环磷酰胺)的组合实现C57Bl/6小鼠中的骨髓消减(图1C;施用后7天),并在移植后12周在外周血中实现完全供体嵌合性(>85%供体嵌合性(CD45.1+))(图1D)。在CD45-SAP和CD117-SAP组两者中分别以>80%、>90%和>90%供体嵌合性在T细胞、B细胞和髓样细胞区室中观察到多谱系重构(图1E)。相比之下,2Gy TBI与免疫抑制剂(30F11和移植后环磷酰胺)的组合仅导致5%的供体植入。30F11(QDx3)加2Gy TBI和移植后环磷酰胺的多次给药将外周供体嵌合性增加到40%。移植前环磷酰胺加30F11(QDx3)和移植后环磷酰胺产生20%的供体嵌合性。对于所有组,骨髓中的干细胞嵌合性与外周嵌合性相匹配。

[0770] 这些结果表明,抗CD45和抗CD117 ADC可与免疫抑制组合使用,在次要错配模型中实现高效的同种异体移植(85%供体嵌合性)。CD45-SAP和CD117-SAP与30F11和移植后环磷酰胺的组合在调理方面比2Gy TBI或移植前环磷酰胺更有效。

[0771] 实施例2:CD45靶向性抗体药物缀合物加移植后环磷酰胺足以在次要错配小鼠模型中实现同种异体骨髓移植

[0772] 骨髓移植(BMT)是一种用于恶性和非恶性血液病症的潜在治愈性治疗。由于与方案相关的死亡率和发病率,包括器官毒性、不孕/不育和继发性恶性的风险,BMT之前的当前患者准备或调理方案限制了这种治愈性程序的使用。先前显示了使用针对小鼠CD45的抗体药物缀合物(ADC)的靶向制备足以在有免疫能力的同基因小鼠中实现骨髓移植(BMT)(Palchaudhuri et al.Nature Biotech 2016 34:738-745),并且这种制备方法如果能成

功应用于患者,具有扩大BMT的效用的潜力。为了进一步研究抗CD45 ADC(抗CD45抗体,104,与皂草素缀合)在小鼠移植物模型中的效用,我们在同种异体次要错配移植物模型(Balb/c供体进入DBA/2接受体)中研究了抗CD45-皂草素(CD45-SAP)。该工作的目标是鉴定免疫抑制的水平(如果有的话),其需要与CD45-SAP组合使用以在同种异体环境中实现高供体嵌合性。(CD45-SAP也称为CD45-SAB-SAP,表明使用链霉亲合素/生物素(SAB)偶联将皂草素与单克隆抗体104缀合)。

[0773] CD45-SAP(1.9mg/kg,iv)单独评估或与其他免疫调节剂组合评估:克隆30F11(25mg/kg,IP),一种裸抗CD45抗体,其通过依赖于效应器功能实现外周B细胞和T细胞有效消减来模拟ATG;移植前环磷酰胺(PreTCy,200mg/kg,IP),2Gy全身照射(TBI)和移植后环磷酰胺(PTCy,200mg/kg,IP)以预防移植物抗宿主病和阻断宿主抗移植物排斥。使用9Gy TBI作为常规调理阳性对照。对经调理的小鼠移植$2x10^7$个全骨髓细胞,并在12周内评估嵌合性。

[0774] CD45-SAP与PTCy的组合在移植后8周实现显著的供体嵌合性(图2A),包括一定水平的外周髓样嵌合性,干细胞植入读出,与用9Gy TBI获得的结果(>90%)相当(图2B-2C)。对CD45-SAP/PTCy方案添加30F11对外周供体嵌合性没有影响(59%对61%),表明不需要额外的淋巴消减。相比之下,单独的单一药剂,2Gy TBI与30F11和PTCy的组合导致<5%的供体植入。达到低水平供体髓样嵌合性的其他测试条件是多次给药30F11(QDx3)加2Gy TBI与PTCy(40%供体嵌合性)和PreTCy加30F11(QDx3)与PTCy(20%供体嵌合性)。对于所有组,骨髓中的干细胞嵌合性与外周嵌合性相匹配。

[0775] 移植后12周,在用CD45-SAP和环磷酰胺调理的动物中,供体来源的长期HSC存在于受体小鼠的骨髓中(图2D)。图2D中的结果从以下动物呈现:接受与皂草素偶联的同种型对照抗体(同种型-SAB-SAP)的动物,单独(左侧)或与环磷酰胺组合(右侧);接受与皂草素偶联的CD45 mAb 104(104-SAB-SAP)的动物,单独(左侧)或与环磷酰胺组合(右侧);9Gy TBI(IRR),不含环磷酰胺。

[0776] 这些结果表明CD45-SAP与PTCy的组合足以在次要错配的背景下实现高水平的供体嵌合性,而不需要额外的免疫抑制。CD45-SAP在调理方面比2Gy TBI或PreTCy更有效。

[0777] 实施例3:抗CD45和抗CD117抗体药物缀合物在动物模型中实现同种异体造血干细胞移植

[0778] 骨髓移植(BMT)是一种用于恶性和非恶性血液病症的潜在治愈性治疗,并在自身免疫性疾病中表现出令人印象深刻的结果。在BMT之前,用单独的高剂量化疗或用全身照射使患者准备好,并且两者都与早期和晚期发病率、器官毒性、不孕/不育、继发性恶性和死亡的实质性风险有关。这极大地限制了BMT在恶性和非恶性病况中的应用。为了解决这些问题,我们正在开发靶向造血干细胞(HSC)和免疫细胞的抗体药物缀合物(ADC),以安全地调理患者以进行同种异体BMT(占所有移植的35%,CIBMTR)和自体BMT(用于自身免疫性疾病)。

[0779] 最近显示了靶向小鼠CD45或小鼠CD117的ADC能有效地调理有免疫能力的小鼠进行BMT(Palchaudhuri et al.Nature Biotech 2016 34:738-745;和Czechowicz et al.Blood 2016 128:493)。这些ADC用皂草素(SAP)(一种核糖体抑制蛋白)创建,所述皂草素一旦内在化,就会以不依赖于细胞周期的方式引发细胞毒性。抗CD45-皂草素(CD45-SAP)

和抗CD117-皂草素(CD117-SAP)作为单给药药剂有效地消减骨髓HSC,并实现有效的自体HSC植入(>95%的长期供体嵌合性)。这些ADC也已经在范科尼贫血小鼠模型中实现BMT。

[0780] 为了进一步研究这些鼠ADC的效用,我们在同种异体次要错配移植的背景下探讨了CD45-SAP和CD117-SAP。使用Balb/c供体进入DBA/2移植模型,我们试图确定CD45-SAP或CD117-SAP是否可以作为单一实体药剂实现同种异体移植,或者是否需要与其他免疫抑制剂(如环磷酰胺、ATG模拟物)组合使用。

[0781] 方法

[0782] 基于皂草素(SAP)的免疫毒素

[0783] 就在注射前,将市售的生物素化抗CD45.2(克隆104)mAb与链霉亲合素-皂草素(ATS Bio,目录IT-27)以1:1的摩尔比组合。类似地,为了创建CD117-SAP,将生物素化的抗CD117(克隆2B8)mAb与链霉亲合素皂草素组合。给药根据用于创建免疫毒素的抗体量计算。通过使用生物素化的mIgG2a同种型单克隆抗体来创建同种型SAP。

[0784] 免疫抑制剂

[0785] 为了模拟ATG,我们使用了一种裸抗CD45 mAb(克隆30F11,25mg/kg IP),其依靠效应器功能在不影响骨髓HSC的情况下有效地消减外周淋巴细胞。如方案中所示,移植后3天以200mg/kg IP施用环磷酰胺,以防止来自供体T细胞的GvHD。使用x射线照射器进行全身照射(2Gy或9Gy)。

[0786] 动物研究

[0787] C57Bl6,DBA/2和CD45.1 Balb/c小鼠购自Jackson Laboratories。对DBA/2小鼠移植从合并的Balb/c CD45.1同源供体收获的$2x10^7$个全骨髓细胞。所有体内研究都是根据National Research Council of the National Academies出版的Guide for the Care and Use of Laboratory Animals进行的,并得到了机构动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)的批准。

[0788] CD45-SAP对鼠HSC的消减

[0789] 如图3A中的研究设计示意图所概述的,在第0天向C57小鼠施用单剂量的CD45-SAP或对照(例如,PBS或IgG1同种型-SAP)。在第7天收集外周血和骨髓,并通过全血细胞计数(CBC)和流式细胞术进行检测。图3B显示了骨髓流式细胞术门控策略和CD45-SAP对LT-HSC的消减。在给药PBS、同种型SAP或CD45-SAP后7天经调理的小鼠骨髓中的LT-HSC水平的定量显示在图3C中。这些结果表明,CD45-SAP的施用导致骨髓中长期HSC(LT-HSC)的消减(图3B和3C)。如图3D所示,给药后7天的外周淋巴细胞也显示出CD45-SAP的有效消减。因此,CD45-SAP ADC有效地消减小鼠HSC和淋巴细胞。

[0790] 实施例4:用靶向CD45的抗体药物缀合物进行调理实现小鼠中同种异体造血干细胞移植

[0791] 进行了以下研究,以检查抗小鼠CD45 ADC(抗CD45抗体,104,与PBD缀合(“CD45-PBD”))是否可用于允许小鼠中完全错配同种异体BMT。

[0792] 方法

[0793] 将含有与PBD缀合的mAb 104的抗小鼠CD45ADC(CD45-PDB)工程化改造为具有快速清除(2小时半衰期)以实现骨髓移植。CD45-PBD的最佳剂量在同源自体小鼠移植模型中鉴定。为了确定ADC是否能成功地调理接受体以进行完全同种异体BMT,在对C57Bl/6接受体

(H-2b,CD45.2+)的完全错配同种异体BMT模型(Balb/c供体(H-2d,CD45.1+)中评估单独或与T细胞消减抗体(抗CD4和抗CD8,0.25mg/kg IP)组合的CD45-PBD。使用9Gy TBI作为常规调理阳性对照。用2x10^7个全骨髓细胞移植调理的小鼠,并在16周内评估外周血嵌合性。16周时,测定骨髓干细胞嵌合性。

[0794] 结果

[0795] 在同源自体小鼠模型中,3mg/kg的单剂量CD45-PBD是完全骨髓根除的,导致第11天的骨髓衰竭。将同源骨髓移植到CD45-PBD调理小鼠中导致如下水平的完全供体嵌合性,所述水平与用骨髓根除剂量的辐射(9Gy TBI)调理的动物相当。接下来,在完全错配的Balb/c→C57Bl/6同种异体-BMT模型中评估CD45-PBD,其中供体和受体小鼠具有不同的MHC抗原。3mg/kg的单剂量的CD45-ADC作为单一药剂实现短暂的混合髓样嵌合性持续3周(图4A)。在移植后第3周和第8周给CD45-PBD补充T细胞消减(使用抗CD4和抗CD8抗体)允许持久、完全的供体嵌合性(>90%的外周供体嵌合性)(图4A),其维持至第16周。在T、B和髓样细胞区室中观察到多谱系重建,移植后8周在每个区室中看到>90%供体嵌合性,表明造血干细胞植入(图4B)。这些结果与用于骨髓根除调理的9Gy TBI阳性对照中看到的嵌合性相当(图4A和4B)。用非靶向同种型匹配ADC(Iso-PBD)的处理并不是有效的。对于所有组,骨髓中的干细胞嵌合性与外周嵌合性相匹配。CD45-PBD与T细胞消减(使用抗CD4和抗CD8抗体)的组合在施用后两天实现从外周血和脾中消减CD45+细胞,如图4C和4D中所示。

[0796] 这些结果表明,单剂量CD45-PBD是完全骨髓根除的,并且在补充性T细胞消减的情况下在完全错配同种异体-BMT模型中实现持久且完全的供体嵌合性。这种靶向性、易于转化的用于更安全的调理的方法可以改善同种异体和单倍体相同BMT的风险受益概况,并可以将这种治疗方式的治愈潜力扩大到更多患有血液癌症和其他疾病的患者,所述患者可以从BMT获益。实施例5:用抗CD45 ADC和低剂量TBI调理后的骨髓消减和同种异体供体嵌合性

[0797] 在对C57Bl/6受体(H-2b,CD45.2+))的完全错配同种异体-HSC移植模型(Balb/c供体(H-2d,CD45.1+)中,单独或与低剂量(0.5-2Gy)全身照射(TBI)组合,评估含有抗CD45 mAb 104和PBD(CD45-PBD,也称为104-PBD)的CD45-ADC。与CD45-PBD组合评估低于9Gy TBI的TBI剂量(5Gy,4Gy,3Gy,2Gy,1Gy,0.5Gy和0Gy)。9Gy TBI充当常规调理阳性对照。对经调理的C57Bl/6接受体小鼠移植源自Balb/c供体的2x10^7个全骨髓细胞,并在16周内评估外周血嵌合性。

[0798] 与低剂量TBI组合,CD45-PBD在ADC施用后两天在骨髓中实现LT-HSC细胞消减(图5A)和CD45+细胞(图5B)、髓样细胞(图5C)、B细胞(图5D)和T细胞消减(图5E)。到移植后第4周,CD45-PBD与低剂量TBI的组合实现完全同种异体供体嵌合性(外周血中>90%供体嵌合性)(图5F)。在用CD45-PBD与低剂量TBI(0.5Gy)的组合进行调理后观察到B细胞和髓样细胞区室的多谱系重建(>90%供体嵌合性;图5G),并且与在9Gy TBI阳性对照中看到的嵌合性相当(图5F和5G)。用非靶向性同种型ADC的处理并不是有效的(图5F,5G)。

[0799] 表3:序列概述

[0800]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 1	CK6 CDR-H1	SYWIG
SEQ ID NO: 2	CK6 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 3	CK6 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 4	CK6 CDR-L1	RASQGISSALA
SEQ ID NO: 5	CK6 CDR-L2	DASSLES
SEQ ID NO: 6	CK6 CDR-L3	CQQFNSYPLT
SEQ ID NO: 7	共有人 Ab 重链可变域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDY** **AMS**WVRQAPGKGLEWVA**VISENGSDTYYAD** **SVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAR**DRGGAVSYFDVW**GQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 8	共有人 Ab 轻链可变域	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQDVSSY** **LAW**YQQKPGKAPKLLIY**AASSLES**GVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYNSLPY** **T**FGQGTKVEIKRT
SEQ ID NO: 9	Ab67 重链可变区 (例如如存在于 HC-67) hIgG1 主链 (CDR 为粗体)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSDA** **DMD**WVRQAPGKGLEWVG**RTRNKAGSYTTE** **YAASVKG**RFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDT AVYYC**AREPKYWIDFDL**WGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 10	Ab67 轻链可变区 (例如如存在于 LC-67) hKappa 主链 (CDR 为粗体)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSISSYL** **N**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYIAPYT**F GGGTKVEIK

[0801]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 11	Ab67 CDR-H1	**FTFSDADMD**
SEQ ID NO: 12	Ab67 CDR-H2	**RTRNKAGSYTTEYAASVKG**
SEQ ID NO: 13	Ab67 CDR-H3	**AREPKYWIDFDL**
SEQ ID NO: 14	Ab67 CDR-L1	**RASQSISSYLN**
SEQ ID NO: 15	Ab67 CDR-L2	**AASSLQS**
SEQ ID NO: 16	Ab67 CDR-L3	**QQSYIAPYT**
SEQ ID NO: 17	Ab67 重链可变区 (nucl)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CGCCGACATGGACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTAC TAGAAACAAAGCAGGAAGTTACACCACAGA ATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCAC CATCTCAAGAGATGATTCAAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGA GCCTAAATACTGGATCGACTTCGACCTATGG GGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 18	Ab67 轻链可变区 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAG CTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA TTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTAC ATCGCCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 19	Ab55 重链可变区 (例如如存在于 HC-55) hIgG1 主链 (CDR 为粗体)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG**GTFRI YAIS**WVRQAPGQGLEWMG**GIIPDFGVANYA QKFQG**RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYC**ARGGLDTDEFDL**WGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 20	Ab55 轻链可变区 (例如如存在于 LC-55)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSINSYL N**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQGVSDIT**FG

[0802]

序列标识符	描述	序列
	hKappa 主链 (CDR 为粗体)	GGTKVEIK
SEQ ID NO: 21	Ab55 CDR-H1	GTFRIYAIS
SEQ ID NO: 22	Ab55 CDR-H2	GIIPDFGVANYAQKFQG
SEQ ID NO: 23	Ab55 CDR-H3	ARGGLDTDEFDL
SEQ ID NO: 24	Ab55 CDR-L1	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 25	Ab55 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 26	Ab55 CDR-L3	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 27	Ab55 重链可变区 (nucl)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCCGAA TCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGAT CATCCCTGACTTCGGTGTAGCAAACTACGCA CAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACC GCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATG GAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATTG GACACAGACGAGTTCGACCTATGGGGGAGA GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 28	Ab55 轻链可变区 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAG CTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA TTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGAGTC AGTGACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 29	Ab54 重链可变区 (例如如存在于 HC-54) hIgG1 主链 (CDR 为粗体)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG**GTFSS YAIS**WVRQAPGQGLEWMG**GIIPIFGTANYAQ KFQG**RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YC**ARGGLDTDEFDL**WGRGTLVTVSS

[0803]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 30	Ab54 轻链可变区 (例如如存在于 LC-54) hKappa 主链 (CDR 为粗体)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSINSYL NWYQQKPGKAPKLLIY<u>AASSLQS</u>**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**<u>QQGVSDIT</u>**FG GGTKVEIK
SEQ ID NO: 31	Ab54 CDR-H1	GTFSSYAIS
SEQ ID NO: 32	Ab54 CDR-H2	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 33	Ab54 CDR-H3	ARGGLDTDEFDL
SEQ ID NO: 34	Ab54 CDR-L1	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 35	Ab54 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 36	Ab54 CDR-L3	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 37	Ab54 重链可变区 (nucl)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCA GCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCC CTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGA TCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGC ACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTAC CGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATT GGACACAGACGAGTTCGACCTATGGGGGAG AGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 38	Ab54 轻链可变区 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAG CTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA TTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGAGTC AGTGACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 39	Ab56 重链可变区 (例如如存在于 HC-56) hIgG1 主链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG**<u>GTFSL YAIS</u>**WVRQAPGQGLEWMG**<u>GIIPAFGTANYA QKFQG</u>**RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYC**<u>ARGGLDTDEFDL</u>**WGRGTLVTVSS

序列标识符	描述	序列
	(CDR 为粗体)	
SEQ ID NO: 40	Ab56 轻链可变区(例如如存在于LC-56) hKappa 主链 (CDR 为粗体)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSINSYLN**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQGVSDIT**FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	Ab56 CDR-H1	GTFSLYAIS
SEQ ID NO: 42	Ab56 CDR-H2	GIIPAFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 43	Ab56 CDR-H3	ARGGLDTDEFDL
SEQ ID NO: 44	Ab56 CDR-L1	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 45	Ab56 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 46	Ab56 CDR-L3	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 47	Ab56 重链可变区(nucl)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCCTCTATGCTATCTCCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTGCCTTCGGTACCGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATTGGACACAGACGAGTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 48	Ab56 轻链可变区(nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGAGTCAGTGACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 49	Ab57 重链可变区(例如如存在于HC-57)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG**GTFSLYAIS**WVRQAPGQGLEWMG**GIIPHFGLANYAQKFQG**RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC**ARGGLDTDEFDL**WGRGTLVTVSS

[0804]

序列标识符	描述	序列
	hIgG1 主链 (CDR 为粗体)	
SEQ ID NO: 50	Ab57 轻链可变区(例如如存在于LC-57) hKappa 主链 (CDR 为粗体)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSINSYLN**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQGVSDIT**FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 51	Ab57 CDR-H1	GTFSLYAIS
SEQ ID NO: 52	Ab57 CDR-H2	GIIPHFGLANYAQKFQG
SEQ ID NO: 53	Ab57 CDR-H3	ARGGLDTDEFDL
SEQ ID NO: 54	Ab57 CDR-L1	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 55	Ab57 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 56	Ab57 CDR-L3	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 57	Ab57 重链可变区(nucl)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCTCCCTCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTCACTTCGGTCTCGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATTGGACACAGACGAGTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 58	Ab57 轻链可变区(nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGAGTCAGTGACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 59	Ab58 重链可变区(例如如存在于HC-58)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSNYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AISGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV

[0805]

[0806]

序列标识符	描述	序列
	hIgG1 主链 (CDR 为粗体)	YYC**AKGPPTYHTNYYYMDV**WGKGTTVTVSS
SEQ ID NO: 60	Ab58 轻链可变区 (例如如存在于 LC-58) hKappa 主链 (CDR 为粗体)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RASQGISSW LA**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQTNSFPYT** FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 61	Ab58 CDR-H1	FTFSNYAMS
SEQ ID NO: 62	Ab58 CDR-H2	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 63	Ab58 CDR-H3	AKGPPTYHTNYYYMDV
SEQ ID NO: 64	Ab58 CDR-L1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 65	Ab58 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 66	Ab58 CDR-L3	QQTNSFPYT
SEQ ID NO: 67	Ab58 重链可变区 (nucl)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAA TTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATT AGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCA GACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCA GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCCTCCTAC ATACCACACAAACTACTACTACATGGACGT ATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTC CTCA
SEQ ID NO: 68	Ab58 轻链可变区 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCG TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAG CTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAAACAAA TAGTTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACC AAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO:	Ab61 重链可变区	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSSY**

[0807]

序列标识符	描述	序列
69	(例如如存在于HC-61) hIgG1 主链 (CDR 为粗体)	**VMI**WVRQAPGKGLEWVS**SISGDSVTTYYADS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YC**AKGPPTYHTNYYYMDV**WGKGTTVTVSS
SEQ ID NO: 70	Ab61 轻链可变区(例如如存在于LC-61) hKappa 主链 (CDR 为粗体)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RASQGISSW LA**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQTNSFPYT** FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	Ab61 CDR-H1	FTFSSYVMI
SEQ ID NO: 72	Ab61 CDR-H2	SISGDSVTTYYADSVKG
SEQ ID NO: 73	Ab61 CDR-H3	AKGPPTYHTNYYYMDV
SEQ ID NO: 74	Ab61 CDR-L1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 75	Ab61 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 76	Ab61 CDR-L3	QQTNSFPYT
SEQ ID NO: 77	Ab61 重链可变区(nucl)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAG CTATGTCATGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAAGCATT AGTGGTGACAGCGTAACAACATACTACGCA GACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCA GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCCTCCTAC ATACCACACAAACTACTACTACATGGACGT ATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTC CTCA
SEQ ID NO: 78	Ab61 轻链可变区(nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCG TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAG CTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAAACAAA TAGTTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACC

[0808]

序列标识符	描述	序列
		AAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 79	Ab66 重链可变区(例如如存在于HC-66) hIgG1 主链 (CDR 为粗体)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFSDH YMD**WVRQAPGKGLEWVG**RTRNKASSYTTE YAASVKG**RFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDT AVYYC**AREPKYWIDFDL**WGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 80	Ab66 轻链可变区(例如如存在于LC-66) hKappa 主链 (CDR 为粗体)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSISSYL N**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYIAPYT**F GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 81	Ab66 CDR-H1	FTFSDHYMD
SEQ ID NO: 82	Ab66 CDR-H2	RTRNKASSYTTEYAASVKG
SEQ ID NO: 83	Ab66 CDR-H3	AREPKYWIDFDL
SEQ ID NO: 84	Ab66 CDR-L1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 85	Ab66 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 86	Ab66 CDR-L3	QQSYIAPYT
SEQ ID NO: 87	Ab66 重链可变区(nucl)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CCACTACATGGACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTAC TAGAAACAAAGCTAGTAGTTACACCACAGA ATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCAC CATCTCAAGAGATGATTCAAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGA GCCTAAATACTGGATCGACTTCGACCTATGG GGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 88	Ab66 轻链可变区(nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAG CTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA TTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTAC

[0809]

序列标识符	描述	序列
		ATCGCCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 89	Ab68 重链可变区 (例如如存在于 HC-68) hIgG1 主链 (CDR 为粗体)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG**FTFSDH DMN**WVRQAPGKGLEWVG**RTRNAAGSYTTE YAASVKG**RFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDT AVYYC**AREPKYWIDFDL**WGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 90	Ab68 轻链可变区 (例如如存在于 LC-68) hKappa 主链 (CDR 为粗体)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSISSYL N**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYIAPYT**F GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 91	Ab68 CDR-H1	FTFSDHDMN
SEQ ID NO: 92	Ab68 CDR-H2	RTRNAAGSYTTEYAASVKG
SEQ ID NO: 93	Ab68 CDR-H3	AREPKYWIDFDL
SEQ ID NO: 94	Ab68 CDR-L1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 95	Ab68 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 96	Ab68 CDR-L3	QQSYIAPYT
SEQ ID NO: 97	Ab68 重链可变区 (nucl)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCT CCTGTACAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTGA CCACGACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTAC TAGAAACGCCGCTGGAAGTTACACCACAGA ATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCAC CATCTCAAGAGATGATTCAAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGA GCCTAAATACTGGATCGACTTCGACCTATGG GGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 98	Ab68 轻链可变区 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAG CTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA

[0810]

序列标识符	描述	序列
		TTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTAC ATCGCCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 99	Ab69 重链可变区 (例如如存在于 HC-69) hIgG1 主链 (CDR 为粗体)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**FTFVD HDMD**WVRQAPGKGLEWVG**RTRNKLGSYTT EYAASVKG**RFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTE DTAVYYC**AREPKYWIDFDL**WGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 100	Ab69 轻链可变区 (例如如存在于 LC-69) hKappa 主链 (CDR 为粗体)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSISSYL N**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYIAPYT**F GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 101	Ab69 CDR-H1	FTFVDHDMD
SEQ ID NO: 102	Ab69 CDR-H2	RTRNKLGSYTTEYAASVKG
SEQ ID NO: 103	Ab69 CDR-H3	AREPKYWIDFDL
SEQ ID NO: 104	Ab69 CDR-L1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 105	Ab69 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 106	Ab69 CDR-L3	QQSYIAPYT
SEQ ID NO: 107	Ab69 重链可变区 (nucl)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGTAGA CCACGACATGGACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTAC TAGAAACAAACTAGGAAGTTACACCACAGA ATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCAC CATCTCAAGAGATGATTCAAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGA GCCTAAATACTGGATCGACTTCGACCTATGG GGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

[0811]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 108	Ab69 轻链可变区 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAG CTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCA TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA TTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTAC ATCGCCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 109	Ab67 轻链 LC 恒定区加下划线	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYIAPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
SEQ ID NO: 110	Ab67 重链 HC 恒定区加下划线	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SDADMDWVRQAPGKGLEWVGRTRNKAG SYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQM NSLKTEDTAVYYCAREPKYWIDFDLWGR GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 111	Ab67 重链 (D265C)* HC 恒定区加下划线	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SDADMDWVRQAPGKGLEWVGRTRNKAG SYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQM NSLKTEDTAVYYCAREPKYWIDFDLWGR GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVV**C**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG

[0812]

序列标识符	描述	序列
		FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 112	Ab67重链 (L234A / L235A / D265C)* HC恒定区加下划线	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SDADMDWVRQAPGKGLEWVGRTRNKAG SYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQM NSLKTEDTAVYYCAREPKYWIDFDLWGR GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 113	Ab67 重链 (D265C / H435A)* HC恒定区加下划线	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SDADMDWVRQAPGKGLEWVGRTRNKAG SYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQM NSLKTEDTAVYYCAREPKYWIDFDLWGR GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 114	Ab67重链 (L234A / L235A / D265C / H435A)* HC恒定区加下划线	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SDADMDWVRQAPGKGLEWVGRTRNKAG SYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQM NSLKTEDTAVYYCAREPKYWIDFDLWGR GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK

[0813]

序列标识符	描述	序列
		GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 115	Ab55 轻链 LC 恒定区加下划线	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYL NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSDITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 116	Ab55 重链 HC 恒定区加下划线	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFGVANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGGLDTDEFDLWGRGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 117	Ab55 重链 (D265C)* HC 恒定区加下划线	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFGVANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGGLDTDEFDLWGRGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV**C**VSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 118	Ab55 重链 (L234A / L235A / D265C)* HC 恒定区加下划线	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFGVANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGGLDTDEFDLWGRGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP

[0814]

序列标识符	描述	序列
		VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV**C**VSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 119	Ab55 重链 (D265C / H435A)* HC 恒定区加下划线	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFGVANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGGLDTDEFDLWGRGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV**C**VSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHN**A**YTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 120	Ab55重链 (L234A / L235A / D265C / H435A)* HC 恒定区加下划线	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFGVANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARGGLDTDEFDLWGRGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV**C**VSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHN**A**YTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 121	LC-54, LC-55, LC-56, LC-57, LC-58, LC-61, LC-66, LC-67, LC-68, LC-69 的轻链恒定区	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0815]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 122	WT 的重链恒定区	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**L** **L**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV **D**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN**H**YT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 123	重链恒定区 (D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV **C**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 124	重链恒定区 (L234A / L235A / D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**A** **A**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV **C**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 125	重链恒定区 (H435A / D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV **C**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN**A**YT QKSLSLSPGK

[0816]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 126	重链恒定区(L234A / L235A / H435A / D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**A** **A**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV **C**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN**A**YT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 127	可变重链 CDR1 的共有序列 (Abs 54-57)	GTF(S/R)(S/I/L)YAIS
SEQ ID NO: 128	可变重链 CDR2 的共有序列 (Abs 54-57)	GIIP(I/D/A/H)FG(T/V/L)ANYAQKFQG
SEQ ID NO: 129	可变重链 CDR3 (Abs 54-57)	ARGGLDTDEFDL
SEQ ID NO: 130	可变轻链 CDR1 (Abs 54-57)	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 131	可变轻链 CDR2 (Abs 54-57)	AASSLQS
SEQ ID NO: 132	可变轻链 CDR3 (Abs 54-57)	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 133	可变重链 CDR1 共有序列(Abs 58, 61)	FTFS(N/S)Y(A/V)M(S/I)
SEQ ID NO: 134	可变重链 CDR2 共有序列(Abs 58, 61)	(A/S)ISG(S/D)(G/S)(G/V)(S/T)TYYADSVKG
SEQ ID NO: 135	可变重链 CDR3 (Abs 58, 61)	AKGPPTYHTNYYYMDV
SEQ ID NO: 136	可变轻链 CDR1 (Abs 58, 61)	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 137	可变轻链 CDR2 (Abs 58, 61)	AASSLQS
SEQ ID NO: 138	可变轻链 CDR3 (Abs 58, 61)	QQTNSFPYT
SEQ ID NO: 139	可变重链 CDR1 共有序列(Abs 66-69)	FTF(S/V)D(H/A)(Y/D)M(D/N)
SEQ ID NO: 140	可变重链 CDR2 共有序列(Abs 66-69)	RTRN(K/A)(A/L)(S/G)SYTTEYAASVKG
SEQ ID NO: 141	可变重链 CDR3 (Abs 66-69)	AREPKYWIDFDL
SEQ ID NO: 142	可变轻链 CDR1 (Abs 66-69)	RASQSISSYLN

[0817]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 143	可变轻链 CDR2 (Abs 66-69)	AASSLQS
SEQ ID NO: 144	可变轻链 CDR3 (Abs 66-69)	QQSYIAPYT
SEQ ID NO: 145	人 CD117 (肥大细胞/干细胞生长因子受体 Kit 同种型 1 前体) 蛋白质 NCBI 参考序列: NP_000213.1	MRGARGAWDFLCVLLLLLRVQTGSSQPS VSPGEPSPPSIHPGKSDLIVRVGDEIRLLCT DPGFVKWTFEILDETNENKQNEWITEKAE ATNTGKYTCTNKHGLSNSIYVFVRDPAKL FLVDRSLYGKEDNDTLVRCPLTDPEVTNY SLKGCQGKPLPKDLRFIPDPKAGIMIKSVK RAYHRLCLHCSVDQEGKSVLSEKFILKVR PAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEFTVTCTI KDVSSSVYSTWKRENSQTKLQEKYNSWH HGDFNYERQATLTISSARVNDSGVFMCYA NNTFGSANVTTTLEVVDKGFINIFPMINTT VFVNDGENVDLIVEYEAFPKPEHQQWIYM NRTFTDKWEDYPKSENESNIRYVSELHLT RLKGTEGGTYTFLVSNSDVNAAIAFNVYV NTKPEILTYDRLVNGMLQCVAAGFPEPTI DWYFCPGTEQRCSASVLPVDVQTLNSSGP PFGKLVVQSSIDSSAFKHNGTVECKAYND VGKTSAYFNFAFKGNNKEQIHPHTLFTPL LIGFVIVAGMMCIIVMILTYKYLQKPMYE VQWKVVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKW EFPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGL IKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMS ELKVLSYLGNHMNIVNLLGACTIGGPTLVI TEYCCYGDLLNFLRRKRDSFICSKQEDHA EAALYKNLLHSKESSCSDSTNEYMDMKP GVSYVVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAI MEDDELALDLEDLLSFSYQVAKGMAFLA SKNCIHRDLAARNILLTHGRITKICDFGLA RDIKNDSNYVVKGNARLPVKWMAPESIF NCVYTFESDVWSYGIFLWELFSLGSSPYP GMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEM YDIMKTCWDADPLKRPTFKQIVQLIEKQIS ESTNHIYSNLANCSPNRQKPVVDHSVRINS VGSTASSSQPLLVHDDV
SEQ ID NO: 146	人 CD117 (肥大细胞/干细胞生长因子受体 Kit 同种型 2 前体) 蛋白质 NCBI 参考序列: NP_001087241.1	MRGARGAWDFLCVLLLLLRVQTGSSQPS VSPGEPSPPSIHPGKSDLIVRVGDEIRLLCT DPGFVKWTFEILDETNENKQNEWITEKAE ATNTGKYTCTNKHGLSNSIYVFVRDPAKL FLVDRSLYGKEDNDTLVRCPLTDPEVTNY SLKGCQGKPLPKDLRFIPDPKAGIMIKSVK RAYHRLCLHCSVDQEGKSVLSEKFILKVR PAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEFTVTCTI KDVSSSVYSTWKRENSQTKLQEKYNSWH HGDFNYERQATLTISSARVNDSGVFMCYA NNTFGSANVTTTLEVVDKGFINIFPMINTT VFVNDGENVDLIVEYEAFPKPEHQQWIYM

序列标识符	描述	序列
		NRTFTDKWEDYPKSENESNIRYVSELHLT RLKGTEGGTYTFLVSNSDVNAAIAFNVYV NTKPEILTYDRLVNGMLQCVAAGFPEPTI DWYFCPGTEQRCSASVLPVDVQTLNSSGP PFGKLVVQSSIDSSAFKHNGTVECKAYND VGKTSAYFNFAFKEQIHPHTLFTPLLIGFVI VAGMMCIIVMILTYKYLQKPMYEVQWKV VEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNR LSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGLIKSDAA MTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVLS YLGNHMNIVNLLGACTIGGPTLVITEYCC YGDLLNFLRRKRDSFICSKQEDHAEAALY KNLLHSKESSCSDSTNEYMDMKPGVSYV VPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAIMEDDE LALDLEDLLSFSYQVAKGMAFLASKNCIH RDLAARNILLTHGRITKICDFGLARDIKND SNYVVKGNARLPVKWMAPESIFNCVYTF ESDVWSYGIFLWELFSLGSSPYPGMPVDS KFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDIMKTC WDADPLKRPTFKQIVQLIEKQISESTNHIY SNLANCSPNRQKPVVDHSVRINSVGSTAS SSQPLLVHDDV
[0818] SEQ ID NO: 147	HC-1 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 148	LC-1 轻链可变区	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVSSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-2 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 149	LC-2 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRTDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-3 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 150	LC-3 轻链可变区	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL AWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK

[0819]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 147	HC-4 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 151	LC-4 轻链可变区	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVDIK
SEQ ID NO: 147	HC-5 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 152	LC-5 轻链可变区	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISDYL AWFQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-6 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 153	LC-6 轻链可变区	AIRMTQSPSSLSASVGDRVIIACRASQGIGGAL AWYQQKPGNAPKVLVYDASTLESGVPSRFSG GGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLT FGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-7 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 154	LC-7 轻链可变区	DIAMTQSPPSLSAFVGDRVTITCRASQGIISSLA WYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFG GGTKLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-8 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 155	LC-8 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSAL AWYQQKAGKAPKVLISDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLSISSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTF GGGTKVDIK
SEQ ID NO: 147	HC-9 重链可变区氨基酸序列	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 156	LC-9 轻链可变区	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFNSYPLTF GGGTKLEIK

[0820]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 147	HC-10 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 157	LC-10 轻链可变区	NIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGIGTSL AWYQQKPGKPPKLLIYDASSLESGVPSRLSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSYPITF GQGTRLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-11 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 158	LC-11 轻链可变区	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGDYLT WYQQKPGKAPKVLIYGASSLQSGVPPRFSGSG SGTDFTLTVSSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTF GGGTKLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-12 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 159	LC-12 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVRSTL AWYQQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTF GQGTRLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-13 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 160	LC-13 轻链可变区	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-14 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 161	LC-14 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSFLA WYQQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSA SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFG GGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-15 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 162	LC-15 轻链可变区	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSAL AWYQQKPGIGPKLLIYDASTLESGVPARFSGS GSRTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTF GGGTKLEIK

[0821]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 147	HC-16 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 163	LC-16 轻链可变区	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGITSALA WYQEKPGKAPNLLIYDASSLESGVPSRFSGSG YGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFG GGTKVDIK
SEQ ID NO: 164	HC-17 重链可变区	QIQLVQSGPELRKPGESVKISCKASGYTFTDYA MYWVKQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYAD DFKGRFVFSLEASANTANLQISNLKNEDTATY FCARARGLVDDYVMDAWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO: 165	LC-17 轻链可变区	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDELSKRYA QWYQQKPDKTIVSVIYKDSERPSGISDRFSGSS SGTTATLTIHGTLAEDEADYYCLSTYSDDNLP VFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 166	HC-18 重链可变区	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNT YIHWVNQRPGEGLEWIGRIDPTNGNTISAEKF KTKATLTADTSSHTAYLQFSQLKSDDTAIYFC ALNYEGYADYWGQGVMVTGSS
SEQ ID NO: 167	LC-18 轻链可变区	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKASQNINKYL NWYQQKVGEAPKRLIFKTNSLQTGIPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQTEDVATYFCFQYNIGYTFG AGTKVELK
SEQ ID NO: 168	HC-19 重链可变区	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSNY RWNWIRKFPGNKVEWMGYINSAGSTNYNPSL KSRISMTRDTSKNQFFLQVNSVTTEDTATYYC ARSLRGYITDYSGFFDYWGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 169	LC-19 轻链可变区	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIFSDLA WYQQKPGKSPQLLIYNANSLQNGVPSRFSGSG SGTRYSLKINSLQSEDVATYFCQQYKNYPLTF GSGTKLEIK
SEQ ID NO: 170	HC-20 重链可变区	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKLSGYKIRNT YIHWVNQRPGKGLEWIGRIDPANGNTIYAEKF KSKVTLTADTSSNTAYMQLSQLKSDDTALYF CAMNYEGYEDYWGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 171	LC-20 轻链可变区	DIQMTQSPSFLSASVGDSVTINCKASQNINKYL NWYQQKLGEAPKRLIHKTDSLQTGIPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCFQYKSGFMF GAGTKLELK
SEQ ID NO: 172	HC-21 重链可变区	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDY AVYWVIQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYAD DFKGRFVFSLETSASTANLQISNLKNEDTATYF CARGAGMTKDYVMDAWGRGVLVTVS
SEQ ID NO: 173	LC-21 轻链可变区	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDELSKRYA QWYQQKPDKTIVSVIYKDSERPSDISDRFSGSS SGTTATLTIHGTLAEDEADYYCLSTYSDDNLP VFGGGTKLTVL

[0822]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 174	HC-22 重链可变区	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTSYL VHWVRQPPGKTLEWVGLMWNDGDTSYNSAL KSRLSISRDTSKSQVFLKMHSLQAEDTATYYC ARESNLGFTYWGHGTLVTVSS
SEQ ID NO: 175	LC-22 轻链可变区	DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCKASQGIDDDLS WYQQKPGKSPQLLIYDVTRLADGVPSRFSGSR SGTQYSLKISRPQVADSGIYYCLQSYSTPYTFG AGTKLELK
SEQ ID NO: 176	HC-23 重链可变区	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNT YIHWVHQRPGEGLEWIGRIDPTNGNTISAEKF KSKATLTADTSSNTAYMQFSQLKSDDTAIYFC AMNYEGYADYWGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 177	LC-23 轻链可变区	DIQMTQSPSFLSASVGDRLTINCKASQNINKYL NWYQQKLGEAPKRLIFKTNSLQTGIPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCFQYNIGFTFG AGTKLELK
SEQ ID NO: 178	HC-24 重链可变区	EVQLVESGGGLVQSGRSLKLSCAASGFTVSDY YMAWVRQAPTKGLEWVATINYDGSTTYHRD SVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATY YCARHGDYGYHYGAYYFDYWGQGVMVTVS S
SEQ ID NO: 179	LC-24 轻链可变区	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQTVSLSGY NLIHWYQQRTGQQPKLLIYRASNLAPGIPARF SGSGSGTDFTLTISPVQSDDIATYYCQQSRESW TFGGGTNLEMK
SEQ ID NO: 180	HC-25 重链可变区	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDY AIHWVKQAPGQGLRWMAWINTETGKPTYAD DFKGRFVFSLEASASTAHLQISNLKNEDTATFF CAGGSHWFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 181	LC-25 轻链可变区	SYELIQPPSASVTLENTVSITCSGDELSNKYAH WYQQKPDKTILEVIYNDSERPSGISDRFSGSSS GTTAILTIRDAQAEDEADYYCLSTFSDDDLPIF GGGTKLTVL
SEQ ID NO: 172	HC-26 重链可变区	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDY AVYWVIQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYAD DFKGRFVFSLETSASTANLQISNLKNEDTATYF CARGAGMTKDYVMDAWGRGVLVTVS
SEQ ID NO: 182	LC-26 轻链可变区	SYELIQPPSTSVTLGNTVSLTCVGNELPKRYAY WFQQKPDQSIVRLIYDDDRRPSGISDRFSGSSS GTTATLTIRDAQAEDEAYYYCHSTYTDDKVPI FGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 183	HC-27 重链可变区	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCKASGFTFSN YDMAWVRQAPTRGLEWVASISYDGITAYYRD SVKGRFTISRENAKSTLYLQLVSLRSEDTATY YCTTEGGYVYSGPHYFDYWGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 184	LC-27 轻链可变区	DIQMTQSPSSMSVSLGDTVTITCRASQDVGIFV NWFQQKPGRSPRRMIYRATNLADGVPSRFSGS RSGSDYSLTISSLESEDVADYHCLQYDEFPRTF GGGTKLELK

[0823]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 185	HC-28 重链可变区	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYKIRNT YIHWVNQRPGKGLEWIGRIDPANGNTIYAEKF KSKVTLTADTSSNTAYMQLSQLKSDDTALYF CAMNYEGYEDYWGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 186	LC-28 轻链可变区	DIQMTQSPSFLSASVGDSVTINCKASQNINKYL NWYQQKLGEAPKRLIHKTNSLQPGFPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDVAAYFCFQYNSGFTFG AGTKLELK
SEQ ID NO: 187	HC-29 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTD YYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPHSGDTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTV SSAS
SEQ ID NO: 188	LC-29 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGNEL GWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDNLPLTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 189	HC-30 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTG YYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYA QNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS AS
SEQ ID NO: 190	LC-30 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 191	HC-31 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTG YYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS AS
SEQ ID NO: 192	LC-31 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASELETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 193	HC-32 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTS YYIHWVRQAPGQGLEWMGWLNPSGGGTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARHGRGYDGYEGAFDIWGQGTLVTVSS AS
SEQ ID NO: 194	LC-32 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 195	HC-33 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFST YYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMKLSSLRSEDTA VYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS AS

[0824]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 196	LC-33 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 197	HC-34 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTG YYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGNTNYAQ NFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARHGRGYNAYEGAFDIWGQGTLVTVSSA S
SEQ ID NO: 198	LC-34 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNGYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 199	HC-35 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGVINPTVGGANYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARHGRGYNEYEGAFDIWGQGTLVTVSS AS
SEQ ID NO: 200	LC-35 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISDYL NWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPLTF GGGTKLEIK
SEQ ID NO: 201	HC-36 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVSCKASGYTFSS YYMHWVRQAPGQGLEWMGVINPNGAGTNF AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTV SSAS
SEQ ID NO: 190	LC-36 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 202	HC-37 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTT YYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPTGGGTNY AQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTV SSAS
SEQ ID NO: 203	LC-37 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDV SWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLSGYPITF GQGTKLEIK
SEQ ID NO: 204	HC-38 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTS YYIHWVRQAPGQGLEWMGMINPSGGSTNYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARHGRGYNDYEGAFDIWGQGTLVTVSS AS
SEQ ID NO: 205	LC-38 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDWL AWYQQKPGKAPKLLIYEASNLEGGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTF GQGTKVEIK

[0825]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 206	HC-39 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSA YYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTRYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARHGRGYGGYEGAFDIWDQGTLVTVSSA S
SEQ ID NO: 207	LC-39 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDYV AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITF GQGTRLEIK
SEQ ID NO: 208	HC-40 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTSY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYSPS FQGQVTISVDKSNSTAYLQWSSLKASDTAMY YCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 209	LC-40 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTYFTLTISSLQPEDFATYYCQQGASFPITF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 210	HC-41 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSSFPNS WIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPSDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLEASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 211	LC-41 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 212	HC-42 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFDSY WIGWVRQMPGKGLEWMGIMYPGDSDTRYSP SFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARHGRGYNAYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 213	LC-42 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNWL AWYQQKPGKAPKLLIYDAFILQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQLNSYPLTF GPGTKVDIK
SEQ ID NO: 214	HC-43 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNW IAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSETRYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RHGRGYYGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 215	LC-43 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISDNL NWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAISFPLTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 216	HC-44 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTSY WIGWVRQMPGKGLEWMGVIYPDDSETRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 217	LC-44 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDIRDDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTF GGGTKVEIK

[0826]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 218	HC-45 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFNTY IGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSGTRYSPSFQ GQVTISADKAISTAYLQWSSLKASDTAMYYC ARHSRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 219	LC-45 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPVTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 220	HC-46 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIHPADSDTRYNPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 221	LC-46 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSQGISSYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 222	HC-47 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFSNY WIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPDNSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYDGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 223	LC-47 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSDL AWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLSF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 224	HC-48 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFASY WIGWVRQMPGKGLEWMGITYPGDSETRYNPS QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC ARHGRGYGGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 225	LC-48 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 226	HC-49 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 227	LC-49 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNWL AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNSFPLTF GQGTRLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-74 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 228	LC-74 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK

[0827]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 147	HC-75 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 229	LC-75 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-76 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 230	LC-76 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-77 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 231	LC-77 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-78 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 232	LC-78 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-79 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 233	LC-79 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-80 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 234	LC-80 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALA WYQQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGG GTKVEIK

[0828]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 147	HC-81 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 235	LC-81 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-82 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 236	LC-82 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-83 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 237	LC-83 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-84 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 237	LC-84 轻链可变区	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 238	HC-245 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTS WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 239	LC-245 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTF GQGTRLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-246 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 239	LC-246 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTF GQGTRLEIK

[0829]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 147	HC-247 重链可变区	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 240	LC-247 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRGISDYL AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITF GQGTRLEIK
SEQ ID NO: 238	HC-248 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTS WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 241	LC-248 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTF GQGTRLEIK
SEQ ID NO: 238	HC-249 重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTS WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 242	LC-249 轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTF GQGTRLEIK
SEQ ID NO: 243	Ab 85 的重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 244	Ab 85 的轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGIRSDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	Ab85 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO: 246	Ab85 CDR-H2	IINPRDSDTRYRPSFQG
SEQ ID NO: 247	Ab85 CDR-H3	HGRGYEGYEGAFDI
SEQ ID NO: 248	Ab85 CDR-L1	RSSQGIRSDLG

[0830]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 249	Ab85 CDR-L2 Ab249 CDR-L2	DASNLET
SEQ ID NO: 250	Ab85 CDR-L3	QQANGFPLT
SEQ ID NO: 251	Ab 86 的重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDIRYSPSL QGQVTISVDTSTSTAYLQWNSLKPSDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 252	Ab 86 的轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSL AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	Ab86 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO: 253	Ab86 CDR-H2	IIYPGDSDIRYSPSLQG
SEQ ID NO:3	Ab86 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 254	Ab86 CDR-L1	RASQGIGDSLA
SEQ ID NO: 249	Ab86 CDR-L2	DASNLET
SEQ ID NO: 255	Ab86 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 243	Ab 87 的重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 256	Ab 87 的轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITF GQGTKVEIK

[0831]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 245	Ab87 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO: 246	Ab87 CDR-H2	IINPRDSDTRYRPSFQG
SEQ ID NO: 247	Ab87 CDR-H3	HGRGYEGYEGAFDI
SEQ ID NO: 257	Ab87 CDR-L1	RASQGIRNDLG
SEQ ID NO:5	Ab87 CDR-L2	DASSLES
SEQ ID NO: 255	Ab87 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 258	Ab 88 的重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSLTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 256	Ab 88 的轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	Ab88 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO: 259	Ab88 CDR-H2	IIYPGDSLTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab88 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 257	Ab88 CDR-L1	RASQGIRNDLG

[0832]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO:5	Ab88 CDR-L2	DASSLES
SEQ ID NO: 255	Ab88 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 260	Ab89 的重链可变区	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 252	Ab89 的轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSL AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	Ab89 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO:2	Ab89 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab89 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 254	Ab89 CDR-L1	RASQGIGDSLA
SEQ ID NO: 249	Ab89 CDR-L2	DASNLET
SEQ ID NO: 255	Ab89 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 261	CK6 的重链可变区氨基酸序列	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTSY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 262	CK6 的轻链可变区氨基酸序列	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALA WYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFG GGTKVEIK

[0833]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 263	Ab77 CDR-H1	TYWIG
SEQ ID NO:2	Ab77 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab77 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 264	Ab77 CDR-L1	RASQGVISALA
SEQ ID NO: 265	Ab77 CDR-L2	DASILES
SEQ ID NO: 266	Ab77 CDR-L3	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 263	Ab79 CDR-H1	TYWIG
SEQ ID NO:2	Ab79 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab79 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 267	Ab79 CDR-L1	RASQGVGSALA
SEQ ID NO: 265	Ab79 CDR-L2	DASILES
SEQ ID NO: 266	Ab79 CDR-L3	QQFNSYPLT

[0834]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 263	Ab81 CDR-H1	TYWIG
SEQ ID NO:2	Ab81 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab81 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 264	Ab81 CDR-L1	RASQGVISALA
SEQ ID NO: 268	Ab81 CDR-L2	DASTLES
SEQ ID NO: 266	Ab81 CDR-L3	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 269	重链恒定区(野生型(WT))	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**LL**GGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVV**D**VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN **H**YTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 270	具有 L234A, L235A (LALA)突变的重链恒定区(突变为粗体)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

[0835]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 271	具有 D265C 突变的重链恒定区(突变为粗体)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVV**C**VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 272	具有 H435A 突变的重链恒定区(突变为粗体)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN **A**YTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 273	重链恒定区：具有 L234A, L235A, D265C 突变的修饰的 Fc 区(突变为粗体)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVV**C**VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 274	重链恒定区：具有 L234A, L235A, D265C, H435A 突变的修饰的 Fc 区(突变为粗体)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVV**C**VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN **A**YTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 275	Ab85全长重链序列；恒定区加下划线	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV

[0836]

序列标识符	描述	序列
		VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 276	Ab85全长重链序列；恒定区加下划线；具有 L234A, L235A 突变的修饰的 Fc 区(突变为粗体)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 277	Ab85全长重链序列：恒定区加下划线；具有 L234A, L235A, D265C 突变的修饰的 Fc 区(突变为粗体)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVV**C**VSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 278	Ab85 全长重链序列(LALA – D265C – H435A 突变体)；恒定区加下划线	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNY WIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVV**C**VSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

[0837]

序列标识符	描述	序列
		EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN**A**YTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 279	Ab249 全长重链序列；恒定区加下划线	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTS WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 280	Ab249 全长重链序列；恒定区加下划线(LALA 突变)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTS WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 281	Ab249 全长重链序列；恒定区加下划线(LALA – D265C 突变)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTS WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVV**C**VSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK

[0838]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 282	Ab249 全长重链序列；恒定区加下划线；(LALA – D265C – H435A 突变)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTS WIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPS FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYY CARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 283	轻链恒定区	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 284	Ab85 全长轻链；恒定区加下划线	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGIRSDL GWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 285	Ab249 轻链；恒定区加下划线	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSAL AWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTF GQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 286	Ab249 HC-CDR1	TSWIG
SEQ ID NO: 287	Ab249 HC-CDR3	HGLGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 288	Ab249 LC-CDR1	RASQGIGSALA
SEQ ID NO: 289	Ab249 LC-CDR3	QQLNGYPLT

[0839]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 290	CD45RO (人 CD45 同等型)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSP TDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPT CDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENV ECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTA PDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTIC LKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEI KLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKT DFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFH NFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPY TKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAP PSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGP HERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQ YSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSK ALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCN LDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYK RKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFN QNKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYIN ASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMI WEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSME EGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNK KEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKL RRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGID AMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQ VEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSELHPYL HNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQH IGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEM SKESEHDSDESSDDDSDSEEPSKYINASFIMSY WKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKV IVMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEV DLKDTDKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQ YQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQK NSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIFCALLN LLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFE QYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIE FDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQA EGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
SEQ ID NO: 291	CD45RA (人 CD45 同等型)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSP TGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFER ENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNT TDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPT CDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENV ECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTA PDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTIC LKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEI KLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKT DFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFH NFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPY TKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAP PSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGP HERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQ

[0840]

序列标识符	描述	序列
		YSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSK ALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCN LDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYK RKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFN QNKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYIN ASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMI WEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSME EGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNK KEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKL RRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGID AMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQ VEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSELHPYL HNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQH IGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEM SKESEHDSDESSDDDSDSEEPSKYINASFIMSY WKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKV IVMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEV DLKDTDKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQ YQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQK NSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIFCALLN LLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFE QYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIE FDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQA EGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
SEQ ID NO: 292	CD45RB (人 CD45 同等型)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSP TGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGS AANAKLNPTPGSNAISDAYLNASETTTLSPSGS AVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKE TKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTE CKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQL HDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITY RFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILY NNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQ GVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDK NLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNG SAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSM HVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNE SHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPG EPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVL YKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMN VEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRV FSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDILPYDYNRVE LSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGP RDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGN RNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKR CPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPD HGVPEDPHLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHC SAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGY VVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQF GETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAE

[0841]

序列标识符	描述	序列
		FQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIP YDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDDSDS EEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIG DFWQMIFQRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQY WGEGKQTYGDIEVDLKDTDKSSTYTLRVFEL RHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKEL ISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHC RDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVV KALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQ NGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCV NPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSV NGPASPALNQGS
SEQ ID NO: 293	CD45RC (人 CD45 同等型)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSP TDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHHSSA ALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGS AVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKE TKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTE CKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQL HDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITY RFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILY NNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQ GVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDK NLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNG SAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSM HVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNE SHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPG EPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVL YKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMN VEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRV FSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDILPYDYNRVE LSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGP RDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGN RNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKR CPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPD HGVPEDPHLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHC SAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGY VVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQF GETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAE FQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIP YDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDDSDS EEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIG DFWQMIFQRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQY WGEGKQTYGDIEVDLKDTDKSSTYTLRVFEL RHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKEL ISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHC RDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVV KALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQ NGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCV NPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSV NGPASPALNQGS

[0842]

序列标识符	描述	序列
SEQ ID NO: 294	Apamistamab 重链	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRY WMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSL KDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYY CARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVTVSSAKTT PPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEP VTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQ TQPREEQFNSTERSVSELPIMHQDWLNGKEFK CRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNG QPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSN WEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK
SEQ ID NO: 295	Apamistamab 轻链	DIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSG YSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPAR FSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRE LPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTS GGASVVCFLNNEYPKDINVKWKIDGSERQNG VLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERH NSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
SEQ ID NO: 296	Apamistamab 重链可变区	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRY WMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSL KDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYY CARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVTVSSA
SEQ ID NO: 297	Apamistamab 轻链可变区	DIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSG YSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPAR FSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRE LPFTFGSGTKLEIKR
SEQ ID NO:298	mAb 104 重链可变区	EVQLVESGGDLVQPGGSLKLSCTASGFTFSNY GMSWIRQTPDKRLEWVATIVGNDYTYFPDSM KGRFTVSRDNAKSILYLQMNSLASADTAMYY CTRHDWVFDYWGQGTPLTVSSAKTTAPSVYP LAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWN SGSLSSGVHTFPALLQSGLYTLSSSVTVTSNTW PSQTITCNVAHPASSTKVDKKIEPRVPITQNPC PPLKECPPCAAPDLLGGPSVFIFPPKIKDVLMIS LSPMVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVH TAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNRALPSPIEKTISKPRGPVRAPQVY VLPPPAEEMTKKEFSLTCMITGFLPAEIAVDW TSNGRTEQNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRV QKSTWERGSLFACSVVHEGLHNHLTTKTISRS LGK
SEQ ID NO:299	mAb 104 轻链可变区	DIVLTQSPASLAVSLGQRAILSCKASQSVSFAG SSLMHWYQQKPGQQPKLLIYRASDLETGIPTR FSGGGSGTDFTLNIHPVEEDDAATYYCQQSRE YPYTFGGGTRLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTS GGASVVCFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQNG VLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERH

[0843]

序列标识符	描述	序列
		NSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
SEQ ID NO:300	mAb 2B8 重链可变区	EVKLVESGGGLLKPGGSLKLSCAASGFTFSKY WMHWVRQAPGKGLEWIGEIEYDGTETNYAPS MKDRFTISRDNAKNTLYLQMSSVRSEDTATYF CTTLQIYNNYLFDYWGQGVMVTVSSAQTTAP SVYPLAPGCGDTTSSTVTLGCLVKGYFPEPVT VTWNSGALSSDVHTFPAVLQSGLYTLTSSVTS STWPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKVERRNGG IGHKCPTCPTCHKCPVPELLGGPSVFIFPPKPK DILLISQNAKVTCVVVDVSEEEPDVQFSWFVN NVEVHTAQTQPREEQYNSTFRVVSALPIQHQD WMSGKEFKCKVNNKALPSPIEKTISKPKGLVR KPQVYVMGPPTEQLTEQTVSLTCLTSGFLPND IGVEWTSNGHIEKNYKNTEPVMDSDGSFFMY SKLNVERSRWDSRAPFVCSVVHEGLHNHHVE KSISRPPGK
SEQ ID NO:301	mAb 2B8 轻链可变区	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKPSQNINKYL NWYQQKLGEAPKRLIYNTNSLQTGIPSRFSGS GSGTDYTLTITSLQPEDVATYFCLQHNRGVTF GSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSMEQLTSGGAT VVCFVNNFYPRDISVKWKIDGSEQRDGVLDS VTDQDSKDSTYSMSSTLSLTKVEYERHNLYTC EVVHKTSSSPVVKSFNRNEC

[0844] 其他实施方案

[0845] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文，其程度如同每个独立的出版物或专利申请都具体且个别指出通过引用并入本文一样。

[0846] 虽然本发明已经结合本发明的具体实施方案进行了描述，但是应当理解，本发明能够进一步修改，并且本申请旨在覆盖本发明的任何变化、使用或修改，它们通常遵循本发明的原理，并且包括在本发明所属领域的已知或习惯实践内的与本发明的偏离，并且可以应用于上文阐述的基本特征，并且在权利要求书的范围内。

[0847] 其他实施方案在权利要求书的范围内。

序列表
<110> 美真达治疗公司
<120> 同种异体造血干细胞移植的方法
<130> M103034 1480WO
<150> 62/882,362
<151> 2019-08-02
<150> 62/773,873
<151> 2018-11-30
<150> 62/752,828
<151> 2018-10-30
<160> 301
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 1
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 2
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 3

His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 4
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 5
Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 6
Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 7
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 7
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

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

<210> 8
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 8
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 Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 9
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 9

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

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 10

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 Tyr Ile Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 11
Phe Thr Phe Ser Asp Ala Asp Met Asp
1 5
<210> 12
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 12
Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly
<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 13
Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 14
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 15
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 15
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 16
Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr
1 5
<210> 17
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 17
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gacgccgaca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt actagaaaca aagcaggaag ttacaccaca 180
gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaactca 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga 300
gagcctaaat actggatcga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360
tca 363
<210> 18
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 18
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacatcg ccccttacac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 19
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 19

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

<210> 20
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 20

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 Asn 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 21
Gly Thr Phe Arg Ile Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 22
Gly Ile Ile Pro Asp Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 23
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 23
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 24
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 24
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 25
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 26
Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr
1 5
<210> 27
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 27
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttccga atctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctg acttcggtgt agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggtgga 300
ttggacacag acgagttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357
<210> 28

<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 28
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggagtcagtg acatcacttt tggcggaggg 300
accaaggttg agatcaaa 318
<210> 29
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 29
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 30
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 30
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 Asn 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 31
Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 32
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 32
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 33
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 33
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 34
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 35
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 36
Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr
1 5
<210> 37
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸

<400> 37
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtgga 300
ttggacacag acgagttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357
<210> 38
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 38
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggagtcagtg acatcacttt tggcggaggg 300
accaaggttg agatcaaa 318
<210> 39
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 39
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 40

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 Asn 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 41

Gly Thr Phe Ser Leu Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 42
Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 43
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 43
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 44
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 45
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 46

Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr
1 5

<210> 47
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 47
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc ctctatgcta tctcctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctg ccttcggtac cgcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtgga 300
ttggacacag acgagttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357
<210> 48
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 48
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggagtcagtg acatcacttt tggcggaggg 300
accaaggttg agatcaaa 318
<210> 49
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 49
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

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

<210> 50
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 50

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 Asn 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 51
Gly Thr Phe Ser Leu Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 52
Gly Ile Ile Pro His Phe Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 53
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 53
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 54
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 55
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 56

Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr

1 5

<210> 57

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸

<400> 57

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttctcc ctctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctc acttcggtct cgcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtgga 300
ttggacacag acgagttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 58

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸

<400> 58

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggagtcagtg acatcacttt tggcggaggg 300
accaaggttg agatcaaa 318

<210> 59

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 59

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

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 60

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 61
Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 62
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 63
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 63
Ala Lys Gly Pro Pro Thr Tyr His Thr Asn Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 64
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 65
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 66
Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 67
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 67
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt actactgcgc caagggccct 300
cctacatacc acacaaacta ctactacatg gacgtatggg gcaagggtac aactgtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 68
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 68

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcaa acaaatagtt tcccttacac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 69
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 69

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

<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 70

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

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

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 71
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Ile
1 5

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 72
Ser Ile Ser Gly Asp Ser Val Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 73
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 73
Ala Lys Gly Pro Pro Thr Tyr His Thr Asn Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 74
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 75
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 76
Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 77
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 77
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgtca tgatctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaagc attagtggtg acagcgtaac aacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggccct 300

cctacatacc acacaaacta ctactacatg gacgtatggg gcaagggtac aactgtcacc 360
gtctcctca 369
<210> 78
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 78
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcaa acaaatagtt tcccttacac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321
<210> 79
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 79

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

<210> 80

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 80

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 Tyr Ile Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 81

Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr Met Asp
1 5

<210> 82
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 82

Arg Thr Arg Asn Lys Ala Ser Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly

<210> 83
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 83
Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 84
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 85
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 86
Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr
1 5
<210> 87
<211> 363
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 87
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt actagaaaca aagctagtag ttacaccaca 180
gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaactca 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga 300
gagcctaaat actggatcga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360
tca 363
<210> 88
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 88
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacatcg ccccttacac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321
<210> 89
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 89
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Asp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Thr Arg Asn Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60

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

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 90

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 Tyr Ile Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 91

Phe Thr Phe Ser Asp His Asp Met Asn
1 5

<210> 92

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 92
Arg Thr Arg Asn Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly
<210> 93
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 93
Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 94
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 95
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 96
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 96
Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr
1 5
<210> 97
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 97
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cttctggatt caccttcagt gaccacgaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt actagaaacg ccgctggaag ttacaccaca 180
gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaactca 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga 300
gagcctaaat actggatcga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360
tca 363
<210> 98
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 98
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacatcg ccccttacac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321
<210> 99
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 99

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

<210> 100
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 100

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 Tyr Ile Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 101

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 101
Phe Thr Phe Val Asp His Asp Met Asp
1 5
<210> 102
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 102
Arg Thr Arg Asn Lys Leu Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly
<210> 103
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 103
Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 104
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 105
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 105
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 106
Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr
1 5
<210> 107
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 107
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcgta gaccacgaca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt actagaaaca aactaggaag ttacaccaca 180
gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaactca 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga 300
gagcctaaat actggatcga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360
tca 363
<210> 108
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多核苷酸
<400> 108
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacatcg ccccttacac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 109
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 109

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 Tyr Ile Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly 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> 110

<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 110

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

260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 111
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 111
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30
Asp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 112
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 112

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30
Asp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 113

<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 113

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

260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 114
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 114
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30
Asp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 115
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 115

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 Asn 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 116
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 116
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ile Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Asp Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg 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
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
Lys

<210> 117
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 117

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ile Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Asp Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg 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 Cys 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
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 118
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 118
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ile Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Asp Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg 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 Ala Ala 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 Cys 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
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 119
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 119

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ile Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Asp Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg 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 Cys 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
Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 120
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 120
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ile Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Asp Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg 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 Ala Ala 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 Cys 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
Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 121
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 121
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 122
<211> 330

<212> PRT
<213> 智人
<400> 122

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 123
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 123

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 124
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 124

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 125
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 126
<211> 330
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 126

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ser或Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ser, Ile,或Leu

<400> 127

Gly Thr Phe Xaa Xaa Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ile, Asp, Ala,或His

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Val,或Leu

<400> 128

Gly Ile Ile Pro Xaa Phe Gly Xaa Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 129
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 129
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 130
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 131
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 132
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 132
Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Asn或Ser
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ala或Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ser或Ile
<400> 133
Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Xaa Met Xaa
1 5
<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala或Ser
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser或Asp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Gly或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gly或Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ser或Thr
<400> 134
Xaa Ile Ser Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 135
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 135
Ala Lys Gly Pro Pro Thr Tyr His Thr Asn Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10 15
<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 136
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 137
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 138
Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ser或Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> His或Ala
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tyr或Asp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Asp或Asn
<400> 139
Phe Thr Phe Xaa Asp Xaa Xaa Met Xaa
1 5
<210> 140
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Lys或Ala
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ala或Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ser或Gly
<400> 140
Arg Thr Arg Asn Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly
<210> 141
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 141
Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 142
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 142
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 143
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 144
Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr
1 5
<210> 145
<211> 976
<212> PRT
<213> 智人
<400> 145
Met Arg Gly Ala Arg Gly Ala Trp Asp Phe Leu Cys Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Arg Val Gln Thr Gly Ser Ser Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly
20 25 30
Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile His Pro Gly Lys Ser Asp Leu Ile Val
35 40 45
Arg Val Gly Asp Glu Ile Arg Leu Leu Cys Thr Asp Pro Gly Phe Val
50 55 60
Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp Glu Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn
65 70 75 80
Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr
85 90 95
Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg
100 105 110
Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu
115 120 125
Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr
130 135 140
Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu
145 150 155 160

Arg Phe Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly Ile Met Ile Lys Ser Val Lys
165 170 175
Arg Ala Tyr His Arg Leu Cys Leu His Cys Ser Val Asp Gln Glu Gly
180 185 190
Lys Ser Val Leu Ser Glu Lys Phe Ile Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe
195 200 205
Lys Ala Val Pro Val Val Ser Val Ser Lys Ala Ser Tyr Leu Leu Arg
210 215 220
Glu Gly Glu Glu Phe Thr Val Thr Cys Thr Ile Lys Asp Val Ser Ser
225 230 235 240
Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu Asn Ser Gln Thr Lys Leu Gln
245 250 255
Glu Lys Tyr Asn Ser Trp His His Gly Asp Phe Asn Tyr Glu Arg Gln
260 265 270
Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ala Arg Val Asn Asp Ser Gly Val Phe
275 280 285
Met Cys Tyr Ala Asn Asn Thr Phe Gly Ser Ala Asn Val Thr Thr Thr
290 295 300
Leu Glu Val Val Asp Lys Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Met Ile Asn
305 310 315 320
Thr Thr Val Phe Val Asn Asp Gly Glu Asn Val Asp Leu Ile Val Glu
325 330 335
Tyr Glu Ala Phe Pro Lys Pro Glu His Gln Gln Trp Ile Tyr Met Asn
340 345 350
Arg Thr Phe Thr Asp Lys Trp Glu Asp Tyr Pro Lys Ser Glu Asn Glu
355 360 365
Ser Asn Ile Arg Tyr Val Ser Glu Leu His Leu Thr Arg Leu Lys Gly
370 375 380
Thr Glu Gly Gly Thr Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn Ser Asp Val Asn
385 390 395 400
Ala Ala Ile Ala Phe Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu Ile Leu
405 410 415
Thr Tyr Asp Arg Leu Val Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Ala Gly
420 425 430
Phe Pro Glu Pro Thr Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Pro Gly Thr Glu Gln
435 440 445
Arg Cys Ser Ala Ser Val Leu Pro Val Asp Val Gln Thr Leu Asn Ser
450 455 460
Ser Gly Pro Pro Phe Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser

465 470 475 480
Ser Ala Phe Lys His Asn Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Tyr Asn Asp
485 490 495
Val Gly Lys Thr Ser Ala Tyr Phe Asn Phe Ala Phe Lys Gly Asn Asn
500 505 510
Lys Glu Gln Ile His Pro His Thr Leu Phe Thr Pro Leu Leu Ile Gly
515 520 525
Phe Val Ile Val Ala Gly Met Met Cys Ile Ile Val Met Ile Leu Thr
530 535 540
Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val
545 550 555 560
Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu
565 570 575
Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly
580 585 590
Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala
595 600 605
Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met
610 615 620
Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu
625 630 635 640
Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu
645 650 655
Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr
660 665 670
Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser
675 680 685
Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys
690 695 700
Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu
705 710 715 720
Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala
725 730 735
Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val
740 745 750
Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp
755 760 765
Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala
770 775 780

Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu
785 790 795 800
Thr His Gly Arg Ile Thr Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp
805 810 815
Ile Lys Asn Asp Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro
820 825 830
Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe
835 840 845
Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser
850 855 860
Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr
865 870 875 880
Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro
885 890 895
Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu
900 905 910
Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile
915 920 925
Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro
930 935 940
Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val
945 950 955 960
Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
965 970 975

<210> 146
<211> 972
<212> PRT
<213> 智人
<400> 146

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

Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr
85 90 95
Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg
100 105 110
Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu
115 120 125
Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr
130 135 140
Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu
145 150 155 160
Arg Phe Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly Ile Met Ile Lys Ser Val Lys
165 170 175
Arg Ala Tyr His Arg Leu Cys Leu His Cys Ser Val Asp Gln Glu Gly
180 185 190
Lys Ser Val Leu Ser Glu Lys Phe Ile Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe
195 200 205
Lys Ala Val Pro Val Val Ser Val Ser Lys Ala Ser Tyr Leu Leu Arg
210 215 220
Glu Gly Glu Glu Phe Thr Val Thr Cys Thr Ile Lys Asp Val Ser Ser
225 230 235 240
Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu Asn Ser Gln Thr Lys Leu Gln
245 250 255
Glu Lys Tyr Asn Ser Trp His His Gly Asp Phe Asn Tyr Glu Arg Gln
260 265 270
Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ala Arg Val Asn Asp Ser Gly Val Phe
275 280 285
Met Cys Tyr Ala Asn Asn Thr Phe Gly Ser Ala Asn Val Thr Thr Thr
290 295 300
Leu Glu Val Val Asp Lys Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Met Ile Asn
305 310 315 320
Thr Thr Val Phe Val Asn Asp Gly Glu Asn Val Asp Leu Ile Val Glu
325 330 335
Tyr Glu Ala Phe Pro Lys Pro Glu His Gln Gln Trp Ile Tyr Met Asn
340 345 350
Arg Thr Phe Thr Asp Lys Trp Glu Asp Tyr Pro Lys Ser Glu Asn Glu
355 360 365
Ser Asn Ile Arg Tyr Val Ser Glu Leu His Leu Thr Arg Leu Lys Gly
370 375 380
Thr Glu Gly Gly Thr Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn Ser Asp Val Asn

385 390 395 400
Ala Ala Ile Ala Phe Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu Ile Leu
405 410 415
Thr Tyr Asp Arg Leu Val Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Ala Gly
420 425 430
Phe Pro Glu Pro Thr Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Pro Gly Thr Glu Gln
435 440 445
Arg Cys Ser Ala Ser Val Leu Pro Val Asp Val Gln Thr Leu Asn Ser
450 455 460
Ser Gly Pro Pro Phe Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser
465 470 475 480
Ser Ala Phe Lys His Asn Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Tyr Asn Asp
485 490 495
Val Gly Lys Thr Ser Ala Tyr Phe Asn Phe Ala Phe Lys Glu Gln Ile
500 505 510
His Pro His Thr Leu Phe Thr Pro Leu Leu Ile Gly Phe Val Ile Val
515 520 525
Ala Gly Met Met Cys Ile Ile Val Met Ile Leu Thr Tyr Lys Tyr Leu
530 535 540
Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn
545 550 555 560
Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His
565 570 575
Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly
580 585 590
Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile
595 600 605
Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser
610 615 620
Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu
625 630 635 640
Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys
645 650 655
Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly
660 665 670
Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser
675 680 685
Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His
690 695 700

Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met
705 710 715 720
Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg
725 730 735
Ser Val Arg Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile
740 745 750
Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe
755 760 765
Ser Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys
770 775 780
Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg
785 790 795 800
Ile Thr Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Lys Asn Asp
805 810 815
Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met
820 825 830
Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val
835 840 845
Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser
850 855 860
Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys
865 870 875 880
Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr
885 890 895
Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr
900 905 910
Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr
915 920 925
Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys
930 935 940
Pro Val Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala
945 950 955 960
Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
965 970

<210> 147
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 147

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

<210> 148

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 148

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

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 149

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

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 150

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 151
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 151
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 152
Asn 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 Ala Ile Ser Asp Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 153
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 153
Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Gly Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Lys Val Leu Val
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Gly 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 154
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 154
Asp Ile Ala Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Phe Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ile Ser Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 155
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 155

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Ser Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Gly Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 156

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

<210> 157
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 157

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

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 158

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

<210> 159

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 159

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

<210> 160

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 160

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

<210> 161
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 161

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

<210> 162
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 162

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

<210> 163
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 163

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 164
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 164
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Arg Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Tyr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Asn Thr Ala Asn
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Arg Gly Leu Val Asp Asp Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 165
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 165
Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Ala Ser Val Thr Leu Gly Asn
1 5 10 15
Thr Val Ser Leu Thr Cys Val Gly Asp Glu Leu Ser Lys Arg Tyr Ala
20 25 30
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Lys Thr Ile Val Ser Val Ile Tyr
35 40 45

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

<210> 166
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 166
Glu Val Gln Leu Gln Gln Tyr Gly Ala Glu Leu Gly Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Asn Ile Arg Asn Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Thr Asn Gly Asn Thr Ile Ser Ala Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser His Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Phe Ser Gln Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asn Tyr Glu Gly Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110
Val Thr Gly Ser Ser
115

<210> 167
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 167
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

<210> 168
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 168
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Arg Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Val Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Ile Ser Met Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Gln Val Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Arg Gly Tyr Ile Thr Asp Tyr Ser Gly Phe Phe Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 169

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

<210> 170
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 170

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 171
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 171

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

<210> 172
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 172

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

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

<210> 173
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 173
Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Ala Ser Val Thr Leu Gly Asn
1 5 10 15
Thr Val Ser Leu Thr Cys Val Gly Asp Glu Leu Ser Lys Arg Tyr Ala
20 25 30
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Lys Thr Ile Val Ser Val Ile Tyr
35 40 45
Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser Asp Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile His Gly Thr Leu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ser Thr Tyr Ser Asp Asp Asn Leu
85 90 95
Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 174
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 174
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

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

<210> 175
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 175

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

<210> 176
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 176

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

<210> 177

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 177

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

<210> 178

<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 178

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

<210> 179
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 179

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

Val Gln Ser Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Glu
85 90 95
Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 180
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 180

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

<210> 181
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 181

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

35 40 45

Asn Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Ala Ile Leu Thr Ile Arg Asp Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ser Thr Phe Ser Asp Asp Asp Leu
85 90 95

Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 182
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 182

Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Thr Ser Val Thr Leu Gly Asn
1 5 10 15

Thr Val Ser Leu Thr Cys Val Gly Asn Glu Leu Pro Lys Arg Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Ile Val Arg Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Asp Arg Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Arg Asp Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys His Ser Thr Tyr Thr Asp Asp Lys Val
85 90 95

Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 183
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 184

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

<210> 185
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 185

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

<210> 186
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 186

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

100 105

<210> 187
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 187

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

<210> 188
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 188

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

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

<210> 189
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 189
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 190
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

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

<210> 191
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 191
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 192

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

<210> 193

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 193

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

<210> 194
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 194

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

<210> 195
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 195

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

85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
<210> 196
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 196
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 197
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 197
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Ala Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 198
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 198

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

<210> 199
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 199

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

<210> 200
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 200

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

<210> 201
<211> 125
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 201

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

<210> 202
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 202

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

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
<210> 203
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 203
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ser Gly Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 204
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 204
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Asp Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 205
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 205

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

<210> 206
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 206

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

<210> 207
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 207

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

<210> 208
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 208

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

<210> 209
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 209

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

100 105

<210> 210
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 210

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

<210> 211
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 211

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

<210> 212
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 212

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

<210> 213
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 213

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 Asn Asn Trp

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

<210> 214
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 214
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Trp
20 25 30
Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg His Gly Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120

<210> 215
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 215

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

<210> 216

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 216

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

<210> 217
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 217

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

<210> 218
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 218

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

85 90 95
Arg His Ser Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 219
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 220
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 220
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile His Pro Ala Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 221
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 221

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

<210> 222
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 222

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

<210> 223
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 223

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

<210> 224
<211> 124
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 224

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

<210> 225
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 225

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 226
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 226

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

<210> 227
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 227

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 228

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ile Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 229
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 229

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
20 25 30

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

<210> 230
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 230
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Gly Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 231
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 231
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

<210> 232
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 232
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ile Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 233
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 233

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

<210> 234

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 234

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

<210> 235

<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 235

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

<210> 236
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 236

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 237
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 237

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

<210> 238
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 238

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

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

<210> 239
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 239

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

<210> 240
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 240

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 Arg Gly Ile Ser Asp Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 241
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 241

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu 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 Leu Asn Gly Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 242
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 242

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

<210> 243
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 243

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

<210> 244
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 244

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

<210> 245
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 245

Asn	Tyr	Trp	Ile	Gly
1				5

<210> 246
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 246

Ile	Ile	Asn	Pro	Arg	Asp	Ser	Asp	Thr	Arg	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Gln
1				5				10					15		
Gly															

<210> 247
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 247
His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 248
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 248
Arg Ser Ser Gln Gly Ile Arg Ser Asp Leu Gly
1 5 10
<210> 249
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 249
Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5
<210> 250
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 250
Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Leu Thr
1 5
<210> 251
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 251

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

<210> 252

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 252

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

<210> 253

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 253
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 254
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 254
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asp Ser Leu Ala
1 5 10
<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 255
Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Ile Thr
1 5
<210> 256
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 256
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Leu Asn Gly Tyr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 257
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 257

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 258
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 258

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Leu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 259
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 259
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Leu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 260
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 260
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 261
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 261

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

<210> 262
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 262

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

100 105

<210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 263
Thr Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 264
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 264
Arg Ala Ser Gln Gly Val Ile Ser Ala Leu Ala
1 5 10
<210> 265
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 265
Asp Ala Ser Ile Leu Glu Ser
1 5
<210> 266
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 266
Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 267
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 267
Arg Ala Ser Gln Gly Val Gly Ser Ala Leu Ala
1 5 10
<210> 268
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 268
Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5
<210> 269
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人
<400> 269
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 270
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 270
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 271
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 271

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 272
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 272
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 273
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 273
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 274
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 274
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 275
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 275

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Ala Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 276
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 276
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Ala Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 277
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 277
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Ala Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 278
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 278

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Ala Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 279
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 279
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Thr Ser
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 280
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 280
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Thr Ser
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 281
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 281

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Thr Ser
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 282
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 282
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Thr Ser
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 283
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 283
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 284
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 284
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 Ser Ser Gln Gly Ile Arg Ser Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly 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> 285
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 285
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Leu Asn Gly Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu 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> 286
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 286
Thr Ser Trp Ile Gly
1 5

<210> 287
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 287
His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 288

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 288

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 289

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成肽

<400> 289

Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 290

<211> 1145

<212> PRT

<213> 智人

<400> 290

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro

20 25 30

Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser

35 40 45

Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys

50 55 60

Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr

65 70 75 80

Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn

85 90 95

Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu

100 105 110

Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr

115 120 125

Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys

130 135 140

Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile

145 150 155 160

Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn

165 170 175

Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu

180 185 190

Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser

195 200 205

Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile

210 215 220

Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg

225 230 235 240

Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg

245 250 255

Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp

260 265 270

Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu

275 280 285

Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala

290 295 300

Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys

305 310 315 320

Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser

325 330 335

Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly

340 345 350

Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val

355 360 365

Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln

370 375 380

Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr

385 390 395 400

Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys

405 410 415

Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala

420 425 430

Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser
435 440 445
Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys
450 455 460
Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr
465 470 475 480
Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe
485 490 495
Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg
500 505 510
Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr
515 520 525
Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser
530 535 540
Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys
545 550 555 560
Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp
565 570 575
Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg
580 585 590
Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met
595 600 605
Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln
610 615 620
His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn
625 630 635 640
Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr
645 650 655
Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys
660 665 670
Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile
675 680 685
Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly
690 695 700
Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val
705 710 715 720
Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln
725 730 735
Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn

740 745 750

Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu

755 760 765

His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu

770 775 780

Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His

785 790 795 800

Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val

805 810 815

Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met

820 825 830

Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser

835 840 845

Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser

850 855 860

Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu

865 870 875 880

Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val

885 890 895

Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala

900 905 910

Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp

915 920 925

Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu

930 935 940

Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln

945 950 955 960

Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu

965 970 975

Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser

980 985 990

Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys

995 1000 1005

Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn

1010 1015 1020

Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln

1025 1030 1035

Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr

1040 1045 1050

Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr
1055 1060 1065
Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp
1070 1075 1080
Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala
1085 1090 1095
Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala
1100 1105 1110
Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly
1115 1120 1125
Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln
1130 1135 1140
Gly Ser
1145

<210> 291
<211> 1211
<212> PRT
<213> 智人
<400> 291

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe
1 5 10 15
Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro
20 25 30
Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp
35 40 45
Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu
50 55 60
Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn
65 70 75 80
Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe
85 90 95
Asn Thr Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser
100 105 110
Pro Ser Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro
115 120 125
Ser Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr
130 135 140
Leu Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn
145 150 155 160

Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His
165 170 175
Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser
180 185 190
Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val
195 200 205
Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr
210 215 220
Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr
225 230 235 240
Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn
245 250 255
Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys
260 265 270
Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys
275 280 285
Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe
290 295 300
Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro
305 310 315 320
Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu
325 330 335
Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln
340 345 350
Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile
355 360 365
Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr
370 375 380
Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met
385 390 395 400
Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg
405 410 415
Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr
420 425 430
Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp
435 440 445
Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly
450 455 460
Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn

465 470 475 480
Ser Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser
485 490 495
Ile Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys
500 505 510
Arg Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp
515 520 525
Glu Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu
530 535 540
Glu Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala
545 550 555 560
Glu Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu
565 570 575
Ala Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu
580 585 590
Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala
595 600 605
Gly Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro
610 615 620
Arg Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp
625 630 635 640
Phe Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val
645 650 655
Thr Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro
660 665 670
Ser Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile
675 680 685
Asn Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile
690 695 700
Val Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln
705 710 715 720
Phe Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu
725 730 735
Leu Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly
740 745 750
Pro Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr
755 760 765
Ile Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val
770 775 780

Asp Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met
785 790 795 800
Val Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu
805 810 815
Tyr Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro
820 825 830
Tyr Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro
835 840 845
Leu Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr
850 855 860
Gln His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser
865 870 875 880
Asn Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu
885 890 895
Glu Met Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp
900 905 910
Asp Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile
915 920 925
Met Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu
930 935 940
Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val
945 950 955 960
Lys Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile
965 970 975
Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu
980 985 990
Val Asp Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val
995 1000 1005
Phe Glu Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr
1010 1015 1020
Gln Tyr Gln Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu
1025 1030 1035
Pro Lys Glu Leu Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu
1040 1045 1050
Pro Gln Lys Asn Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr
1055 1060 1065
Pro Leu Leu Ile His Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile
1070 1075 1080
Phe Cys Ala Leu Leu Asn Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu

1085 1090 1095
Val Val Asp Ile Phe Gln Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg
1100 1105 1110
Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp
1115 1120 1125
Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys
1130 1135 1140
Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp
1145 1150 1155
Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro
1160 1165 1170
Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu Pro
1175 1180 1185
Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala
1190 1195 1200
Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser
1205 1210

<210> 292
<211> 1192
<212> PRT
<213> 智人
<400> 292

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

130 135 140
Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu Thr
145 150 155 160
Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala
165 170 175
Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe
180 185 190
Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys
195 200 205
Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile
210 215 220
Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile
225 230 235 240
Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu
245 250 255
Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys
260 265 270
Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser
275 280 285
Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser
290 295 300
Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys
305 310 315 320
Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys
325 330 335
Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys
340 345 350
Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys Ser
355 360 365
Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp
370 375 380
Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro
385 390 395 400
His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg
405 410 415
Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr
420 425 430
Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro
435 440 445

Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys Ala
450 455 460
Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala Leu
465 470 475 480
Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser Cys
485 490 495
Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys Gln
500 505 510
Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr Tyr
515 520 525
Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe Gln
530 535 540
Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg Lys
545 550 555 560
Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr Asp
565 570 575
Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser Asn
580 585 590
Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys Tyr
595 600 605
Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp Arg
610 615 620
Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg Cys
625 630 635 640
Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met Glu
645 650 655
Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln His
660 665 670
Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn Lys
675 680 685
Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr Ser
690 695 700
Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys Leu
705 710 715 720
Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile Val
725 730 735
Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly Ile
740 745 750
Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val Tyr

755 760 765

Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln Val

770 775 780

Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn Gln

785 790 795 800

Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu His

805 810 815

Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu Ala

820 825 830

Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His Ile

835 840 845

Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val Ile

850 855 860

Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met Ser

865 870 875 880

Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser Asp

885 890 895

Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr

900 905 910

Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu Thr

915 920 925

Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val Ile

930 935 940

Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala Gln

945 950 955 960

Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp Leu

965 970 975

Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu Leu

980 985 990

Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln Tyr

995 1000 1005

Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu

1010 1015 1020

Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn

1025 1030 1035

Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile

1040 1045 1050

His Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu

1055 1060 1065

Leu Asn Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile
1070 1075 1080
Phe Gln Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val
1085 1090 1095
Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser
1100 1105 1110
Thr Tyr Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln
1115 1120 1125
Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln
1130 1135 1140
Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro
1145 1150 1155
Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr
1160 1165 1170
Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu
1175 1180 1185
Asn Gln Gly Ser
1190

<210> 293
<211> 1193
<212> PRT
<213> 智人
<400> 293

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

Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn
130 135 140
Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu
145 150 155 160
Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr
165 170 175
Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys
180 185 190
Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile
195 200 205
Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn
210 215 220
Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu
225 230 235 240
Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser
245 250 255
Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile
260 265 270
Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg
275 280 285
Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg
290 295 300
Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp
305 310 315 320
Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu
325 330 335
Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala
340 345 350
Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys
355 360 365
Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser
370 375 380
Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly
385 390 395 400
Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val
405 410 415
Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln
420 425 430
Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr

435 440 445

Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys
450 455 460

Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala
465 470 475 480

Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser
485 490 495

Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys
500 505 510

Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr
515 520 525

Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe
530 535 540

Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg
545 550 555 560

Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr
565 570 575

Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser
580 585 590

Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys
595 600 605

Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp
610 615 620

Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg
625 630 635 640

Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met
645 650 655

Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln
660 665 670

His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn
675 680 685

Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr
690 695 700

Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys
705 710 715 720

Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile
725 730 735

Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly
740 745 750

Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val
755 760 765
Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln
770 775 780
Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn
785 790 795 800
Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu
805 810 815
His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu
820 825 830
Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His
835 840 845
Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val
850 855 860
Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met
865 870 875 880
Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser
885 890 895
Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser
900 905 910
Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu
915 920 925
Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val
930 935 940
Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala
945 950 955 960
Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp
965 970 975
Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu
980 985 990
Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln
995 1000 1005
Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu
1010 1015 1020
Leu Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys
1025 1030 1035
Asn Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu
1040 1045 1050
Ile His Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala

1055 1060 1065
Leu Leu Asn Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp
1070 1075 1080
Ile Phe Gln Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met
1085 1090 1095
Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala
1100 1105 1110
Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His
1115 1120 1125
Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys
1130 1135 1140
Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu
1145 1150 1155
Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly
1160 1165 1170
Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala
1175 1180 1185
Leu Asn Gln Gly Ser
1190

<210> 294
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 294
Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe Thr Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asp Lys Val Phe Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115 120 125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
130 135 140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
210 215 220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Glu Arg Ser Val Ser Glu Leu
290 295 300
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305 310 315 320
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
340 345 350
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
355 360 365
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400
Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 295
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 295

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

<210> 296
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 296

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

<210> 297
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 297

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

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

<210> 298
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 298

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

210 215 220

Pro Leu Lys Glu Cys Pro Pro Cys Ala Ala Pro Asp Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
245 250 255
Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
260 265 270
Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
275 280 285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
290 295 300
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp
370 375 380
Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln
405 410 415
Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His
420 425 430
Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile Ser Arg Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 299
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 299
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

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

<210> 300
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 300

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

35 40 45

Gly Glu Ile Glu Tyr Asp Gly Thr Glu Thr Asn Tyr Ala Pro Ser Met
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Thr Leu Gln Ile Tyr Asn Asn Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Gln Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Ser Ser Thr Val Thr
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Thr Ser Ser Val Thr Ser Ser Thr
180 185 190

Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Arg Arg Asn Gly Gly Ile Gly His
210 215 220

Lys Cys Pro Thr Cys Pro Thr Cys His Lys Cys Pro Val Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile
245 250 255

Leu Leu Ile Ser Gln Asn Ala Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Glu Glu Glu Pro Asp Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
275 280 285

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Phe Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
305 310 315 320

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Leu Val Arg Lys Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Val Met Gly Pro Pro Thr Glu Gln Leu Thr Glu Gln Thr
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Thr Ser Gly Phe Leu Pro Asn Asp Ile Gly
370 375 380
Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Ile Glu Lys Asn Tyr Lys Asn Thr
385 390 395 400
Glu Pro Val Met Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Met Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Asn Val Glu Arg Ser Arg Trp Asp Ser Arg Ala Pro Phe Val Cys Ser
420 425 430
Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Val Glu Lys Ser Ile Ser
435 440 445
Arg Pro Pro Gly Lys
450

<210> 301
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 301

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

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Gln Arg Asp Gly Val Leu Asp
145 150 155 160
Ser Val Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Ser Leu Thr Lys Val Glu Tyr Glu Arg His Asn Leu Tyr Thr
180 185 190
Cys Glu Val Val His Lys Thr Ser Ser Ser Pro Val Val Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Asn Glu Cys
210

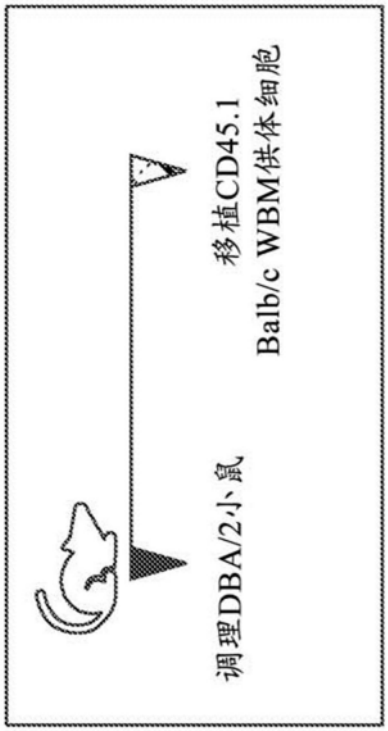


图1A

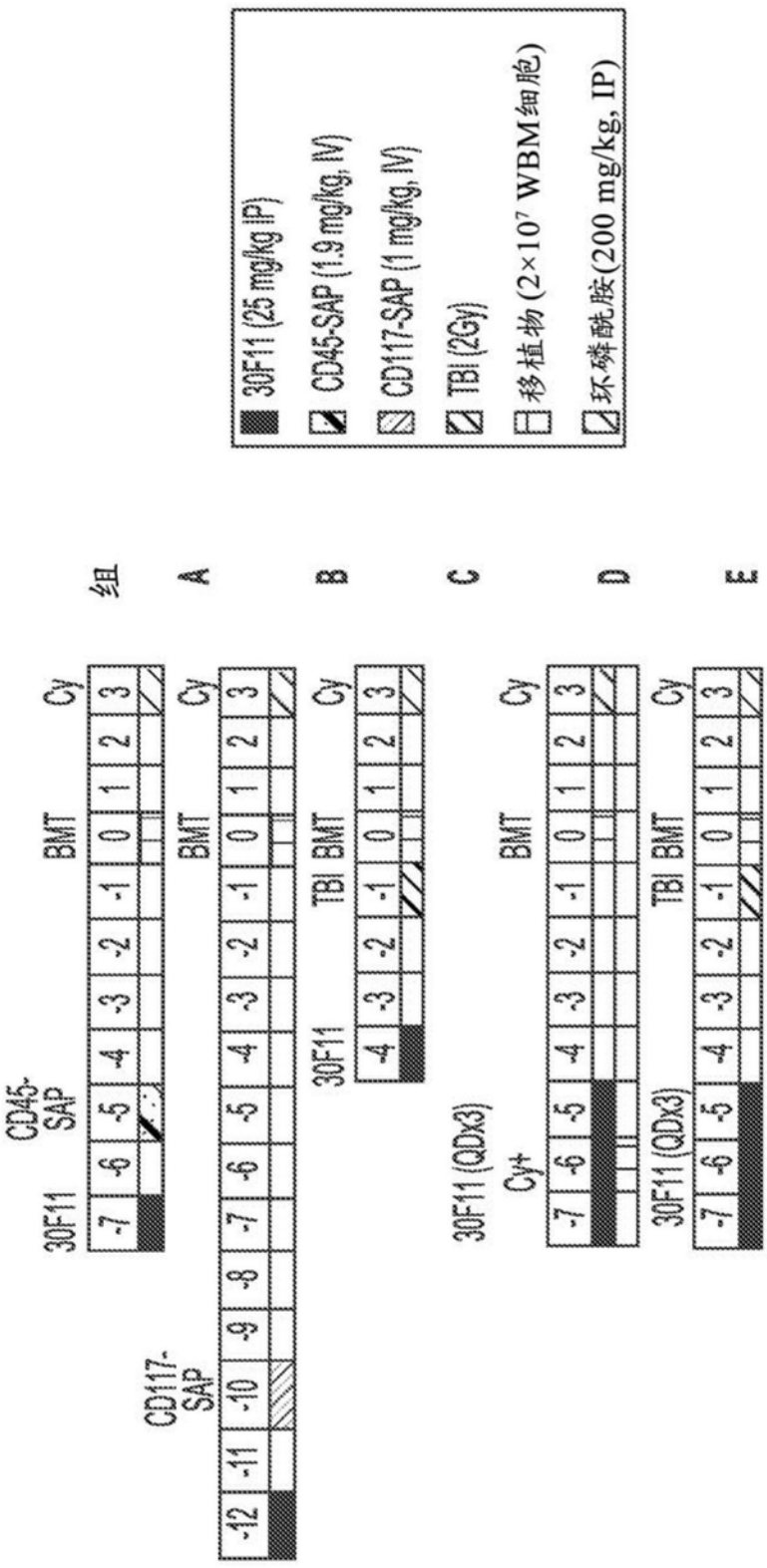

30F11 (25 mg/kg IP)
CD45-SAP (1.9 mg/kg, IV)
CD117-SAP (1 mg/kg, IV)
TBI (2Gy)
移植物 (2×10^7 WBM细胞)
环磷酰胺(200 mg/kg, IP)
组
A
B
C
D
E
CD45-SAP
30F11
CD117-SAP
BMT
Cy
TBI BMT
30F11 (QDx3)
Cy+
-12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3

图1B

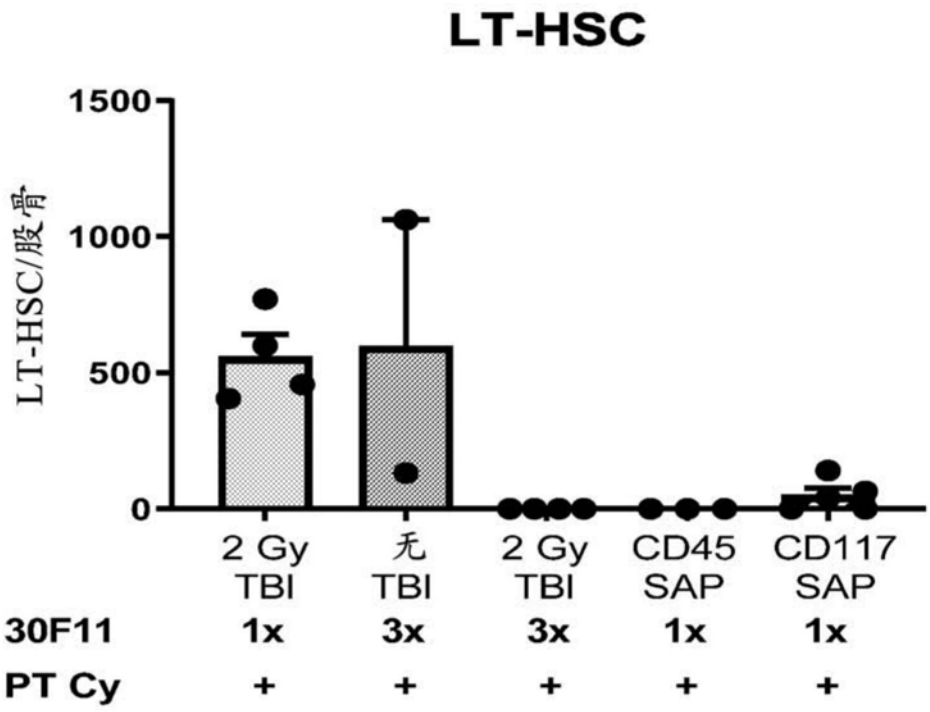

LT-HSC
LT-HSC/股骨
1500
1000
500
0
2 Gy TBI
无 TBI
2 Gy TBI
CD45 SAP
CD117 SAP
30F11
1x
3x
3x
1x
1x
PT Cy
+
+
+
+
+

图1C

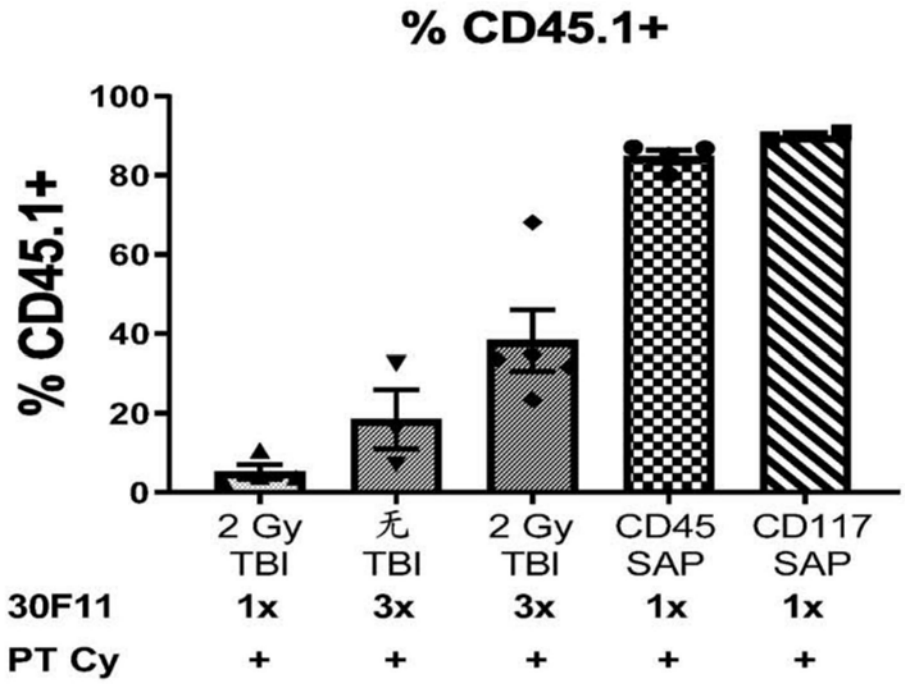

% CD45.1+
% CD45.1+
100
80
60
40
20
0
2 Gy TBI
无 TBI
2 Gy TBI
CD45 SAP
CD117 SAP
30F11
1x
3x
3x
1x
1x
PT Cy
+
+
+
+
+

图1D

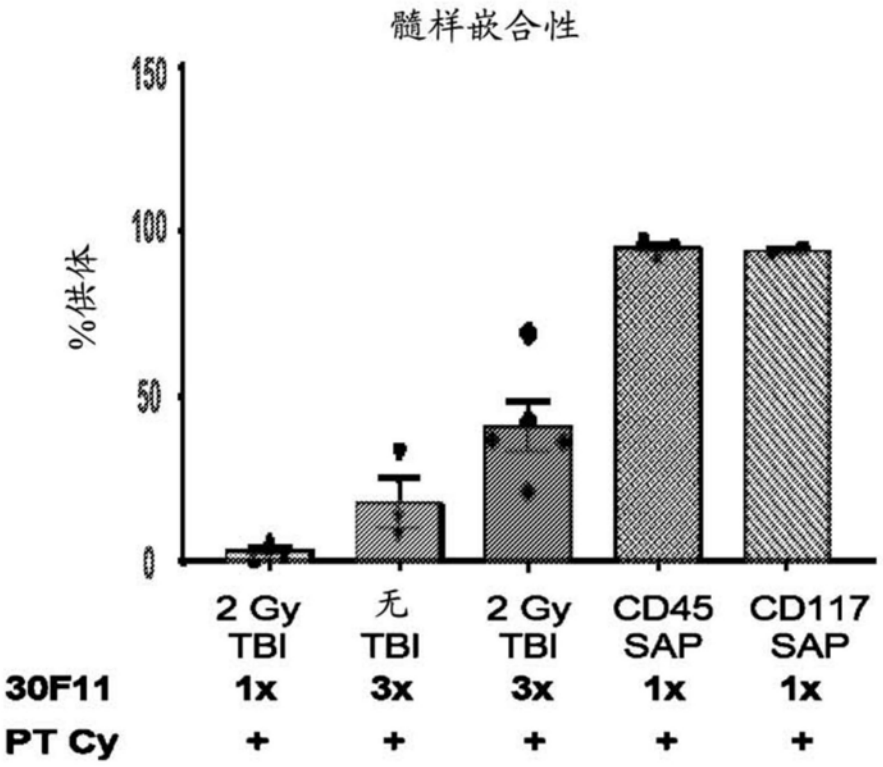

髓样嵌合性
%供体
150
100
50
0
2 Gy TBI
无 TBI
2 Gy TBI
CD45 SAP
CD117 SAP
30F11
1x
3x
3x
1x
1x
PT Cy
+
+
+
+
+

图1E

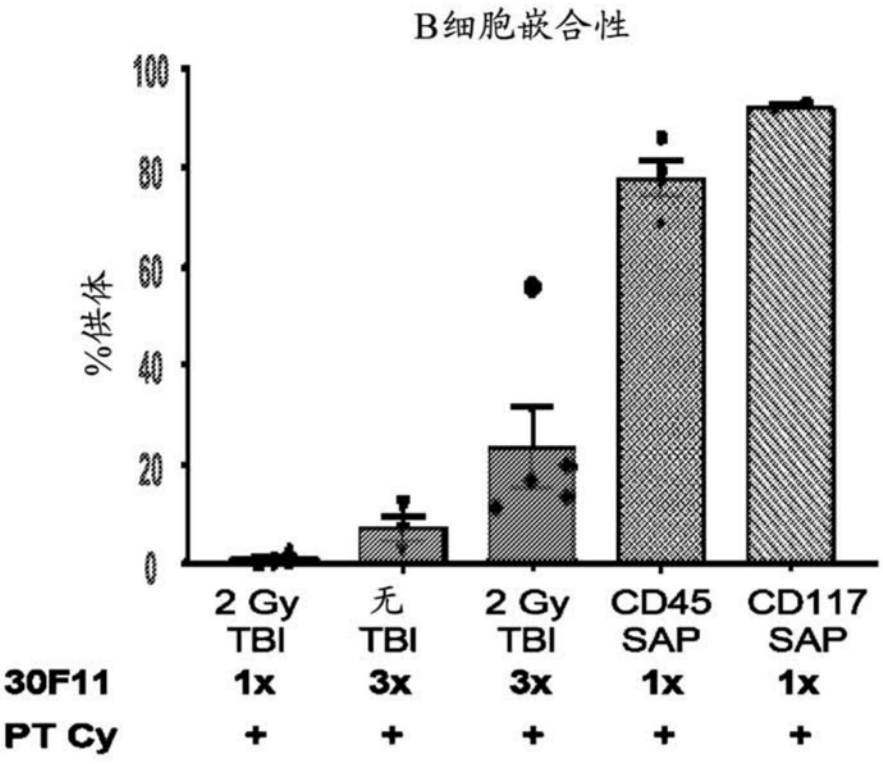

B细胞嵌合性
%供体
100
80
60
40
20
0
2 Gy TBI
无 TBI
2 Gy TBI
CD45 SAP
CD117 SAP
30F11
1x
3x
3x
1x
1x
PT Cy
+
+
+
+
+

图1E(续)

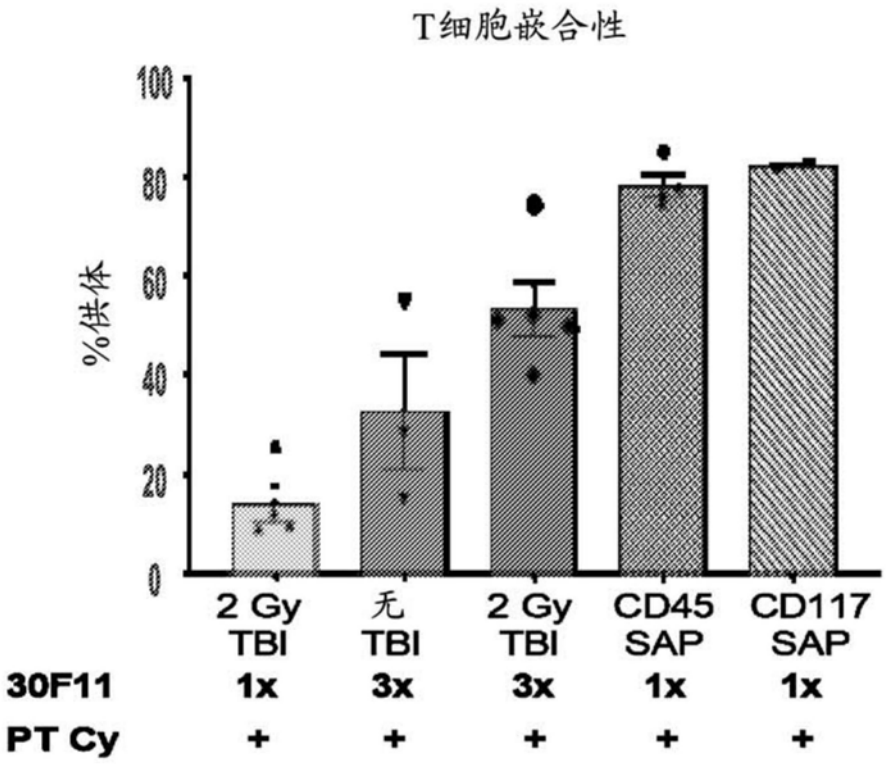

T细胞嵌合性
%供体
100
80
60
40
20
0
2 Gy TBI
无 TBI
2 Gy TBI
CD45 SAP
CD117 SAP
30F11
1x
3x
3x
1x
1x
PT Cy
+
+
+
+
+

图1E(续)

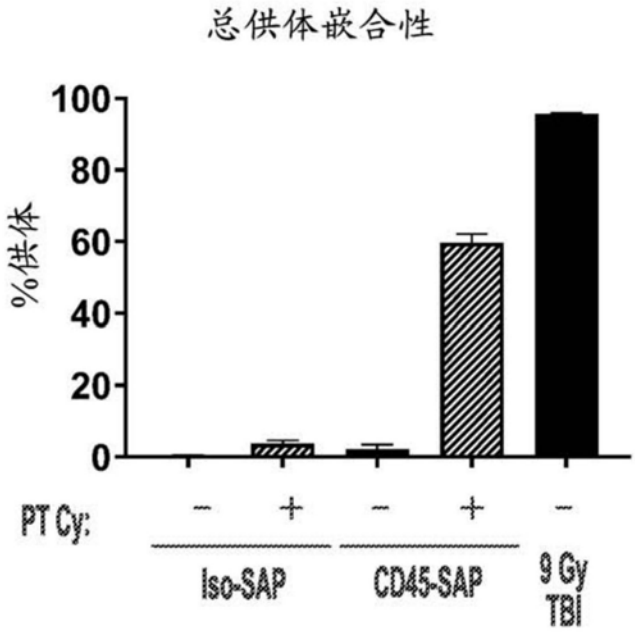

总供体嵌合性
%供体
100
80
60
40
20
0
PT Cy:
−
+
−
+
−
Iso-SAP
CD45-SAP
9 Gy TBI

图2A

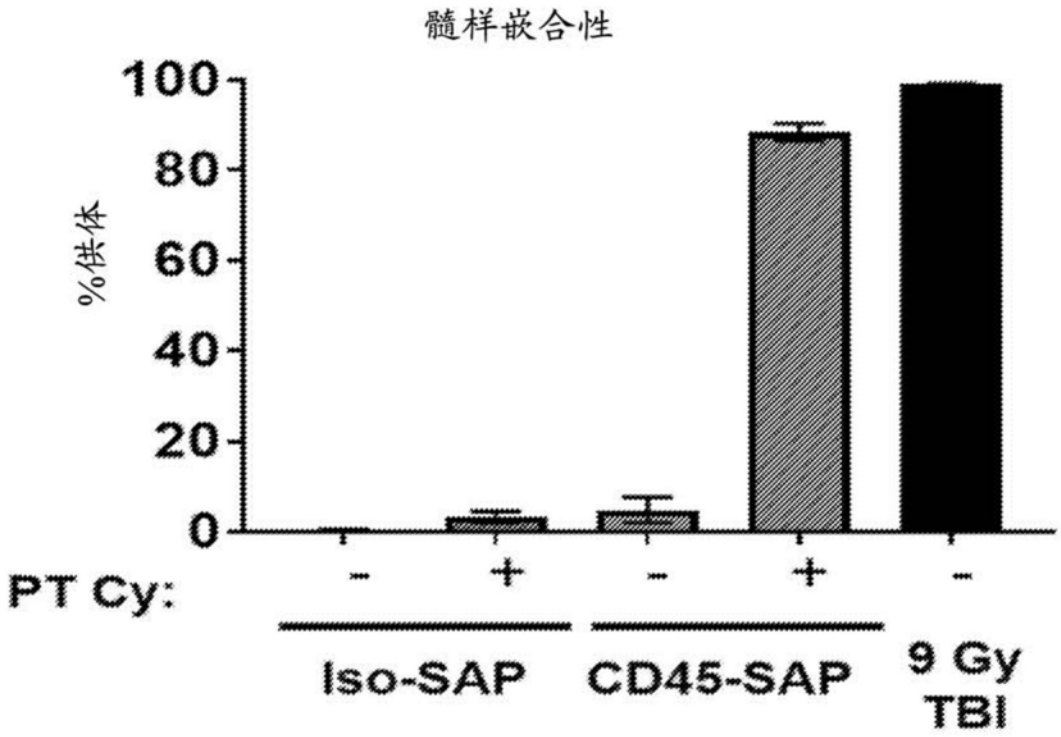

髓样嵌合性
100
80
60
40
20
0
%供体
PT Cy:
-
+
-
+
-
Iso-SAP
CD45-SAP
9 Gy
TBI

图2B

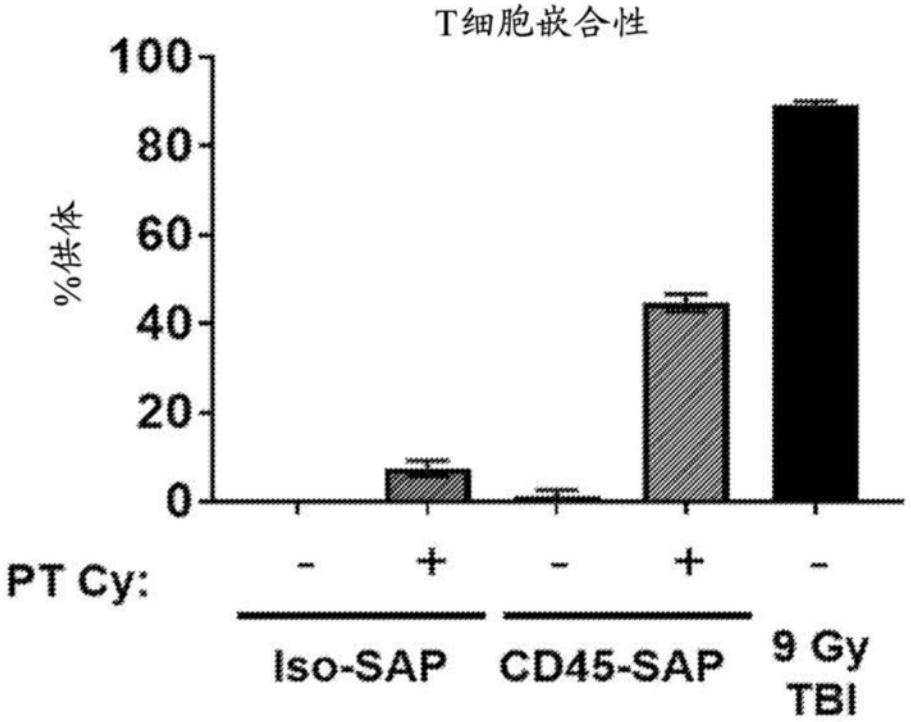

T细胞嵌合性
100
80
60
40
20
0
%供体
PT Cy:
-
+
-
+
-
Iso-SAP
CD45-SAP
9 Gy
TBI

图2C

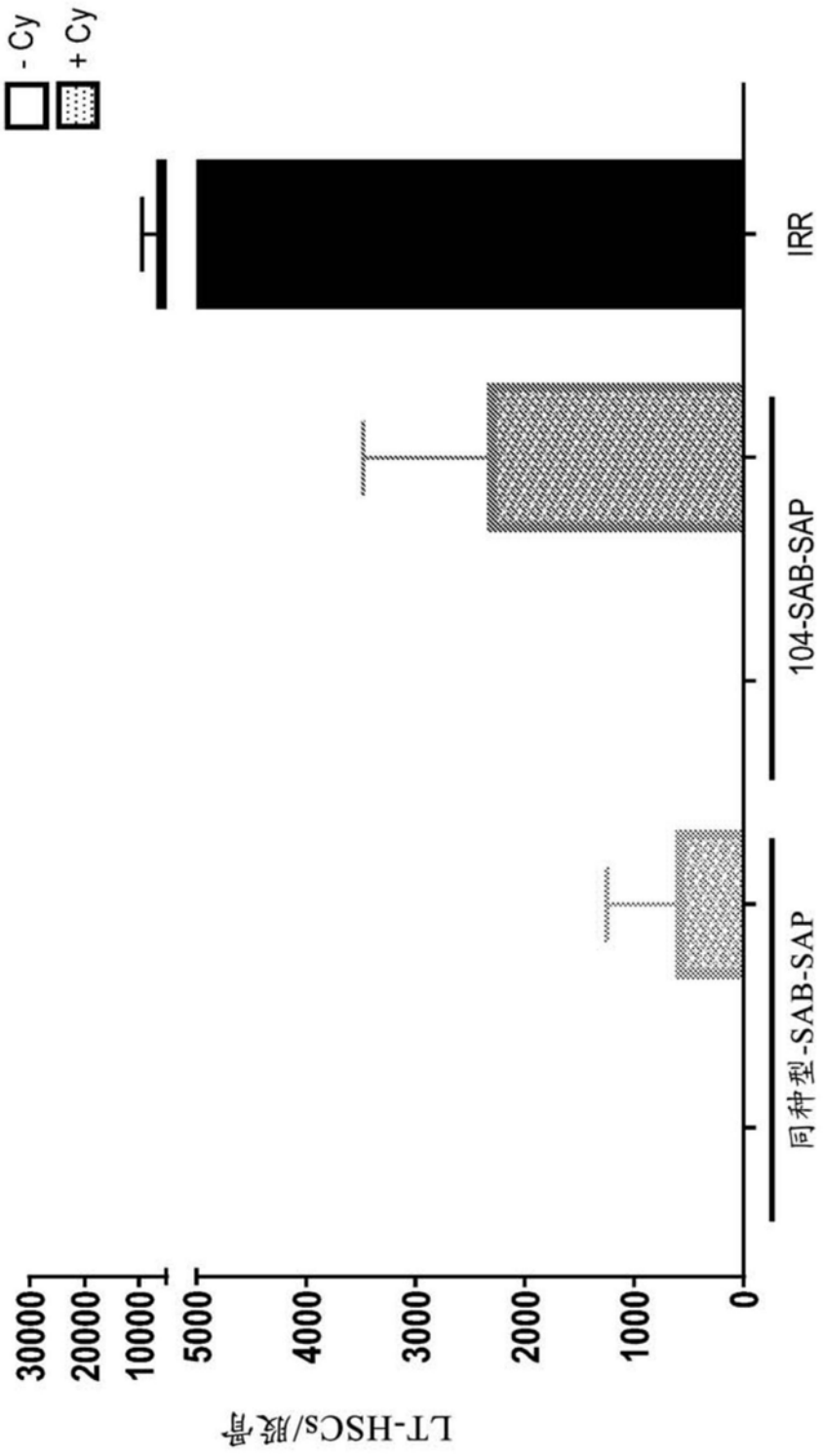

- Cy
+ Cy
LT-HSCs/股骨
30000
20000
10000
5000
4000
3000
2000
1000
0
同种型-SAB-SAP
104-SAB-SAP
IRR

图2D

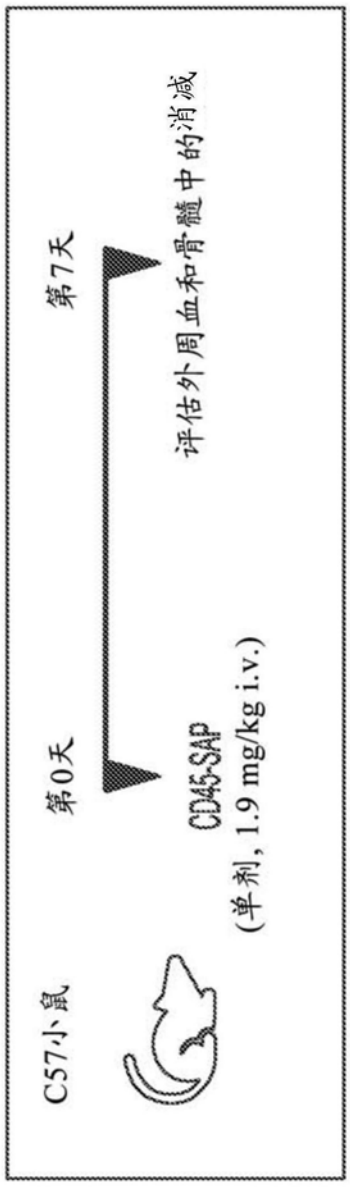


图3A

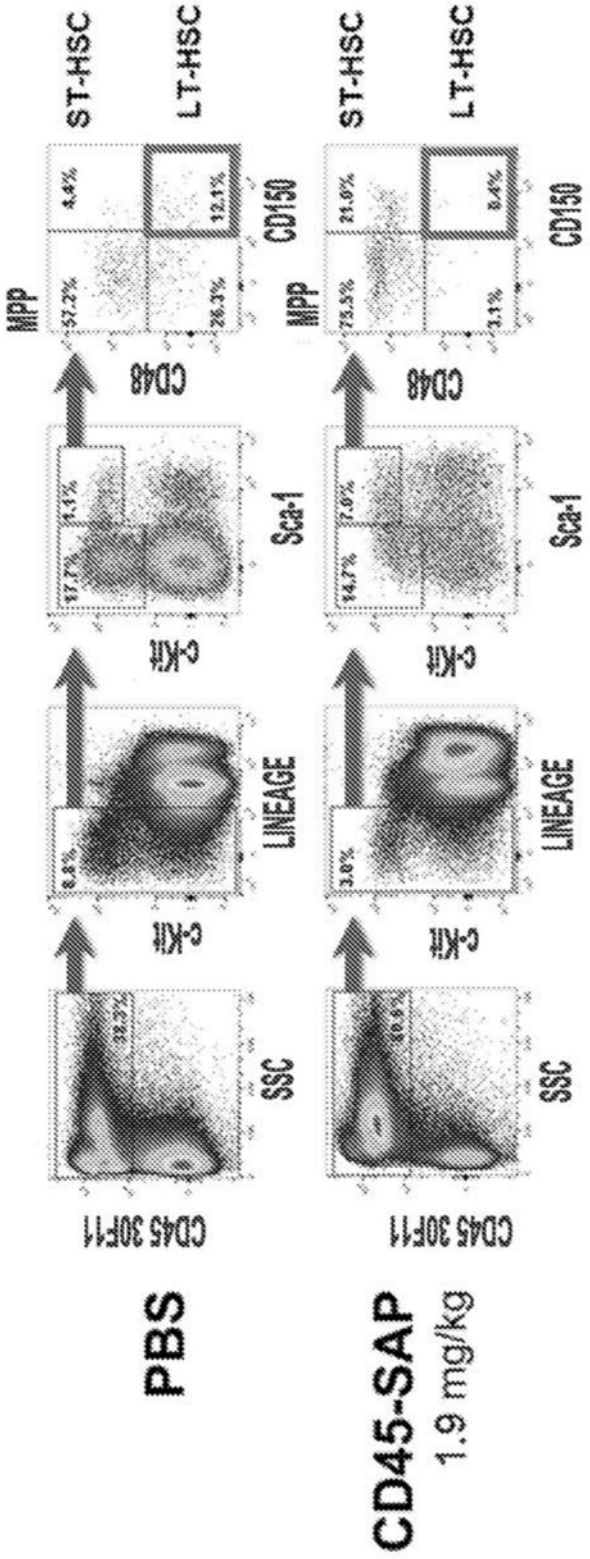

PBS
CD45-SAP
1.9 mg/kg
CD45 30F11
SSC
c-Kit
LINEAGE
Sca-1
CD48
CD150
MPP
ST-HSC
LT-HSC

图3B

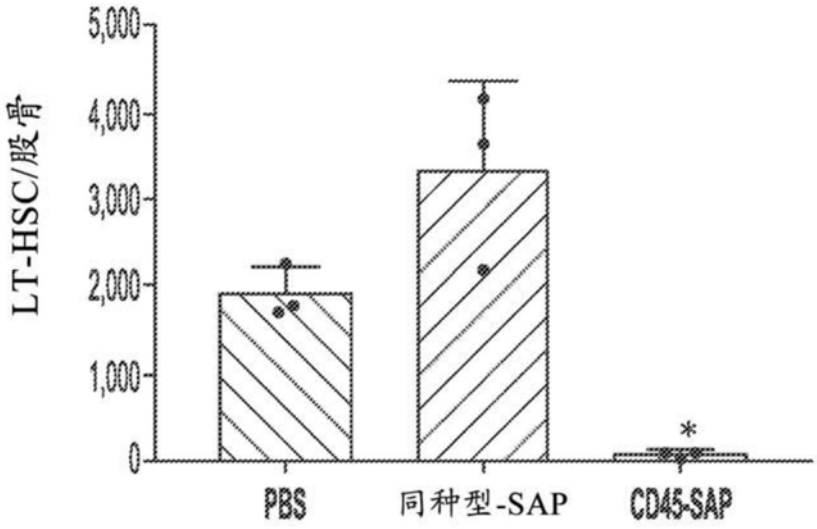

LT-HSC/股骨
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
*
PBS
同种型-SAP
CD45-SAP

图3C

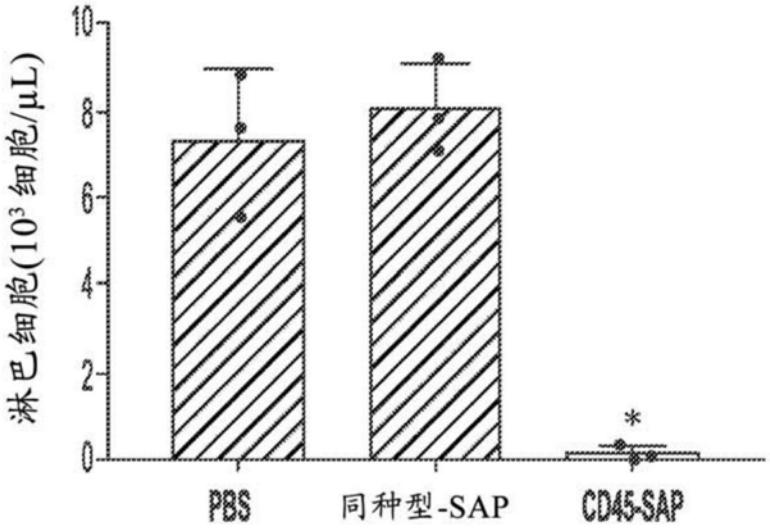

淋巴细胞(10³细胞/μL)
10
8
6
4
2
0
*
PBS
同种型-SAP
CD45-SAP

图3D

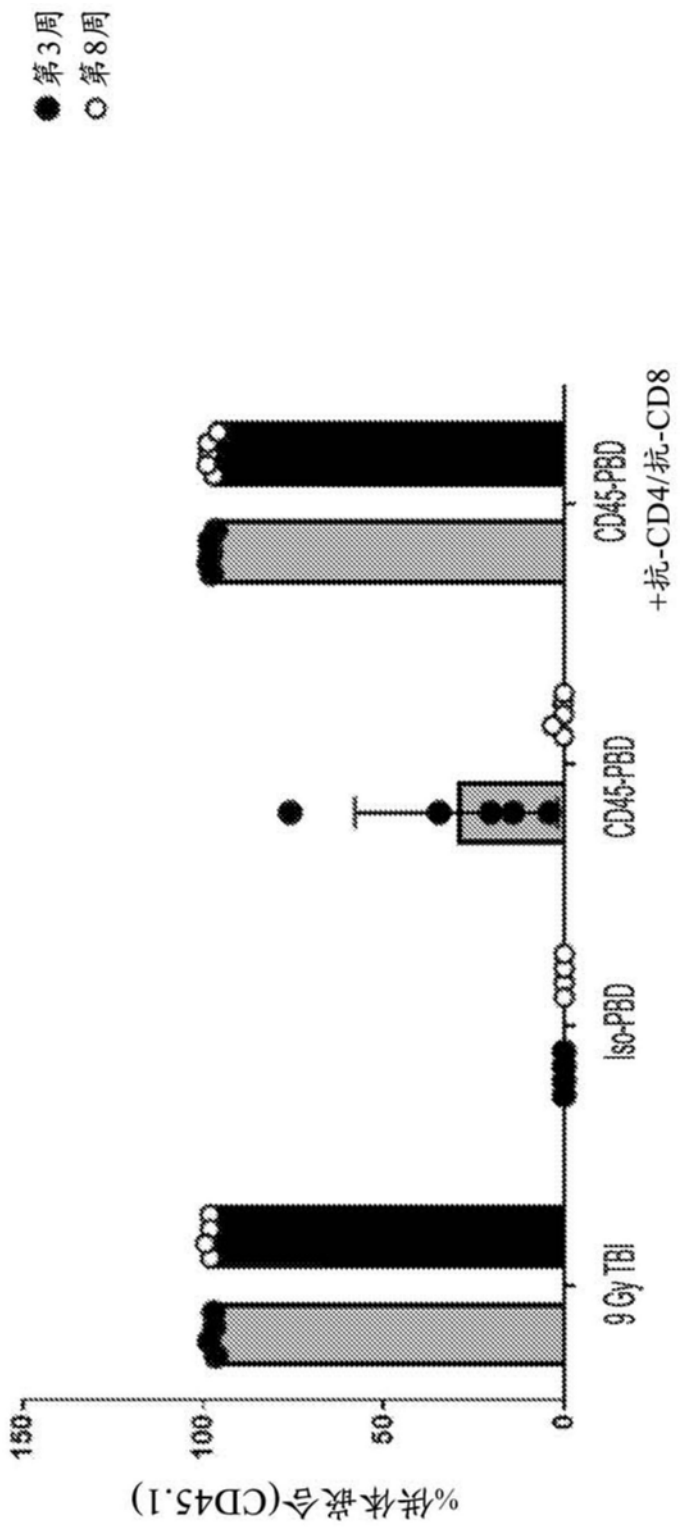

●第3周
○第8周
%供体嵌合(CD45.1)
150
100
50
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
CD45-PBD
CD45-PBD
+抗-CD4/抗-CD8

图4A

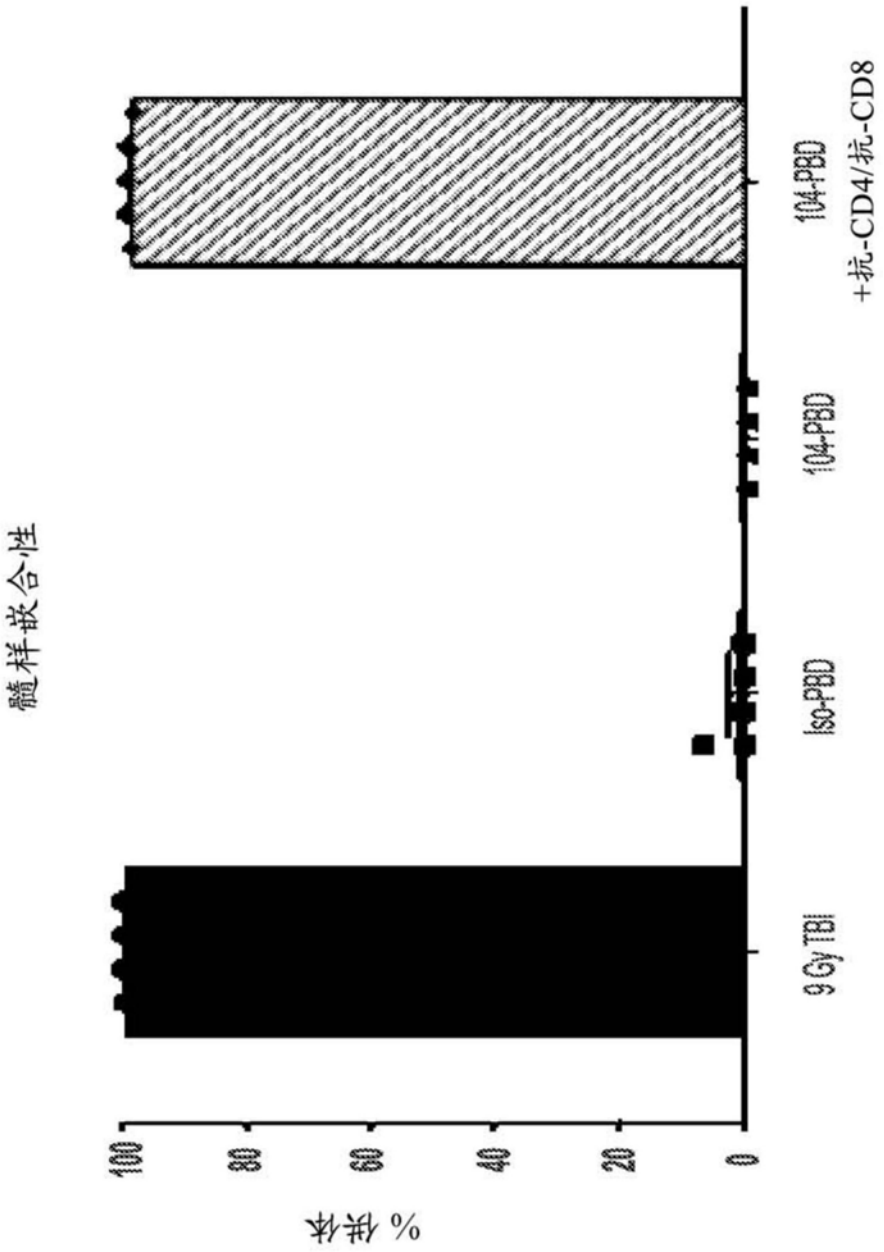

髓样嵌合性
% 供体
100
80
60
40
20
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
104-PBD
104-PBD
+抗-CD4/抗-CD8

图4B

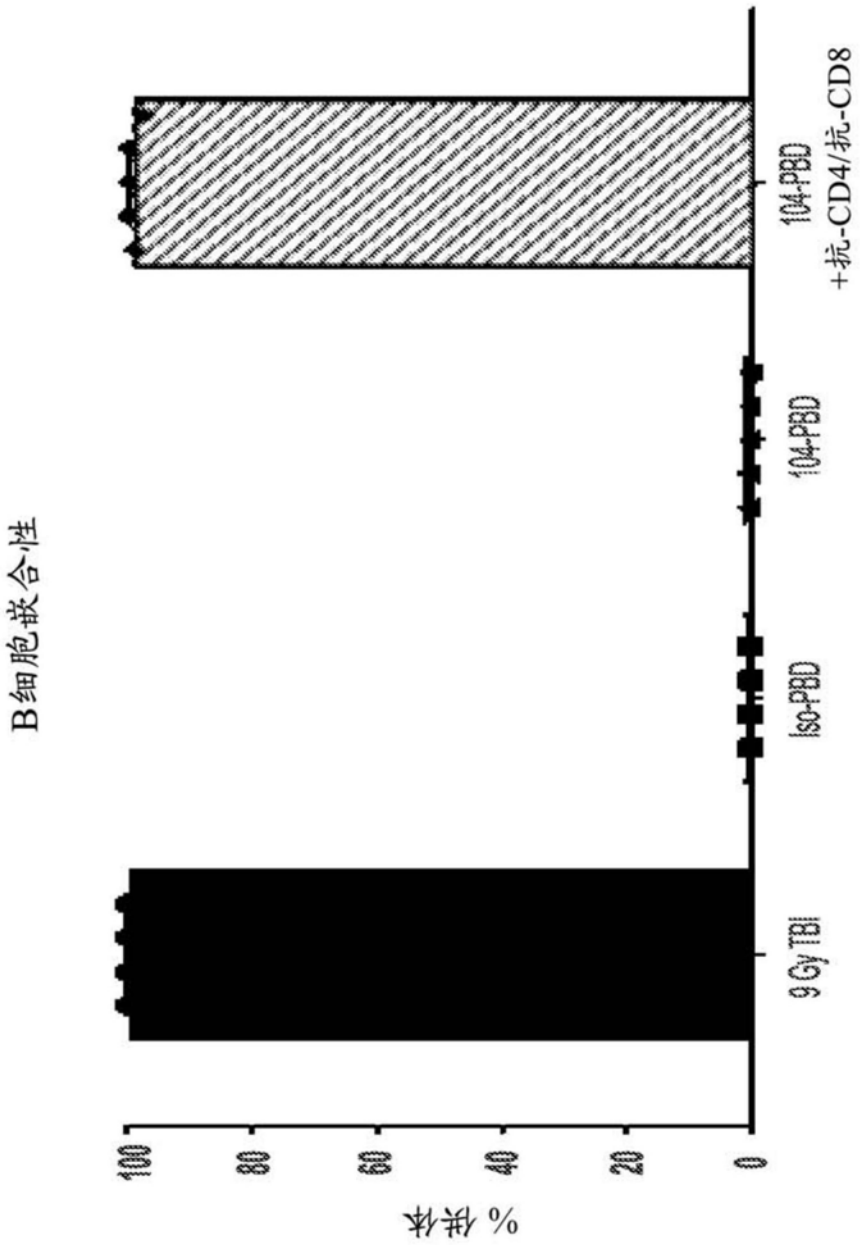

B细胞嵌合性
% 供体
100
80
60
40
20
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
104-PBD
104-PBD
+抗-CD4/抗-CD8

图4B(续)

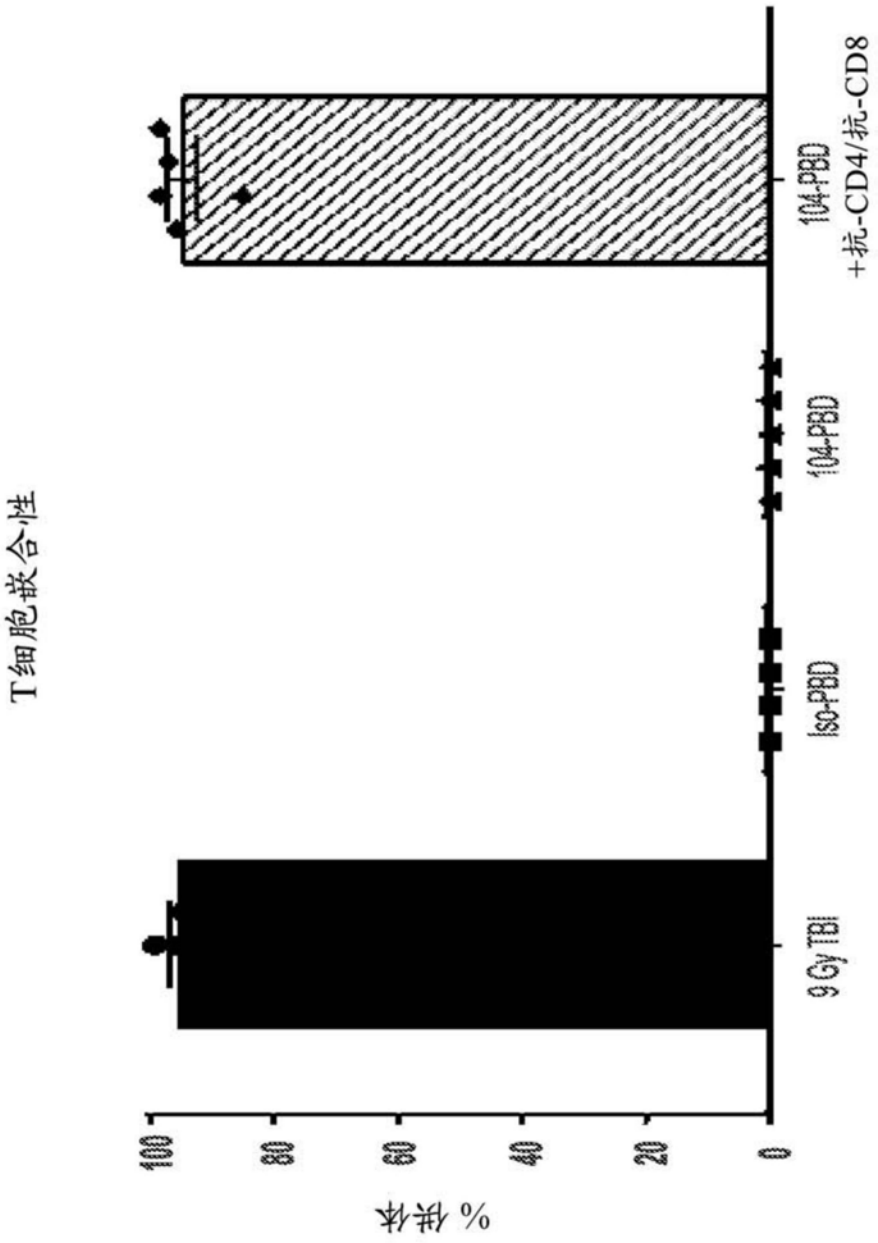

T细胞嵌合性
% 供体
100
80
60
40
20
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
104-PBD
104-PBD
+抗-CD4/抗-CD8

图4B(续)

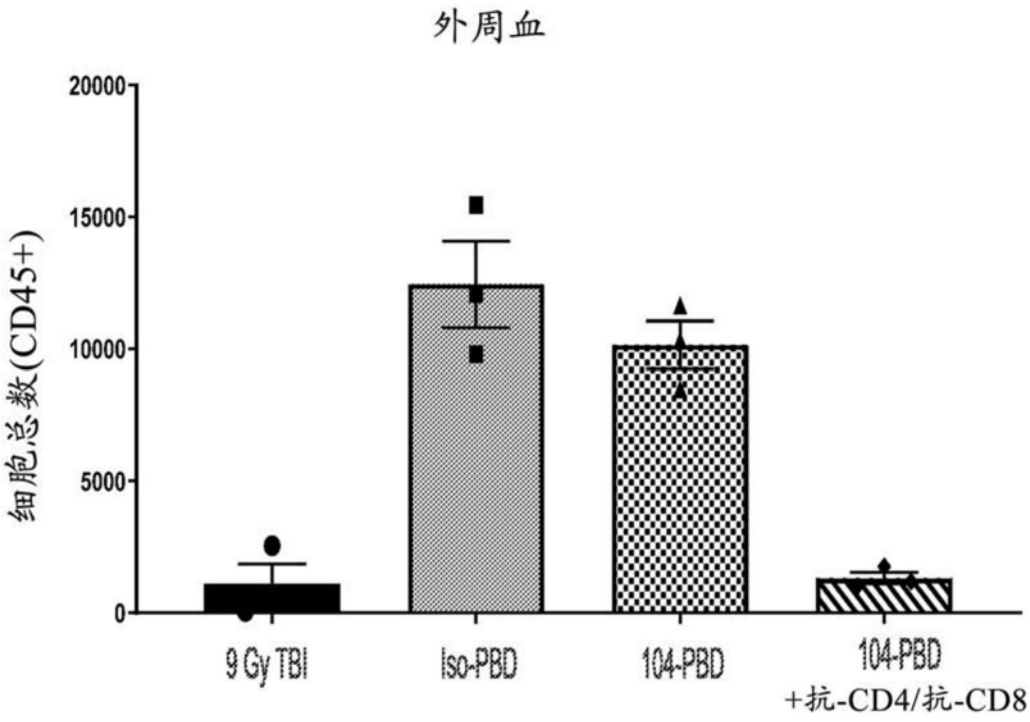

外周血
细胞总数(CD45+)
20000
15000
10000
5000
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
104-PBD
104-PBD
+抗-CD4/抗-CD8

图4C

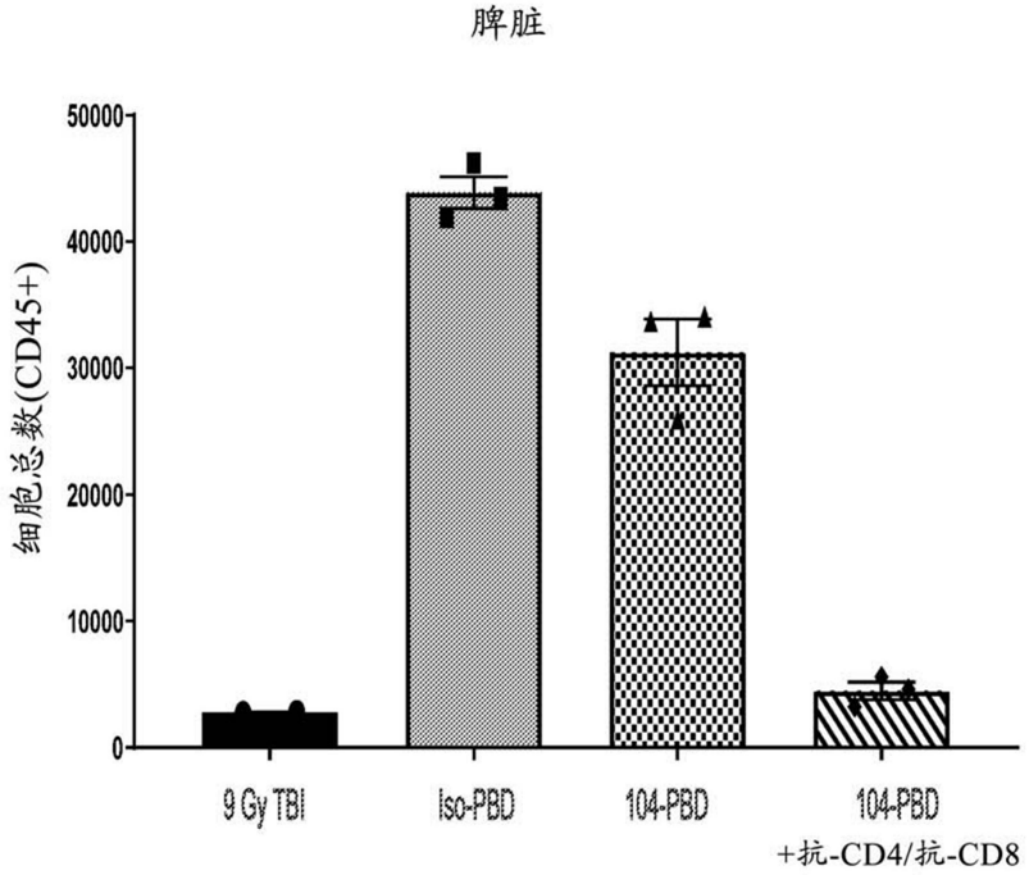

脾脏
细胞总数(CD45+)
50000
40000
30000
20000
10000
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
104-PBD
104-PBD
+抗-CD4/抗-CD8

图4D

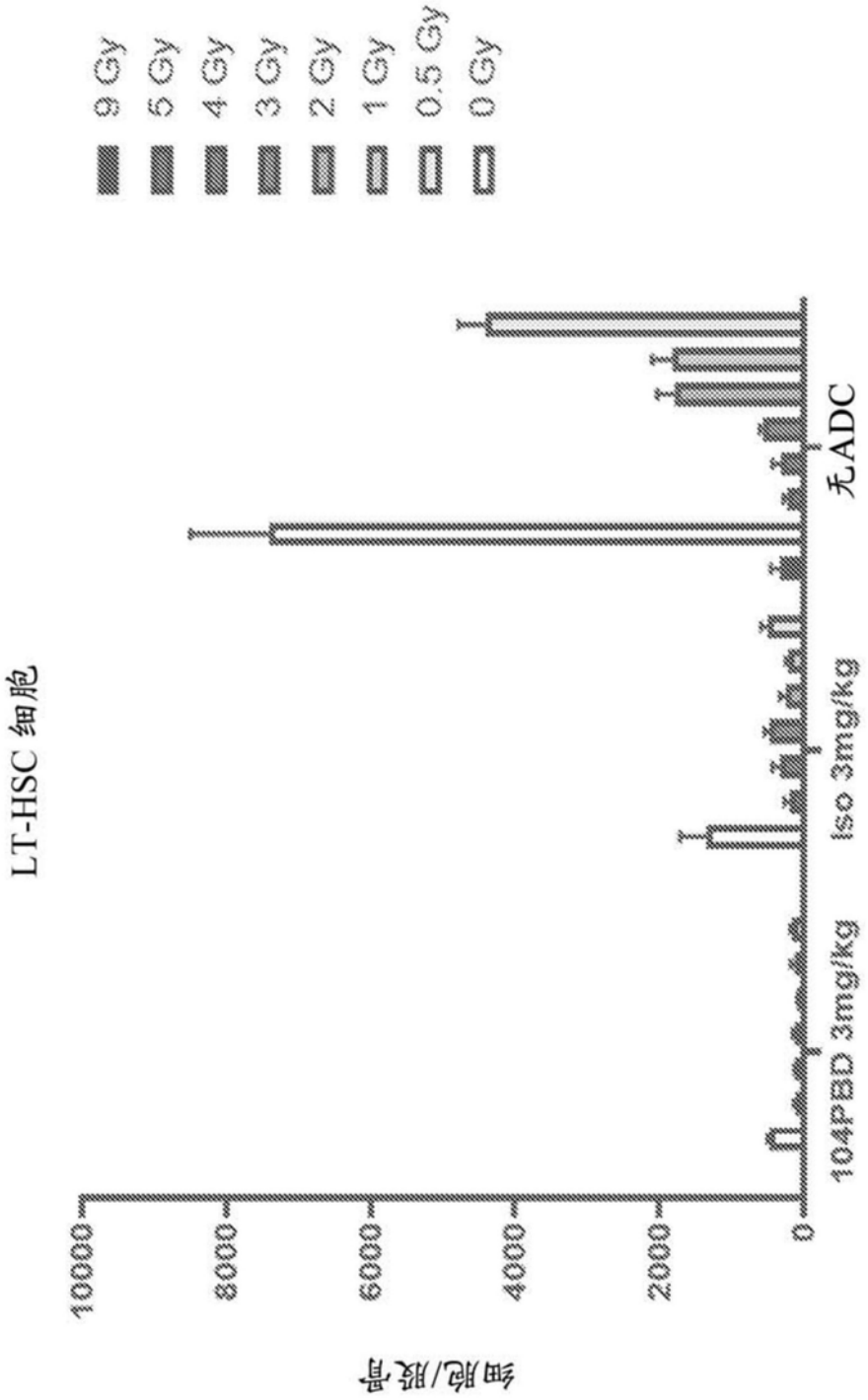

9 Gy
5 Gy
4 Gy
3 Gy
2 Gy
1 Gy
0.5 Gy
0 Gy
LT-HSC 细胞
细胞/股骨
10000
8000
6000
4000
2000
0
104PBD 3mg/kg
Iso 3mg/kg
无ADC

图5A

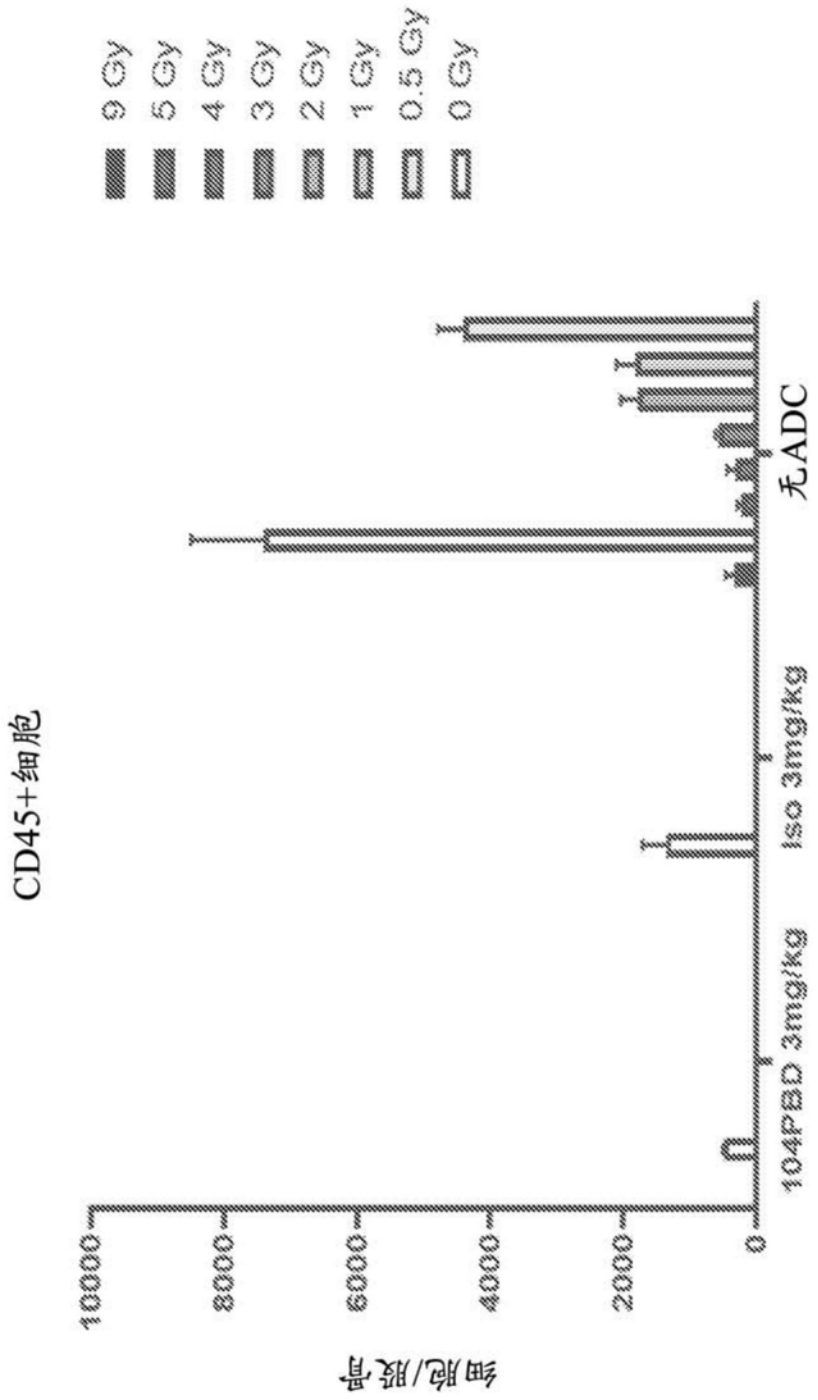

9 Gy
5 Gy
4 Gy
3 Gy
2 Gy
1 Gy
0.5 Gy
0 Gy
CD45+细胞
细胞/胫骨
10000
8000
6000
4000
2000
0
104PBD 3mg/kg
Iso 3mg/kg
无ADC

图5B

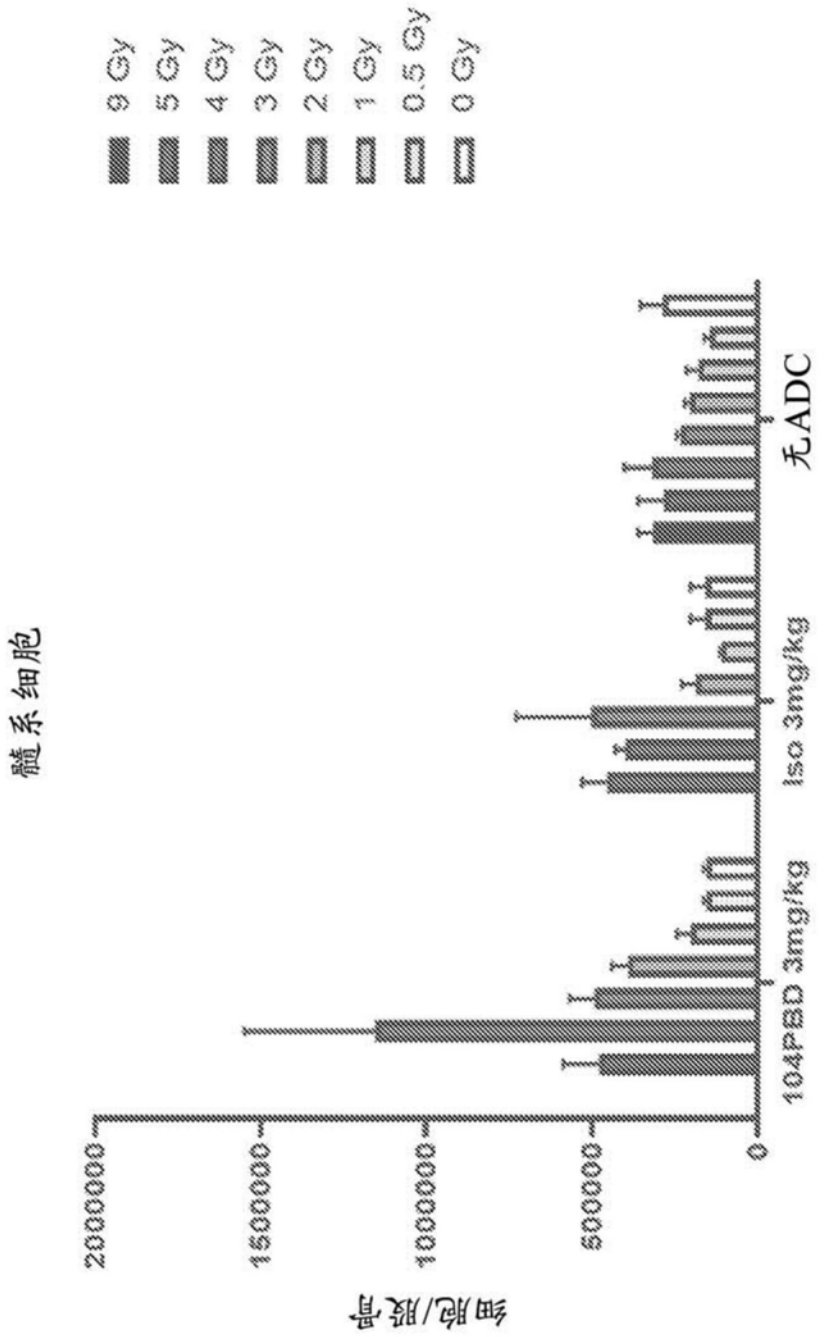

9 Gy
5 Gy
4 Gy
3 Gy
2 Gy
1 Gy
0.5 Gy
0 Gy
髓系细胞
细胞/股骨
2000000
1500000
1000000
500000
0
104PBD 3mg/kg
Iso 3mg/kg
无ADC

图5C

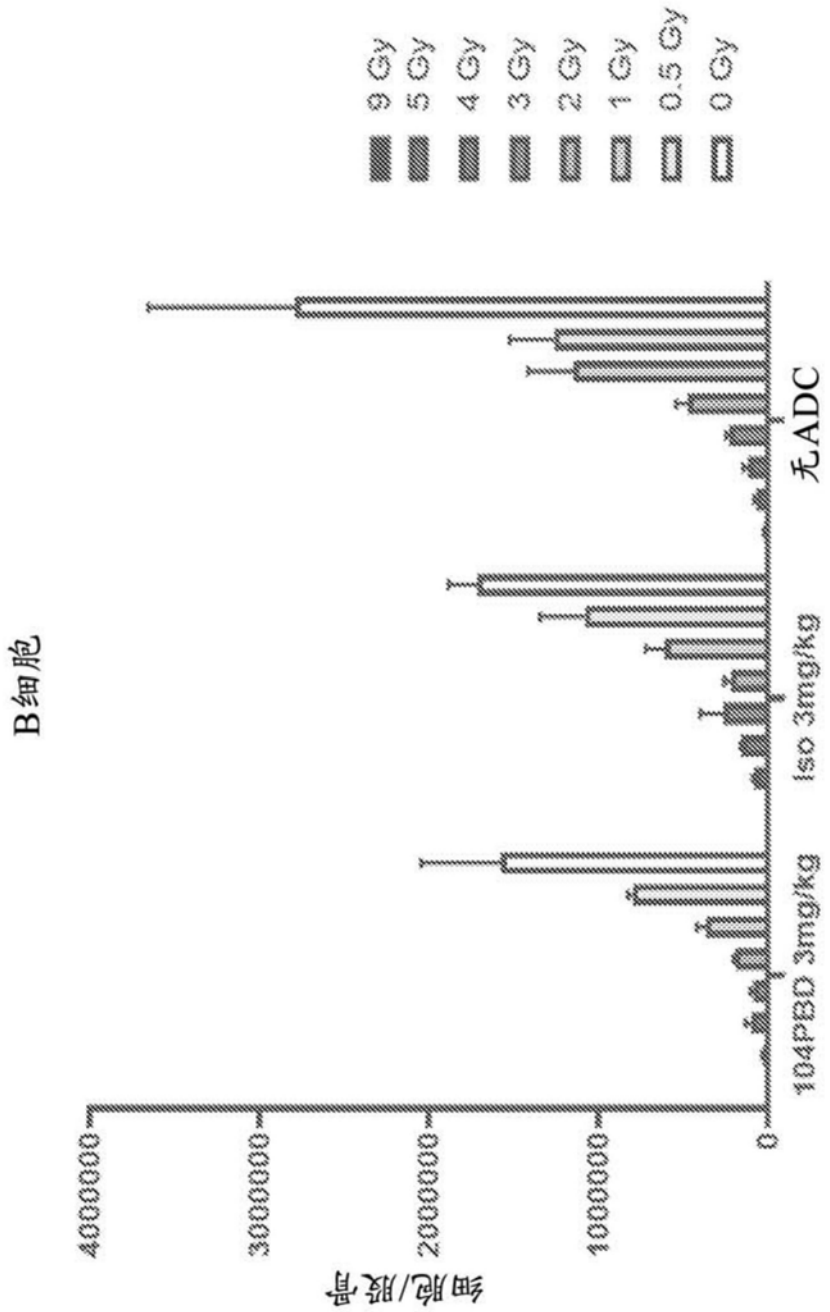

9 Gy
5 Gy
4 Gy
3 Gy
2 Gy
1 Gy
0.5 Gy
0 Gy
B细胞
细胞/股骨
4000000
3000000
2000000
1000000
0
104PBD 3mg/kg
Iso 3mg/kg
无ADC

图5D

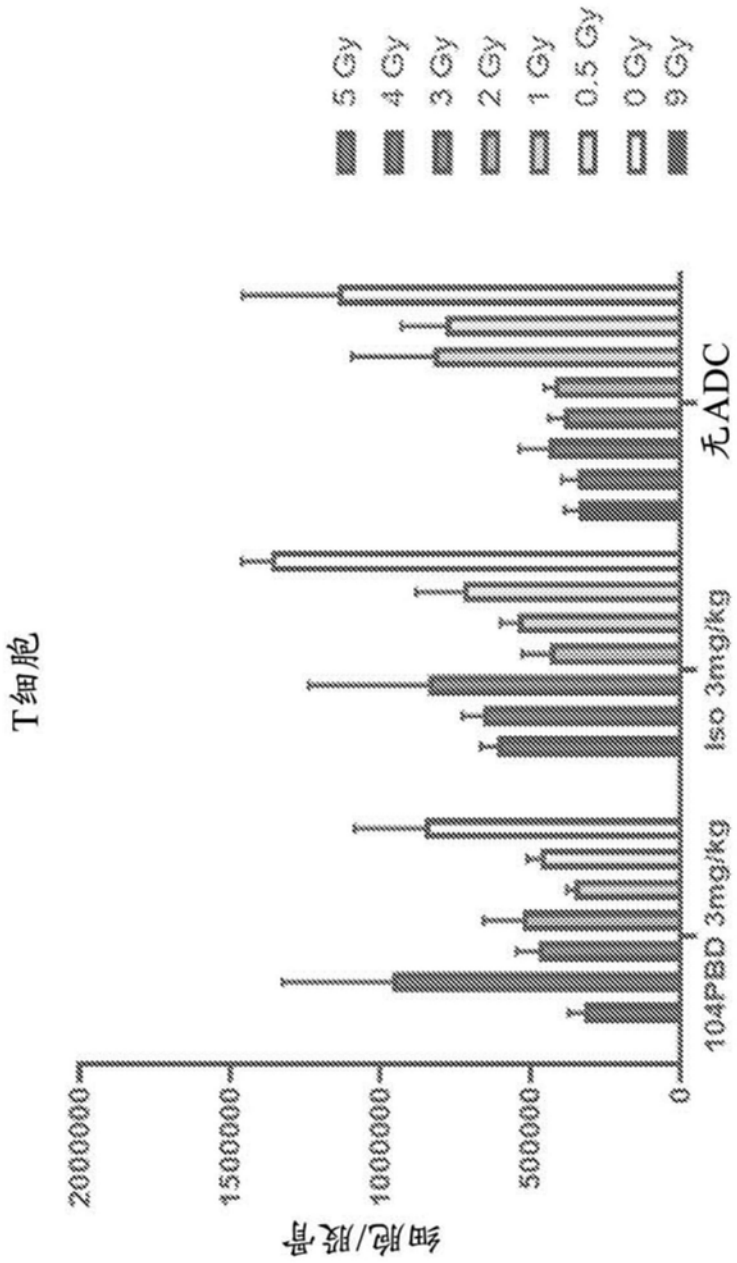

5 Gy
4 Gy
3 Gy
2 Gy
1 Gy
0.5 Gy
0 Gy
9 Gy
T细胞
细胞/胫骨
2000000
1500000
1000000
500000
0
104PBD 3mg/kg
Iso 3mg/kg
无ADC

图5E

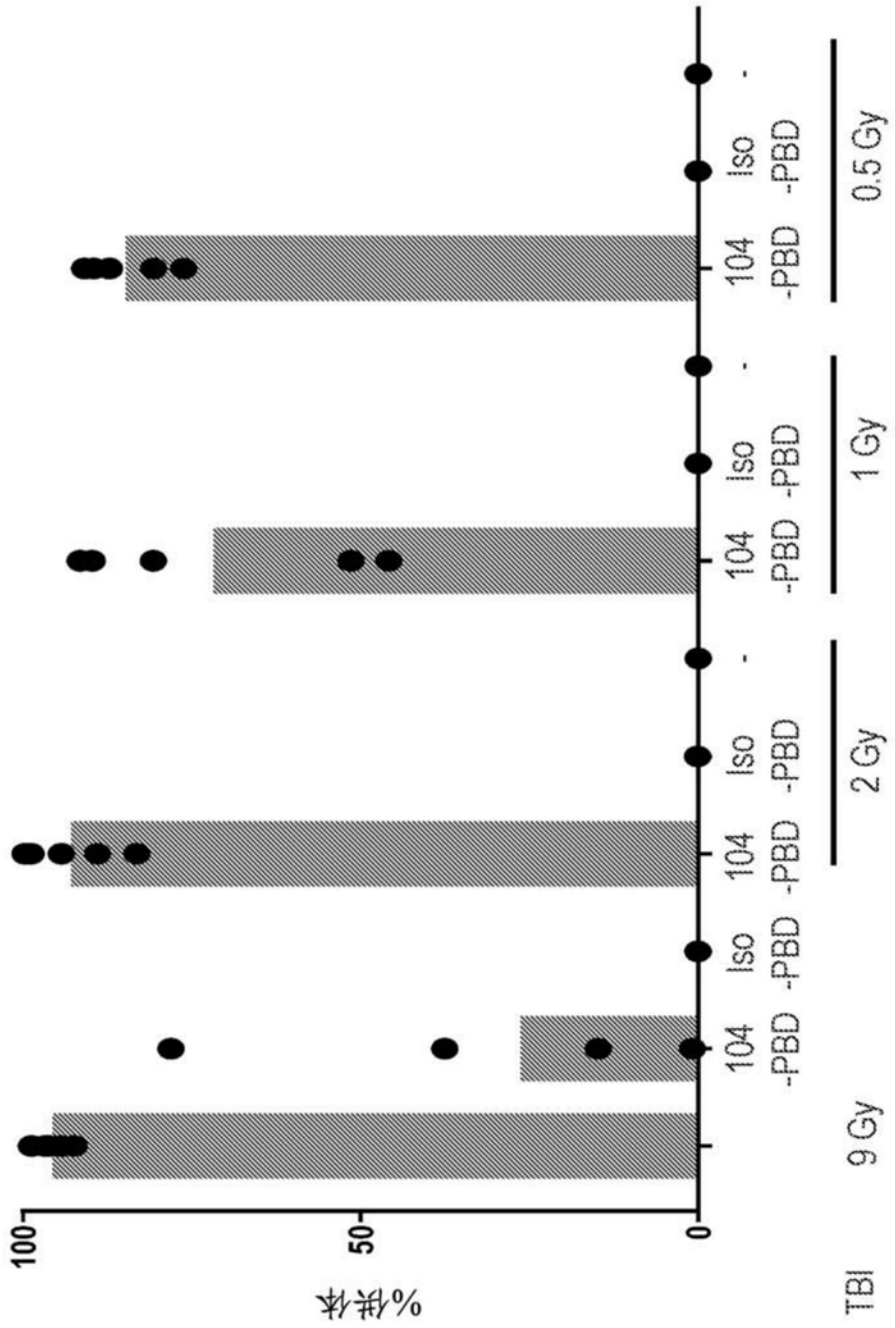


图5F

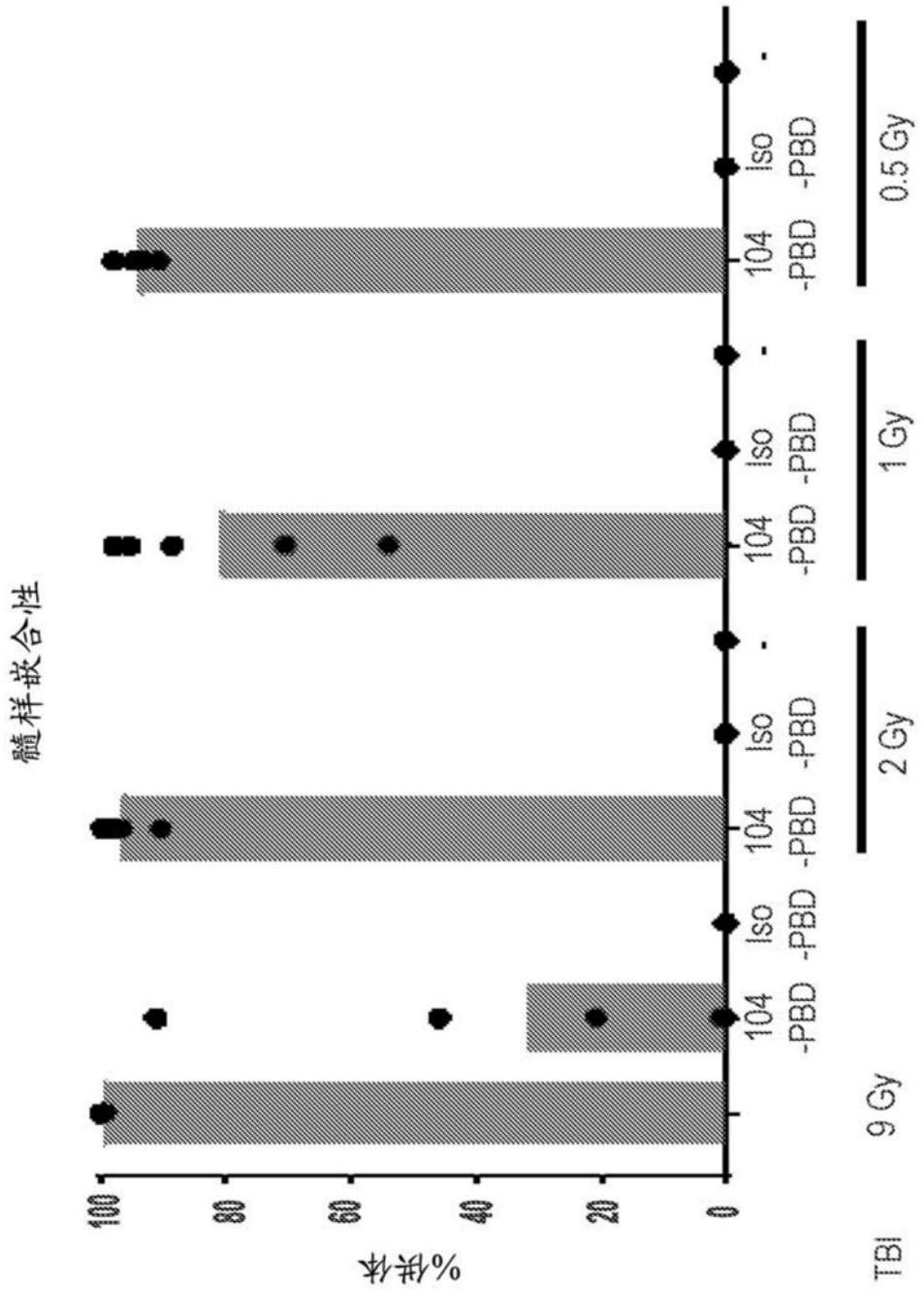

髓样嵌合性
%供体
100
80
60
40
20
0
TBI
9 Gy
2 Gy
1 Gy
0.5 Gy
-PBD
-PBD
104
Iso
-PBD
-PBD
104
Iso
-PBD
-PBD
104
Iso
-PBD
-PBD
104
Iso
-

图5G

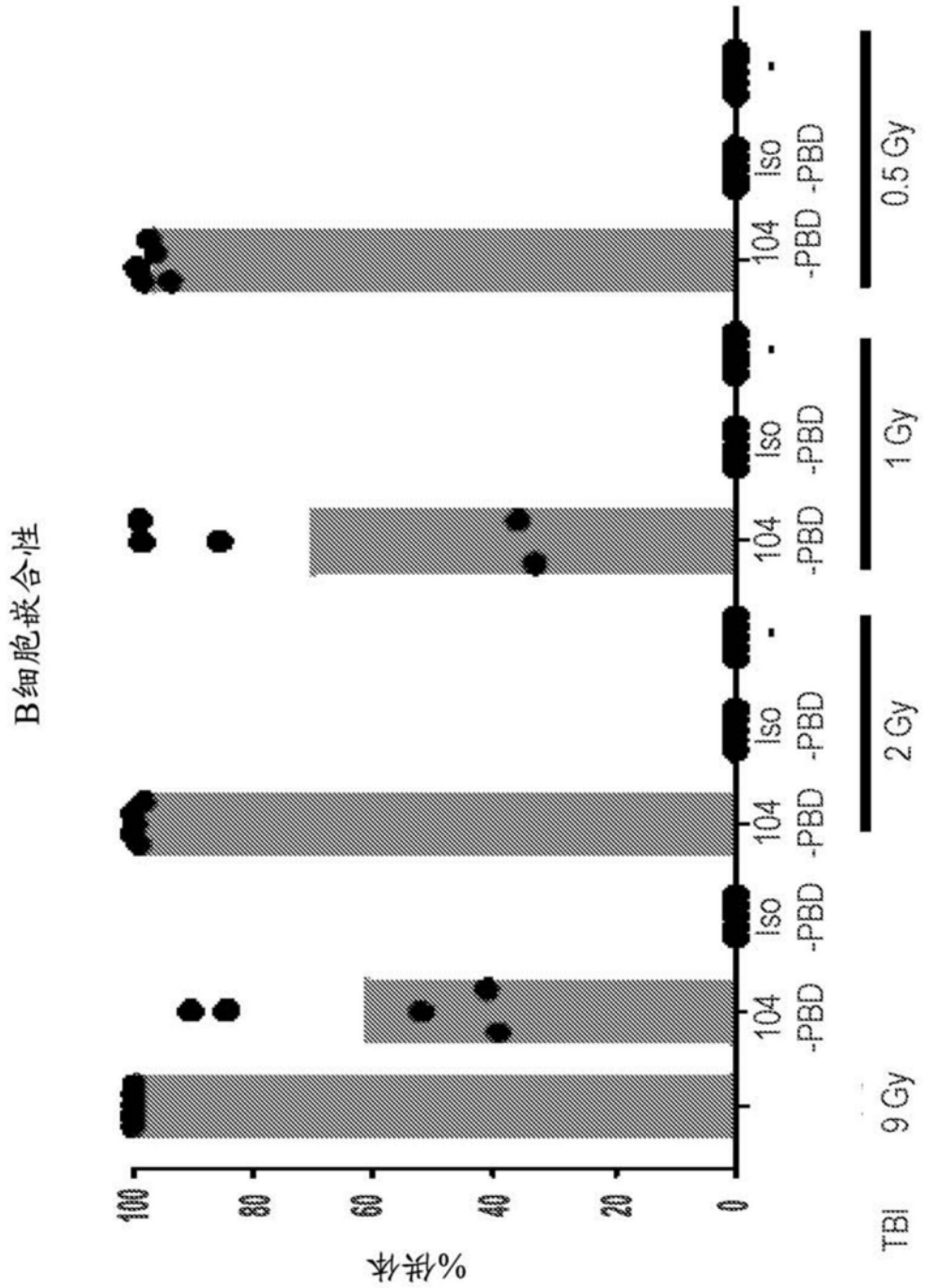

B细胞嵌合性
%供体
100
80
60
40
20
0
TBI
9 Gy
-PBD
104
Iso
-PBD
2 Gy
-PBD
104
Iso
-PBD
1 Gy
-PBD
104
Iso
-PBD
0.5 Gy

图5G(续)

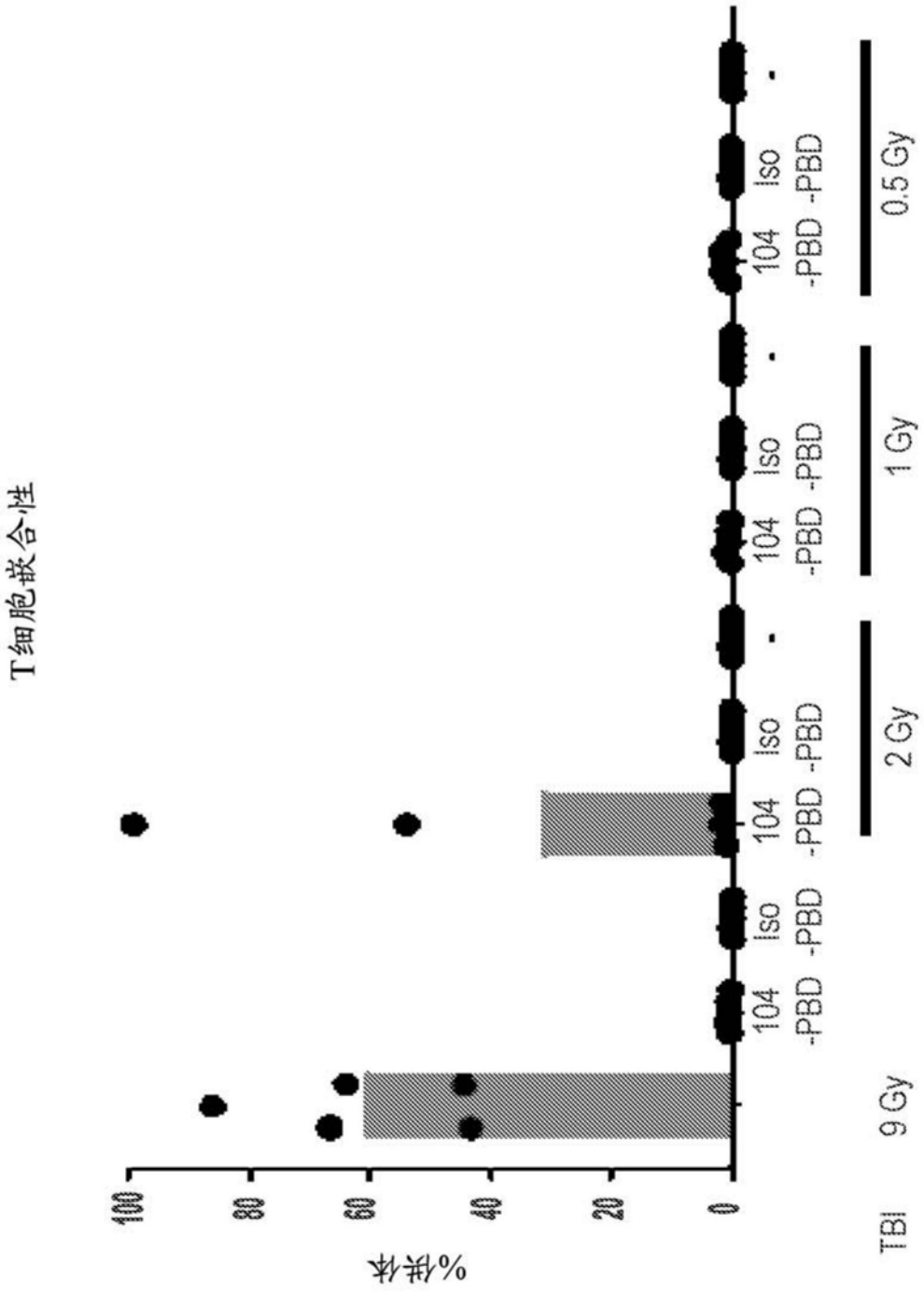

T细胞嵌合性
%供体
100
80
60
40
20
0
TBI 9 Gy
2 Gy
1 Gy
0.5 Gy
-PBD -PBD
104
Iso
-PBD -PBD
104
Iso
-PBD -PBD
104
Iso
-PBD -PBD
104
Iso

图5G(续)