(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107849133 B
(45)授权公告日 2022.08.23

(21)申请号 201680038634.3
(22)申请日 2016.05.04
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107849133 A
(43)申请公布日 2018.03.27
(30)优先权数据
62/156835 2015.05.04 US
62/220805 2015.09.18 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.12.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/030785 2016.05.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/179285 EN 2016.11.10
(73)专利权人 西托姆克斯治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 J.W.维斯特 J.G.萨格特
J.A.特雷特 A.Y.威维
L.R.德斯诺耶斯 S.辛格
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李唐 黄希贵
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2009025846 A3,2009.05.14
CN 102482347 A,2012.05.30
CN 104540518 A,2015.04.22
HuiKe et al..Derivation, characterization and gene modification of cynomolgus monkey mesenchymal stem cells.《Differentiation》.2008,第77卷(第3期),第256-262页.
HuiKe et al..Derivation, characterization and gene modification of cynomolgus monkey mesenchymal stem cells.《Differentiation》.2008,第77卷(第3期),第256-262页.
审查员 徐乐

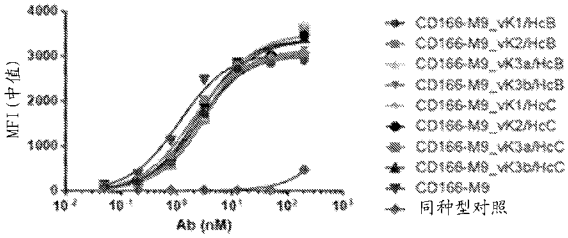
权利要求书9页 说明书144页
序列表252页 附图23页

(54)发明名称

抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体及其使用方法

(57)摘要

本发明总体涉及结合CD166的抗体、特异性结合CD166的可活化抗体和制备这些抗CD166抗体和抗CD166可活化抗体的方法以及在各种治疗、诊断和预防适应症中使用这些抗CD166抗体和抗CD166可活化抗体的方法。



Ab	表观 Kd (nM); FACS
CD166-M9_vK1/HcB	2.39
CD166-M9_vK2/HcB	1.79
CD166-M9_vK3a/HcB	2.88
CD166-M9_vK3b/HcB	2.61
CD166-M9_vK1/HcC	3.26
CD166-M9_vK2/HcC	2.50
CD166-M9_vK3a/HcC	3.76
CD166-M9_vK3b/HcC	3.19
CD166-M9_嵌合体	1.12

CN 107849133 B

1.分离的抗体或其抗原结合片段,其特异性结合哺乳动物CD166,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性结合人CD166和食蟹猴CD166,其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(VH)互补决定区1(CDR1)氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);VH互补决定区2(CDR2)氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);VH互补决定区3(CDR3)氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);轻链可变区(VL)CDR1氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130);VL CDR2氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133);和VL CDR3氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

2.权利要求1的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列的VH,和包含选自SEQ ID NO:123或124的氨基酸序列的VL。

3.可活化抗体,其在活化状态下特异性结合哺乳动物CD166,所述可活化抗体包含:

抗体或其抗原结合片段,其特异性结合哺乳动物CD166,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性结合人CD166和食蟹猴CD166,其中所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR1氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);VH CDR2氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);VH CDR3氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);VL CDR1氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130);VL CDR2氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133);和VL CDR3氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134);

与抗体或其抗原结合片段偶联的掩蔽部分(MM),当所述可活化抗体在未切割状态下时,所述掩蔽部分(MM)抑制抗体或其抗原结合片段与哺乳动物CD166的结合;

与抗体或其抗原结合片段偶联的可切割部分(CM),其中所述CM是作为蛋白酶的底物发挥功能的多肽;和

第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),其中未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列:MM-LP1-CM-LP2-抗体或其抗原结合片段。

4.权利要求3的可活化抗体,其中所述MM具有选自以下的一个或多个特征:

(i)所述MM与抗体或其抗原结合片段结合的解离常数大于抗体或其抗原结合片段与哺乳动物CD166的解离常数;

(ii)当所述可活化抗体在切割状态下时,所述MM不干扰抗体或其抗原结合片段结合哺乳动物CD166或不与抗体或其抗原结合片段竞争结合哺乳动物CD166;

(iii)所述MM是长度不多于40个氨基酸的多肽;

(iv)所述MM多肽序列不同于人CD166的多肽序列;

(v)所述MM多肽序列与抗体或其抗原结合片段的任何天然结合配偶体具有不多于50%同一性;和

(vi)所述MM包含选自SEQ ID NO:135-238的氨基酸序列。

5.权利要求3或权利要求4的可活化抗体,其中所述CM具有选自以下的一个或多个特征:

(i)所述CM是在患病组织中有活性的蛋白酶的底物;和

(ii)所述CM包含选自SEQ ID NO:18-87和318-358的氨基酸序列。

6.权利要求1或权利要求2的抗体或权利要求3-5中任一项的可活化抗体,其中其抗原结合片段选自Fab片段、$F(ab')_2$片段、scFv和scAb。

7.权利要求3-6中任一项的可活化抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列的VH，和包含选自SEQ ID NO:123或124的氨基酸序列的VL。

8.权利要求3-7中任一项的可活化抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段与所述CM连接。

9.权利要求3-8中任一项的可活化抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段与所述CM直接连接。

10.权利要求3-8中任一项的可活化抗体，其中所述抗体或其抗原结合片段经由连接肽与所述CM连接。

11.权利要求3-10中任一项的可活化抗体，其中两个连接肽不需要彼此相同。

12.权利要求3-11中任一项的可活化抗体，其中LP1和LP2各自是长度约1-20个氨基酸的肽。

13.权利要求3-12中任一项的可活化抗体，其中所述可活化抗体具有选自以下的一个或多个特征：

(a)所述可活化抗体含有包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列的重链和包含选自SEQ ID NO:240、242、244、246、248、303、310、312、314、316、371、372、375、376、379、380、383、384、387、388、391、392、395、396、399、400、403、404、407、408、411、412、415、416、419、420、423、424、427、428、431、432、435、436、439、440、443、444、447、448、451、452、455、456、459、460、463、464、467、468、471和472的氨基酸序列的轻链；

(b)所述可活化抗体包含选自下述的氨基酸序列的组合：

(i) 抗体或其抗原结合片段的重链包含SEQ ID NOs:127、128和129的VH CDR序列的氨基酸序列，

(ii) 抗体或其抗原结合片段的轻链包含SEQ ID NOs:130、132和134的VL CDR序列的氨基酸序列，

(iii) MM包含选自SEQ ID NOs:219、222、224和230的掩蔽序列(MM)的氨基酸序列，和

(iv) CM包含选自SEQ ID NOs:21、32、39、44、52、61、70、71、76、87、318和338-358的底物序列(CM)的氨基酸序列；

(c)所述可活化抗体包含氨基酸序列的组合，其中对于氨基酸序列的给定组合，

(i) 抗体或其抗原结合片段的重链包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的VH序列或包含SEQ ID NOs: 127、128和129的VH CDR序列的氨基酸序列，

(ii) 抗体或其抗原结合片段的轻链包含SEQ ID NO: 123或124的VL序列或包含SEQ ID NOs: 130、132和134或SEQ ID NOs: 130、133和134的VL CDR序列的氨基酸序列，

(iii) MM包含选自SEQ ID NOs: 219-225和227-238的掩蔽序列(MM)的氨基酸序列，和

(iv) CM包含选自SEQ ID NOs: 18、20、21、24、32、39-41、44、51、52、54、59-71、76和318-358的底物序列(CM)的氨基酸序列；和

(d)所述可活化抗体含有包含SEQ ID NO:121和122的氨基酸序列的VH和包含选自SEQ ID NO:123、124、363-370、373、374、377、378、381、382、385、386、389、390、393、394、397、398、401、402、405、406、409、410、413、414、417、418、421、422、425、426、429、430、433、434、437、438、441、442、445、446、449、450、453、454、457、458、461、462、465、466、469、470、473和

474的氨基酸序列的VL。

14.可活化抗体，其包含特异性结合哺乳动物CD166的抗体或其抗原结合片段、掩蔽部分(MM)、可切割部分(CM)、第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2)，其中未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-LP1-CM-LP2-抗体或其抗原结合片段，

其中所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR1氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)；VH CDR2氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)；VH CDR3氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)；VL CDR1氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)；VL CDR2氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)；和VL CDR3氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)；和

其中所述可活化抗体具有选自以下的一个或多个特征：

(i)所述可活化抗体含有包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列的重链；和包含选自SEQ ID NO: 240、242、244、246、248、303、310、312、314、316、371、372、375、376、379、380、383、384、387、388、391、392、395、396、399、400、403、404、407、408、411、412、415、416、419、420、423、424、427、428、431、432、435、436、439、440、443、444、447、448、451、452、455、456、459、460、463、464、467、468、471和472的氨基酸序列的轻链；

(ii)所述MM包含选自SEQ ID NO: 135-238的氨基酸序列，和CM包含选自SEQ ID NO: 18-87和318-358的氨基酸序列；和

(iii)所述可活化抗体含有包含选自SEQ ID NO:121和122的氨基酸序列的重链可变区，和包含选自SEQ ID NO:123、124、363-370、373、374、377、378、381、382、385、386、389、390、393、394、397、398、401、402、405、406、409、410、413、414、417、418、421、422、425、426、429、430、433、434、437、438、441、442、445、446、449、450、453、454、457、458、461、462、465、466、469、470、473和474的氨基酸序列的轻链可变区。

15.缀合的抗体或缀合的可活化抗体，其包含与试剂缀合的权利要求1或权利要求2的抗体或与试剂缀合的权利要求3至14中任一项的可活化抗体。

16.权利要求15的缀合的抗体或缀合的可活化抗体，其中所述试剂具有选自以下的一个或多个特征：

(a)所述试剂是多拉司他汀；

(b)所述试剂是澳瑞他汀；

(c)所述试剂是美登素；

(d)所述试剂是倍癌霉素；

(e)所述试剂是卡里奇霉素；

(f)所述试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬；

(g)所述试剂是澳瑞他汀E；

(h)所述试剂是单甲基澳瑞他汀E (MMAE)；

(i)所述试剂是单甲基澳瑞他汀D (MMAD)；

(j)所述试剂是美登素DM1；

(k)所述试剂是美登素DM4；和

(l)所述试剂是倍癌霉素。

17.权利要求15的缀合的抗体或缀合的可活化抗体，其中所述试剂是毒素或其片段。

18.权利要求15的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述试剂是微管抑制剂。

19.权利要求15的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述试剂是核酸损伤剂。

20.权利要求15的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述试剂是可检测部分。

21.权利要求15的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述试剂是诊断剂。

22.权利要求15-21中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述试剂经由接头与所述抗体或其抗原结合片段缀合。

23.权利要求15-22中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述试剂经其缀合至所述抗体或其抗原结合片段的所述接头包含SPDB部分、vc部分或PEG2-vc部分。

24.权利要求15-23中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述试剂是经由接头缀合至抗体或其抗原结合片段的毒素,和其中缀合至所述抗体或其抗原结合片段的所述接头和所述毒素包含选自以下的部分:SPDB-DM4部分、vc-MMAD部分、vc-MMAE部分、vc-倍癌霉素部分或PEG2-vc-MMAD部分。

25.权利要求22的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述接头是可切割接头。

26.权利要求22的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述接头是不可切割接头。

27.缀合的可活化抗体,其在活化状态下特异性结合哺乳动物CD166,所述缀合的可活化抗体包含:

(a)可活化抗体,其包含:

(i)抗体或其抗原结合片段,其特异性结合哺乳动物CD166,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性结合人CD166和食蟹猴CD166,其中所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR1序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);VH CDR2氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);VH CDR3氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);VL CDR1氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130);VL CDR2氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133);和VL CDR3氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134);

(ii)与所述抗体或其抗原结合片段偶联的掩蔽部分(MM),当所述可活化抗体在未切割状态下时,所述掩蔽部分(MM)抑制抗体或其抗原结合片段与CD166的结合;

(iii)与所述抗体或其抗原结合片段偶联的可切割部分(CM),其中所述CM是作为蛋白酶的底物发挥功能的多肽;和

(iv)第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),其中未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列:MM-LP1-CM-LP2-抗体或其抗原结合片段;和

(b)与所述抗体或其抗原结合片段缀合的试剂。

28.权利要求27的缀合的可活化抗体,其中所述试剂选自多拉司他汀或其衍生物、澳瑞他汀或其衍生物、美登素或其衍生物、倍癌霉素或其衍生物、卡里奇霉素或其衍生物、吡咯并苯并二氮杂䓬或其衍生物、澳瑞他汀E、单甲基澳瑞他汀F (MMAF)、单甲基澳瑞他汀E(MMAE)、单甲基澳瑞他汀D (MMAD)、美登素DM4、美登素DM1、倍癌霉素、吡咯并苯并二氮杂䓬和吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体。

29.权利要求27或权利要求28的缀合的可活化抗体,其中所述试剂经由接头与所述抗体或其抗原结合片段缀合。

30.权利要求27-29中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述试剂经其缀合至所述抗体或其抗原结合片段的所述接头包含SPDB部分、vc部分或PEG2-vc部分。

31.权利要求27-30中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体，其中所述试剂是经由接头缀合至抗体或其抗原结合片段的毒素，和其中缀合至所述抗体或其抗原结合片段的所述接头和所述毒素包含选自以下的部分：SPDB-DM4部分、vc-MMAD部分、vc-MMAE部分、vc-倍癌霉素部分或PEG2-vc-MMAD部分。

32.权利要求27-31中任一项的缀合的可活化抗体，其中所述可活化抗体具有选自以下的一个或多个特征：

(i)所述可活化抗体含有包含选自SEQ ID NO:121和122的氨基酸序列的重链可变区，和包含选自以下的氨基酸序列的轻链可变区：SEQ ID NO:123、124、363-370、373、374、377、378、381、382、385、386、389、390、393、394、397、398、401、402、405、406、409、410、413、414、417、418、421、422、425、426、429、430、433、434、437、438、441、442、445、446、449、450、453、454、457、458、461、462、465、466、469、470、473和474；和

(ii)所述可活化抗体含有包含SEQ ID NO: 239的氨基酸序列的重链和包含选自SEQ ID NO: 242、244、246、248、303、310、312、314、316、371、372、375、376、379、380、383、384、387、388、391、392、395、396、399、400、403、404、407、408、411、412、415、416、419、420、423、424、427、428、431、432、435、436、439、440、443、444、447、448、451、452、455、456、459、460、463、464、467、468、471和472的氨基酸序列的轻链。

33.权利要求27-32中任一项的缀合的可活化抗体，其中所述MM包含选自SEQ ID NO: 135-238的氨基酸序列。

34.权利要求27-33中任一项的缀合的可活化抗体，其中所述CM包含选自SEQ ID NO: 18-87和318-358的氨基酸序列。

35.权利要求27-34中任一项的缀合的可活化抗体，其中所述可活化抗体具有选自以下的一个或多个特征：

(i)所述可活化抗体包含氨基酸序列的组合，其中所述氨基酸序列的组合选自：

(a) 抗体或其抗原结合片段的重链包含SEQ ID NOs: 127、128和129的VH CDR序列的氨基酸序列，

(b) 抗体或其抗原结合片段的轻链包含SEQ ID NOs: 130、132和134的VL CDR序列的氨基酸序列，

(c) MM包含选自SEQ ID NOs: 219、222、224和230的掩蔽序列(MM)的氨基酸序列，和

(d) CM包含选自SEQ ID NOs: 21、32、39、44、52、61、70、71、76、87、318和338-358的底物序列(CM)的氨基酸序列；和

(ii)所述可活化抗体包含氨基酸序列的组合，其中对于氨基酸序列的给定组合，

(a) 抗体或其抗原结合片段的重链包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的VH序列或包含SEQ ID NOs: 127、128和129的VH CDR序列的氨基酸序列，

(b) 抗体或其抗原结合片段的轻链包含SEQ ID NO: 123或124的VL序列或包含SEQ ID NOs: 130、132和134或SEQ ID NOs: 130、133和134的VL CDR序列的氨基酸序列，

(c) MM包含选自SEQ ID NOs: 219-225和227-238的掩蔽序列(MM)的氨基酸序列，和

(d) CM包含选自SEQ ID NOs: 18、20、21、24、32、39-41、44、51、52、54、59-71、76和318-358的底物序列(CM)的氨基酸序列。

36.权利要求27-35中任一项的缀合的可活化抗体，其中所述可活化抗体包含：

包含SEQ ID NO:121、122或239的氨基酸序列的重链;和

包含选自SEQ ID NO:123、124、242、244、246、248、303、310、312、314、316和363-474的氨基酸序列的轻链。

37.缀合的抗体,其包含:

(a)抗体或其抗原结合片段,其特异性结合哺乳动物CD166,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(i) VH CDR1氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);VH CDR2氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);VH CDR3氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);VL CDR1氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130);VL CDR2氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133);和VL CDR3氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134),或

(ii)包含选自SEQ ID NO:121和122的氨基酸序列的重链可变区,和包含选自以下的氨基酸序列的轻链可变区:SEQ ID NO:123、124、363-370、373、374、377、378、381、382、385、386、389、390、393、394、397、398、401、402、405、406、409、410、413、414、417、418、421、422、425、426、429、430、433、434、437、438、441、442、445、446、449、450、453、454、457、458、461、462、465、466、469、470、473和474,或

(iii)包含选自SEQ ID NO:121、122和239的氨基酸序列的重链,和包含选自SEQ ID NO:123、124、242、244、246、248、303、310、312、314、316和363-474的氨基酸序列的轻链;和

(b)与所述抗体或其抗原结合片段缀合的试剂,其中所述试剂选自澳瑞他汀E、单甲基澳瑞他汀F (MMAF)、单甲基澳瑞他汀E (MMAE)、单甲基澳瑞他汀D (MMAD)、美登素DM4、美登素DM1、吡咯并苯并二氮杂䓬、吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体和倍癌霉素。

38.缀合的可活化抗体,其在活化状态下特异性结合哺乳动物CD166,所述缀合的可活化抗体包含:

(a)可活化抗体,其包含:

(i)抗体或其抗原结合片段,其特异性结合哺乳动物CD166,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性结合人CD166和食蟹猴CD166;

(ii)与抗体或其抗原结合片段偶联的掩蔽部分(MM),当所述可活化抗体在未切割状态下时,所述掩蔽部分(MM)抑制抗体或其抗原结合片段与CD166的结合;

(iii)与抗体或其抗原结合片段偶联的可切割部分(CM),其中所述CM是作为蛋白酶的底物发挥功能的多肽;

(iv)第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),其中未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列:MM-LP1-CM-LP2-抗体或其抗原结合片段;

(b)与所述抗体或其抗原结合片段缀合的试剂,

其中所述可活化抗体包含:

(i) VH CDR1氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);VH CDR2氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);VH CDR3氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);VL CDR1氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130);VL CDR2氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133);和VL CDR3氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134),或

(ii)包含选自SEQ ID NO:121和122的氨基酸序列的重链可变区,和包含选自以下的氨基酸序列的轻链可变区:SEQ ID NO:123、124、363-370、373、374、377、378、381、382、385、386、389、390、393、394、397、398、401、402、405、406、409、410、413、414、417、418、421、422、425、426、429、430、433、434、437、438、441、442、445、446、449、450、453、454、457、458、461、462、465、466、469、470、473和474,或

(iii)包含选自SEQ ID NO:239的氨基酸序列的重链,和包含选自SEQ ID NO:123、124、242、244、246、248、303、310、312、314、316、371、372、375、376、379、380、383、384、387、388、391、392、395、396、399、400、403、404、407、408、411、412、415、416、419、420、423、424、427、428、431、432、435、436、439、440、443、444、447、448、451、452、455、456、459、460、463、464、467、468、471和472的氨基酸序列的轻链;且

其中所述试剂选自澳瑞他汀E、单甲基澳瑞他汀F (MMAF)、单甲基澳瑞他汀E (MMAE)、单甲基澳瑞他汀D (MMAD)、美登素DM4、美登素DM1、卡里奇霉素、吡咯并苯并二氮杂䓬、吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体和倍癌霉素。

39.权利要求38的缀合的可活化抗体,其中所述MM包含选自SEQ ID NO:135-238的氨基酸序列。

40.权利要求38或权利要求39的缀合的可活化抗体,其中所述CM包含选自SEQ ID NO:18-87和318-358的氨基酸序列。

41.权利要求38-40中任一项的缀合的可活化抗体,其中所述试剂经由接头与所述抗体或其抗原结合片段缀合,且其中所述试剂经其缀合至所述抗体或其抗原结合片段的所述接头包含SPDB部分、vc部分或PEG2-vc部分。

42.权利要求38-41中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体,其中所述试剂是经由接头缀合至抗体或其抗原结合片段的毒素,和其中缀合至所述抗体或其抗原结合片段的所述接头和所述毒素包含选自以下的部分:SPDB-DM4部分、vc-MMAD部分、vc-MMAE部分、vc-倍癌霉素部分或PEG2-vc-MMAD部分。

43.缀合的可活化抗体或缀合的抗体,其包含:

抗体或其抗原结合片段,其在活化状态下结合CD166;和

经由接头与抗体或其抗原结合片段缀合的毒素,

其中所述缀合的可活化抗体或缀合的抗体包含选自下述的氨基酸序列、接头和毒素:

抗体或其抗原结合片段,其包含VH CDR1氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);VH CDR2氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);VH CDR3氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);VL CDR1氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130);VL CDR2氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133);和VL CDR3氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134),

包含SEQ ID NO: 222的氨基酸序列的掩蔽部分,

包含SEQ ID NO: 76的氨基酸序列的可切割部分,且

其中所述接头和所述毒素包含SPDB-DM4。

44.药物组合物,其包含权利要求1或权利要求2的抗体、权利要求3至14中任一项的可活化抗体或权利要求15至43中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体和载体。

45.权利要求44的药物组合物,其包含额外试剂。

46.权利要求45的药物组合物,其中所述额外试剂是治疗剂。

47.分离的核酸分子,其编码权利要求1或权利要求2的分离的抗体或权利要求3-14中任一项的可活化抗体。

48.载体,其包含权利要求47的分离的核酸分子。

49.通过在导致表达抗体或可活化抗体的条件下培养细胞来产生所述抗体或可活化抗体的方法,其中所述细胞包含权利要求47的核酸分子或权利要求48的载体。

50.制造可活化抗体的方法,所述可活化抗体在活化状态下特异性结合哺乳动物CD166,所述方法包括:

(a) 在导致表达所述可活化抗体的条件下培养包含编码所述可活化抗体的核酸构建体的细胞,其中所述可活化抗体包含权利要求3至14中任一项的可活化抗体;

和

(b) 回收所述可活化抗体。

51.权利要求1或权利要求2的抗体、权利要求3至14中任一项的可活化抗体、权利要求15至43中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体或权利要求44至46中任一项的药物组合物在制备用于治疗、减轻其中患病细胞表达CD166的病症或疾病的症状或延缓所述病症或疾病的进展的方法的药物中的用途,所述方法包括将治疗有效量的权利要求1或权利要求2的抗体、权利要求3至14中任一项的可活化抗体、权利要求15至43中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体或权利要求44至46中任一项的药物组合物施用于有需要的主体。

52.权利要求51的用途,其中所述病症或疾病是癌症。

53.权利要求1或权利要求2的抗体、权利要求3至14中任一项的可活化抗体、权利要求15至43中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体或权利要求44至46中任一项的药物组合物在制备用于治疗、减轻与表达CD166的细胞相关的病症或疾病的症状或延缓所述病症或疾病的进展的方法的药物中的用途,所述方法包括将治疗有效量的权利要求1或权利要求2的抗体、权利要求3至14中任一项的可活化抗体、权利要求15至43中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体或权利要求44至46中任一项的药物组合物施用于有需要的主体。

54.权利要求53的用途,其中所述与表达CD166的细胞相关的病症或疾病是癌症。

55.权利要求52或权利要求54的用途,其中所述癌症是胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳腺癌、类癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、泌尿生殖癌或尿路上皮癌。

56.权利要求52或权利要求54的用途,其中所述癌症是腺癌。

57.权利要求55的用途,其中所述乳腺癌是Her2阴性乳腺癌、三阴性乳腺癌或雌激素受体阳性乳腺癌。

58.权利要求55的用途,其中所述胆管癌是胆管细胞癌。

59.权利要求55的用途,其中所述结肠癌是结肠直肠癌。

60.权利要求55的用途,其中所述头颈癌是头颈部鳞状细胞癌。

61.权利要求55的用途,其中所述肺癌是非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

62.权利要求55的用途,其中所述前列腺癌是转移性去势难治性前列腺癌。

63.权利要求52或权利要求54的用途,其中所述癌症选自胆管细胞癌、子宫内膜癌、三

阴性乳腺癌(TNBC)、雌激素受体阳性乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、口咽癌、宫颈癌、卵巢癌、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)和前列腺癌。

64.权利要求1或权利要求2的抗体、权利要求3至14中任一项的可活化抗体、权利要求15至43中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体或权利要求44至46中任一项的药物组合物在制备用于抑制或降低表达哺乳动物CD166的细胞的生长、增殖或转移的方法的药物中的用途,所述方法包括将治疗有效量的权利要求1或权利要求2的抗体、权利要求3至14中任一项的可活化抗体、权利要求15至43中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体或权利要求44至46中任一项的药物组合物施用于有需要的主体。

65.权利要求1或权利要求2的抗体、权利要求3至14中任一项的可活化抗体、权利要求15至43中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体或权利要求44至46中任一项的药物组合物在制备用于抑制、阻断或防止天然配体或受体与哺乳动物CD166的结合的方法的药物中的用途,所述方法包括将治疗有效量的权利要求1或权利要求2的抗体、权利要求3至14中任一项的可活化抗体、权利要求15至43中任一项的缀合的抗体或缀合的可活化抗体或权利要求44至46中任一项的药物组合物施用于有需要的主体。

66.权利要求65的用途,其中所述天然配体或受体是哺乳动物CD6。

67.权利要求51-66中任一项的用途,其中所述哺乳动物CD166的表达和/或活性是异常的。

68.权利要求51-67中任一项的用途,其中所述方法包括施用额外试剂。

69.权利要求68的用途,其中所述额外试剂是治疗剂。

70.权利要求52或54的用途,其中所述癌症是Her2阴性乳腺癌。

71.权利要求52或54的用途,其中所述癌症是三阴性乳腺癌。

抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2015年5月4日提交的美国临时申请号62/156,835;和2015年9月18日提交的美国临时申请号62/220,805的权益,所述申请各自内容以其整体通过引用并入本文。

发明领域

[0003] 本发明总体涉及结合CD166的抗体、特异性结合CD166的可活化抗体和制备这些抗CD166抗体和抗CD166可活化抗体的方法以及在各种治疗、诊断和预防适应症中使用这些抗CD166抗体和抗CD166可活化抗体的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 基于抗体的疗法已经证明是几种疾病的有效治疗,但在一些情况下,由于广泛的靶标表达导致的毒性已限制了它们的治疗有效性。此外,基于抗体的治疗剂已经表现出其他限制,诸如施用后从循环中快速清除。

[0006] 在小分子治疗剂的领域,已经开发了提供活性化学实体的前药的策略。此类前药以相对无活性(或显著较低活性)的形式施用。一旦施用,前药在体内代谢成活性化合物。此类前药策略可以提供药物对其预定靶标的增加的选择性和副作用的减少。

[0007] 因此,在基于抗体的治疗剂的领域中继续需要模拟小分子前药的所需特征的抗体。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供了特异性结合CD166(也称为分化簇166)、活化的白细胞细胞粘附分子(ALCAM)和/或MEMD的抗体或其抗原结合片段。术语“CD166”的使用旨在覆盖其任何变体,诸如通过非限制性实例的方式,CD-166和/或CD166,并且所有变体在本文中可互换使用。

[0010] 在一些实施方案中,所述抗体包括特异性结合CD166的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,结合CD166的抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab片段、$F(ab')_2$片段、scFv、scAb、dAb、单一结构域重链抗体或单一结构域轻链抗体。在一些实施方案中,此类结合CD166的抗体或其抗原结合片段是小鼠、其他啮齿动物、嵌合、人源化或全人单克隆抗体。

[0011] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:121的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列。

[0012] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:123-126的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:123的轻链可变区氨基酸序列。

[0013] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列和选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列。

[0014] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列和选自SEQ ID NO:123-126的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:121的重链可变区氨基酸序列和选自SEQ ID NO:123的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列和选自SEQ ID NO:123的轻链可变区氨基酸序列。

[0015] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含与选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含与包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含与包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含与包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。

[0016] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含与选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含与选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含与氨基酸序列SEQ ID NO:123具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0017] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段含有与选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列，和与选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0018] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段含有与选自SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列，和与选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段含有与选自SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列，和与氨基酸序列SEQ ID NO:123具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段含有与选自SEQ ID NO:121的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列，和与氨基酸序列SEQ ID NO:123具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0019] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含可变重链互补决定区1(VH CDR1，本文中也称为CDRH1)序列、可变重链互补决定区2(VH CDR2，本文中也称为CDRH2)序列、可变重链互补决定区3(VH CDR3，本文中也称为CDRH3)序列、可变轻链互补决定区1(VL CDR1，本文中也称为CDRL1)序列、可变轻链互补决定区2(VL CDR2，本文中也称为CDRL2)序列和可变轻链互补决定区3(VL CDR3，本文中也称为CDRL3)序列的组合，其中至少一个互补决定区(CDR)序列选自包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列；包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列；包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)的VH CDR3序列；包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)的VL CDR1序列；包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)的VL CDR2序列；和包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列。

[0020] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段含有可变重链互补决定区1(VH CDR1，本文中也称为CDRH1)序列、可变重链互补决定区2(VH CDR2，本文中也称为CDRH2)序列、可变重链互补决定区3(VH CDR3，本文中也称为CDRH3)序列、可变轻链互补决定区1(VL CDR1，本文中也称为CDRL1)序列、可变轻链互补决定区2(VL CDR2，本文中也称为CDRL2)序列和可变轻链互补决定区3(VL CDR3，本文中也称为CDRL3)序列的组合，其中至少一个互补决定区(CDR)序列选自包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列；包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列；包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)的VH CDR3序列；包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)的VL CDR1序列；包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)的VL CDR2序列；和包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列。

[0021] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中至少一个CDR序列选自包括与包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR1序列；包括与包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR2序列；包括与包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)的VH CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR3序列；包括与包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)的VL CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR1序列；包括与包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)的VL CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR2序列；和包括与包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR3序列。

[0022] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中至少一个CDR序列选自包括与包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR1序列；包括与包含

氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR2序列;包括与包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)的VH CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR3序列;包括与包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)的VL CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR1序列;包括与包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)的VL CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR2序列;和包括与包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR3序列。

[0023] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131);所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133);且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0024] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130);所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132);且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0025] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中所述VH CDR1序列包含与氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;所述VH CDR2序列包含与氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;所述VH CDR3序列包含与氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;所述VL CDR1序列包含与氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;所述VL CDR2序列包含与氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;且所述VL CDR3序列包含与氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0026] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、

VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中所述VH CDR1序列包含与氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VH CDR2序列包含与氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VH CDR3序列包含与氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VL CDR1序列包含与氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VL CDR2序列包含与氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；且所述VL CDR3序列包含与氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0027] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含选自SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含选自SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含选自SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列。

[0028] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的轻链氨基酸序列的核酸序列。

[0029] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列，和编码包含选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列。

[0030] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含选自SEQ ID NO:121和122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列，和编码包含选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列。

[0031] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列，和编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的轻链氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列，和编码包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的轻链氨基酸序列的核酸序列。

[0032] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含选自SEQ ID NO:121或122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列具

有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含选自SEQ ID NO:121或122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。

[0033] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。

[0034] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列，和与编码包含选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。

[0035] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含选自SEQ ID NO:121或122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列，和与编码包含选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列，和与编码包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列，和与编码包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的轻链氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。

[0036] 在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段被并入多特异性抗体或其抗原结合片段，其中所述多特异性抗体或其抗原结合片段的至少一个臂特异性结合CD166。在一些

实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段被并入双特异性抗体或其抗原结合片段，其中所述双特异性抗体或其抗原结合片段的至少一个臂特异性结合CD166。

[0037] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂包含选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含选自SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变区氨基酸序列。

[0038] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的轻链可变区氨基酸序列。

[0039] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列的重链可变区氨基酸序列，和包含选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列的轻链可变区氨基酸序列。

[0040] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含选自SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链可变区氨基酸序列，和包含选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含SEQ ID NO:SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链可变区氨基酸序列，和包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的轻链可变区氨基酸序列。双特异性抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变区氨基酸序列，和包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的轻链可变区氨基酸序列。

[0041] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含选自SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变

区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。

[0042] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0043] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列，和与包含选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0044] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含选自SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列，和与包含选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0045] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列，和与包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0046] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列，和与包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0047] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有可变重链互补决定区1(VH CDR1，本文中也称为CDRH1)序列、可变重链互补决定区2(VH CDR2，本文中也称为CDRH2)序列、可变重链互补决定区3(VH CDR3，本文中也称为CDRH3)序列、可变轻链互补决定区1(VL CDR1，本文中也称为CDRL1)序列、可变轻链互补决定区2(VL CDR2，本文中也称为CDRL2)序列和可变轻链互补决

定区3(VL CDR3,本文中也称为CDRL3)序列的组合,其中至少一个CDR序列选自包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列;包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列;包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)的VH CDR3序列;包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)的VL CDR1序列;包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)的VL CDR2序列;和包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列。

[0048] 在一些实施方案中,所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如,双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有可变重链互补决定区1(VH CDR1,本文中也称为CDRH1)序列、可变重链互补决定区2(VH CDR2,本文中也称为CDRH2)序列、可变重链互补决定区3(VH CDR3,本文中也称为CDRH3)序列、可变轻链互补决定区1(VL CDR1,本文中也称为CDRL1)序列、可变轻链互补决定区2(VL CDR2,本文中也称为CDRL2)序列和可变轻链互补决定区3(VL CDR3,本文中也称为CDRL3)序列的组合,其中至少一个CDR序列选自包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列;包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列;包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)的VH CDR3序列;包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)的VL CDR1序列;包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)的VL CDR2序列;和包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列。

[0049] 在一些实施方案中,所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如,双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中至少一个CDR序列选自包括与包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR1序列;包括与包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR2序列;包括与VH CDR3序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR3序列;包括与包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)的VL CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR1序列;包括与包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)的VL CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR2序列;和包括与包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR3序列。

[0050] 在一些实施方案中,所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如,双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中至少一个CDR序列选自包括与包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR1序列;包括与包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR2序列;包括与VH CDR3序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)具有至

少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR3序列;包括与包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)的VL CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR1序列;包括与包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)的VL CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR2序列;和包括与包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR3序列。

[0051] 在一些实施方案中,所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如,双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131);所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133);且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0052] 在一些实施方案中,所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如,双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130);所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132);且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0053] 在一些实施方案中,所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如,双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中所述VH CDR1序列包含与氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;所述VH CDR2序列包含与氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;所述VH CDR3序列包含与氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;所述VL CDR1序列包含与氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;所述VL CDR2序列包含与氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列;且所述VL CDR3序列包含与氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0054] 在一些实施方案中,所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如,双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序

列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中所述VH CDR1序列包含与氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VH CDR2序列包含与氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VH CDR3序列包含与氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VL CDR1序列包含与氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VL CDR2序列包含与氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；且所述VL CDR3序列包含与氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0055] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含或衍生自选自表12中所示的重链可变区氨基酸序列的氨基酸序列的重链或重链可变区。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含或衍生自选自表12中所示的轻链可变区氨基酸序列的氨基酸序列的轻链或轻链可变区。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含或衍生自选自表12中所示的重链可变区序列的氨基酸序列的重链或重链可变区和包含或衍生自选自表12中所示的轻链可变区氨基酸序列的氨基酸序列的轻链或轻链可变区。

[0056] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与选自表12中所示的重链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与选自表12中所示的轻链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有与选自表12中所示的重链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列和与选自表12中所示的轻链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0057] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有可变重链互补决定区1(VH CDR1，本文中也称为CDRH1)序列、可变重链互补决定区2(VH CDR2，本文中也称为CDRH2)序列、可变重链互补决定区3(VH CDR3，本文中也称为CDRH3)序列、可变轻链互补决定区1(VL CDR1，本文中也称为CDRL1)序列、可变轻链互补决定区2(VL CDR2，本文中也称为CDRL2)序列和可变轻链互补决定区3(VL CDR3，本文中也称为CDRL3)序列的组合，其中至少一个CDR序列选自表13中所示的VH CDR1序列；表13中所示的VH CDR2序列；表13中所示的VH CDR3序列；表13中所示的VL CDR1序列；表13中所示的VL CDR2序列；和表13中所示的VL CDR3序列。

[0058] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中至少一个CDR序列选自包括与表13中所示的VH CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR1序列；包括与表13中所示的VH CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR2序列；包括与表13中所示的VH CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR3序列；包括与表13中所示的VL CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR1序列；包括与表13中所示的VL CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR2序列；和包括与表13中所示的VL CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR3序列。

[0059] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中所述组合是表13中的单一行中所示的六个CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)的组合。

[0060] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合的轻链可变区，其中所述组合是表13中的单一行中所示的三个轻链CDR序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)的组合。

[0061] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的组合的重链可变区，其中所述组合是表13中的单一行中所示的三个重链CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)的组合。

[0062] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中组合中的每个CDR序列包含与表13中的单一行中所示的六个CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)的组合中的相应CDR序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0063] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的组合的重链可变区，其中组合中的每个CDR序列包含与表13中的单一行中所示的三个重链CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)的组合中的相应CDR序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0064] 在一些实施方案中，所述多特异性抗体或其抗原结合片段(例如，双特异性抗体或其抗原结合片段)的至少一个臂含有包含VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合的轻链可变区，其中组合中的每个CDR序列包含与表13中的单一行中所示的三个轻链CDR序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)的组合中的相应CDR序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0065] 本发明的合适的抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体结合人CD166和/或食蟹猴CD166上相同的表位：选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列，和选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列。

[0066] 本发明的合适的抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体结合人CD166和/或食蟹猴CD166上相同的表位：所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)；所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)；所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)；所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)；所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)；且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0067] 本发明的合适的抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体结合人CD166和/或食蟹猴CD166上相同的表位：所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)；所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)；所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)；所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)；所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)；且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0068] 本发明的合适的抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体交叉竞争结合人CD166和/或食蟹猴CD166：选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列，和选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列。

[0069] 本发明的合适的抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体交叉竞争结合人CD166和/或食蟹猴CD166：包含SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列，和包含SEQ ID NO:123的轻链可变区氨基酸序列。本发明的合适的抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体交叉竞争结合人CD166和/或食蟹猴CD166：包含SEQ ID NO:121的重链可变区氨基酸序列，和包含SEQ ID NO:123的轻链可变区氨基酸序列。

[0070] 本发明的合适的抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体交叉竞争结合人CD166和/或食蟹猴CD166：所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)；所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)；所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)；所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)；所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)；且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0071] 本发明的合适的抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原

结合片段与包含以下的抗CD166抗体交叉竞争结合人CD166和/或食蟹猴CD166:所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130);所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132);且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0072] 本发明还提供可活化抗体,所述可活化抗体包括与掩蔽部分(MM)偶联的特异性结合CD166的抗体或其抗原结合片段,使得MM的偶联降低所述抗体或其抗原结合片段结合CD166的能力。在一些实施方案中,所述MM经由包括蛋白酶(例如,在患病组织中有活性的蛋白酶和/或与CD166在主体中的治疗部位处共定位的蛋白酶)的底物的序列偶联。本文提供的可活化抗CD166抗体(在本文中也可互换地称为抗CD166可活化抗体或CD166可活化抗体)在循环中是稳定的,在预期的治疗和/或诊断部位处被活化,但在正常(例如健康)组织或未靶向用于治疗和/或诊断的其他组织中则不被活化,并且当被活化时,表现出与CD166结合,其至少与相应的、未修饰的抗体(在本文中也称为亲本抗体)相当。

[0073] 本发明还提供使用结合CD166的可活化抗体、特别是结合和中和或以其他方式抑制CD166的至少一种生物学活性和/或CD166介导的信号传导的可活化抗体治疗、预防和/或延缓主体中与CD166的异常表达和/或活性相关的症状的发作或进展或减轻其症状的方法。

[0074] 本发明还提供使用结合CD166的可活化抗体、特别是结合、靶向、中和、杀死或以其他方式抑制表达或异常表达CD166的细胞的至少一种生物学活性的可活化抗体治疗、预防和/或延缓主体中与表达CD166或异常表达CD166的细胞的存在、生长、增殖、转移和/或活性相关的症状的发作或进展或减轻其症状的方法。

[0075] 本发明还提供使用结合CD166的可活化抗体、特别是结合、靶向、中和、杀死或以其他方式抑制表达CD166的细胞的至少一种生物学活性的可活化抗体治疗、预防和/或延缓主体中与表达CD166的细胞的存在、生长、增殖、转移和/或活性相关的症状的发作或进展或减轻其症状的方法。

[0076] 本发明还提供使用结合CD166的可活化抗体、特别是结合、靶向、中和、杀死或以其他方式抑制异常表达CD166的细胞的至少一种生物学活性的可活化抗体治疗、预防和/或延缓主体中与异常表达CD166的细胞的存在、生长、增殖、转移和/或活性相关的症状的发作或进展或减轻其症状的方法。

[0077] 活化状态下的可活化抗体结合CD166且包括(i) 特异性结合CD166的抗体或其抗原结合片段(AB);(ii) 掩蔽部分(MM),当所述可活化抗体在未切割状态下时,所述掩蔽部分(MM)抑制AB与CD166的结合;和(c) 与所述AB偶联的可切割部分(CM),其中所述CM是作为蛋白酶的底物发挥功能的多肽。

[0078] 在一些实施方案中,未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列:MM-CM-AB或AB-CM-MM。

[0079] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含在MM和CM之间的连接肽。

[0080] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含在CM和AB之间的连接肽。

[0081] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),且其中未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列:MM-LP1-CM-

LP2-AB或AB-LP2-CM-LP1-MM。在一些实施方案中，两个连接肽不需要彼此相同。

[0082] 在一些实施方案中，LP1或LP2中的至少一个包含选自$(GS)_n$、$(GGS)_n$、$(GSGGS)_n$ (SEQ ID NO:1)和$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO:2)的氨基酸序列，其中n是至少1的整数。

[0083] 在一些实施方案中，LP1或LP2中的至少一个包含选自GGSG (SEQ ID NO:3)、GGSGG (SEQ ID NO:4)、GSGSG (SEQ ID NO:5)、GSGGG (SEQ ID NO:6)、GGGSG (SEQ ID NO:7)和GSSSG (SEQ ID NO:8)的氨基酸序列。

[0084] 在一些实施方案中，LP1包含氨基酸序列GSSGGSGGSGGSG (SEQ ID NO:9)、GSSGGSGGSGG (SEQ ID NO:10)、GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO:11)、GSSGGSGGSGGSGGGS (SEQ ID NO:12)、GSSGGSGGSG (SEQ ID NO:13)或GSSGGSGGSGS (SEQ ID NO:14)。

[0085] 在一些实施方案中，LP2包含氨基酸序列GSS、GGS、GGGS (SEQ ID NO:15)、GSSGT (SEQ ID NO:16)或GSSG (SEQ ID NO:17)。

[0086] 在一些实施方案中，所述AB对于结合CD166具有约100nM或更低的解离常数。

[0087] 在一些实施方案中，所述AB对于结合哺乳动物CD166具有约100nM或更低的解离常数。在一些实施方案中，所述AB对于结合哺乳动物CD166具有约10nM或更低的解离常数。在一些实施方案中，所述AB对于结合CD166具有约5nM或更低的解离常数。在一些实施方案中，所述AB对于结合CD166具有约1nM或更低的解离常数。在一些实施方案中，所述AB对于结合CD166具有约0.5nM或更低的解离常数。在一些实施方案中，所述AB对于结合CD166具有约0.1nM或更低的解离常数。在一些实施方案中，所述AB对于结合哺乳动物CD166具有0.01 nM至100 nM、0.01 nM至10 nM、0.01 nM至5 nM、0.01 nM至1 nM、0.01至0.5 nM、0.01 nm至0.1 nM、0.01 nm至0.05 nM、0.05 nM至100 nM、0.05 nM至10 nM、0.05 nM至5 nM、0.05 nM至1 nM、0.05至0.5 nM、0.05 nm至0.1 nM、0.1 nM至100 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1至0.5 nM、0.5 nM至100 nM、0.5 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、0.5 nM至1 nM、1 nM至100 nM、1 nM至10 nM、1 nM至5 nM、5 nM至100 nM、5 nM至10 nM或10 nM至100 nM的解离常数。

[0088] 在一些实施方案中，所述可活化抗体包括特异性结合CD166的抗体或其抗原结合片段(AB)。在一些实施方案中，结合CD166的抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab片段、$F(ab')_2$片段、scFv、scAb、dAb、单一结构域重链抗体或单一结构域轻链抗体。在一些实施方案中，此类结合CD166的抗体或其抗原结合片段是小鼠、其他啮齿动物、嵌合、人源化或全人单克隆抗体。

[0089] 在一些实施方案中，未切割状态下的可活化抗体以以下解离常数特异性结合哺乳动物CD166：小于或等于1 nM，小于或等于5 nM，小于或等于10 nM，小于或等于15 nM，小于或等于20 nM，小于或等于25 nM，小于或等于50 nM，小于或等于100 nM，小于或等于150 nM，小于或等于250 nM，小于或等于500 nM，小于或等于750 nM，小于或等于1000 nM，和122. /或小于或等于2000 nM。

[0090] 在一些实施方案中，未切割状态下的可活化抗体以以下解离常数特异性结合哺乳动物CD166：大于或等于1 nM，大于或等于5 nM，大于或等于10 nM，大于或等于15 nM，大于或等于20 nM，大于或等于25 nM，大于或等于50 nM，大于或等于100 nM，大于或等于150 nM，大于或等于250 nM，大于或等于500 nM，大于或等于750 nM，大于或等于1000 nM，和122. /或大于或等于2000 nM。

[0091] 在一些实施方案中,未切割状态下的可活化抗体以以下范围内的解离常数特异性结合哺乳动物CD166:1 nM至2000 nM,1 nM至1000 nM,1 nM至750 nM,1 nM至500 nM,1 nM至250 nM,1 nM至150 nM,1 nM至100 nM,1 nM至50 nM,1 nM至25 nM,1 nM至15 nM,1 nM至10 nM,1 nM至5 nM,5 nM至2000 nM,5 nM至1000 nM,5 nM至750 nM,5 nM至500 nM,5 nM至250 nM,5 nM至150 nM,5 nM至100 nM,5 nM至50 nM,5 nM至25 nM,5 nM至15 nM,5 nM至10 nM,10 nM至2000 nM,10 nM至1000 nM,10 nM至750 nM,10 nM至500 nM,10 nM至250 nM,10 nM至150 nM,10 nM至100 nM,10 nM至50 nM,10 nM至25 nM,10 nM至15 nM,15 nM至2000 nM,15 nM至1000 nM,15 nM至750 nM,15 nM至500 nM,15 nM至250 nM,15 nM至150 nM,15 nM至100 nM,15 nM至50 nM,15 nM至25 nM,25 nM至2000 nM,25 nM至1000 nM,25 nM至750 nM,25 nM至500 nM,25 nM至250 nM,25 nM至150 nM,25 nM至100 nM,25 nM至50 nM,50 nM至2000 nM,50 nM至1000 nM,50 nM至750 nM,50 nM至500 nM,50 nM至250 nM,50 nM至150 nM,50 nM至100 nM,100 nM至2000 nM,100 nM至1000 nM,100 nM至750 nM,100 nM至500 nM,100 nM至250 nM,100 nM至150 nM,150 nM至2000 nM,150 nM至1000 nM,150 nM至750 nM,150 nM至500 nM,150 nM至250 nM,250 nM至2000 nM,250 nM至1000 nM,250 nM至750 nM,250 nM至500 nM,500 nM至2000 nM,500 nM至1000 nM,500 nM至750 nM,500 nM至500 nM,500 nM至250 nM,500 nM至150 nM,500 nM至100 nM,500 nM至50 nM,750 nM至2000 nM,750 nM至1000 nM,或1000 nM至2000 nM。

[0092] 在一些实施方案中,活化状态下的可活化抗体特异性结合哺乳动物CD166:其中解离常数小于或等于0.01 nM、0.05 nM、0.1 nM、0.5 nM、1 nM、5 nM或10 nM。

[0093] 在一些实施方案中,活化状态下的可活化抗体特异性结合哺乳动物CD166:其中解离常数大于或等于0.01 nM、0.05 nM、0.1 nM、0.5 nM、1 nM、5 nM或10 nM。

[0094] 在一些实施方案中,活化状态下的可活化抗体以以下范围内的解离常数特异性结合哺乳动物CD166:0.01 nM至100 nM,0.01 nM至10 nM,0.01 nM至5 nM,0.01 nM至1 nM,0.01至0.5 nM,0.01 nm至0.1 nM,0.01 nm至0.05 nM,0.05 nM至100 nM,0.05 nM至10 nM,0.05 nM至5 nM,0.05 nM至1 nM,0.05至0.5 nM,0.05 nm至0.1 nM,0.1 nM至100 nM,0.1 nM至10 nM,0.1 nM至5 nM,0.1 nM至1 nM,0.1至0.5 nM,0.5 nM至100 nM,0.5 nM至10 nM,0.5 nM至5 nM,0.5 nM至1 nM,1 nM至100 nM,1 nM至10 nM,1 nM至5 nM,5 nM至100 nM,5 nM至10 nM,或10 nM至100 nM。

[0095] 在一些实施方案中,所述哺乳动物CD166选自人CD166和食蟹猴CD166。在一些实施方案中,所述AB以小于1 nM的解离常数特异性结合人CD166或食蟹猴CD166。在一些实施方案中,所述哺乳动物CD166是人CD166。在一些实施方案中,所述哺乳动物CD166是食蟹猴CD166。

[0096] 在一些实施方案中,所述AB具有以下特征中的一种或多种:(a) 所述AB特异性结合人CD166;且(b) 所述AB特异性结合人CD166和食蟹猴CD166。

[0097] 在一些实施方案中,所述AB具有以下特征中的一种或多种:(a) 所述AB特异性结合人CD166和食蟹猴CD166;(b) 所述AB抑制哺乳动物CD6与哺乳动物CD166的结合;(c) 所述AB抑制人CD6与人CD166的结合;且(d) 所述AB抑制食蟹猴CD6与食蟹猴CD166的结合。

[0098] 在一些实施方案中,所述AB以以下EC50阻断天然配体或受体结合哺乳动物CD166的能力:小于或等于5 nM,小于或等于10 nM,小于或等于50 nM,小于或等于100 nM,小于或

等于500 nM,和/或小于或等于1000 nM。在一些实施方案中,所述AB以以下EC50阻断哺乳动物CD6结合哺乳动物CD166的能力:小于或等于5 nM,小于或等于10 nM,小于或等于50 nM,小于或等于100 nM,小于或等于500 nM,和/或小于或等于1000 nM。在一些实施方案中,CD166的天然配体或受体是CD6。

[0099] 在一些实施方案中,所述AB以以下EC50阻断天然配体结合哺乳动物CD166的能力,5 nM至1000 nM,5 nM至500 nM,5 nM至100 nM 5 nM至50 nM,5 nM至10 nM,10 nM至1000 nM,10 nM至500 nM,10 nM至100 nM 10 nM至50 nM,50 nM至1000 nM,50 nM至500 nM,50 nM至100 nM,100 nM至1000 nM,100 nM至500 nM,500 nM至1000 nM。在一些实施方案中,所述AB以以下EC50阻断哺乳动物CD6结合哺乳动物CD166的能力,5 nM至1000 nM,5 nM至500 nM,5 nM至100 nM,5 nM至50 nM,5 nM至10 nM,10 nM至1000 nM,10 nM至500 nM,10 nM至100 nM 10 nM至50 nM,50 nM至1000 nM,50 nM至500 nM,50 nM至100 nM,100 nM至1000 nM,100 nM至500 nM,500 nM至1000 nM。在一些实施方案中,CD166的天然配体或受体是CD6。

[0100] 在一些实施方案中,本发明的AB抑制或降低表达哺乳动物CD166的细胞的生长、增殖和/或转移。不受任何理论所束缚,本发明的AB可以通过特异性结合CD166和抑制、阻断和/或阻止天然配体或受体与哺乳动物CD166的结合来抑制或降低表达哺乳动物CD166的细胞的生长、增殖和/或转移。在一些实施方案中,哺乳动物CD166的天然配体或受体是哺乳动物CD6。

[0101] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述可活化抗体含有包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列。

[0102] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含选自SEQ ID NO:120、123-126的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述可活化抗体包含选自SEQ ID NO:123-126的轻链可变区氨基酸序列。

[0103] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列,和选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列。

[0104] 在一些实施方案中,所述可活化抗体含有包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列,和选自SEQ ID NO:123-126的轻链可变区氨基酸序列。

[0105] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含与选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述可活化抗体包含与包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。

[0106] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含与选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述可活化抗体包含与选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0107] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含与选自SEQ ID NO:119、121和122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基

酸序列，和与选自SEQ ID NO:120和123-126的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0108] 在一些实施方案中，所述可活化抗体包含与包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列，和与选自SEQ ID NO:123-126的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0109] 在一些实施方案中，所述可活化抗体包含可变重链互补决定区1(VH CDR1，本文中也称为CDRH1)序列、可变重链互补决定区2(VH CDR2，本文中也称为CDRH2)序列、可变重链互补决定区3(VH CDR3，本文中也称为CDRH3)序列、可变轻链互补决定区1(VL CDR1，本文中也称为CDRL1)序列、可变轻链互补决定区2(VL CDR2，本文中也称为CDRL2)序列和可变轻链互补决定区3(VL CDR3，本文中也称为CDRL3)序列的组合，其中至少一个CDR序列选自包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列；包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列；包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)的VH CDR3序列；包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)的VL CDR1序列；包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)的VL CDR2序列；和包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列。

[0110] 在一些实施方案中，所述可活化抗体包含VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中至少一个CDR序列选自包括与包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR1序列；包括与包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR2序列；包括与VH CDR3序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR3序列；包括与包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)的VL CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR1序列；包括与包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)的VL CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR2序列；和包括与包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR3序列。

[0111] 在一些实施方案中，所述可活化抗体包含VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)；所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)；所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)；所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)；所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)；且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0112] 在一些实施方案中，所述可活化抗体包含VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序

列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中所述VH CDR1序列包含与氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VH CDR2序列包含与氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VH CDR3序列包含与氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VL CDR1序列包含与氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；所述VL CDR2序列包含与氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列；且所述VL CDR3序列包含与氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0113] 在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体的AB包含选自表12中所示的重链可变区序列的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体的AB包含选自表12中所示的轻链可变区序列的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体的AB包含选自表12中所示的重链可变区序列的重链可变区氨基酸序列和选自表12中所示的轻链可变区序列的轻链可变区氨基酸序列。

[0114] 在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体的AB包含与选自表12中所示的重链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体的AB包含与选自表12中所示的轻链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体的AB包含与选自表12中所示的重链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列和与选自表12中所示的轻链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列。

[0115] 在一些实施方案中，所述可活化抗体包含可变重链互补决定区1(VH CDR1，本文中也称为CDRH1)序列、可变重链互补决定区2(VH CDR2，本文中也称为CDRH2)序列、可变重链互补决定区3(VH CDR3，本文中也称为CDRH3)序列、可变轻链互补决定区1(VL CDR1，本文中也称为CDRL1)序列、可变轻链互补决定区2(VL CDR2，本文中也称为CDRL2)序列和可变轻链互补决定区3(VL CDR3，本文中也称为CDRL3)序列的组合，其中至少一个CDR序列选自表13中所示的VH CDR1序列；表13中所示的VH CDR2序列；表13中所示的VH CDR3序列；表13中所示的VL CDR1序列；表13中所示的VL CDR2序列；和表13中所示的VL CDR3序列。

[0116] 在一些实施方案中，所述可活化抗体包含VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中至少一个CDR序列选自包括与表13中所示的VH CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR1序列；包括与表13中所示的VH CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR2序列；包括与表13中所示的VH CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH

CDR3序列;包括与表13中所示的VL CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR1序列;包括与表13中所示的VL CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR2序列;和包括与表13中所示的VL CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR3序列。

[0117] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中所述组合是表13中的单一行中所示的六个CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)的组合。

[0118] 在一些实施方案中,所述可活化抗体含有包含VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的组合的重链可变区,其中所述组合是表13中的单一行中所示的三个重链CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)的组合。

[0119] 在一些实施方案中,所述可活化抗体含有包含VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合的轻链可变区,其中所述组合是表13中的单一行中所示的三个轻链CDR序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)的组合。

[0120] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包含VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中组合中的每个CDR序列包含与表13中的单一行中所示的六个CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)的组合中的相应CDR序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0121] 在一些实施方案中,所述可活化抗体含有包含VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的组合的重链可变区,其中组合中的每个CDR序列包含与表13中的单一行中所示的三个重链CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)的组合中的相应CDR序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0122] 在一些实施方案中,所述可活化抗体含有包含VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合的轻链可变区,其中组合中的每个CDR序列包含与表13中的单一行中所示的三个轻链CDR序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)的组合中的相应CDR序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0123] 在一些实施方案中,所述可活化抗体可包括一种或多种多肽,所述多肽包括表A的给定行中的序列的组合或表B的掩蔽序列(MM)、底物序列(CM)、轻链可变结构域序列或轻链可变结构域CDR序列和重链可变结构域序列或重链可变结构域CDR序列的任何组合。

[0124] 在一些实施方案中,所述抗体药物缀合物(ADCs)和可活化抗体药物缀合物(AADCs)可包括一种或多种多肽,所述多肽包括表C的给定行中的轻链序列或轻链可变结构域序列和重链序列或重链可变结构域序列、接头和毒素的组合或表C的轻链序列或轻链可变结构域序列和重链序列或重链可变结构域序列、接头和毒素的任何组合。

[0125] 在一些实施方案中,所述MM与AB结合的解离常数大于AB与CD166的解离常数。

[0126] 在一些实施方案中,所述MM与AB结合的解离常数不大于AB与CD166的解离常数。

[0127] 在一些实施方案中,所述MM与AB结合的解离常数小于AB与CD166的解离常数。

[0128] 在一些实施方案中,MM对AB的解离常数(K_d)是AB对靶标的解离常数的不多于2、3、4、5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,

000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更多倍,或1-5、5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍或更多倍。

[0129] 在一些实施方案中,当可活化抗体在切割状态下时,MM不干扰AB结合CD166或不与AB竞争结合CD166。

[0130] 在一些实施方案中,MM是约2-40个氨基酸长的多肽。在一些实施方案中,MM是最多达约40个氨基酸长的多肽。

[0131] 在一些实施方案中,MM多肽序列不同于CD166的多肽序列。在一些实施方案中,MM多肽序列与AB的任何天然结合配偶体具有不多于50%同一性。在一些实施方案中,MM多肽序列不同于CD166的多肽序列,且与AB的任何天然结合配偶体具有不多于40%、30%、25%、20%、15%或10%同一性。

[0132] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低AB结合CD166的能力,使得当与MM偶联时AB对CD166的解离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对CD166的K_d的至少两倍。

[0133] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低AB结合CD166的能力,使得当与MM偶联时AB对CD166的解离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对CD166的K_d的至少五倍。

[0134] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低AB结合CD166的能力,使得当与MM偶联时AB对CD166的解离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对CD166的K_d的至少10倍。

[0135] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低AB结合CD166的能力,使得当与MM偶联时AB对CD166的解离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对CD166的K_d的至少20倍。

[0136] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低AB结合CD166的能力,使得当与MM偶联时AB对CD166的解离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对CD166的K_d的至少40倍。

[0137] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低AB结合CD166的能力,使得当与MM偶联时AB对CD166的解离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对CD166的K_d的至少100倍。

[0138] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低AB结合CD166的能力,使得当与MM偶联时AB对CD166的解离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对CD166的K_d的至少1000倍。

[0139] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低AB结合CD166的能力,使得当与MM偶联时AB对CD166的解离常数(K_d)是当不与MM偶联时AB对CD166的K_d的至少10,000倍。

[0140] 在一些实施方案中,当使用靶标置换测定法、诸如例如PCT公开号WO 2010/081173(其内容通过引用整体并入本文)中所述的测定法在体外测定时,在CD166存在的情况下,与当CM切割时相比,当CM未切割时,MM使AB结合CD166的能力降低至少90％。

[0141] 在一些实施方案中,MM包含选自SEQ ID NO:135-238的氨基酸序列。

[0142] 在一些实施方案中,切割CM的蛋白酶在患病组织中是活性的,例如,上调或以其他方式未调节的,且当可活化抗体暴露于蛋白酶时,蛋白酶切割可活化抗体中的CM。

[0143] 在一些实施方案中,所述蛋白酶与CD166在组织中共定位,且当可活化抗体暴露于蛋白酶时,蛋白酶切割可活化抗体中的CM。

[0144] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得当可活化抗体在未切割状态下时,可活化抗体与CD166的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与CD166的结合的解离常数的

至少两倍,而在切割状态下(即,当可活化抗体在切割状态下时),AB结合CD166。

[0145] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得当可活化抗体在未切割状态下时,可活化抗体与CD166的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与CD166的结合的解离常数的至少五倍,而在切割状态下(即,当可活化抗体在切割状态下时),AB结合CD166。

[0146] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得当可活化抗体在未切割状态下时,可活化抗体与CD166的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与CD166的结合的解离常数的至少10倍,而在切割状态下(即,当可活化抗体在切割状态下时),AB结合CD166。

[0147] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得当可活化抗体在未切割状态下时,可活化抗体与CD166的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与CD166的结合的解离常数的至少20倍,而在切割状态下(即,当可活化抗体在切割状态下时),AB结合CD166。

[0148] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得当可活化抗体在未切割状态下时,可活化抗体与CD166的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与CD166的结合的解离常数的至少40倍,而在切割状态下,AB结合CD166。

[0149] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得当可活化抗体在未切割状态下时,可活化抗体与CD166的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与CD166的结合的解离常数的至少50倍,而在切割状态下,AB结合CD166。

[0150] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得当可活化抗体在未切割状态下时,可活化抗体与CD166的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与CD166的结合的解离常数的至少100倍,而在切割状态下,AB结合CD166。

[0151] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得当可活化抗体在未切割状态下时,可活化抗体与CD166的结合被降低至解离常数是未修饰的AB与CD166的结合的解离常数的至少200倍,而在切割状态下,AB结合CD166。

[0152] 在一些实施方案中,CM是最多达15个氨基酸长的多肽。

[0153] 在一些实施方案中,CM是包括作为至少一种基质金属蛋白酶(MMP)的底物的第一可切割部分(CM1)和作为至少一种丝氨酸蛋白酶(SP)的底物的第二可切割部分(CM2)的多肽。在一些实施方案中,CM1-CM2底物的CM1底物序列和CM2底物序列各自独立地是最多达15个氨基酸长的多肽。

[0154] 在一些实施方案中,所述CM是至少一种蛋白酶的底物,所述蛋白酶在癌症中上调或以其他方式失调或据信在癌症中上调或以其他方式失调。在一些实施方案中,所述CM是至少一种蛋白酶的底物,所述蛋白酶在炎症中上调或据信在炎症中上调。在一些实施方案中,所述CM是至少一种蛋白酶的底物,所述蛋白酶在自身免疫中上调或以其他方式失调或据信在自身免疫中上调或以其他方式失调。

[0155] 在一些实施方案中,所述CM是至少一种蛋白酶的底物,所述蛋白酶选自基质金属蛋白酶(MMP)、凝血酶,中性粒细胞弹性蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、豆荚蛋白和丝氨酸蛋白酶诸如基质蛋白酶(MT-SP1)和尿激酶(uPA)。不受理论所束缚,据信这些蛋白酶在癌症、炎症和/或自身免疫中的至少一种中上调或以其他方式失调。

[0156] 示例性底物包括但不限于可被以表4中所列的以下酶或蛋白酶中的一种或多种切割的底物。

[0157] 在一些实施方案中,选择CM用于与特定蛋白酶、例如已知与可活化抗体的靶标共

定位的蛋白酶一起使用。

[0158] 在一些实施方案中,CM是至少一种MMP的底物。MMP的实例包括表4中所列的MMP。在一些实施方案中,CM是选自MMP 9、MMP14、MMP1、MMP3、MMP13、MMP17、MMP11和MMP19的蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM是MMP9的底物。在一些实施方案中,CM是MMP14的底物。

[0159] 在一些实施方案中,CM是包括以下序列的底物:TGRGPSWV (SEQ ID NO:18);SARGPSRW (SEQ ID NO:19);TARGPSFK (SEQ ID NO:20);LSGRSDNH (SEQ ID NO:21);GGWHTGRN (SEQ ID NO:22);HTGRSGAL (SEQ ID NO:23);PLTGRSGG (SEQ ID NO:24);AARGPAIH (SEQ ID NO:25);RGPAFNPM (SEQ ID NO:26);SSRGPAYL (SEQ ID NO:27);RGPATPIM (SEQ ID NO:28);RGPA (SEQ ID NO:29);GGQPSGMWGW (SEQ ID NO:30);FPRPLGITGL (SEQ ID NO:31);VHMPLGFLGP (SEQ ID NO:32);SPLTGRSG (SEQ ID NO:33);SAGFSLPA (SEQ ID NO:34);LAPLGLQRR (SEQ ID NO:35);SGGPLGVR (SEQ ID NO:36);PLGL (SEQ ID NO:37);LSGRSGNH (SEQ ID NO:318);SGRSANPRG (SEQ ID NO:319);LSGRSDDH (SEQ ID NO:320);LSGRSDIH (SEQ ID NO:321);LSGRSDQH (SEQ ID NO:322);LSGRSDTH (SEQ ID NO:323);LSGRSDYH (SEQ ID NO:324);LSGRSDNP (SEQ ID NO:325);LSGRSANP (SEQ ID NO:326);LSGRSANI (SEQ ID NO:327);LSGRSDNI (SEQ ID NO:328);MIAPVAYR (SEQ ID NO:329);RPSPMWAY (SEQ ID NO:330);WATPRPMR (SEQ ID NO:331);FRLLDWQW (SEQ ID NO:332);ISSGL (SEQ ID NO:333);ISSGLLS (SEQ ID NO:334);和/或ISSGLL (SEQ ID NO:335)。

[0160] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSDNH (SEQ ID NO:21)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TGRGPSWV (SEQ ID NO:18)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PLTGRSGG (SEQ ID NO:24)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GGQPSGMWGW (SEQ ID NO:30)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列FPRPLGITGL (SEQ ID NO:31)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VHMPLGFLGP (SEQ ID NO:32)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PLGL (SEQ ID NO:37)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SARGPSRW (SEQ ID NO:19)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TARGPSFK (SEQ ID NO:20)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GGWHTGRN (SEQ ID NO:22)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列HTGRSGAL (SEQ ID NO:23)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列AARGPAIH (SEQ ID NO:25)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RGPAFNPM (SEQ ID NO:26)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SSRGPAYL (SEQ ID NO:27)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RGPATPIM (SEQ ID NO:28)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RGPA (SEQ ID NO:29)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSGNH (SEQ ID NO:318)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SGRSANPRG (SEQ ID NO:319)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSDDH (SEQ ID NO:320)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSDIH (SEQ ID NO:321)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSDQH (SEQ ID NO:322)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSDTH (SEQ ID NO:323)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSDYH (SEQ ID NO:324)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSDNP (SEQ ID NO:325)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSANP (SEQ ID NO:326)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSANI (SEQ ID NO:327)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSDNI (SEQ ID NO:328)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MIAPVAYR (SEQ

ID NO:329)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPSPMWAY (SEQ ID NO:330)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列WATPRPMR (SEQ ID NO:331)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列FRLLDWQW (SEQ ID NO:332)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ISSGL (SEQ ID NO:333)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ISSGLLS (SEQ ID NO:334)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列和/或ISSGLL (SEQ ID NO:335)。

[0161] 在一些实施方案中,CM是MMP的底物,且包括序列ISSGLSS (SEQ ID NO:38);QNQALRMA (SEQ ID NO:39);AQNLLGMV (SEQ ID NO:40);STFPFGMF (SEQ ID NO:41);PVGYTSSL (SEQ ID NO:42);DWLYWPGI (SEQ ID NO:43), ISSGLLSS (SEQ ID NO:44),LKAAPRWA (SEQ ID NO:45);GPSHLVLT (SEQ ID NO:46);LPGGLSPW (SEQ ID NO:47);MGLFSEAG (SEQ ID NO:48);SPLPLRVP (SEQ ID NO:49);RMHLRSLG (SEQ ID NO:50);LAAPLGLL (SEQ ID NO:51);AVGLLAPP (SEQ ID NO:52);LLAPSHRA (SEQ ID NO:53);和/或PAGLWLDP (SEQ ID NO:54)。

[0162] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ISSGLSS (SEQ ID NO:38)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QNQALRMA (SEQ ID NO:39)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列AQNLLGMV (SEQ ID NO:40)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列STFPFGMF (SEQ ID NO:41)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PVGYTSSL (SEQ ID NO:42)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DWLYWPGI (SEQ ID NO:43)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ISSGLLSS (SEQ ID NO:44)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LKAAPRWA (SEQ ID NO:45)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPSHLVLT (SEQ ID NO:46)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LPGGLSPW (SEQ ID NO:47)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MGLFSEAG (SEQ ID NO:48)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SPLPLRVP (SEQ ID NO:49)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RMHLRSLG (SEQ ID NO:50)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LAAPLGLL (SEQ ID NO:51)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列AVGLLAPP (SEQ ID NO:52)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LLAPSHRA (SEQ ID NO:53)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PAGLWLDP (SEQ ID NO:54)。

[0163] 在一些实施方案中,CM是凝血酶的底物。在一些实施方案中,CM是凝血酶的底物,且包括序列GPRSFGL (SEQ ID NO:55)或GPRSFG (SEQ ID NO:56). 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPRSFGL (SEQ ID NO:57)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPRSFG (SEQ ID NO:58)。

[0164] 在一些实施方案中,CM包含选自以下的氨基酸序列:NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO:59);NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO:60);TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO:61);TSGRSANP (SEQ ID NO:62);VAGRSMRP (SEQ ID NO:63);VVPEGRRS (SEQ ID NO:64);ILPRSPAF (SEQ ID NO:65);MVLGRSLL (SEQ ID NO:66);QGRAITFI (SEQ ID NO:67);SPRSIMLA (SEQ ID NO:68);和SMLRSMPL (SEQ ID NO:69)。

[0165] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO:59)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO:60)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO:61)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSGRSANP (SEQ ID NO:62)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VAGRSMRP (SEQ ID NO:63)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VVPEGRRS (SEQ ID NO:64)。在一些实施方案

中,CM包含氨基酸序列ILPRSPAF (SEQ ID NO:65)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MVLGRSLL (SEQ ID NO:66)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QGRAITFI (SEQ ID NO:67)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SPRSIMLA (SEQ ID NO:68)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SMLRSMPL (SEQ ID NO:69)。

[0166] 在一些实施方案中,CM是中性粒细胞弹性蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM是丝氨酸蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM是uPA的底物。在一些实施方案中,CM是豆荚蛋白(legumain)的底物。在一些实施方案中,CM是基质蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM是半胱氨酸蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM是半胱氨酸蛋白酶、诸如组织蛋白酶的底物。

[0167] 在一些实施方案中,CM是CM1-CM2底物,且包括序列ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO:70),其在本文中也被称为底物2001;ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO:71);AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG (SEQ ID NO:72);TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP (SEQ ID NO:73);VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG (SEQ ID NO:74);TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO:75);AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO:76),其在本文中也被称为底物3001;LSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO:77);VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO:78);LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO:79);LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO:80);LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO:81);ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO:82);LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO:83);QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO:84);LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO:85);QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO:86);ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO:87);GLSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO:336);GLSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO:337);ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO:338),其在本文中也被称为底物2003;AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO:339),其在本文中也被称为底物2004;AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO:340),其在本文中也被称为底物2005;ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO:341),其在本文中也被称为底物2006;ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO:342),其在本文中也被称为底物2007;ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO:343),其在本文中也被称为底物2008;ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO:344),其在本文中也被称为底物2009;ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO:345),其在本文中也被称为底物2010;ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO:346),其在本文中也被称为底物2011;ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO:347),其在本文中也被称为底物2012;ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO:348),其在本文中也被称为底物2013;AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO:349),其在本文中也被称为底物3006;AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO:350),其在本文中也被称为底物3007;AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO:351),其在本文中也被称为底物3008;AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO:352),其在本文中也被称为底物3009;AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO:353),其在本文中也被称为底物3010;AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO:354),其在本文中也被称为底物3011;AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO:355),其在本文中也被称为底物3012;AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO:356),其在本文中也被称为底物3013;ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO:357),其在本文中也被称为底物2014;和/或AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO:358),其在本文中也被称为底物3014。

[0168] 在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO:70)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO:71)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG (SEQ ID NO:72)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP (SEQ ID NO:73)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG (SEQ ID NO:74)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO:75)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO:76)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO:77)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO:78)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO:79)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO:80)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS (SEQ ID NO:81)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO:82)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO:83)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO:84)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA (SEQ ID NO:85)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH (SEQ ID NO:86)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO:87)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列GLSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO:336)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列和/或GLSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO:337)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO:338)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO:339)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO:340)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO:341)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO:342)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO:343)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO:344)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO:345)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO:346)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO:347)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO:348)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO:349)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO:350)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO:351)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO:352)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO:353)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO:354)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO:355)。在一些实施方案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO:356)、ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO:357)。在一些实施方

案中,CM1-CM2底物包括序列AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO:358)。

[0169] 在一些实施方案中,CM是至少两种蛋白酶的底物。在一些实施方案中,每种蛋白酶选自表4中所示的那些。在一些实施方案中,CM是至少两种蛋白酶的底物,其中蛋白酶之一选自MMP、凝血酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、uPA、豆荚蛋白和基质蛋白酶,而另一种蛋白酶选自表4中所示的那些。在一些实施方案中,CM是选自MMP、凝血酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、uPA、豆荚蛋白和基质蛋白酶的至少两种蛋白酶的底物。

[0170] 在一些实施方案中,可活化抗体至少包括第一CM和第二CM。在一些实施方案中,第一CM和第二CM各自是不多于15个氨基酸长的多肽。在一些实施方案中,未切割状态下的可活化抗体中的第一CM和第二CM具有如下的N-末端至C-末端的结构排列:MM-CM1-CM2-AB或AB-CM2-CM1-MM。在一些实施方案中,第一CM和第二CM中的至少一个是作为选自MMP、凝血酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、uPA、豆荚蛋白和基质蛋白酶的蛋白酶的底物发挥功能的多肽。在一些实施方案中,第一CM在靶组织中被选自MMP、凝血酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、uPA、豆荚蛋白和基质蛋白酶的第一切割剂切割,且第二CM在靶组织中被第二切割剂切割。在一些实施方案中,另一蛋白酶选自表4中所示的那些。在一些实施方案中,第一切割剂和第二切割剂是选自MMP、凝血酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、uPA、豆荚蛋白和基质蛋白酶的相同的蛋白酶,且第一CM和第二CM是酶的不同的底物。在一些实施方案中,第一切割剂和第二切割剂是选自表4中所示的那些的相同的蛋白酶。在一些实施方案中,第一切割剂和第二切割剂是不同的蛋白酶。在一些实施方案中,第一切割剂和第二切割剂在靶组织中共定位。在一些实施方案中,第一CM和第二CM在靶组织中被至少一种切割剂切割。

[0171] 在一些实施方案中,可活化抗体暴露于蛋白酶并被蛋白酶切割,使得在活化或切割状态下时,活化的抗体包括在蛋白酶已切割CM后包括LP2和/或CM序列的至少一部分的轻链氨基酸序列。

[0172] 本发明的合适的可活化抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体结合人CD166和/或食蟹猴CD166上相同的表位:选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列,和选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列。

[0173] 本发明的合适的可活化抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体结合人CD166和/或食蟹猴CD166上相同的表位:所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127);所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128);所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129);所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131);所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133);且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0174] 本发明的合适的可活化抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体结合人CD166和/或食蟹猴CD166上相同的表位:选自表12中所示的重链可变区序列的重链可变区氨基酸序列和选自表12中所示的轻链可变区序列的轻链可变区氨基酸序列。

[0175] 本发明的合适的可活化抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体结合人CD166和/或食蟹猴CD166上相同的表位：VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中所述组合是表13中的单一行中所示的六个CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)的组合。

[0176] 本发明的合适的可活化抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体交叉竞争结合人CD166和/或食蟹猴CD166：选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列，和选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列。

[0177] 本发明的合适的可活化抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体交叉竞争结合人CD166和/或食蟹猴CD166：所述VH CDR1序列包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)；所述VH CDR2序列包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)；所述VH CDR3序列包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)；所述VL CDR1序列包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)；所述VL CDR2序列包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)；且所述VL CDR3序列包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)。

[0178] 本发明的合适的可活化抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体交叉竞争结合人CD166和/或食蟹猴CD166：选自表12中所示的重链可变区序列的重链可变区氨基酸序列和选自表12中所示的轻链可变区序列的轻链可变区氨基酸序列。

[0179] 本发明的合适的可活化抗CD166抗体还包括抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含以下的抗CD166抗体交叉竞争结合人CD166和/或食蟹猴CD166：VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中所述组合是表13中的单一行中所示的六个CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)的组合。

[0180] 在一些实施方案中，可活化抗体还包括与AB缀合的试剂。在一些实施方案中，与AB或可活化抗体的AB缀合的试剂是治疗剂。在一些实施方案中，所述试剂是抗肿瘤剂。在一些实施方案中，所述试剂是毒素或其片段。如本文所用，毒素的片段是保留毒性活性的片段。在一些实施方案中，所述试剂经由可切割接头与AB缀合。在一些实施方案中，所述试剂经由包括至少一个CM1-CM2底物序列的接头与AB缀合。在一些实施方案中，所述试剂经由不可切割接头与AB缀合。在一些实施方案中，所述试剂经由在细胞内或溶酶体环境中可切割的接头与AB缀合。在一些实施方案中，所述试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中，所述试剂是核酸损伤剂，诸如DNA烷化剂、DNA切割剂、DNA交联剂、DNA嵌入剂或其他DNA损伤剂。在一些实施方案中，所述试剂是选自表5中所列的试剂。在一些实施方案中，所述试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中，所述试剂是澳瑞他汀或其衍生物。在一些实施方案中，所述试剂是澳瑞他汀E或其衍生物。在一些实施方案中，所述试剂是单甲基澳瑞他汀E (MMAE)。在一些实施方案中，所述试剂是单甲基澳瑞他汀D (MMAD)。在一些实施方案中，所述试剂是美登素或美登素衍生物。在一些实施方案中，所述试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中，所述试剂

是倍癌霉素或其衍生物。在一些实施方案中，所述试剂是卡里奇霉素或其衍生物。在一些实施方案中，所述试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬。在一些实施方案中，所述试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体。

[0181] 在一些实施方案中，所述可活化抗体与一个或多个当量的试剂缀合。在一些实施方案中，所述可活化抗体与一个当量的试剂缀合。在一些实施方案中，所述可活化抗体与2、3、4、5、6、7、8、9、10或大于10个当量的试剂缀合。在一些实施方案中，所述可活化抗体是具有均质数量的当量的缀合试剂的可活化抗体的混合物的一部分。在一些实施方案中，所述可活化抗体是具有异质数量的当量的缀合试剂的可活化抗体的混合物的一部分。在一些实施方案中，所述可活化抗体的混合物使得与每种可活化抗体缀合的试剂的平均数目为0至1、1至2、2至3、3至4、4至5、5至6、6至7、7至8、8至9、9至10以及10和更多。在一些实施方案中，所述可活化抗体的混合物使得与每种可活化抗体缀合的试剂的平均数目为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多。在一些实施方案中，所述可活化抗体包含一个或多个位点特异性氨基酸序列修饰，使得赖氨酸和/或半胱氨酸残基的数目相对于所述可活化抗体的原始氨基酸序列增加或减少，因此在一些实施方案中，相应地增加或减少可与可活化抗体缀合的试剂的数目，或者在一些实施方案中限制试剂以位点特异性方式与所述可活化抗体缀合。在一些实施方案中，修饰的可活化抗体以位点特异性方式用一个或多个非天然氨基酸修饰，因此在一些实施方案中限制试剂与仅非天然氨基酸的位点的缀合。

[0182] 在一些实施方案中，所述试剂是抗炎剂。

[0183] 在一些实施方案中，所述可活化抗体还包括可检测部分。在一些实施方案中，所述可检测部分是诊断剂。

[0184] 在一些实施方案中，所述可活化抗体还包括信号肽。在一些实施方案中，所述信号肽经由间隔区与可活化抗体缀合。在一些实施方案中，所述间隔区在信号肽不存在的情况下与可活化抗体缀合。在一些实施方案中，所述间隔区直接连接至可活化抗体的MM。在一些实施方案中，所述间隔区以间隔区-MM-CM-AB的N-末端至C-末端的结构排列直接连接至可活化抗体的MM。直接连接至可活化抗体的MM的N-末端的间隔区的实例是QGQSGQ (SEQ ID NO:88)。直接连接至可活化抗体的MM的N-末端的间隔区的其他实例包括QGQSGQG (SEQ ID NO:305)、QGQSG (SEQ ID NO:306)、QGQS (SEQ ID NO:307)、QGQ (SEQ ID NO:308)、QG (SEQ ID NO:309)和Q。直接连接至可活化抗体的MM的N-末端的间隔区的其他实例包括GQSGQG (SEQ ID NO:359)、QSGQG (SEQ ID NO:360)、SGQG (SEQ ID NO:361)、GQG (SEQ ID NO:362)和G。在一些实施方案中，没有间隔区连接至MM的N-末端。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列QGQSGQ (SEQ ID NO:88)。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列QGQSGQG (SEQ ID NO:305)。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列QGQSG (SEQ ID NO:306)。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列QGQS (SEQ ID NO:307)。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列QGQ (SEQ ID NO:308)。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列QG (SEQ ID NO:309)。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸残基Q。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列GQSGQG (SEQ ID NO:359)。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列QSGQG (SEQ ID NO:360)。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列SGQG (SEQ ID NO:361)。在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列GQG (SEQ ID NO:362)。

在一些实施方案中，所述间隔区至少包括氨基酸序列G。在一些实施方案中，所述间隔区不存在。

[0185] 在一些实施方案中，可活化抗体的AB天然含有一个或多个二硫键。在一些实施方案中，AB可以被工程改造以包括一个或多个二硫键。

[0186] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列的核酸序列。

[0187] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码选自SEQ ID NO:123-126的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列。

[0188] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列的核酸序列，和编码选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列。

[0189] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码选自SEQ ID NO:121和122的重链可变区氨基酸序列的核酸序列，和编码选自SEQ ID NO:123-126的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列。

[0190] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。

[0191] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码选自SEQ ID NO:123-126的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。

[0192] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码选自SEQ ID NO:119、121和122的重链可变区氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列，和与编码选自SEQ ID NO:120和123-126的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列。

[0193] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含与编码包含SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链可变区氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核酸序列，和与编码选自SEQ ID NO:123-126的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%或99%同一性的核酸序列。

[0194] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码选自表12中所示的重链可变区序列的重链可变区氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码选自表12中所示的轻链可变区序列的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码选自表12中所示的重链可变区序列的重链可变区氨基酸序列的核酸序列和编码选自表12中所示的轻链可变区序列的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列。

[0195] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码与选自表12中所示的重链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码与选自表12中所示的轻链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列。在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码与选自表12中所示的重链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区氨基酸序列的核酸序列和包含编码与选自表12中所示的轻链可变区序列的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区氨基酸序列的核酸序列的核酸序列。

[0196] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码以下的核酸序列：可变重链互补决定区1(VH CDR1，本文中也称为CDRH1)序列、可变重链互补决定区2(VH CDR2，本文中也称为CDRH2)序列、可变重链互补决定区3(VH CDR3，本文中也称为CDRH3)序列、可变轻链互补决定区1(VL CDR1，本文中也称为CDRL1)序列、可变轻链互补决定区2(VL CDR2，本文中也称为CDRL2)序列和可变轻链互补决定区3(VL CDR3，本文中也称为CDRL3)序列的组合，其中至少一个CDR序列选自表13中所示的VH CDR1序列；表13中所示的VH CDR2序列；表13中所示的VH CDR3序列；表13中所示的VL CDR1序列；表13中所示的VL CDR2序列；和表13中所示的VL CDR3序列。

[0197] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码以下的核酸序列：VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合，其中至少一个CDR序列选自包括与表13中所示的VH CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR1序列；包括与表13中所示的VH CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR2序列；包括与表13中所示的VH CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VH CDR3序列；包括与表13中所示的VL CDR1序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR1序列；包括与表13中所示的VL CDR2序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR2序列；和包括与表13中所示的VL CDR3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列的VL CDR3序列。

[0198] 在一些实施方案中，所述可活化抗体由核酸序列编码，所述核酸序列包含编码以

下的核酸序列:VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中所述组合是表13中的单一行中所示的六个CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)的组合。

[0199] 在一些实施方案中,所述可活化抗体由核酸序列编码,所述核酸序列包含编码以下的核酸序列:包含VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合的轻链可变区,其中所述组合是表13中的单一行中所示的三个轻链CDR序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)的组合。

[0200] 在一些实施方案中,所述可活化抗体由核酸序列编码,所述核酸序列包含编码以下的核酸序列:包含VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的组合的重链可变区,其中所述组合是表13中的单一行中所示的三个重链CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)的组合。

[0201] 在一些实施方案中,所述可活化抗体由核酸序列编码,所述核酸序列包含编码以下的核酸序列:VH CDR1序列、VH CDR2序列、VH CDR3序列、VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合,其中组合中的每个CDR序列包含与表13中的单一行中所示的六个CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3)的组合中的相应CDR序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0202] 在一些实施方案中,所述可活化抗体由核酸序列编码,所述核酸序列包含编码以下的核酸序列:包含VH CDR1序列、VH CDR2序列和VH CDR3序列的组合的重链可变区,其中组合中的每个CDR序列包含与表13中的单一行中所示的三个重链CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)的组合中的相应CDR序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0203] 在一些实施方案中,所述可活化抗体由核酸序列编码,所述核酸序列包含编码以下的核酸序列:包含VL CDR1序列、VL CDR2序列和VL CDR3序列的组合的轻链可变区,其中组合中的每个CDR序列包含与表13中的单一行中所示的三个轻链CDR序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)的组合中的相应CDR序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的序列。

[0204] 在一些实施方案中,所述可活化抗体包括一种或多种多肽,所述多肽包括表A的给定行中的序列的组合或表B的掩蔽序列(MM)、底物序列(CM)、轻链可变结构域序列或轻链可变结构域CDR序列和重链可变结构域序列或重链可变结构域CDR序列的任何组合。

[0205] 表A:抗CD166可活化抗体组合

[0206]

组合编号	掩蔽序列 (MM)	底物序列 (CM)	VL CDRs SEQ ID NOs	VH CDRs SEQ ID NOs
1	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 21)	130, 132, 134	127, 128, 129
2	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 44)	130, 132, 134	127, 128, 129
3	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 318)	130, 132, 134	127, 128, 129
4	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 52)	130, 132, 134	127, 128, 129
5	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 32)	130, 132, 134	127, 128, 129
6	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 61)	130, 132, 134	127, 128, 129
7	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 39)	130, 132, 134	127, 128, 129
8	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 70)	130, 132, 134	127, 128, 129
9	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 87)	130, 132, 134	127, 128, 129
10	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 338)	130, 132, 134	127, 128, 129
11	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 339)	130, 132, 134	127, 128, 129
12	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 340)	130, 132, 134	127, 128, 129
13	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 341)	130, 132, 134	127, 128, 129
14	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 342)	130, 132, 134	127, 128, 129
15	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 343)	130, 132, 134	127, 128, 129
16	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 344)	130, 132, 134	127, 128, 129
17	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 345)	130, 132, 134	127, 128, 129

[0207]

18	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 346)	130, 132, 134	127, 128, 129
19	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 347)	130, 132, 134	127, 128, 129
20	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 348)	130, 132, 134	127, 128, 129
21	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 357)	130, 132, 134	127, 128, 129
22	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 76)	130, 132, 134	127, 128, 129
23	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 349)	130, 132, 134	127, 128, 129
24	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 350)	130, 132, 134	127, 128, 129
25	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 351)	130, 132, 134	127, 128, 129
26	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 352)	130, 132, 134	127, 128, 129
27	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 353)	130, 132, 134	127, 128, 129
28	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 354)	130, 132, 134	127, 128, 129
29	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 355)	130, 132, 134	127, 128, 129
30	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 356)	130, 132, 134	127, 128, 129
31	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 358)	130, 132, 134	127, 128, 129
32	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 71)	130, 132, 134	127, 128, 129
33	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 21)	130, 132, 134	127, 128, 129
34	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 44)	130, 132, 134	127, 128, 129
35	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 318)	130, 132, 134	127, 128, 129
36	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 52)	130, 132, 134	127, 128, 129
37	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 32)	130, 132, 134	127, 128, 129
38	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 61)	130, 132, 134	127, 128, 129
39	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 39)	130, 132, 134	127, 128, 129
40	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 70)	130, 132, 134	127, 128, 129
41	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 87)	130, 132, 134	127, 128, 129
42	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 338)	130, 132, 134	127, 128, 129
43	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 339)	130, 132, 134	127, 128, 129

[0208]

44	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 340)	130, 132, 134	127, 128, 129
45	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 341)	130, 132, 134	127, 128, 129
46	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 342)	130, 132, 134	127, 128, 129
47	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 343)	130, 132, 134	127, 128, 129
48	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 344)	130, 132, 134	127, 128, 129
49	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 345)	130, 132, 134	127, 128, 129
50	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 346)	130, 132, 134	127, 128, 129
51	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 347)	130, 132, 134	127, 128, 129
52	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 348)	130, 132, 134	127, 128, 129
53	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 357)	130, 132, 134	127, 128, 129
54	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 76)	130, 132, 134	127, 128, 129
55	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 349)	130, 132, 134	127, 128, 129
56	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 350)	130, 132, 134	127, 128, 129
57	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 351)	130, 132, 134	127, 128, 129
58	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 352)	130, 132, 134	127, 128, 129
59	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 353)	130, 132, 134	127, 128, 129
60	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 354)	130, 132, 134	127, 128, 129
61	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 355)	130, 132, 134	127, 128, 129
62	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 356)	130, 132, 134	127, 128, 129
63	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 358)	130, 132, 134	127, 128, 129
64	LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 71)	130, 132, 134	127, 128, 129
65	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 21)	130, 132, 134	127, 128, 129
66	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 44)	130, 132, 134	127, 128, 129
67	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 318)	130, 132, 134	127, 128, 129
68	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 52)	130, 132, 134	127, 128, 129
69	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 32)	130, 132, 134	127, 128, 129

[0209]

70	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 61)	130, 132, 134	127, 128, 129
71	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 39)	130, 132, 134	127, 128, 129
72	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 70)	130, 132, 134	127, 128, 129
73	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 87)	130, 132, 134	127, 128, 129
74	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 338)	130, 132, 134	127, 128, 129
75	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 339)	130, 132, 134	127, 128, 129
76	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 340)	130, 132, 134	127, 128, 129
77	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 341)	130, 132, 134	127, 128, 129
78	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 342)	130, 132, 134	127, 128, 129
79	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 343)	130, 132, 134	127, 128, 129
80	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 344)	130, 132, 134	127, 128, 129
81	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 345)	130, 132, 134	127, 128, 129
82	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 346)	130, 132, 134	127, 128, 129
83	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 347)	130, 132, 134	127, 128, 129
84	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 348)	130, 132, 134	127, 128, 129
85	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 357)	130, 132, 134	127, 128, 129
86	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 76)	130, 132, 134	127, 128, 129
87	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 349)	130, 132, 134	127, 128, 129
88	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 350)	130, 132, 134	127, 128, 129
89	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 351)	130, 132, 134	127, 128, 129
90	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 352)	130, 132, 134	127, 128, 129
91	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 353)	130, 132, 134	127, 128, 129
92	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 354)	130, 132, 134	127, 128, 129
93	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 355)	130, 132, 134	127, 128, 129
94	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 356)	130, 132, 134	127, 128, 129
95	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 358)	130, 132, 134	127, 128, 129

[0210]

96	LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 71)	130, 132, 134	127, 128, 129
97	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 21)	130, 132, 134	127, 128, 129
98	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 44)	130, 132, 134	127, 128, 129
99	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 318)	130, 132, 134	127, 128, 129
100	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 52)	130, 132, 134	127, 128, 129
101	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 32)	130, 132, 134	127, 128, 129
102	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 61)	130, 132, 134	127, 128, 129
103	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 39)	130, 132, 134	127, 128, 129
104	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 70)	130, 132, 134	127, 128, 129
105	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSGNH (SEQ ID NO: 87)	130, 132, 134	127, 128, 129
106	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 338)	130, 132, 134	127, 128, 129
107	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 339)	130, 132, 134	127, 128, 129
108	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 340)	130, 132, 134	127, 128, 129
109	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 341)	130, 132, 134	127, 128, 129
110	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 342)	130, 132, 134	127, 128, 129
111	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 343)	130, 132, 134	127, 128, 129
112	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 344)	130, 132, 134	127, 128, 129
113	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 345)	130, 132, 134	127, 128, 129
114	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 346)	130, 132, 134	127, 128, 129
115	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 347)	130, 132, 134	127, 128, 129
116	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 348)	130, 132, 134	127, 128, 129
117	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 357)	130, 132, 134	127, 128, 129
118	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 76)	130, 132, 134	127, 128, 129
119	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 349)	130, 132, 134	127, 128, 129
120	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 350)	130, 132, 134	127, 128, 129
121	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 351)	130, 132, 134	127, 128, 129

[0211]

122	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 352)	130, 132, 134	127, 128, 129
123	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 353)	130, 132, 134	127, 128, 129
124	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 354)	130, 132, 134	127, 128, 129
125	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 355)	130, 132, 134	127, 128, 129
126	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 356)	130, 132, 134	127, 128, 129
127	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 358)	130, 132, 134	127, 128, 129
128	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 71)	130, 132, 134	127, 128, 129

[0212] 表B:抗CD166可活化抗体组分

[0213]

掩蔽序列 (MM)	底物序列 (CM)	VL 或 VL CDRs	VH 或 VH CDRs
LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)	LSGRSDNH (SEQ ID NO: 21)	SEQ ID NOS: 130, 132, 134	SEQ ID NOS: 127, 128, 129
LCAPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 220)	TGRGPSWV (SEQ ID NO: 18)	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 121
LCHALVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 221)	PLTGRSGG (SEQ ID NO: 24)	SEQ ID NO: 124	SEQ ID NO: 122
LCHPAVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)	TARGPSFK (SEQ ID NO: 20)	SEQ ID NO: 125	
LCHPLALSAWESCSS (SEQ ID NO: 223)	NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO: 59)	SEQ ID NO: 126	
LCHPLVASAWESCSS (SEQ ID NO: 224)	NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 60)	SEQ ID NOS: 131, 133, 134	
LCHPLVLSAAESCSS (SEQ ID NO: 225)	TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 61)		
LCHPLVLSAWASCSS (SEQ ID NO: 226)	TSGRSANP (SEQ ID NO: 62)		
HPLVL (SEQ ID NO: 228)	VHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 32)		
HPL (SEQ ID NO: 229)	AVGLLAPP (SEQ ID NO: 52)		
LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)	AQNLLGMV (SEQ ID NO: 40)		
LEGACLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 231)	QNQALRMA (SEQ ID NO: 39)		
LEGWCAHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 232)	LAAPLGLL (SEQ ID NO: 51)		
LEGWCLAPLCLWGAG (SEQ ID NO: 233)	STFPFGMF (SEQ ID NO: 41)		
LEGWCLHALCLWGAG (SEQ ID NO: 234)	ISSGLLSS (SEQ ID NO: 44)		

[0214]

LEGWCLHPACLWGAG (SEQ ID NO: 235)	PAGLWLDP (SEQ ID NO: 54)		
LEGWCLHPLCAWGAG (SEQ ID NO: 236)	VAGRSMRP (SEQ ID NO: 63)		
LEGWCLHPLCLAGAG (SEQ ID NO: 237)	VVPEGRRS (SEQ ID NO: 64)		
CLHPLC (SEQ ID NO: 238)	ILPRSPAF (SEQ ID NO: 65)		
	MVLGRSLL (SEQ ID NO: 66)		
	QGRAITFI (SEQ ID NO: 67)		
	SPRSIMLA (SEQ ID NO: 68)		
	SMLRSMPL (SEQ ID NO: 69)		
	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 70)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 76)		
	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (SEQ ID NO: 71)		
	LSGRSGNH (SEQ ID NO: 318)		
	SGRSANPRG (SEQ ID NO: 319)		
	LSGRSDDH (SEQ ID NO: 320)		
	LSGRSDIH (SEQ ID NO: 321)		
	LSGRSDQH (SEQ ID NO: 322)		
	LSGRSDTH (SEQ ID NO: 323)		
	LSGRSDYH (SEQ ID NO: 324)		
	LSGRSDNP (SEQ ID NO: 325)		
	LSGRSANP (SEQ ID NO: 326)		
	LSGRSANI (SEQ ID NO: 327)		
	LSGRSDNI (SEQ ID NO: 328)		
	MIAPVAYR (SEQ ID NO: 329)		
	RPSPMWAY (SEQ ID NO: 330)		
	WATPRPMR (SEQ ID NO: 331)		
	FRLLDWQW (SEQ ID NO: 332)		

[0215]

	ISSGL (SEQ ID NO: 333)		
	ISSGLLS (SEQ ID NO: 334)		
	ISSGLL (SEQ ID NO: 335)		
	ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 338)		
	AVGLLAPPTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 339)		
	AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 340)		
	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 341)		
	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 342)		
	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 343)		
	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 344)		
	ISSGLLSGRSDYH (SEQ ID NO: 345)		
	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 346)		
	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 347)		
	ISSGLLSGRSANI (SEQ ID NO: 348)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 349)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 350)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 351)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 352)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (SEQ ID NO: 353)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 354)		
	AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 355)		
	AVGLLAPPGGLSGRSANI (SEQ ID NO: 356)		
	ISSGLLSGRSDNI (SEQ ID NO: 357)		
	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (SEQ ID NO: 358)		
	GLSGRSDNHGGAVGLLAPP (SEQ ID NO: 336)		
	GLSGRSDNHGGVHMPLGFLGP (SEQ ID NO: 337)		

[0216] 在一些实施方案中,本发明的可活化抗体包括一种或多种包括选自表A或表B的序列的组合的多肽,其中所述多肽包括以下的组合:选自表A或表B的标题为“掩蔽序列(MM)”的列的掩蔽序列,来自表A或表B的标题为“底物序列(CM)”的列的底物序列,来自表A或表B的标题为“VL或VL CDRs”或“VL CDRs SEQ ID NOs”的列的轻链可变结构域或轻链CDRs,和来自表A或表B的标题为“VH或VH CDRs”或“VH CDRs SEQ ID Nos”的列的重链可变结构域或

重链CDRs。例如，本发明的可活化抗体包括组合编号54的氨基酸序列，其包括SEQ ID NO:222的掩蔽序列，SEQ ID NO:76的底物序列，包括SEQ ID NO:130、132和134的VL CDR序列的轻链可变结构域，和包括127、128和129的VH CDR序列的重链可变结构域。因此，本文描述了至少包括表A的任何给定行中的序列的组合的可活化抗体。类似地，本文描述了表B的掩蔽序列(MM)、底物序列(CM)、轻链可变结构域序列或轻链可变结构域CDR序列和重链可变结构域序列或重链可变结构域CDR序列的任何组合。本文还描述了至少包括选自表A或表B的相应列的掩蔽序列、底物序列、可变重链或可变重链CDR以及可变轻链或可变轻链CDR的任何组合的可活化抗体。在一些示例性实施方案中，至少包括表A的任何给定行中的序列的组合或表B的掩蔽序列(MM)、底物序列(CM)、轻链可变结构域序列或轻链可变结构域CDR序列和重链可变结构域序列或重链可变结构域CDR序列的任何组合的可活化抗体可以与一种或多种毒素组合，所述毒素包括多拉司他汀或其衍生物、澳瑞他汀或其衍生物、美登素或其衍生物、倍癌霉素或其衍生物、卡里奇霉素或其衍生物或吡咯并苯并二氮杂䓬或其衍生物。在一些示例性实施方案中，至少包括表A的任何给定行中的序列的组合或表B的掩蔽序列(MM)、底物序列(CM)、轻链可变结构域序列或轻链可变结构域CDR序列和重链可变结构域序列或重链可变结构域CDR序列的任何组合的可活化抗体可以与一种或多种毒素组合，所述毒素包括澳瑞他汀E、单甲基澳瑞他汀F (MMAF)、单甲基澳瑞他汀E (MMAE)、单甲基澳瑞他汀D(MMAD)、美登素DM4、美登素DM1、吡咯并苯并二氮杂䓬、吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体和/或倍癌霉素。

[0217] 如上所述的表A或表B中的任何组合可以与人免疫球蛋白恒定区组合以产生完全人IgG(包括IgG1、IgG2、IgG4)，或与突变的恒定区组合以产生具有改变的功能的人IgG，诸如IgG1 N297A、IgG1 N297Q或IgG4 S228P。表A或表B中描述的组合不受任何给定行中显示的特定组合限制，因此可以包括来自表A的列2(或表B的列1)的任何掩蔽序列，其与来自表A的列3(或表B的列2)的任何底物序列组合，与来自表A的列4(或表B的列3)的任何VL序列或VL CDR序列的集合组合，与来自表A的列5(或表B的列4)的任何VH序列或VH CDR序列的集合组合。除了表A的列2或表B的列1中公开的掩蔽序列之外，本文公开的任何掩蔽序列都可以组合使用。除了表A的列3或表B的列2中公开的底物序列之外，本文公开的任何CM都可以组合使用。除了表A的列4或表B的列3中公开的轻链可变区序列或轻链CDR序列之外，本文公开的任何轻链可变区序列或轻链CDR序列可以组合使用。除了表A的列5或表B的列4中公开的重链可变区序列或重链CDR序列之外，本文公开的任何重链可变区序列或重链CDR序列可以组合使用。

[0218] 在一些实施方案中，所述抗体药物缀合物(ADCs)和可活化抗体药物缀合物(AADCs)可包括一种或多种多肽，所述多肽包括表C的给定行中的轻链序列或轻链可变结构域序列和重链序列或重链可变结构域序列、接头和毒素的组合或表C的轻链序列或轻链可变结构域序列和重链序列或重链可变结构域序列、接头和毒素的任何组合。

[0219] 表 C:抗CD166 ADC和抗CD166可活化ADC组合

[0220]

组合编号	重链(HC)或HC可变区 SEQ ID NO.	轻链(LC)或LC可变区 SEQ ID NO.	接头	毒素
1	122	123	vc	MMAD
2	122	123	PEG2-vc	MMAD
3	122	123	vc	MMAE
4	122	123	vc	倍癌霉素
5	122	123	spdb	DM4
6	239	240	vc	MMAD
7	239	240	PEG2-vc	MMAD
8	239	240	vc	MMAE
9	239	240	vc	倍癌霉素
10	239	240	spdb	DM4
11	239	242	vc	MMAD
12	239	242	PEG2-vc	MMAD
13	239	242	vc	MMAE
14	239	242	vc	倍癌霉素
15	239	242	spdb	DM4
16	239	310	vc	MMAD
17	239	310	PEG2-vc	MMAD
18	239	310	vc	MMAE
19	239	310	vc	倍癌霉素
20	239	310	spdb	DM4
21	122	363	vc	MMAD
22	122	363	PEG2-vc	MMAD
23	122	363	vc	MMAE
24	122	363	vc	倍癌霉素
25	122	363	spdb	DM4
26	122	364	vc	MMAD
27	122	364	PEG2-vc	MMAD
28	122	364	vc	MMAE
29	122	364	vc	倍癌霉素
30	122	364	spdb	DM4
31	239	244	vc	MMAD
32	239	244	PEG2-vc	MMAD
33	239	244	vc	MMAE
34	239	244	vc	倍癌霉素
35	239	244	spdb	DM4
36	239	312	vc	MMAD
37	239	312	PEG2-vc	MMAD
38	239	312	vc	MMAE
39	239	312	vc	倍癌霉素
40	239	312	spdb	DM4
41	122	365	vc	MMAD
42	122	365	PEG2-vc	MMAD

[0221]

43	122	365	vc	MMAE
44	122	365	vc	倍癌霉素
45	122	365	spdb	DM4
46	122	366	vc	MMAD
47	122	366	PEG2-vc	MMAD
48	122	366	vc	MMAE
49	122	366	vc	倍癌霉素
50	122	366	spdb	DM4
51	239	246	vc	MMAD
52	239	246	PEG2-vc	MMAD
53	239	246	vc	MMAE
54	239	246	vc	倍癌霉素
55	239	246	spdb	DM4
56	239	314	vc	MMAD
57	239	314	PEG2-vc	MMAD
58	239	314	vc	MMAE
59	239	314	vc	倍癌霉素
60	239	314	spdb	DM4
61	122	367	vc	MMAD
62	122	367	PEG2-vc	MMAD
63	122	367	vc	MMAE
64	122	367	vc	倍癌霉素
65	122	367	spdb	DM4
66	122	368	vc	MMAD
67	122	368	PEG2-vc	MMAD
68	122	368	vc	MMAE
69	122	368	vc	倍癌霉素
70	122	368	spdb	DM4
71	239	303	vc	MMAD
72	239	303	PEG2-vc	MMAD
73	239	303	vc	MMAE
74	239	303	vc	倍癌霉素
75	239	303	spdb	DM4
76	239	316	vc	MMAD
77	239	316	PEG2-vc	MMAD
78	239	316	vc	MMAE
79	239	316	vc	倍癌霉素
80	239	316	spdb	DM4
81	122	369	vc	MMAD
82	122	369	PEG2-vc	MMAD
83	122	369	vc	MMAE
84	122	369	vc	倍癌霉素
85	122	369	spdb	DM4
86	122	370	vc	MMAD
87	122	370	PEG2-vc	MMAD
88	122	370	vc	MMAE
89	122	370	vc	倍癌霉素
90	122	370	spdb	DM4

[0222]

91	239	387	vc	MMAD
92	239	387	PEG2-vc	MMAD
93	239	387	vc	MMAE
94	239	387	vc	倍癌霉素
95	239	387	spdb	DM4
96	239	388	vc	MMAD
97	239	388	PEG2-vc	MMAD
98	239	388	vc	MMAE
99	239	388	vc	倍癌霉素
100	239	388	spdb	DM4
101	122	389	vc	MMAD
102	122	389	PEG2-vc	MMAD
103	122	389	vc	MMAE
104	122	389	vc	倍癌霉素
105	122	389	spdb	DM4
106	122	390	vc	MMAD
107	122	390	PEG2-vc	MMAD
108	122	390	vc	MMAE
109	122	390	vc	倍癌霉素
110	122	390	spdb	DM4
111	239	391	vc	MMAD
112	239	391	PEG2-vc	MMAD
113	239	391	vc	MMAE
114	239	391	vc	倍癌霉素
115	239	391	spdb	DM4
116	239	392	vc	MMAD
117	239	392	PEG2-vc	MMAD
118	239	392	vc	MMAE
119	239	392	vc	倍癌霉素
120	239	392	spdb	DM4
121	122	393	vc	MMAD
122	122	393	PEG2-vc	MMAD
123	122	393	vc	MMAE
124	122	393	vc	倍癌霉素
125	122	393	spdb	DM4
126	122	394	vc	MMAD
127	122	394	PEG2-vc	MMAD
128	122	394	vc	MMAE
129	122	394	vc	倍癌霉素
130	122	394	spdb	DM4
131	239	395	vc	MMAD
132	239	395	PEG2-vc	MMAD
133	239	395	vc	MMAE
134	239	395	vc	倍癌霉素
135	239	395	spdb	DM4
136	239	396	vc	MMAD
137	239	396	PEG2-vc	MMAD
138	239	396	vc	MMAE

[0223]

139	239	396	vc	倍癌霉素
140	239	396	spdb	DM4
141	122	397	vc	MMAD
142	122	397	PEG2-vc	MMAD
143	122	397	vc	MMAE
144	122	397	vc	倍癌霉素
145	122	397	spdb	DM4
146	122	398	vc	MMAD
147	122	398	PEG2-vc	MMAD
148	122	398	vc	MMAE
149	122	398	vc	倍癌霉素
150	122	398	spdb	DM4
151	239	399	vc	MMAD
152	239	399	PEG2-vc	MMAD
153	239	399	vc	MMAE
154	239	399	vc	倍癌霉素
155	239	399	spdb	DM4
156	239	400	vc	MMAD
157	239	400	PEG2-vc	MMAD
158	239	400	vc	MMAE
159	239	400	vc	倍癌霉素
160	239	400	spdb	DM4
161	122	401	vc	MMAD
162	122	401	PEG2-vc	MMAD
163	122	401	vc	MMAE
164	122	401	vc	倍癌霉素
165	122	401	spdb	DM4
166	122	402	vc	MMAD
167	122	402	PEG2-vc	MMAD
168	122	402	vc	MMAE
169	122	402	vc	倍癌霉素
170	122	402	spdb	DM4
171	239	427	vc	MMAD
172	239	427	PEG2-vc	MMAD
173	239	427	vc	MMAE
174	239	427	vc	倍癌霉素
175	239	427	spdb	DM4
176	239	428	vc	MMAD
177	239	428	PEG2-vc	MMAD
178	239	428	vc	MMAE
179	239	428	vc	倍癌霉素
180	239	428	spdb	DM4
181	122	429	vc	MMAD
182	122	429	PEG2-vc	MMAD
183	122	429	vc	MMAE
184	122	429	vc	倍癌霉素
185	122	429	spdb	DM4
186	122	430	vc	MMAD

[0224]

187	122	430	PEG2-vc	MMAD
188	122	430	vc	MMAE
189	122	430	vc	倍癌霉素
190	122	430	spdb	DM4
191	239	431	vc	MMAD
192	239	431	PEG2-vc	MMAD
193	239	431	vc	MMAE
194	239	431	vc	倍癌霉素
195	239	431	spdb	DM4
196	239	432	vc	MMAD
197	239	432	PEG2-vc	MMAD
198	239	432	vc	MMAE
199	239	432	vc	倍癌霉素
200	239	432	spdb	DM4
201	122	433	vc	MMAD
202	122	433	PEG2-vc	MMAD
203	122	433	vc	MMAE
204	122	433	vc	倍癌霉素
205	122	433	spdb	DM4
206	122	434	vc	MMAD
207	122	434	PEG2-vc	MMAD
208	122	434	vc	MMAE
209	122	434	vc	倍癌霉素
210	122	434	spdb	DM4
211	239	435	vc	MMAD
212	239	435	PEG2-vc	MMAD
213	239	435	vc	MMAE
214	239	435	vc	倍癌霉素
215	239	435	spdb	DM4
216	239	436	vc	MMAD
217	239	436	PEG2-vc	MMAD
218	239	436	vc	MMAE
219	239	436	vc	倍癌霉素
220	239	436	spdb	DM4
221	122	437	vc	MMAD
222	122	437	PEG2-vc	MMAD
223	122	437	vc	MMAE
224	122	437	vc	倍癌霉素
225	122	437	spdb	DM4
226	122	438	vc	MMAD
227	122	438	PEG2-vc	MMAD
228	122	438	vc	MMAE
229	122	438	vc	倍癌霉素
230	122	438	spdb	DM4
231	239	439	vc	MMAD
232	239	439	PEG2-vc	MMAD
233	239	439	vc	MMAE
234	239	439	vc	倍癌霉素

[0225]

235	239	439	spdb	DM4
236	239	440	vc	MMAD
237	239	440	PEG2-vc	MMAD
238	239	440	vc	MMAE
239	239	440	vc	倍癌霉素
240	239	440	spdb	DM4
241	122	441	vc	MMAD
242	122	441	PEG2-vc	MMAD
243	122	441	vc	MMAE
244	122	441	vc	倍癌霉素
245	122	441	spdb	DM4
246	122	442	vc	MMAD
247	122	442	PEG2-vc	MMAD
248	122	442	vc	MMAE
249	122	442	vc	倍癌霉素
250	122	442	spdb	DM4
251	239	451	vc	MMAD
252	239	451	PEG2-vc	MMAD
253	239	451	vc	MMAE
254	239	451	vc	倍癌霉素
255	239	451	spdb	DM4
256	239	452	vc	MMAD
257	239	452	PEG2-vc	MMAD
258	239	452	vc	MMAE
259	239	452	vc	倍癌霉素
260	239	452	spdb	DM4
261	122	453	vc	MMAD
262	122	453	PEG2-vc	MMAD
263	122	453	vc	MMAE
264	122	453	vc	倍癌霉素
265	122	453	spdb	DM4
266	122	454	vc	MMAD
267	122	454	PEG2-vc	MMAD
268	122	454	vc	MMAE
269	122	454	vc	倍癌霉素
270	122	454	spdb	DM4
271	239	455	vc	MMAD
272	239	455	PEG2-vc	MMAD
273	239	455	vc	MMAE
274	239	455	vc	倍癌霉素
275	239	455	spdb	DM4
276	239	456	vc	MMAD
277	239	456	PEG2-vc	MMAD
278	239	456	vc	MMAE
279	239	456	vc	倍癌霉素
280	239	456	spdb	DM4
281	122	457	vc	MMAD
282	122	457	PEG2-vc	MMAD

[0226]

283	122	457	vc	MMAE
284	122	457	vc	倍癌霉素
285	122	457	spdb	DM4
286	122	458	vc	MMAD
287	122	458	PEG2-vc	MMAD
288	122	458	vc	MMAE
289	122	458	vc	倍癌霉素
290	122	458	spdb	DM4
291	239	459	vc	MMAD
292	239	459	PEG2-vc	MMAD
293	239	459	vc	MMAE
294	239	459	vc	倍癌霉素
295	239	459	spdb	DM4
296	239	460	vc	MMAD
297	239	460	PEG2-vc	MMAD
298	239	460	vc	MMAE
299	239	460	vc	倍癌霉素
300	239	460	spdb	DM4
301	122	461	vc	MMAD
302	122	461	PEG2-vc	MMAD
303	122	461	vc	MMAE
304	122	461	vc	倍癌霉素
305	122	461	spdb	DM4
306	122	462	vc	MMAD
307	122	462	PEG2-vc	MMAD
308	122	462	vc	MMAE
309	122	462	vc	倍癌霉素
310	122	462	spdb	DM4
311	239	463	vc	MMAD
312	239	463	PEG2-vc	MMAD
313	239	463	vc	MMAE
314	239	463	vc	倍癌霉素
315	239	463	spdb	DM4
316	239	464	vc	MMAD
317	239	464	PEG2-vc	MMAD
318	239	464	vc	MMAE
319	239	464	vc	倍癌霉素
320	239	464	spdb	DM4
321	122	465	vc	MMAD
322	122	465	PEG2-vc	MMAD
323	122	465	vc	MMAE
324	122	465	vc	倍癌霉素
325	122	465	spdb	DM4
326	122	466	vc	MMAD
327	122	466	PEG2-vc	MMAD
328	122	466	vc	MMAE
329	122	466	vc	倍癌霉素
330	122	466	spdb	DM4

[0227]

331	239	467	vc	MMAD
332	239	467	PEG2-vc	MMAD
333	239	467	vc	MMAE
334	239	467	vc	倍癌霉素
335	239	467	spdb	DM4
336	239	468	vc	MMAD
337	239	468	PEG2-vc	MMAD
338	239	468	vc	MMAE
339	239	468	vc	倍癌霉素
340	239	468	spdb	DM4
341	122	469	vc	MMAD
342	122	469	PEG2-vc	MMAD
343	122	469	vc	MMAE
344	122	469	vc	倍癌霉素
345	122	469	spdb	DM4
346	122	470	vc	MMAD
347	122	470	PEG2-vc	MMAD
348	122	470	vc	MMAE
349	122	470	vc	倍癌霉素
350	122	470	spdb	DM4
351	239	471	vc	MMAD
352	239	471	PEG2-vc	MMAD
353	239	471	vc	MMAE
354	239	471	vc	倍癌霉素
355	239	471	spdb	DM4
356	239	472	vc	MMAD
357	239	472	PEG2-vc	MMAD
358	239	472	vc	MMAE
359	239	472	vc	倍癌霉素
360	239	472	spdb	DM4
361	122	473	vc	MMAD
362	122	473	PEG2-vc	MMAD
363	122	473	vc	MMAE
364	122	473	vc	倍癌霉素
365	122	473	spdb	DM4
366	122	474	vc	MMAD
367	122	474	PEG2-vc	MMAD
368	122	474	vc	MMAE
369	122	474	vc	倍癌霉素
370	122	474	spdb	DM4

[0228] 本发明的抗体药物缀合物(ADC)或本发明的可活化抗体药物缀合物(AADC)可以包括一种或多种多肽,所述多肽包括表C的给定行中所列的氨基酸序列、接头和毒素的组合。因此,本文描述了包括给定行中所列或作为特定组合提供的氨基酸序列、接头和毒素的组合的本发明的可活化抗体药物缀合物(ADC)或本发明的可活化抗体药物缀合物(AADC)。例如,本发明的可活化抗体药物缀合物可以包括组合编号55的氨基酸序列,其包括包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列的重链、包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的轻链和spdb-DM4接头-毒素。在本文公开和描述的AADC的另一个实例中,本发明的可活化抗体药物缀合物可以包括组合编号33的氨基酸序列,其包括包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列的重链、包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列的轻链和vc-MMAE接头-毒素。

[0229] 表C中所列重链和轻链可变区的任何组合可以与人免疫球蛋白恒定区组合以产生完全人IgG(包括IgG1、IgG2、IgG4),或与突变的恒定区组合以产生具有改变的功能的人

IgG，诸如IgG1 N297A、IgG1 N297Q或IgG4 S228P。表C中描述的组合不受任何给定行中显示的特定组合限制，且因此可以包括来自表C的列2的任何重链序列或重链可变区序列，其与来自表C的列3的任何轻链序列或轻链可变区序列组合，与来自列4的任何接头组合，与来自列5的任何毒素组合。除了列2中所列的重链序列或重链可变区序列之外，本文公开的任何重链序列或重链可变区序列可以组合使用。除了列3中所列的轻链序列或轻链可变区序列之外，本文公开的任何轻链序列或轻链可变区序列可以组合使用。除了列4中所列的接头之外，本文公开的任何接头可以组合使用。除了列5中所列的毒素之外，本文公开的任何毒素可以组合使用。

[0230] 在一些实施方案中，可活化抗体的血清半衰期比相应的抗体的血清半衰期更长；例如，可活化抗体的pK比相应的抗体的pK更长。在一些实施方案中，可活化抗体的血清半衰期类似于相应的抗体的血清半衰期。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少15天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少12天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少11天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少10天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少9天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少8天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少7天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少6天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少5天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少4天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少3天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少2天。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少24小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少20小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少18小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少16小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少14小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少12小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少10小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少8小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少6小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少4小时。在一些实施方案中，当施用于生物体时，可活化抗体的血清半衰期是至少3小时。

[0231] 在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体是单特异性的。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体是多特异性的，例如通过非限制性实例的方式，双特异性或三功能性的。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体被配制为前双特异性T细胞接合者(BITE)分子的一部分。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体被配制为前嵌合抗原受体(CAR)修饰的T细胞或其他工程改造的受体的一部分。

[0232] 在一些实施方案中，所述可活化抗体或其抗原结合片段被并入多特异性可活化抗

体或其抗原结合片段，其中所述多特异性可活化抗体的至少一个臂特异性结合CD166。在一些实施方案中，所述可活化抗体或其抗原结合片段被并入双特异性抗体或其抗原结合片段，其中所述双特异性可活化抗体的至少一个臂特异性结合CD166。

[0233] 在一些实施方案中，本文所述的抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体与一种或多种额外试剂或额外试剂的组合结合使用。合适的额外试剂包括用于预期应用、诸如例如癌症的当前药物和/或手术疗法。例如，抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体可以与额外化学治疗剂或抗肿瘤剂结合使用。

[0234] 在一些实施方案中，所述额外试剂是化学治疗剂，诸如选自多西他赛、紫杉醇、abraxane(即，白蛋白缀合的紫杉醇)、多柔比星、奥沙利铂、卡铂、顺铂、伊立替康和吉西他滨的化学治疗剂。

[0235] 在一些实施方案中，所述额外试剂是检查点抑制剂、激酶抑制剂、靶向肿瘤微环境中的抑制剂的试剂和/或T-细胞或NK激动剂。在一些实施方案中，所述额外试剂是单独或与其他额外试剂诸如化学治疗剂或抗肿瘤剂组合的放射疗法。在一些实施方案中，所述额外试剂是疫苗、肿瘤病毒和/或DC-活化剂，诸如，通过非限制性实例的方式，toll样受体(TLR)激动剂和/或α- CD40。在一些实施方案中，所述额外试剂是设计为经由ADCC或经由与毒素的直接缀合(例如，抗体药物缀合物(ADC))杀死肿瘤的肿瘤靶向抗体。

[0236] 在一些实施方案中，所述检查点抑制剂是选自CTLA-4、LAG-3、PD-1、CD166、TIGIT、TIM-3、B7H4和Vista的靶标的抑制剂。在一些实施方案中，所述激酶抑制剂选自B-RAFi、MEKi和Btk抑制剂，诸如依鲁替尼。在一些实施方案中，所述激酶抑制剂是克里唑替尼。在一些实施方案中，所述肿瘤微环境抑制剂选自IDO抑制剂、α-CSF1R抑制剂、α-CCR4抑制剂、TGF-β、骨髓衍生的抑制细胞或T调节细胞。在一些实施方案中，所述激动剂选自Ox40、GITR、CD137、ICOS、CD27和HVEM。

[0237] 在一些实施方案中，所述抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是LAG-3抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是PD-1抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是CD166抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是TIGIT抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是TIM-3抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是B7H4抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是Vista抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是B-RAFi抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是MEKi抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是Btk抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是依鲁替尼。在一些实施方案中，所述抑制剂是克里唑替尼。在一些实施方案中，所述抑制剂是IDO抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是α-CSF1R抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是α-CCR4抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是TGF-β。在一些实施方案中，所述抑制剂是骨髓衍生的抑制细胞。在一些实施方案中，所述抑制剂是T调节细胞。

[0238] 在一些实施方案中，所述激动剂是Ox40。在一些实施方案中，所述激动剂是GITR。在一些实施方案中，所述激动剂是CD137。在一些实施方案中，所述激动剂是ICOS。在一些实施方案中，所述激动剂是CD27。在一些实施方案中，所述激动剂是HVEM。

[0239] 在一些实施方案中，所述抗CD166抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体在治疗期间和/或之后与一种或多种额外试剂组合施用，所述额外试剂诸如例如化

学治疗剂、抗炎剂和/或免疫抑制剂。在一些实施方案中，将所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂配制于单一治疗组合物中，且同时施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂。或者，所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂彼此分开，例如，将各自配制于分开的治疗组合物中，且同时施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂，或在治疗方案期间在不同的时间施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂。例如，在施用额外试剂之前施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体，在施用额外试剂之后施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体，或以交替的方式施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂。如本文所述，以单剂量或多剂量施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂。

[0240] 在一些实施方案中，同时施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂。例如，所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂可以配制在单一组合物中或作为两种或更多种分开的组合物施用。在一些实施方案中，依次施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂，或者在治疗方案期间在不同的时间施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂。

[0241] 在一些实施方案中，在治疗期间和/或之后将所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体与一种或多种额外试剂组合施用，所述额外试剂诸如(通过非限制性实例的方式)，化疗剂、抗炎剂和/或免疫抑制剂，诸如烷化剂、抗代谢物、抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素和/或任何其他核酸损伤剂。在一些实施方案中，所述额外试剂是紫杉烷，诸如紫杉醇(例如，Abraxane®)。在一些实施方案中，所述额外试剂是抗代谢物，诸如吉西他滨。在一些实施方案中，所述额外试剂是烷化剂，诸如基于铂的化学疗法，诸如卡铂或顺铂。在一些实施方案中，所述额外试剂是靶向试剂，诸如激酶抑制剂，例如索拉非尼或埃罗替尼。在一些实施方案中，所述额外试剂是靶向试剂，诸如另一种抗体，例如单克隆抗体(例如，贝伐单抗)，双特异性抗体或多特异性抗体。在一些实施方案中，所述额外试剂是蛋白酶体抑制剂，诸如硼替佐米或卡非佐米。在一些实施方案中，所述额外试剂是免疫调节剂，诸如来那度胺(lenolidominde)或IL-2。在一些实施方案中，所述额外试剂是辐射剂。在一些实施方案中，所述额外试剂是本领域技术人员认为是护理标准的试剂。在一些实施方案中，所述额外试剂是本领域技术人员众所周知的化学治疗剂。

[0242] 在一些实施方案中，所述额外试剂是另一抗体或其抗原结合片段、另一缀合的抗体或其抗原结合片段、另一可活化抗体或其抗原结合片段和/或另一缀合的可活化抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述额外试剂是与第一抗体或其抗原结合片段、第一缀合的抗体或其抗原结合片段、可活化抗体或其抗原结合片段和/或缀合的可活化抗体或

其抗原结合片段针对相同的靶标(例如,针对CD166)的另一抗体或其抗原结合片段、另一缀合的抗体或其抗原结合片段、另一可活化抗体或其抗原结合片段和/或另一缀合的可活化抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述额外试剂是针对与第一抗体或其抗原结合片段、第一缀合的抗体或其抗原结合片段、可活化抗体或其抗原结合片段和/或缀合的可活化抗体或其抗原结合片段的靶标不同的靶标的另一抗体或其抗原结合片段、另一缀合的抗体或其抗原结合片段、另一可活化抗体或其抗原结合片段和/或另一缀合的可活化抗体或其抗原结合片段。

[0243] 作为非限制性实例,所述抗体或抗原结合片段和/或可活化抗体的AB是表1中所列的任一靶标的结合配偶体。

[0244] 表1:示例性靶标

[0245]

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

[0246]

CD9	CDH6	FGFR4	IL17	OSM-R	转铁蛋白受体
CD11a	CEACAM5 (CEA)	叶酸受体	IL18	OX-40	TRK-A
CD19	CEACAM6 (NCA-90)	GAL3ST1	IL21	PAR2	TRK-B
CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PDGF-AA	uPAR
CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-BB	VAP1
CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R (wsx1)	**PDGFRα**	VCAM-1
CD25	胶原	GITR	IL29	**PDGFRβ**	VEGF
CD27	Cripto	GLUT1	IL-31R	PD-1	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-L1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L2	VEGF-C
CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	磷脂酰基-丝氨酸	VEGF-D
CD38	CTGF	GP IIb/IIIa 受体	IL4R	P1GF	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6, IL6R	PSCA	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIB/IIIA	胰岛素受体	PSMA	VEGFR3
CD41	CXCR1	GPNMB	Jagged 配体	RAAG12	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAGE	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	SLC44A4	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF	LAG-3	鞘氨醇1磷酸	WISP-3
CD51	CYR61	hGH			

[0247] 作为非限制性实例,所述抗体或抗原结合片段和/或可活化抗体的AB是或衍生自表2中所列的抗体。

[0248] 表2:示例性Ab来源

[0249]

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

Gazyva™ (阿托珠单抗)	CD20
Zenapax™ (达珠单抗)	CD25
Adcetris™ (色瑞替尼)	CD30
Myelotarg™ (吉妥珠单抗)	CD33
Mylotarg™ (吉妥珠单抗奥佐米星)	CD33
Campath™ (阿仑单抗)	CD52
ReoPro™ (阿昔单抗)	糖蛋白受体 IIb/IIIa
Xolair™ (奥马珠单抗)	IgE
Herceptin™ (曲妥单抗)	Her2
Kadcyla™ (曲妥单抗 emtansine)	Her2
Synagis™ (帕利珠单抗)	RSV的F蛋白
(易普利姆玛)	CTLA-4
(替西木单抗(tremelimumab))	CTLA-4
Hu5c8	CD40L
(帕妥珠单抗)	Her2-neu
(厄妥索单抗)	CD3/Her2-neu
Orencia™ (阿巴西普)	CTLA-4
(他尼珠单抗(tanezumab))	NGF
(巴维昔单抗)	磷脂酰丝氨酸
(扎鲁木单抗)	EGFR
(马帕木单抗)	EGFR
(马妥珠单抗)	EGFR
(尼妥珠单抗)	EGFR
ICR62	EGFR
mAb 528	EGFR
CH806	EGFR
MDX-447	EGFR/CD64
(依决洛单抗)	EpCAM
RAV12	RAAG12
huJ591	PSMA
Enbrel™ (依那西普)	TNF-R
Amevive™ (阿法赛特)	1-92-LFA-3
Antril™, Kineret™ (阿那白滞素)	IL-1Ra
GC1008	TGFβ
	Notch,例如,Notch 1
	Jagged 1或Jagged 2
(阿德木单抗)	EpCAM
(芬妥木单抗)	IGF1R
(托珠单抗)	IL-6受体

Stelara™ (优特克单抗)	IL-12/IL-23
Prolia™ (地诺单抗)	RANKL

[0250] 在一些实施方案中，额外的抗体或其抗原结合片段、缀合的抗体或其抗原结合片段、可活化抗体或其抗原结合片段和/或缀合的可活化抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab片段、$F(ab')_2$片段、scFv、scAb、dAb、单一结构域重链抗体或单一结构域轻链抗体。在一些实施方案中，额外的抗体或其抗原结合片段、缀合的抗体或其抗原结合片段、可活化抗体或其抗原结合片段和/或缀合的可活化抗体或其抗原结合片段是小鼠、其他啮齿动物、嵌合、人源化或全人单克隆抗体。

[0251] 本发明还提供了通过在导致表达抗CD166抗体和/或可活化抗CD166抗体多肽的条件下培养细胞来产生所述多肽的方法，其中所述细胞包含编码本文所述的抗体和/或可活化抗体的分离的核酸分子，和/或包括这些分离的核酸序列的载体。本发明提供了通过在导致表达抗体和/或可活化抗体的条件下培养细胞来产生抗体和/或可活化抗体的方法，其中所述细胞包含编码本文所述的抗体和/或可活化抗体的分离的核酸分子，和/或包括这些分离的核酸序列的载体。

[0252] 本发明还提供了通过如下制备在活化状态下结合CD166的可活化抗体的方法：(a)在导致表达所述可活化抗体的条件下培养包含编码所述可活化抗体的核酸构建体的细胞，其中所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可切割部分(CM)和特异性结合CD166的抗体或其抗原结合片段(AB)，(i) 其中所述CM是作为蛋白酶的底物发挥功能的多肽；且(ii)其中所述CM位于可活化抗体中，使得当可活化抗体在未切割状态下时，MM干扰AB与CD166的特异性结合，且当在切割状态下时，MM不干扰或竞争AB与CD166的特异性结合；和(b)回收所述可活化抗体。合适的AB、MM和/或CM包括本文公开的AB、MM和/或CM中的任一种。

[0253] 在一些实施方案中，未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM。在一些实施方案中，所述可活化抗体包含在MM和CM之间的连接肽。在一些实施方案中，所述可活化抗体包含在CM和AB之间的连接肽。在一些实施方案中，所述可活化抗体包含第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2)，且其中未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-LP1-CM-LP2-AB或AB-LP2-CM-LP1-MM。在一些实施方案中，两个连接肽不需要彼此相同。在一些实施方案中，未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：间隔区-MM-LP1-CM-LP2-AB或AB-LP2-CM-LP1-MM-间隔区。

[0254] 在一些实施方案中，LP1或LP2中的至少一个包含选自$(GS)_n$、$(GGS)_n$、$(GSGGS)_n$ (SEQ ID NO:1)和$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO:2)的氨基酸序列，其中n是至少1的整数。

[0255] 在一些实施方案中，LP1或LP2中的至少一个包含选自GGSG (SEQ ID NO:3)、GGSGG (SEQ ID NO:4)、GSGSG (SEQ ID NO:5)、GSGGG (SEQ ID NO:6)、GGGSG (SEQ ID NO:7)和GSSSG (SEQ ID NO:8)的氨基酸序列。

[0256] 在一些实施方案中，LP1包含氨基酸序列GSSGGSGGSGGSG (SEQ ID NO:9)、GSSGGSGGSGG (SEQ ID NO:10)、GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO:11)、GSSGGSGGSGGSGGGS (SEQ ID NO:12)、GSSGGSGGSG (SEQ ID NO:13)或GSSGGSGGSGS (SEQ ID NO:14)。

[0257] 在一些实施方案中，LP2包含氨基酸序列GSS、GGS、GGGS (SEQ ID NO:15)、GSSGT (SEQ ID NO:16)或GSSG (SEQ ID NO:17)。

[0258] 本发明提供了通过将治疗有效量的本文所述的抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体施用于有需要的主体来在主体中预防CD166介导的疾病、延迟CD166介导的疾病的进展、治疗CD166介导的疾病、减轻CD166介导的疾病的症状或以其他方式改善CD166介导的疾病的方法。

[0259] 本发明还提供了通过将治疗有效量的本文所述的抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体施用于有需要的主体来在主体中预防癌症、延迟癌症的进展、治疗癌症、减轻癌症的症状或以其他方式改善癌症的方法。已知CD166在多种癌症中表达，所述癌症诸如，通过非限制性实例，任何上皮或鳞状细胞癌、任何类癌和/或神经内分泌癌。癌症的实例包括但不限于腺癌、胆管(胆)癌、膀胱癌、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌、Her2阴性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌)；类癌；宫颈癌；胆管细胞癌；结肠直肠癌；子宫内膜癌；神经胶质瘤；头颈癌(例如头颈部鳞状细胞癌)；白血病；肝癌；肺癌(例如NSCLC、SCLC)；淋巴瘤；黑色素瘤；口咽癌；卵巢癌；胰腺癌；前列腺癌(例如转移性去势难治性前列腺癌)；肾癌；皮肤癌；鳞状细胞癌；胃癌；睾丸癌；甲状腺癌；和尿路上皮癌。

[0260] 在一些实施方案中，所述癌症是任何上皮或鳞状癌。在一些实施方案中，所述癌症是前列腺癌、乳腺癌、肺癌、宫颈癌、口咽癌和/或头颈癌。

[0261] 在一些实施方案中，所述癌症是膀胱癌、骨癌、乳腺癌、类癌、宫颈癌、结肠直肠癌、结肠癌、子宫内膜癌、上皮癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肉瘤、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、泌尿生殖癌和/或尿路上皮癌。

[0262] 在一些实施方案中，所述癌症选自三阴性乳腺癌(TNBC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、Ras突变型结肠直肠癌、罕见的上皮癌症、口咽癌、宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)和/或前列腺癌。在一些实施方案中，所述癌症与表达CD166的肿瘤相关。在一些实施方案中，所述癌症由于表达CD166的肿瘤所导致。

[0263] 在这些方法和用途的任何实施方案中使用的抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体可以在疾病的任何阶段施用。例如，此类抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体可以施用于患有任何阶段的癌症(从早期至转移)的患者。术语主体和患者在本文可互换使用。

[0264] 在一些实施方案中，所述主体是哺乳动物，诸如人、非人灵长类动物、伴侣动物(例如，猫、狗、马)、家畜、耕畜或动物园动物。在一些实施方案中，主体是人。在一些实施方案中，主体是伴侣动物。在一些实施方案中，主体是兽医护理的动物。

[0265] 将所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体及其治疗制剂施用于患有或易患异常CD166表达和/或活性相关的疾病或病症的主体。使用本领域已知的各种方法中的任一种鉴定患有或易患异常CD166表达和/或活性相关的疾病或病症的主体。例如，使用各种临床和/或实验室测试(诸如身体检查和血液、尿液和/或粪便分析)中的任一种来鉴定患有癌症或其他肿瘤病况的主体以评估健康状况。例如，使用各种临床和/或实验室测试(诸如身体检查和/或体液分析，例如血液、尿液和/或粪便分析)中的任一种来鉴定患有炎症和/或炎性病症的主体，以评估健康状况。

[0266] 如果实现各种实验室或临床目标中的任一种，则将抗CD166抗体、缀合的抗CD166

抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体施用于患有与异常CD166表达和/或活性相关的疾病或病症的患者被认为是成功的。例如，如果与疾病或病症相关的症状中的一种或多种得到缓解、减少、抑制或不进展至进一步(即更差)状态，则将抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体施用于患有与异常CD166表达和/或活性相关的疾病或病症的患者被认为是成功的。如果疾病或病症进入缓解或不进展至进一步(即更差)状态，则将抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体施用于患有与异常CD166表达和/或活性相关的疾病或病症的患者被认为是成功的。

[0267] 在一些实施方案中，将所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体及其治疗制剂施用于患有或易患疾病或病症的主体，诸如患有癌症或其他肿瘤病况的主体，其中所述主体的患病细胞表达CD166。在一些实施方案中，所述患病细胞与异常CD166表达和/或活性相关。在一些实施方案中，所述患病细胞与正常CD166表达和/或活性相关。使用本领域已知的各种方法中的任一种鉴定患有或易患其中主体的患病细胞表达CD166的疾病或病症的主体。例如，使用各种临床和/或实验室测试(诸如身体检查和血液、尿液和/或粪便分析)中的任一种来鉴定患有癌症或其他肿瘤病况的主体以评估健康状况。例如，使用各种临床和/或实验室测试(诸如身体检查和/或体液分析，例如血液、尿液和/或粪便分析)中的任一种来鉴定患有炎症和/或炎性病症的主体，以评估健康状况。

[0268] 在一些实施方案中，将所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体及其治疗制剂施用于患有或易患与表达CD166的细胞或此类细胞的存在、生长、增殖、转移和/或活性相关的疾病或病症的主体，诸如患有癌症或其他肿瘤病况的主体。在一些实施方案中，所述细胞与异常CD166表达和/或活性相关。在一些实施方案中，所述细胞与正常CD166表达和/或活性相关。使用本领域已知的各种方法中的任一种鉴定患有或易患与表达CD166的细胞相关的疾病或病症的主体。例如，使用各种临床和/或实验室测试(诸如身体检查和血液、尿液和/或粪便分析)中的任一种来鉴定患有癌症或其他肿瘤病况的主体以评估健康状况。例如，使用各种临床和/或实验室测试(诸如身体检查和/或体液分析，例如血液、尿液和/或粪便分析)中的任一种来鉴定患有炎症和/或炎性病症的主体，以评估健康状况。

[0269] 如果实现各种实验室或临床目标中的任一种，则将抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体施用于患有与表达CD166的细胞相关的疾病或病症的患者被认为是成功的。例如，如果与疾病或病症相关的症状中的一种或多种得到缓解、减少、抑制或不进展至进一步(即更差)状态，则将抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体施用于患有与表达CD166的细胞相关的疾病或病症的患者被认为是成功的。如果疾病或病症进入缓解或不进展至进一步(即更差)状态，则将抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体施用于患有与表达CD166的细胞相关的疾病或病症的患者被认为是成功的。

[0270] 在一些实施方案中，所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体在治疗期间和/或之后与一种或多种额外试剂组合施用，

所述额外试剂诸如例如化学治疗剂、抗炎剂和/或免疫抑制剂。在一些实施方案中，同时施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂。例如，所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂可以配制在单一组合物中或作为两种或更多种分开的组合物施用。在一些实施方案中，依次施用所述抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体和额外试剂。

[0271] 本发明还提供了用于在各种诊断和/或预防适应症中使用可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体的方法和试剂盒。例如，本发明提供了用于通过如下检测主体或样品中切割剂和目标靶标的存在或不存在的方法和试剂盒：(i)使主体或样品与抗CD166可活化抗体接触，其中抗CD166可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、被切割剂切割的可切割部分(CM)和特异性结合目标靶标的抗原结合结构域或其片段(AB)，其中未切割的非活化状态下的抗CD166可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM；(a)其中MM是抑制AB与CD166的结合的肽，且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列且不是AB的天然结合配偶体的修饰形式；且(b)其中，当AB在未切割的非活化状态下时，MM干扰AB与CD166的特异性结合，且当AB在切割的活化状态下时，MM不干扰或竞争AB与CD166的特异性结合；和(ii)测量主体或样品中的活化的抗CD166可活化抗体的水平，其中主体或样品中的活化的抗CD166可活化抗体的可检测水平表明切割剂和CD166存在于主体或样品中，且其中主体或样品中的活化的抗CD166可活化抗体的不可检测水平表明切割剂、CD166或切割剂和CD166两者不存在于主体或样品中。

[0272] 在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体是与治疗剂缀合的可活化抗CD166抗体。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体包含可检测标记。在一些实施方案中，所述可检测标记位于AB上。在一些实施方案中，测量主体或样品中的可活化抗CD166抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现，其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中，所述第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0273] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体包括可检测标记。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述可检测标记包括成像剂、造影剂、酶、荧光标记、发色团、染料、一种或多种金属离子或基于配体的标记。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述成像剂包含放射性同位素。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述放射性同位素是铟或锝。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述造影剂包含碘、钆或氧化铁。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述酶包含辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或β-半乳糖苷酶。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述荧光标记包含黄色荧光蛋白(YFP)、青色荧光蛋白(CFP)、绿色荧光蛋白(GFP)、修饰的红色荧光蛋白(mRFP)、红色荧光蛋白tdimer2 (RFP tdimer2)、HCRED或铕衍生物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述发光标记包含N-甲基吖啶鎓(methylacrydium)衍生物。在这些方法的一些实施方案中，所述标记包含Alexa Fluor®标记，诸如Alex Fluor® 680或Alexa Fluor® 750。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述基于配体的标记包含生物素、抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白或一种或多种半抗原。

[0274] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述主体是哺乳动物。在这些方法的一

些实施方案中，所述主体是人。在一些实施方案中，所述主体是非人哺乳动物，诸如非人灵长类动物、伴侣动物(例如，猫、狗、马)、家畜、役畜或动物园动物。在一些实施方案中，所述主体是啮齿动物。

[0275] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，所述方法是体内方法。在这些方法的一些实施方案中，所述方法是原位方法。在这些方法的一些实施方案中，所述方法是离体方法。在这些方法的一些实施方案中，所述方法是体外方法。

[0276] 在所述方法和试剂盒的一些实施方案中，所述方法用于鉴定或以其他方式精选适合于用本发明的抗CD166可活化抗体治疗的患者群体，随后通过将该可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体施用于有需要的主体来治疗。例如，对于靶标(例如，CD166)和切割这些方法中所测试的抗CD166可活化抗体的可切割部分(CM)中的底物的蛋白酶两者测试阳性的患者被鉴定为用包含此类CM的此类抗CD166可活化抗体治疗的合适的候选者，且然后向所述患者施用治疗有效量的所测试的可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体。同样，对于靶标(例如CD166)和切割使用这些方法所测试的可活化抗体中的CM中的底物的蛋白酶中任一者或两者测试阴性的患者可能被鉴定为另一种形式的疗法的合适候选者。在一些实施方案中，此类患者可以用其他抗CD166可活化抗体进行测试，直到鉴定用于治疗的合适的抗CD166可活化抗体(例如，包含在疾病部位处被患者切割的CM的抗CD166可活化抗体)。在一些实施方案中，然后向患者施用治疗有效量的患者对于其测试阳性的可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体。合适的AB、MM和/或CM包括本文公开的AB、MM和/或CM中的任一种。

[0277] 根据本发明的药物组合物可以包括本发明的抗体和载体。这些药物组合物可以包括于试剂盒诸如例如诊断试剂盒中。

[0278] 附图简述

[0279] 图1是描绘本发明的各种抗CD166抗体与人CD166蛋白的结合的图。

[0280] 图2是本发明的抗CD166掩蔽肽的选择方案的示意图。框表示具有在框之间指示的分选参数的群体。所有FACS分选在具有过量小鼠同种型的0.5％ BSA中进行以阻断与Alexa Fluor 488标记的M9 Mab的非特异性结合(SEQ ID NO:119的VH，SEQ ID NO:120的VL)。

[0281] 图3A和3B是一系列图，其描绘本发明的抗CD166抗体CD166 M9 vK1/HcB (SEQ ID NO:121的VH，SEQ ID NO:123的VL)和本发明的各种抗CD166可活化抗体结合人CD166的能力。

[0282] 图4是描绘当蛋白水解活化时本发明的各种抗CD166可活化抗体结合人CD166的能力的图。

[0283] 图5是描绘当蛋白水解活化时本发明的各种缀合的抗CD166可活化抗体结合人CD166的能力的图。

[0284] 图6A-6D是一系列图像，其证明本发明的可活化抗CD166抗体在结肠癌组织样品中被活化(即被切割)，并且可活化抗CD166抗体在健康组织样品中未被活化。图6A和6C描绘对肿瘤和健康组织样品的IHC分析的结果，而图6B和6D描绘对肿瘤和健康组织样品的原位成像测定的结果。

[0285] 图7A-7D是一系列图像，其证明本发明的可活化抗CD166抗体在肺癌组织样品中被活化(即被切割)，并且可活化抗CD166抗体在健康组织样品中未被活化。图7A和7C描绘对肿

瘤和健康组织样品的IHC分析的结果，而图7B和7D描绘对肿瘤和健康组织样品的原位成像测定的结果。

[0286] 图8A-8D是一系列图像，其证明本发明的可活化抗CD166抗体在健康组织样品中未被活化。图8A和8C描绘对健康组织样品的IHC分析的结果，而图8B和8D描绘对健康组织样品的原位成像测定的结果。

[0287] 图9是一系列图，其描绘本发明的缀合的抗CD166抗体针对乳腺癌细胞系、前列腺癌细胞系、胰腺癌细胞系、头颈部鳞状细胞癌细胞系和作为阴性对照的CD166细胞系的功效。

[0288] 图10是描绘本发明的缀合的可活化抗CD166抗体(AADC，可活化抗体药物复合物)在乳腺癌模型中的效力的图。

[0289] 图11是描绘本发明的CD166 AADC DM4缀合物(即，与DM4缀合的本发明的可活化抗CD166抗体)在H292非小细胞肺癌(NSCLC)模型中的效力的图。

[0290] 图12是描绘本发明的CD166 AADC DM4缀合物在H1975非小细胞肺癌(NSCLC)模型中的效力的图。

[0291] 图13是描绘本发明的抗CD166抗体以相等亲和力结合人和食蟹猴CD166的能力的图。

[0292] 图14是描绘使用本发明的可活化抗CD166抗体在食蟹猴中的耐受性研究的结果的图。

[0293] 图15是证明本发明的缀合的抗CD166可活化抗体在预计治疗剂量下被良好耐受的图。

[0294] 图16A、16B和16C是一系列图，其描绘当本发明的各种缀合的抗CD166可活化抗体被蛋白水解活化时，此类缀合的可活化抗体结合人CD166的能力。

[0295] 图17是描绘本发明的抗CD166抗体以相当的亲和力结合人H292细胞和食蟹猴原代肾上皮细胞的能力的图。

[0296] 图18是描绘本发明的抗CD166抗体抑制人HuT-78细胞结合CD6受体的能力的图。

[0297] 图19A-19C是描绘本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物以蛋白酶活化(切割)和未活化(切割)形式结合CD166和人细胞的能力的图。

[0298] 图20A和20B是描绘本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物与人H292和HCC1806细胞的示例性细胞毒性测定的图。

[0299] 图21A-21D是描绘本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物在细胞中诱导免疫应答的能力的图。

[0300] 图22是描绘本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物在细胞中诱导抗体依赖性细胞毒性的能力的图。

[0301] 图23是描绘本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物针对多种细胞衍生和患者衍生的异种移植肿瘤模型的效力的图。

[0302] 图24A至24D是这样的图，其描绘本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物针对多种子宫内膜癌衍生的细胞系的细胞毒性，以及显示子宫内膜癌衍生的细胞上的CD166的表达水平的测定。

[0303] 图25A和25B描绘肺癌异种移植模型中的本发明的抗CD166抗体的原位结合的示例

性研究。

[0304] 图26是描绘本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物针对小鼠肺癌异种移植模型的效力的图。

[0305] 发明详述

[0306] 本发明提供特异性结合CD166、也称为活化的白细胞细胞粘附分子(ALCAM)的单克隆抗体(mAb)和可活化单克隆抗体。在一些实施方案中,所述单克隆抗体和可活化单克隆抗体被含有CD166的细胞内化。CD166是结合CD6(属于清道夫受体富含半胱氨酸(SRCR)蛋白超家族(SRCRSF)的细胞表面受体)的细胞粘附分子。已知CD166与细胞-细胞和细胞-基质相互作用、细胞粘附、细胞迁移和T细胞活化和增殖相关。CD166的异常表达和/或活性和CD166相关的信号传导已经牵涉于许多疾病和病症(诸如癌症、炎症和自身免疫)的发病机理。例如,CD166在各种癌症类型(诸如例如,前列腺癌,乳腺癌,肺癌诸如NSCLC和/或SCLC,口咽癌,宫颈癌和头颈癌诸如HNSCC)中高度表达。

[0307] 本发明提供抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体,其可用于治疗、预防、延缓与异常CD166表达和/或活性相关的疾病或病症的进展,改善和/或减轻其症状的方法中。例如,所述可活化抗CD166抗体用于治疗、预防、延缓癌症或其他肿瘤病症的进展,改善和/或减轻其症状的方法中。

[0308] 本发明提供抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体,其可用于治疗、预防、延缓与表达CD166的细胞相关的疾病或病症的进展,改善和/或减轻其症状的方法中。在一些实施方案中,所述细胞与异常CD166表达和/或活性相关。在一些实施方案中,所述细胞与正常CD166表达和/或活性相关。例如,所述可活化抗CD166抗体用于治疗、预防、延缓癌症或其他肿瘤病症的进展,改善和/或减轻其症状的方法中。

[0309] 本发明提供抗CD166抗体、缀合的抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体,其可用于治疗、预防、延缓其中患病细胞表达CD166的疾病或病症的进展,改善和/或减轻其症状的方法中。在一些实施方案中,所述患病细胞与异常CD166表达和/或活性相关。在一些实施方案中,所述患病细胞与正常CD166表达和/或活性相关。例如,所述可活化抗CD166抗体用于治疗、预防、延缓癌症或其他肿瘤病症的进展,改善和/或减轻其症状的方法中。

[0310] 所述可活化抗CD166抗体和/或缀合的可活化抗CD166抗体包括与掩蔽部分(MM)偶联的特异性结合CD166的抗体或其抗原结合片段,使得MM的偶联降低所述抗体或其抗原结合片段结合CD166的能力。在一些实施方案中,所述MM经由包括蛋白酶(例如,与CD166在主体中的治疗部位处共定位的蛋白酶)的底物的序列偶联。

[0311] 本发明的示例性可活化抗CD166抗体包括例如包含重链和轻链的可活化抗体,所述重链和轻链是或衍生自以下所示的重链可变和轻链可变序列(CDR序列(根据Andrew C. R. Martin博士的网站中提供的AbM定义(在www_bioinf_org_uk/abs/可得)进行定义)以粗体和下划线显示):

muM9 VH:

QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS**GFSLSTYGMGVG**WIRQPSGKGLEWLA**NIWWSEDKH**YNSALKS RLTISKDTSNNQVFLKISSVDTADTATYYCVQ**IDYGNDYAFTY**WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 119)

muM9 VL:

DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC**RSSKSLLHSNGITYLY**WYLQKPGQSPQLLIY**QMSNLAS**GVPDRF SSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYC**AQNLELPYT**FGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 120)

huM9b VH:

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTYGMGVG**WIRQPPGKALEWLANIWWSEDKHYSP

[0312] SLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCVQIDYGNDYAFTYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 121)

huM9c VH:

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTYGMGVG**WIRQPPGKALEWLANIWWSEDKHYSP SLKSRLTITKDTSKNQVVLTITNVDPVDTATYYCVQIDYGNDYAFTYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 122)

hM9vK-1 VL:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 123)

hM9vK-2 VL:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN LASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 124)

hM9vK-3a VL:

[0313] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 125)

hM9vK-3b VL:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN RASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 126)

[0314] 本发明的示例性可活化抗CD166抗体包括例如包括重链和轻链的可活化抗体,所述重链和轻链是或衍生自以下所示的重链和轻链可变区:

HuCD166_HcC

氨基酸序列

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYGMGVGWIRQPPGKALEWLANIWWSEDKHYSPSLKS
RLTITKDTSKNQVVLTITNVDPVDTATYYCVQIDYGNDYAFTYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP

[0315] IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 239)

HuCD166_Lc1

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRF
SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 240)

[0316] 本发明的示例性可活化抗CD166抗体包括,例如,包括以下的可活化抗体:可变重链互补决定区1(VH CDR1,本文中也称为CDRH1)序列、可变重链互补决定区2(VH CDR2,本文中也称为CDRH2)序列、可变重链互补决定区3(VH CDR3,本文中也称为CDRH3)序列、可变轻链互补决定区1(VL CDR1,本文中也称为CDRL1)序列、可变轻链互补决定区2(VL CDR2,本文中也称为CDRL2)序列和可变轻链互补决定区3(VL CDR3,本文中也称为CDRL3)序列的组合,其中至少一个CDR序列选自包含氨基酸序列GFSLSTYGMGVG (SEQ ID NO:127)的VH CDR1序列;包含氨基酸序列NIWWSEDKH (SEQ ID NO:128)的VH CDR2序列;包含氨基酸序列IDYGNDYAFTY (SEQ ID NO:129)的VH CDR3序列;包含氨基酸序列RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:130)或RSSQSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:131)的VL CDR1序列;包含氨基酸序列QMSNLAS (SEQ ID NO:132)或QMSNRAS (SEQ ID NO:133)的VL CDR2序列;和包含氨基酸序列AQNLELPYT (SEQ ID NO:134)的VL CDR3序列。

[0317] 在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括包含或衍生自美国专利申请公开号20150071937、20090070890和/或20090203538 (其各自的内容通过引用以其整体并入本文)中所示的重链氨基酸序列的重链。

[0318] 在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括重链,所述重链含有包含或衍生自美国专利申请公开号20150071937、20090070890和/或20090203538(其各自的内容通过引用以其整体并入本文)中所示的CDR氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3序列。

[0319] 在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括包含或衍生自表12中所示的重链氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括包含或衍生自表12中所示的重链氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括包含或衍生自表12中所示的重链氨基酸序列的重链,和包含或衍生自表12中所示的轻链氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12中的组A中所示的组合的重链可变区和轻链可变区序列的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包

括表12中的组B中所示的重链可变区和轻链可变区序列的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括表12中的组C中所示的重链可变区和轻链可变区序列的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括表12中的组D中所示的重链可变区和轻链可变区序列的组合。

[0320] 在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组A中所示的重链序列的重链序列的互补决定区(CDR)序列的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组A中所示的轻链序列的轻链序列的CDR的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组A中所示的重链序列的重链序列的CDR和来自表12的组A中所示的重链序列的轻链序列的CDR的组合。

[0321] 在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组B中所示的重链序列的重链序列的CDR的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组B中所示的轻链序列的轻链序列的CDR的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组B中所示的重链序列的重链序列的CDR和来自表12的组B中所示的重链序列的轻链序列的CDR的组合。

[0322] 在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组C中所示的重链序列的重链序列的CDR的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组C中所示的轻链序列的轻链序列的CDR的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组C中所示的重链序列的重链序列的CDR和来自表12的组C中所示的重链序列的轻链序列的CDR的组合。

[0323] 在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组D中所示的重链序列的重链序列的CDR的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组D中所示的轻链序列的轻链序列的CDR的组合。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括来自表12的组D中所示的重链序列的重链序列的CDR和来自表12的组D中所示的重链序列的轻链序列的CDR的组合。

[0324] 表12. 结合CD166的可活化抗体的可变重链区(VH)和可变轻链区(VL)序列

[0325]

组 A	
VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR DNSKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASRSLLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 249)
VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMGWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR DNSKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASRSLLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 250)
VL	NFMLTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPLLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASL TITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPVFGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 251)
组 B	
VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGVVEFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 252)
VL	DIRMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQDISSYFAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLRSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 253)
组 C	
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGIVATSWGQGTLVTVSR (SEQ ID NO: 254)
VH	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFNFDVYGMNWVRQVPGKGLEWVSLINGDGGLRYYADSVKGRFTVSR DNSRNSLYLQMNSLRSEDTALYYCVKGNFQQWGQGTLVTVSR (SEQ ID NO: 255)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSLISGDGGSTYYADSVKDRFTISR DNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGNYFDYWGQGTLVTVSR (SEQ ID NO: 256)
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVMPSYYYYYGMDVWGQGTTVTVSR (SEQ ID NO: 257)

VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCADYGMDVWGQGTTVTVSR (SEQ ID NO: 258)
VL	SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNKIGSKSVHWYQQKQGQAPVLVIYLDRDRPSGIPERFSGSNSGNTATL TITRVEAEDEADYYCHLWDSGSDQVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 259)
VL	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATL TISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 260)
VL	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATL TISRAQAGDEADYYCQVWDSSVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 261)
VL	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDSERPSGVPDRFSGSIDSSSN SASLTISGLKTQDEADYYCQSYDGVNWVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 262)
VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 263)
组 D	
VH / VL	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR DNSKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASRSLLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQDPAVSVAL GQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPLLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYY CNSRDSSGNPVFGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 475)
VH / VL	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMGWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR DNSKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASRSLLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQDPAVSVAL GQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPLLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYY CNSRDSSGNPVFGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 476)

[0326]

[0327] 在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体包括表13中所示的CDR序列,选自表

13的单一行中所示的那些组合的VL CDR序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3)的组合，选自表13中所示的那些组合的VH CDR序列(VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)的组合，或选自表13中所示的那些组合的VL CDR和VH CDR序列(VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3)的组合。

[0328] 表13. 结合CD166的抗体和可活化抗体的CDR序列

[0329]

VL			VH		
CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)	CDR1 (SEQ ID NO)	CDR2 (SEQ ID NO)	CDR3 (SEQ ID NO)
QGDSLRSYYAS (264)	YGKNNRPS (265)	NSRDSSGNPV (266)	SYAMS (267)	AISGSGGSTYYADSVKG (268)	RSLLDY (269)
QGDSLRSYYAS (264)	YGKNNRPS (265)	NSRDSSGNPV (266)	SYAMG (477)	AISGSGGSTYYADSVKG (268)	RSLLDY (269)
RASQDISSYFA (270)	AASTLRS (271)	QQSYSTPRIT (272)	SYAMS (267)	AISGSGGSTYYADSVKG (268)	GGGVVEF (273)
GGNKIGSKSVH (274)	LDRDRPS (275)	HLWDSGSD (276)	SYAMS (267)	TISGSGGSTYYADSVKG (277)	GIVATS (278)
GGNNIGSKSVH (279)	YDSDRPS (280)	QVWDSSSDH (281)	VYGMN (282)	LINGDGGLRYYADSVKG (283)	GNFQQ (284)
GGNNIGSKNVH (285)	RDSNRPS (286)	QVWDSS (287)	DYAMH (288)	LISGDGGSTYYADSVKD (289)	GNYFDY (290)
TGSSGSIASNY VQ (291)	EDSERPS (292)	QSYDGVN (293)	SYSMN (294)	YISSSSSTIYYADSVKG (295)	VMPSYYYYYGMDV (296)
RASQSISSYLN (297)	AASSLQS (298)	QQSYSTP (299)	SYGMH (300)	VISYDGSNKYYADSVKG (301)	YGMDV (302)

[0330] 在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体包含或衍生自由杂交瘤制备、分泌或以其他方式产生的抗体，所述杂交瘤诸如例如美国专利申请公开号20040048319中公开且以保藏号PTA-4478保藏于美国典型培养物保藏中心(ATCC)的杂交瘤。在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体包含或衍生自由杂交瘤制备、分泌或以其他方式产生的抗体，所述杂交瘤诸如例如美国专利号6,022,540中公开且以保藏号HB 11789保藏于ATCC的杂交瘤。

[0331] 在一些实施方案中，所述可活化抗CD166抗体包含或衍生自由杂交瘤制备、分泌或以其他方式产生的抗体，所述杂交瘤诸如例如美国专利号5,998,172中公开且以保藏号HB 12136、HB 12137、HB 12138、HB12139、HB 12140和/或HB 12141保藏于ATCC的杂交瘤。

[0332] 本发明的可活化抗体中的抗CD166抗体和AB特异性结合CD166靶标，诸如例如哺乳动物CD166和/或人CD166。本发明中还包括与本发明的抗体和/或本文所述的活化的可活化抗体结合相同的CD166表位的抗CD166抗体和AB。本发明中还包括与本文所述的抗CD166抗体和/或活化的抗CD166可活化抗体竞争结合CD166靶标、例如人CD166的抗CD166抗体和AB。本发明中还包括与本文所述的抗CD166抗体和/或活化的抗CD166可活化抗体交叉竞争结合CD166靶标、例如人CD166的抗CD166抗体和AB。

[0333] 本文提供的可活化抗CD166抗体包括掩蔽部分。在一些实施方案中，所述掩蔽部分是这样的氨基酸序列，其与抗CD166抗体偶联或以其他方式连接且位于可活化抗CD166抗体构建体内，使得所述掩蔽部分降低抗CD166抗体特异性结合CD166的能力。使用各种已知技术中的任一种来鉴定合适的掩蔽部分。例如，使用Daugherty等人的PCT公开号WO 2009/025846(其内容以其整体通过引用并入本文)中描述的方法来鉴定肽掩蔽部分。

[0334] 本文提供的可活化抗CD166抗体包括可切割部分。在一些实施方案中，所述可切割部分包括这样的氨基酸序列，其为蛋白酶(通常为细胞外蛋白酶)的底物。使用各种已知技术中的任一种来鉴定合适的底物。例如，使用Daugherty等人的美国专利号7,666,817；

Stagliano等人的美国专利号8,563,269;和La Porte等人的PCT公开号WO 2014/026136(其各自的内容以其整体通过引用并入本文)中描述的方法来鉴定肽底物。(还参见Boulware等人“Evolutionary optimization of peptide substrates for proteases that exhibit rapid hydrolysis kinetics.”Biotechnol Bioeng. 106.3 (2010): 339-46)。

[0335] 示例性底物包括但不限于可被以下表4中所列的酶或蛋白酶中的一种或多种切割的底物。

[0336] 表 4:示例性蛋白酶和/或酶

[0337]

ADAMS, ADAMTS, 例如	半胱氨酸蛋白酶，例如，	丝氨酸蛋白酶，例如，
ADAM8	Cruzipain	活化蛋白C
ADAM9	豆荚蛋白	组织蛋白酶A
ADAM10	Otubain-2	组织蛋白酶G
ADAM12		糜蛋白酶
ADAM15	KLKs, 例如，	凝血因子蛋白酶
ADAM17/TACE	KLK4	(例如, FVIIa, FIXa, FXa, FXIa,
ADAMDEC1	KLK5	FXIIa)
ADAMTS1	KLK6	弹性蛋白酶
ADAMTS4	KLK7	颗粒酶B
ADAMTS5	KLK8	胍基苯甲酸酶(Guanidinobenzoatase)
	KLK10	HtrA1
天冬氨酸蛋白酶，例如，	KLK11	人中性粒细胞弹性蛋白酶
BACE	KLK13	乳铁蛋白
肾素	KLK14	Marapsin
		NS3/4A

[0338]

天冬氨酸组织蛋白酶，例如，	金属蛋白酶，例如，	PACE4
组织蛋白酶D	穿膜肽酶	纤溶酶
组织蛋白酶E	脑啡肽酶	PSA
	PSMA	tPA
胱天蛋白酶，例如，	BMP-1	凝血酶
胱天蛋白酶1		胰蛋白酶
胱天蛋白酶2	MMPs, 例如，	uPA
胱天蛋白酶3	MMP1	
胱天蛋白酶4	MMP2	II型跨膜丝氨酸蛋白酶(TTSPs)，
胱天蛋白酶5	MMP3	例如，
胱天蛋白酶6	MMP7	DESC1
胱天蛋白酶7	MMP8	DPP-4
胱天蛋白酶8	MMP9	FAP
胱天蛋白酶9	MMP10	Hepsin
胱天蛋白酶10	MMP11	基质蛋白酶-2
胱天蛋白酶14	MMP12	MT-SP1/基质蛋白酶(Matriptase)
	MMP13	TMPRSS2
半胱氨酸组织蛋白酶，例如，	MMP14	TMPRSS3
组织蛋白酶B	MMP15	TMPRSS4
组织蛋白酶C	MMP16	
组织蛋白酶K	MMP17	
组织蛋白酶L	MMP19	
组织蛋白酶S	MMP20	
组织蛋白酶V/L2	MMP23	
组织蛋白酶X/Z/P	MMP24	
	MMP26	
	MMP27	

[0339] 本文所述的可活化抗CD166抗体克服了抗体治疗剂、特别是已知在体内在至少一定程度上有毒性的抗体治疗剂的限制。靶标介导的毒性构成治疗性抗体的开发的主要限

制。设计本文提供的可活化抗CD166抗体以解决与传统治疗性抗体在正常组织中抑制靶标相关的毒性。这些可活化抗CD166抗体保持被掩蔽，直到在疾病部位处被蛋白水解活化。以作为亲本治疗性抗体的抗CD166抗体开始，通过将所述抗体通过并入蛋白酶底物的接头偶联至抑制性掩蔽物来工程改造本发明的可活化抗CD166抗体。

[0340] 当AB用MM修饰且在靶标存在的情况下时，与未用MM修饰的AB与靶标的特异性结合或亲本AB与靶标的特异性结合相比，AB与其靶标的特异性结合被降低或抑制。

[0341] 用MM修饰的AB对靶标的K_d比未用MM修饰的AB或亲本AB对靶标的K_d高至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更高、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍。相反，用MM修饰的AB对靶标的结合亲和力比未用MM修饰的AB或亲本AB对靶标的结合亲和力低至少2、3、4、5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更高、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍。

[0342] MM对AB的解离常数(K_d)通常大于AB对靶标的K_d。MM对AB的K_d可以比AB对靶标的K_d高至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000或甚至10,000,000倍。相反，MM对AB的结合亲和力通常低于AB对靶标的结合亲和力。MM对AB的结合亲和力可以比AB对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000或甚至10,000,000倍。

[0343] 在一些实施方案中，MM对AB的解离常数(Kd)约等于AB对靶标的Kd。在一些实施方案中，MM对AB的解离常数(Kd)不大于AB对靶标的解离常数。

[0344] 在一些实施方案中，MM对AB的解离常数(Kd)小于AB对靶标的解离常数。

[0345] 在一些实施方案中，MM对AB的解离常数(Kd)大于AB对靶标的解离常数。

[0346] 在一些实施方案中，MM与AB的结合的Kd不大于AB与靶标的结合的Kd。

[0347] 在一些实施方案中，MM与AB的结合的Kd不小于AB与靶标的结合的Kd。

[0348] 在一些实施方案中，MM与AB的结合的Kd约等于AB与靶标的结合的Kd。

[0349] 在一些实施方案中，MM与AB的结合的Kd小于AB与靶标的结合的Kd。

[0350] 在一些实施方案中，MM与AB的结合的Kd大于AB与靶标的结合的Kd。

[0351] 在一些实施方案中，MM与AB的结合的Kd不大于AB与靶标的结合的Kd的2、3、4、5、10、25、50、100、250、500或1,000倍。在一些实施方案中，MM与AB的结合的Kd是AB与靶标的结合的Kd的1-5、2-5、2-10、5-10、5-20、5-50、5-100、10-100、10-1,000、20-100、20-1000或100-1,000倍。

[0352] 在一些实施方案中，MM与AB的结合的亲和力小于AB与靶标的结合的亲和力。

[0353] 在一些实施方案中，MM与AB的结合的亲和力不多于AB与靶标的结合的亲和力。

[0354] 在一些实施方案中,MM与AB的结合的亲和力约等于AB与靶标的结合的亲和力。

[0355] 在一些实施方案中,MM与AB的结合的亲和力不小于AB与靶标的结合的亲和力。

[0356] 在一些实施方案中,MM与AB的结合的亲和力大于AB与靶标的结合的亲和力。

[0357] 在一些实施方案中,MM与AB的结合的亲和力是AB与靶标的结合的亲和力的1/2、1/3、1/4、1/5、1/10、1/25、1/50、1/100、1/250、1/500或1/1,000。在一些实施方案中,MM与AB的结合的亲和力是AB与靶标的结合的亲和力的1/1-1/5、1/2-1/5、1/2-1/10、1/5-1/10、1/5-1/20、1/5-1/50、1/5-1/100、1/10-1/100、1/10-1/1,000、1/20-1/100、1/20-1/1000或1/100-1/1,000。在一些实施方案中,MM与AB的结合的亲和力是AB与靶标的结合的亲和力的1/2-1/20。在一些实施方案中,未与AB共价连接且与AB等摩尔浓度的MM不抑制AB与靶标的结合。

[0358] 当AB用MM修饰且在靶标存在的情况下时,与未用MM修饰的AB的特异性结合或亲本AB与靶标的特异性结合相比,AB与其靶标的特异性结合被降低或抑制。当与未用MM修饰的AB与靶标的结合或亲本AB与靶标的结合相比时,当在体内或在体外测定法中测量时,当用MM修饰时的AB结合靶标的能力可以降低至少50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%和甚至100%持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150或180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长。

[0359] MM抑制AB与靶标的结合。MM结合AB的抗原结合结构域且抑制AB与靶标的结合。MM可以空间抑制AB与靶标的结合。MM可以变构抑制AB与其靶标的结合。在这些实施方案中,与未经MM修饰的AB、亲本AB或未与MM偶联的AB与靶标的结合相比,当AB用MM修饰或与MM偶联且在靶标存在的情况下时,当在体内或在体外测定法中测量时,不存在AB与靶标的结合或基本上无AB与靶标的结合,或不多于0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或50%的AB与靶标的结合,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150或180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长。

[0360] 当AB与MM偶联或被MM修饰时,MM“掩蔽”或降低或以其他方式抑制AB与靶标的特异性结合。当AB与MM偶联或被MM修饰时,这样的偶联或修饰可以实现降低或抑制AB特异性结合其靶标的能力的结构改变。

[0361] 与MM偶联或用MM修饰的AB可以由下式代表(以从氨基(N)端区域至羧基(C)端区域的顺序):

[0362]
(MM)-(AB)
(AB)-(MM)
(MM)-L-(AB)
(AB)-L-(MM)

[0363] 其中MM是掩蔽部分,AB是抗体或其抗体片段,且L是接头。在许多实施方案中,可期望将一个或多个接头,例如,柔性接头插入组合物中以提供柔性。

[0364] 在某些实施方案中,MM不是AB的天然结合配偶体。在一些实施方案中,MM不含或基本上不含与AB的任何天然结合配偶体的同源性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%

或80%的相似性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%的同一性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于25%的同一性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于50%的同一性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于20%的同一性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于10%的同一性。

[0365] 在一些实施方案中，可活化抗体包括通过MM修饰的AB，且还包括一种或多种可切割部分(CM)。这样的可活化抗体展现与AB的靶标的可活化/可变换结合。可活化抗体通常包括被掩蔽部分(MM)和可修饰或可切割部分(CM)修饰或与掩蔽部分(MM)和可修饰或可切割部分(CM)偶联的抗体或抗体片段(AB)。在一些实施方案中，CM含有作为至少一种蛋白酶的底物发挥功能的氨基酸序列。

[0366] 可活化抗体的元件经排列，使得MM和CM经放置，使得在切割(或者相对活性)状态下且在靶标存在的情况下，AB结合靶标，而可活化抗体在未切割(或者相对无活性)状态下在靶标存在的情况下，AB与其靶标的特异性结合被降低或抑制。AB与其靶标的特异性结合可以由于AB特异性结合其靶标的能力被MM抑制或掩蔽而降低。

[0367] 用MM和CM修饰的AB对靶标的K_d比未用MM和CM修饰的AB或亲本AB对靶标的K_d大至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更高、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍。相反，用MM和CM修饰的AB对靶标的结合亲和力比未用MM和CM修饰的AB或亲本AB对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000倍或更高、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000、或100,000-10,000,000倍。

[0368] 当AB用MM和CM修饰且在靶标存在的情况下、但不在修饰剂(例如至少一种蛋白酶)存在的情况下时，与未用MM和CM修饰的AB或亲本AB与靶标的特异性结合相比，AB与其靶标的特异性结合被降低或抑制。当与亲本AB与其靶标的结合或未用MM和CM修饰的AB与其靶标的结合相比时，当在体内或在体外测定法中测量时，当用MM和CM修饰时的AB结合靶标的能力可以降低至少50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%和甚至100%持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时或5、10、15、30、45、60、90、120、150或180天或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更长。

[0369] 如本文所用，术语切割状态是指在CM被至少一种蛋白酶修饰后可活化抗体的状况。如本文所用，术语未切割状态是指在不存在CM被蛋白酶切割的情况下可活化抗体的状况。如上所讨论，术语“可活化抗体”在本文用于指呈其未切割(天然)状态以及呈其切割状态的可活化抗体。普通技术人员显而易见的是，在一些实施方案中，切割的可活化抗体可以

由于蛋白酶对CM的切割、导致至少MM的释放而缺乏MM (例如,其中MM未通过共价键(例如半胱氨酸残基之间的二硫键)与可活化抗体连接)。

[0370] 可活化或可变换的意指当可活化抗体在抑制、掩蔽或未切割状态下(即,第一构象)时,可活化抗体展现与靶标的第一结合水平,和在未抑制、未掩蔽和/或切割状态下(即,第二构象)可活化抗体展现与靶标的第二结合水平,其中靶标结合的第二水平大于结合的第一水平。通常,靶标对可活化抗体的AB的接近在能够切割CM的切割剂(即,蛋白酶)存在的情况下比在这样的切割剂不存在的情况下更大。因此,当可活化抗体在未切割状态下时,AB被抑制免于靶标结合且可以被掩蔽免于靶标结合(即,第一构象使得AB不能结合靶标),且在切割状态下,对于靶标结合,AB未被抑制或未被掩蔽。

[0371] 选择可活化抗体的CM和AB,使得AB代表给定靶标的结合部分,并且CM代表蛋白酶的底物。在一些实施方案中,所述蛋白酶与所述靶标在主体中的治疗部位或诊断部位处共定位。如本文所用,共定位是指在相同的部位或相对靠近。在一些实施方案中,蛋白酶切割CM,其产生结合位于切割位点附近的靶标的活化的抗体。本文公开的可活化抗体特别可用于其中例如能够切割CM中的位点的蛋白酶(即蛋白酶)以比非治疗部位的组织(例如健康组织)相对更高的水平存在于治疗部位或诊断部位的含有靶标的组织中的情况。在一些实施方案中,本发明的CM也被一种或多种其他蛋白酶切割。在一些实施方案中,正是一种或多种其他蛋白酶与靶标共定位并且负责体内切割CM。

[0372] 在一些实施方案中,可活化抗体提供降低的毒性和/或不良副作用,如果AB未被掩蔽或以其他方式被抑制免于结合靶标,则所述毒性和/或不良副作用可以其他方式由在非治疗部位处的AB的结合导致。

[0373] 通常,可活化抗体可以通过如下来设计:选择目标AB和构建可活化抗体的剩余部分,使得当构象上被限制时,MM提供AB的掩蔽或AB与其靶标的结合的降低。可以考虑结构设计标准以提供该功能特征。

[0374] 提供了对在抑制构象相比于非抑制构象中的靶标结合展现所需动态范围的可变换表型的可活化抗体。动态范围通常是指(a)在第一组条件下参数的最大检测水平与(b)在第二组条件下该参数的最小检测值的比率。例如,在可活化抗体的背景下,动态范围是指(a)在能够切割可活化抗体的CM的至少一种蛋白酶存在的情况下与可活化抗体结合的靶蛋白的最大检测水平与(b)在蛋白酶不存在的情况下与可活化抗体结合的靶蛋白的最小检测水平的比率。可活化抗体的动态范围可计算为可活化抗体切割剂(例如,酶)处理的解离常数与可活化抗体切割剂处理的解离常数的比率。可活化抗体的动态范围越大,可活化抗体的可变换表型越好。具有相对更高的动态范围值(例如,大于1)的可活化抗体展现更加期望的变换表型,使得在能够切割可活化抗体的CM的切割剂(例如,酶)存在的情况下比在切割剂不存在的情况下,可活化抗体的靶蛋白结合在更大的程度上发生(例如,主要发生)。

[0375] 可活化抗体可以各种结构构型提供。下文提供可活化抗体的示例性式。特别考虑,AB、MM和CM的N-至C-末端顺序可以在可活化抗体内反转。还特别考虑,CM和MM的氨基酸序列可以重叠,例如,使得CM至少部分包含于MM内。

[0376] 例如,可活化抗体可以由下式代表(以从氨基(N)端区域至羧基(C)端区域的顺序):

[0377] (MM)-(CM)-(AB)
(AB)-(CM)-(MM)

[0378] 其中MM是掩蔽部分，CM是可切割部分，且AB是抗体或其片段。应注意，尽管MM和CM在上式中表示为不同的组分，但在本文公开的所有示例性实施方案(包括式)中，考虑MM和CM的氨基酸序列可以重叠，例如，使得CM完全或部分地包含于MM内。此外，上式提供额外氨基酸序列，其可以位于可活化抗体元件的N-末端或C-末端。

[0379] 在某些实施方案中，MM不是AB的天然结合配偶体。在一些实施方案中，MM不含或基本上不含与AB的任何天然结合配偶体的同源性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%的相似性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%的同一性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于50%的同一性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于25%的同一性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于20%的同一性。在一些实施方案中，MM与AB的任何天然结合配偶体具有不多于10%的同一性。

[0380] 在许多实施方案中，可期望将一个或多个接头、例如柔性接头插入可活化抗体构建体，以在MM-CM连接CM-AB连接或两者中的一个或多个处提供柔性。例如，AB、MM和/或CM可以不含足够数量的残基(例如，Gly、Ser、Asp、Asn，尤其是Gly和Ser，特别是Gly)以提供期望的柔性。因此，这样的可活化抗体构建体的可变换表型可以获益于引入一个或多个氨基酸以提供柔性接头。此外，如下所述，在作为构象受限的构建体提供可活化抗体的情况下，可以可操作插入柔性接头，以促进形成和维持未切割的可活化抗体的环状结构。

[0381] 例如，在某些实施方案中，可活化抗体包含下式之一(其中下式代表以N-至C-末端方向或C-至N-末端方向的氨基酸序列)：

[0382] (MM)-L1-(CM)-(AB)
(MM)-(CM)-L2-(AB)
(MM)-L1-(CM)-L2-(AB)

[0383] 其中MM、CM和AB如上文所定义；其中L1和L2各自独立地且任选地存在或不存在，是相同或不同的柔性接头，其包括至少1个柔性氨基酸(例如，Gly)。此外，上式提供额外氨基酸序列，其可以位于可活化抗体元件的N-末端或C-末端。实例包括但不限于靶向部分(例如，靶组织中存在的细胞的受体的配体)和血清半衰期延长部分(例如，结合血清蛋白诸如免疫球蛋白(例如，IgG)或血清白蛋白(例如，人血清白蛋白(HAS)的多肽)。

[0384] CM被至少一种蛋白酶以约0.001-1500 x 10^4 $M^{-1}S^{-1}$或至少0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、50、75、100、125、150、200、250、500、750、1000、1250或1500 x 10^4 $M^{-1}S^{-1}$的速率特异性切割。在一些实施方案中，CM以约100,000 $M^{-1}S^{-1}$的速率被特异性切割。在一些实施方案中，CM以约1x10E2至约1x10E6 $M^{-1}S^{-1}$ (即，约$1x10^2$至约$1x10^6$ $M^{-1}S^{-1}$)的速率被特异性切割。

[0385] 对于酶的特异性切割，进行酶和CM之间的接触。当包含与MM和CM偶联的AB的可活化抗体在靶标和足够的酶活性存在的情况下时，CM可以被切割。足够的酶活性可以是指酶

与CM进行接触并实现切割的能力。可以容易设想,酶可以在CM的附近,但因为其他细胞因子或酶的蛋白修饰而不能切割。

[0386] 适合用于本文所述的组合物的接头通常是提供修饰的AB或可活化抗体的柔性以促进AB与靶标的结合的抑制的接头。这样的接头通常被称为柔性接头。合适的接头可以容易地选择,且可以具有任何合适的不同长度,诸如1个氨基酸(例如,Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨基酸至8个氨基酸,且可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个氨基酸长。

[0387] 示例性柔性接头包括甘氨酸聚合物(G)n、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包括例如,(GS)n、(GSGGS)n (SEQ ID NO:1)和(GGGS)n (SEQ ID NO:2),其中n是至少1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物和本领域已知的其他柔性接头。甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚合物相对无结构,因此可能能够充当各组分之间的中性系链。甘氨酸获得比甚至丙氨酸显著更多的phi-psi空间,且比具有更长侧链的残基受到少得多的限制(参见Scheraga, Rev. Computational Chem.11173-142 (1992))。示例性柔性接头包括但不限于Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO:3)、Gly-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO:4)、Gly-Ser-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO:5)、Gly-Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:6)、Gly-Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO:7)、Gly-Ser-Ser-Ser-Gly (SEQ ID NO:8)等。普通技术人员将认识到,可活化抗体的设计可以包括是全部或部分柔性的接头,使得接头可以包括柔性接头以及赋予较少柔性结构的一个或多个部分,以提供期望的可活化抗体结构。

[0388] 本发明还提供包括可活化抗CD166抗体的组合物和方法,所述可活化抗CD166抗体包括特异性结合CD166的抗体或抗体片段(AB),其中AB与降低AB结合其靶标的能力的掩蔽部分(MM)偶联。在一些实施方案中,所述可活化抗CD166抗体进一步包含作为蛋白酶的底物的可切割部分(CM)。本文提供的组合物和方法使得能够将一种或多种试剂连接至AB中的一个或多个半胱氨酸残基,而不损害可活化抗CD166抗体的活性(例如,掩蔽、活化或结合活性)。在一些实施方案中,本文提供的组合物和方法使得能够将一种或多种试剂连接至AB中的一个或多个半胱氨酸残基,而不减少或以其他方式干扰MM内的一个或多个二硫键。本文提供的组合物和方法产生可活化抗CD166抗体,其与一种或多种试剂,例如多种治疗剂、诊断剂和/或预防剂中的任一种缀合,例如,在一些实施方案中,没有任何试剂与可活化抗CD166抗体的MM缀合。本文提供的组合物和方法产生缀合的可活化抗CD166抗体,其中MM保留有效且有效率地掩蔽未切割状态下的可活化抗体的AB的能力。本文提供的组合物和方法产生缀合的可活化抗CD166抗体,其中可活化抗体在可切割CM的蛋白酶存在的情况下仍被活化,即切割。

[0389] 可活化抗CD166抗体具有试剂的至少一个缀合点,但在本文提供的方法和组合物中,少于所有可能的缀合点可用于与试剂缀合。在一些实施方案中,一个或多个缀合点是参与二硫键的硫原子。在一些实施方案中,一个或多个缀合点是参与链间二硫键的硫原子。在一些实施方案中,一个或多个缀合点是参与链间硫化物键的硫原子,但不是参与链内二硫键的硫原子。在一些实施方案中,一个或多个缀合点是半胱氨酸或含有硫原子的其他氨基酸残基的硫原子。这样的残基可以天然存在于抗体结构中,或者可以通过定点诱变、化学转化或错误并入非天然氨基酸而并入抗体中。

[0390] 还提供了制备在AB中具有一个或多个链间二硫键和在MM中具有一个或多个链内二硫键的可活化抗CD166抗体的缀合物的方法，并且提供与游离巯基反应的药物。该方法通常包括用还原剂(诸如例如TCEP)部分还原可活化抗体中的链间二硫键；和将与游离巯基反应的药物与部分还原的可活化抗体缀合。如本文所用，术语部分还原是指其中可活化抗CD166抗体与还原剂接触且少于所有二硫键，例如少于所有可能的缀合位点被减少的情况。在一些实施方案中，少于99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或少于5％的所有可能的缀合位点被还原。

[0391] 在还有其他实施方案中，提供了将试剂例如药物还原和缀合至可活化抗CD166抗体、导致试剂放置的选择性的方法。该方法通常包括用还原剂部分还原可活化抗CD166抗体，使得可活化抗体的掩蔽部分或其他非AB部分中的任何缀合位点不被还原，并将该试剂缀合至AB中的链间巯基。选择缀合位点以便允许试剂的期望放置，以允许在期望的位点发生缀合。还原剂例如为TCEP。通过鉴定产生其中MM保留有效和有效地掩蔽未切割状态下的可活化抗体的AB的能力的缀合的可活化抗体的条件来确定还原反应条件，诸如例如还原剂与可活化抗体的比率，孵育时长，孵育期间的温度，还原反应溶液的pH等。还原剂与可活化抗CD166抗体的比率将根据可活化抗体而变化。在一些实施方案中，还原剂与可活化抗CD166抗体的比率将范围为约20:1至1:1、约10:1至1:1、约9:1至1:1、约8:1至1:1、约7:1至1:1、约6:1至1:1、约5:1至1:1、约4:1至1:1、约3:1至1:1、约2:1至1:1、约20:1至1:1.5、约10:1至1:1.5、约9:1至1:1.5、约8:1至1:1.5、约7:1至1:1.5、约6:1至1:1.5、约5:1至1:1.5、约4:1至1:1.5、约3:1至1:1.5、约2:1至1:1.5、约1.5:1至1:1.5或约1:1至1:1.5。在一些实施方案中，比率在约5:1至1:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约5:1至1.5:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约4:1至1:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约4:1至1.5:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约8:1至约1:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约2.5:1至1:1的范围内。

[0392] 在一些实施方案中，提供了还原可活化抗CD166抗体的AB中的链间二硫键和将试剂(例如，含巯基的试剂，诸如药物)缀合至所得链间巯基以将试剂选择性定位在AB上的方法。该方法通常包括用还原剂部分还原AB以形成至少两个链间巯基，而不在可活化抗体中形成所有可能的链间巯基；和将所述试剂缀合至部分还原的AB的链间巯基。例如，以还原剂:可活化抗体的期望比率将可活化抗体的AB在约37℃下部分还原约1小时。在一些实施方案中，还原剂与可活化抗体的比率将范围为约20:1至1:1、约10:1至1:1、约9:1至1:1、约8:1至1:1、约7:1至1:1、约6:1至1:1、约5:1至1:1、约4:1至1:1、约3:1至1:1、约2:1至1:1、约20:1至1:1.5、约10:1至1:1.5、约9:1至1:1.5、约8:1至1:1.5、约7:1至1:1.5、约6:1至1:1.5、约5:1至1:1.5、约4:1至1:1.5、约3:1至1:1.5、约2:1至1:1.5、约1.5:1至1:1.5或约1:1至1:1.5。在一些实施方案中，比率在约5:1至1:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约5:1至1.5:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约4:1至1:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约4:1至1.5:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约8:1至约1:1的范围内。在一些实施方案中，比率在约2.5:1至1:1的范围内。

[0393] 含巯基的试剂可以是例如半胱氨酸或N-乙酰半胱氨酸。还原剂可以是例如TCEP。在一些实施方案中，可以在缀合之前使用例如柱色谱、透析或渗滤纯化还原的可活化抗体。或者，在部分还原后和缀合之前不纯化还原的抗体。

[0394] 本发明还提供了部分还原的可活化抗CD166抗体，其中可活化抗体中的至少一个链间二硫键已用还原剂还原，而不干扰可活化抗体中的任何链内二硫键，其中可活化抗体包括特异性结合CD166的抗体或其抗原结合片段(AB)，抑制未切割状态下的可活化抗体的AB与CD166靶标的结合的掩蔽部分(MM)，和与AB偶联的可切割部分(CM)，其中所述CM是作为蛋白酶的底物发挥功能的多肽。在一些实施方案中，MM经由CM与AB偶联。在一些实施方案中，可活化抗体的一个或多个链内二硫键不被还原剂干扰。在一些实施方案中，可活化抗体内的MM的一个或多个链内二硫键不被还原剂干扰。在一些实施方案中，未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM。在一些实施方案中，所述还原剂是TCEP。

[0395] 本发明还提供了部分还原的可活化抗体，其中可活化抗体中的至少一个链间二硫键已用还原剂还原，而不干扰可活化抗体中的任何链内二硫键，其中可活化抗体包括特异性结合靶标(例如，CD166)的抗体或其抗原结合片段(AB)，抑制未切割状态下的可活化抗体的AB与靶标的结合的掩蔽部分(MM)，和与AB偶联的可切割部分(CM)，其中所述CM是作为至少一种蛋白酶的底物发挥功能的多肽。在一些实施方案中，MM经由CM与AB偶联。在一些实施方案中，可活化抗体的一个或多个链内二硫键不被还原剂干扰。在一些实施方案中，可活化抗体内的MM的一个或多个链内二硫键不被还原剂干扰。在一些实施方案中，未切割状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM。在一些实施方案中，所述还原剂是TCEP。

[0396] 在还有其他实施方案中，通过提供具有赖氨酸和/或半胱氨酸残基的定义数目和位置的可活化抗CD166抗体来将试剂例如药物还原和缀合至可活化抗CD166抗体、导致试剂放置的选择性的方法。在一些实施方案中，赖氨酸和/或半胱氨酸残基的限定数目高于或低于亲本抗体或可活化抗体的氨基酸序列中的相应残基的数目。在一些实施方案中，赖氨酸和/或半胱氨酸残基的限定数目可导致限定数目的试剂当量可与抗CD166抗体或可活化抗CD166抗体缀合。在一些实施方案中，赖氨酸和/或半胱氨酸残基的限定数目可导致限定数目的试剂当量可以位点特异性方式与抗CD166抗体或可活化抗CD166抗体缀合。在一些实施方案中，修饰的可活化抗体以位点特异性方式用一个或多个非天然氨基酸修饰，因此在一些实施方案中限制试剂与仅非天然氨基酸的位点的缀合。在一些实施方案中，具有限定数目和位置的赖氨酸和/或半胱氨酸残基的抗CD166抗体或可活化抗CD166抗体可以用如本文讨论的还原剂部分还原，使得可活化抗体的掩蔽部分或其他非AB部分中的任何缀合位点不被还原，并且将所述试剂与AB中的链间巯基缀合。

[0397] 在一些实施方案中，本文所述的可活化抗体还包括与可活化抗体缀合的试剂。在一些实施方案中，缀合的试剂是治疗剂，诸如抗炎剂和/或抗肿瘤剂。在这样的实施方案中，所述试剂与可活化抗体的碳水化合物部分缀合，例如，在一些实施方案中，其中碳水化合物部分位于可活化抗体中的抗体或抗原结合片段的抗原结合区域之外。在一些实施方案中，所述试剂与可活化抗体中的抗体或抗原结合片段的巯基缀合。

[0398] 在一些实施方案中，所述试剂是细胞毒性剂诸如毒素(例如，细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素，或其片段)或放射性同位素(即，放射性缀合物)。

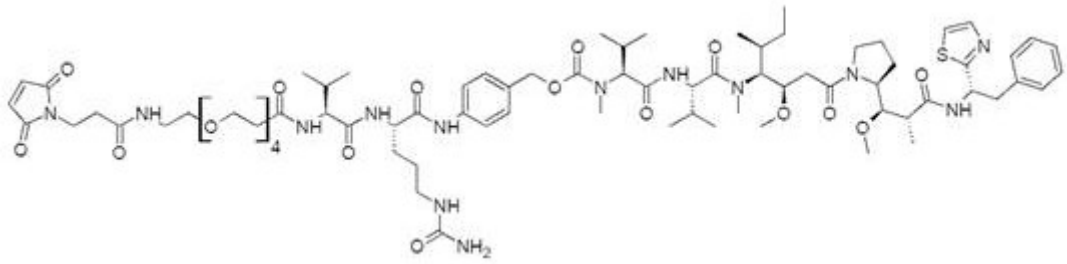
[0399] 在一些实施方案中，所述试剂是可检测部分，诸如例如标记或其他标记物。例如，试剂是或包括放射性标记的氨基酸，可以通过标记的抗生物素蛋白检测的一种或多种生物

素部分(例如,可以通过光学或量热法检测的含有荧光标记物或酶促活性的链霉抗生物素蛋白),一种或多种放射性同位素或放射性核素,一种或多种荧光标记,一种或多种酶促标记和/或一种或多种化学发光剂。在一些实施方案中,可检测部分通过间隔区分子连接。

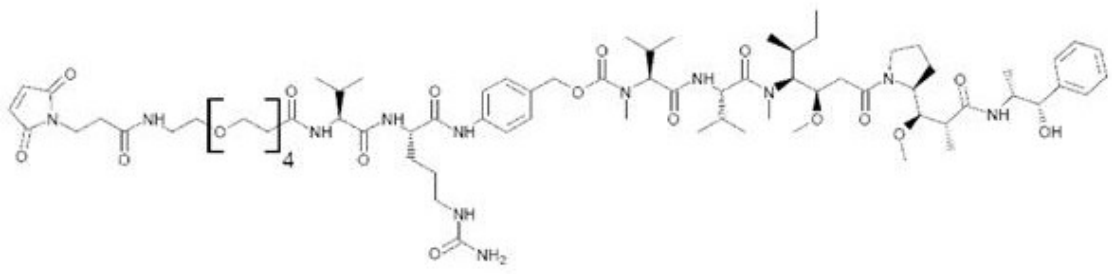
[0400] 本发明还涉及包含与细胞毒性剂诸如毒素(例如,细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素,或其片段)或放射性同位素(即,放射性缀合物)缀合的抗体的免疫缀合物。合适的细胞毒性剂包括例如多拉司他汀和其衍生物(例如,澳瑞他汀E、AFP、MMAF、MMAE、MMAD、DMAF、DMAE)。例如,试剂是单甲基澳瑞他汀E (MMAE)或单甲基澳瑞他汀D (MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂是选自表5中所列的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中,所述试剂是澳瑞他汀或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是澳瑞他汀E或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基澳瑞他汀E (MMAE)。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基澳瑞他汀D (MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂是美登素或美登素衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,所述试剂是倍癌霉素(duocarmycin)或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是卡里奇霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是吡咯并苯并二氮杂䓬。

[0401] 在一些实施方案中,所述试剂使用马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸接头或马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸接头连接至AB。在一些实施方案中,所述试剂使用马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸接头连接至AB。在一些实施方案中,所述试剂使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸接头连接至AB。在一些实施方案中,所述试剂是使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基接头连接至AB的单甲基澳瑞他汀D (MMAD),且该接头有效载荷构建体在本文中称为“vc-MMAD”。在一些实施方案中,所述试剂是使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基接头连接至AB的单甲基澳瑞他汀E (MMAE),且该接头有效载荷构建体在本文中称为“vc-MMAE”。在一些实施方案中,所述试剂使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸接头连接至AB。在一些实施方案中,所述试剂是使用马来酰亚胺双-PEG-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基接头连接至AB的单甲基澳瑞他汀D (MMAD),且该接头有效载荷构建体在本文中称为“PEG2-vc-MMAD”。下面显示vc-MMAD、vc-MMAE和PEG2-vc-MMAD的结构:

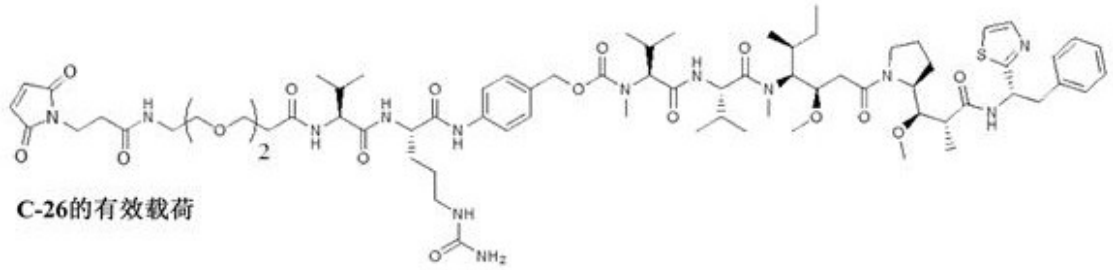
[0402] vc-MMAD:

[0403] 

[0404] vc-MMAE:



[0405] PEG2-vc-MMAD:

[0406] 

[0407] 本发明还提供了缀合的可活化抗体,其包括与单甲基澳瑞他汀D (MMAD)有效负载连接的可活化抗体,其中可活化抗体包括特异性结合靶标的抗体或其抗原结合片段(AB),抑制未切割状态下的可活化抗体的AB与靶标的结合的掩蔽部分(MM),和与AB偶联的可切割部分(CM),且所述CM是作为至少一种MMP蛋白酶的底物发挥功能的多肽。

[0408] 在一些实施方案中,可以使用几种用于将试剂附接至AB的方法中的任一种来缀合MMAD-缀合的可活化抗体:(a)附接至AB的碳水化合物部分,或(b)附接至AB的巯基,或(c)附接至AB的氨基,或(d)附接至AB的羧酸酯基团。

[0409] 在一些实施方案中,MMAD有效负载经由接头与AB缀合。在一些实施方案中,MMAD有效负载经由接头与AB中的半胱氨酸缀合。在一些实施方案中,MMAD有效负载经由接头与AB中的赖氨酸缀合。在一些实施方案中,MMAD有效负载经由接头与AB中的另一残基(诸如本文公开的那些残基)缀合。在一些实施方案中,所述接头是含巯基的接头。在一些实施方案中,所述接头是可切割接头。在一些实施方案中,所述接头是不可切割接头。在一些实施方案中,所述接头选自表6和7中所示的接头。在一些实施方案中,所述可活化抗体和MMAD有效载荷经由马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸接头连接。在一些实施方案中,所述可活化抗体和MMAD有效载荷经由马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸接头连接。在一些实施方案中,所述可活化抗体和MMAD有效载荷经由马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基接头连接。在一些实施方案中,所述可活化抗体和MMAD有效载荷经由马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基接头连接。在一些实施方案中,使用本文公开的部分还原和缀合技术将MMAD有效载荷与AB缀合。

[0410] 在一些实施方案中,本发明的接头的聚乙二醇(PEG)组分由2个乙二醇单体、3个乙二醇单体、4个乙二醇单体、5个乙二醇单体、6个乙二醇单体、7个乙二醇单体、8个乙二醇单体、9个乙二醇单体或至少10个乙二醇单体形成。在本发明的一些实施方案中,所述PEG组分是支链聚合物。在本发明的一些实施方案中,所述PEG组分是非支链聚合物。在一些实施方案中,所述PEG聚合物组分用氨基或其衍生物、羧基或其衍生物或者氨基或其衍生物和羧基或其衍生物两者官能化。

[0411] 在一些实施方案中,本发明的接头的PEG组分是氨基-四-乙二醇-羧基或其衍生物。在一些实施方案中,本发明的接头的PEG组分是氨基-三-乙二醇-羧基或其衍生物。在一些实施方案中,本发明的接头的PEG组分是氨基-二-乙二醇-羧基或其衍生物。在一些实施方案中,氨基衍生物是氨基和与之缀合的羧基之间的酰胺键的形成。在一些实施方案中,羧基衍生物是羧基和与之缀合的氨基之间的酰胺键的形成。在一些实施方案中,羧基衍生物是羧基和与之缀合的羟基之间的酯键的形成。

[0412] 可使用的酶活性毒素和其片段包括白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素

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

[0413] 抗体和细胞毒性剂的缀合物使用各种双官能蛋白偶联剂制备,所述双官能蛋白偶联剂诸如N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二巯基)丙酸盐(SPDP)、亚氨基硫杂环戊烷(thiolane) (IT)、亚氨酸酯的双官能衍生物(诸如二甲基己二酰亚胺酸酯HCL)、活性酯(诸如二琥珀酰亚胺基辛二酸酯)、醛类(诸如戊二醛)、双-叠氮基化合物(诸如双(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双-重氮盐衍生物(诸如双-(对重氮基苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯类(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如,蓖麻毒素免疫毒素可如Vitetta等人, Science 238: 1098 (1987)中所述制备。碳-14-标记的1-异硫氰酸根合苄基-3-甲基二乙烯三胺五乙酸(MX-DTPA)是将放射性核素(radionucleotide)与抗体缀合的示例性螯合剂。(参见WO94/11026)。

[0414] 表5列举了可用于本文所述的公开内容的一些示例性的药物,但其绝不意指为详尽的列表。

[0415] 表5:用于缀合的示例性药物

细胞毒性剂

澳瑞他汀

澳瑞他汀 E

单甲基澳瑞他汀 D (MMAD)

单甲基澳瑞他汀 E (MMAE)

去甲基澳瑞他汀 E (DMAE)

澳瑞他汀 F

单甲基澳瑞他汀 F (MMAF)

去甲基澳瑞他汀 F (DMAF)

澳瑞他汀衍生物，例如，其酰胺

澳瑞他汀酪胺

澳瑞他汀喹啉

多拉司他汀

多拉司他汀衍生物

多拉司他汀 16 DmJ

多拉司他汀 16 Dpv

美登素，例如 DM-1; DM-4

美登素衍生物

倍癌霉素

倍癌霉素衍生物

[0416] α-鹅膏菌素

葱环类药物

多柔比星

柔红霉素

苔藓抑素

喜树碱

喜树碱衍生物

7-取代的喜树碱

10, 11-二氟亚甲基二氧基喜树碱

考布他汀

脱溴海兔毒素

Kahalalide-F

圆皮海绵内酯(Discodermolide)

海鞘素类

涡轮他汀(Turbostatin)

Phenstatins

Hydroxyphenstatin

Spongistatin 5

Spongistatin 7

Halistatin 1

Halistatin 2

Halistatin 3

修饰的苔藓抑素

Halocomstatins

吡咯并苯并咪唑类(PBI)

Cibrostatin6

Doxaliform

葱环类药物类似物

西马多丁类似物(CemCH2-SH)

假单胞菌毒素 A (PE38)变体

假单胞菌毒素 A (ZZ-PE38)变体

ZJ-101

OSW-1

O6-苄基鸟嘌呤的 4-硝基苄氧基羰基衍生物

拓扑异构酶抑制剂

哈米特林(Hemiasterlin)

三尖杉碱

高三尖杉酯碱

吡咯并苯并二氮杂䓬二聚体类(PBDs)

官能化的吡咯并苯并二氮杂䓬类

卡里奇霉素类

鬼臼毒素类

紫杉烷类

长春花生物碱类

抗病毒剂

阿昔洛韦

Vira A

金刚烷胺(Symmetrel)

抗真菌剂

可缀合的检测试剂

荧光素及其衍生物

异硫氰酸荧光素(FITC)

放射性药物

^{125}I

^{131}I

制霉菌素

额外抗肿瘤剂

阿霉素

柔红霉素

博莱霉素

Alkeran

Velban

Oncovin

氟尿嘧啶

甲氨蝶呤

噻替派

比生群(Bisantrene)

Novantrone

硫鸟嘌呤

丙卡巴肼

阿糖胞苷

抗细菌剂

氨基糖苷类

链霉素

新霉素

卡那霉素

阿米卡星

庆大霉素

妥布霉素

链霉素 B

大观霉素

氨苄西林

磺胺

多粘菌素

氯霉素

^{89}Zr

^{111}In

^{123}I

^{131}I

^{99}mTc

^{201}Tl

^{133}Xe

^{11}C

^{62}Cu

^{18}F

^{68}Ga

^{13}N

^{15}O

^{38}K

^{82}Rb

^{99}mTc (锝)

[0417]

重金属

钡

金

铂

抗支原体剂

泰乐菌素(Tylosine)

大观霉素

[0418] 本领域普通技术人员将认识到,很多可能的部分可与本发明所得的抗体偶联。(参见例如“Conjugate Vaccines”, Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse和R. E. Lewis, Jr (编辑), Carger Press, New York, (1989),其完整内容通过引用并入本文)。

[0419] 偶联可通过结合两个分子的任何化学反应进行,只要抗体和另一部分保持它们各自的活性。该键可包括许多化学机制,例如共价结合、亲和力结合、嵌入、配位结合和络合。然而在一些实施方案中,结合是共价结合。共价结合可通过现有侧链的直接缩合或通过并入外部的桥接分子实现。许多二价或多价连接剂可用于将蛋白分子,诸如本发明的抗体,与其他分子偶联。例如,代表性的偶联剂可包括有机化合物,诸如硫代酸酯、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、二异氰酸酯、戊二醛、重氮苯和六亚甲基二胺。该列表不意欲穷尽本领域已知的各

种类别的偶联剂，而是较常见偶联剂的例示。(参见Killen和Lindstrom, Jour. Immun. 133:1335-2549 (1984); Jansen等人, Immunological Reviews 62:185-216 (1982);和Vitetta等人, Science 238:1098 (1987)。

[0420] 在一些实施方案中，除了本文提供的组合物和方法以外，缀合的可活化抗体还可通过插入或以其他方式包括在可活化抗体序列中的修饰的氨基酸序列，经修饰用于位点特异性缀合。这些修饰的氨基酸序列经设计以允许在缀合的可活化抗体内受控的放置和/或给药缀合的试剂。例如，可活化抗体可经工程改造以在轻链和重链的位置上包括半胱氨酸取代，其提供反应性巯基和不负面影响蛋白折叠和装配，也不改变抗原结合。在一些实施方案中，可活化抗体可经工程改造以在可活化抗体内包括或以其他方式引入一个或多个非天然氨基酸残基，以提供用于缀合的合适位点。在一些实施方案中，可活化抗体可经工程改造以在可活化抗体序列内包括或以其他方式经酶促引入可活化肽序列。

[0421] 合适的接头描述于文献中(参见例如Ramakrishnan, S.等人, Cancer Res. 44: 201-208 (1984)，描述使用MBS (M-马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯)。也参见美国专利号5,030,719，描述使用通过寡肽接头与抗体偶联的卤代乙酰基酰肼衍生物。在一些实施方案中，合适的接头包括：(i) EDC (1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)碳化二亚胺盐酸盐；(ii) SMPT (4-琥珀酰亚胺基氧基羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基-二巯基)-甲苯(Pierce Chem. Co., 目录号(21558G)；(iii) SPDP (琥珀酰亚胺基-6 [3-(2-吡啶基二巯基)丙酰胺基]己酸酯(Pierce Chem. Co., 目录号21651G)；(iv) 磺基-LC-SPDP (磺基琥珀酰亚胺基6 [3-(2-吡啶基二巯基)-丙酰胺]己酸酯(Pierce Chem. Co. 目录号2165-G)；和(v)与EDC缀合的磺基-NHS (N-羟基磺基-琥珀酸亚胺: Pierce Chem. Co., 目录号24510)。额外的接头包括但不限于SMCC ((琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-甲酸酯)、磺基-SMCC(磺基琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-甲酸酯)、SPDB (N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯)或磺基-SPDB (N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺基丁酸酯)。

[0422] 上述接头含有具有不同属性的元件，因此产生具有不同物理化学性质的缀合物。例如，羧酸烷酯的磺基-NHS酯比芳族羧酸酯的磺基-NHS酯更稳定。含有NHS-酯的接头比磺基-NOS酯更难溶解。此外，接头SMPT含有空间阻碍的二硫键，且可形成具有增加的稳定性的缀合物。二硫键通常比其他键更不稳定，因为二硫键被体外切割，导致较少的可获得缀合物。具体地，磺基-NHS可以增强碳二亚胺偶联的稳定性。当与磺基-NHS结合使用时，碳二亚胺偶联物(诸如EDC)形成比单独的碳二亚胺偶联反应更耐受水解的酯。

[0423] 在一些实施方案中，接头是可切割的。在一些实施方案中，接头是不可切割的。在一些实施方案中，存在两个或更多个接头。所述两个或更多个接头全都相同，即，是可切割的或不可切割的，或所述两个或更多个接头是不同的，即，至少一个可切割且至少一个不可切割。

[0424] 本发明利用几种方法来将试剂连接至AB：(a) 连接至AB的碳水化合物部分，或(b) 连接至AB的巯基，或(c) 连接至AB的氨基，或(d) 连接至AB的羧酸基团。根据本发明，AB可通过具有至少两个反应性基团的中间体接头共价连接至试剂，一个基团与AB反应和一个基团与所述试剂反应。可包括任何相容的有机化合物的接头可经选择使得与AB (或试剂)的反应不会不利地影响AB的反应性和选择性。此外，连接接头至试剂，可能不破坏试剂的活

性。对于与氧化的抗体或氧化的抗体片段反应，合适的接头包括含有胺的那些，所述胺选自伯胺、仲胺、肼、酰肼、羟胺、苯肼、氨基脲和氨基硫脲基团。这样的反应性官能团可作为接头结构的部分存在，或可通过不含这样的基团的接头的合适化学修饰引入。

[0425] 根据本发明，用于连接至还原的AB的合适的接头包括具有能够与还原抗体或片段的巯基反应的某些反应性基团的那些。这样的反应性基团包括但不限于：反应性卤代烷基(包括例如，卤代乙酰基)、对汞基苯甲酸基团和能够Michael-型加成反应的基团(包括例如，马来酰亚胺和Mitra和Lawton, 1979, J. Amer. Chem. Soc. 101: 3097-3110描述的类型的基团)。

[0426] 根据本发明，用于连接至非氧化也非还原的Ab的合适的接头包括具有能够与存在于Ab的未经修饰的赖氨酸残基中的伯氨基反应的某些官能团的那些。这样的反应性基团包括但不限于NHS羧酸或碳酸酯、磺基-NHS羧酸或碳酸酯、4-硝基苯基羧酸或碳酸酯、五氟苯基羧酸或碳酸酯、酰基咪唑、异氰酸酯和异硫氰酸酯。

[0427] 根据本发明，用于连接至非氧化也非还原的Ab的合适的接头包括具有能够与存在于Ab的天冬氨酸或谷氨酸残基中的羧酸基团反应的某些官能团的那些，所述羧酸基团已被合适的试剂活化。合适的活化试剂包括EDC (具有或不具有加入的NHS或磺基-NHS)和用于羧酰胺形成的其他脱水剂。这些实例中，存在于合适的接头中的官能团包括伯胺和仲胺、肼、羟胺和酰肼。

[0428] 所述试剂可在接头与AB连接之前或之后与接头连接。在某些应用中，首先产生AB-接头中间体可能是需要的，其中接头不包含相关的试剂。根据具体的应用，特定的试剂可然后与接头共价连接。在一些实施方案中，AB首先与MM、CM和相关的接头连接，且然后与用于缀合目的的接头连接。

[0429] *分支接头*：在特定的实施方案中，利用具有多个试剂连接位点的分支接头。对于多位点接头，与AB的单一共价连接将产生能够在多个位点上结合试剂的AB-接头中间体。所述位点可以是醛基团或巯基或试剂可连接的任何化学位点。

[0430] 在一些实施方案中，通过在AB的多个位点上连接单一位点接头，可获得较高的特异活性(或较高的试剂:AB比)。通过两种方法的任一种，该多个位点可引入AB中。第一，可在同一AB上产生多个醛基团和/或巯基。第二，可连接AB的醛或巯基与具有用于随后连接接头的多个功能位点的"分支接头"。分支接头或多位点接头的功能位点可以是醛基团或巯基，或可以是接头可连接的任何化学位点。还更高的特异活性可通过组合这两种方法获得，即在AB的数个位点上连接多位点接头。

[0431] *可切割的接头*：在本发明的一个实施方案中，可使用易于被补体系统的酶(诸如但不限于u-纤溶酶原激活物、组织纤溶酶原激活物、胰蛋白酶、纤溶酶或具有蛋白水解活性的另一种酶)切割的肽接头。根据本发明的一种方法，试剂经由对补体切割敏感的接头连接。抗体选自可活化补体的类别。因此，抗体-试剂缀合物活化补体级联且在靶标位点上释放试剂。根据本发明的另一种方法，试剂经由易于被具有蛋白水解活性的酶(例如u-纤溶酶原激活物、组织纤溶酶原激活物、纤溶酶或胰蛋白酶)切割的接头连接。这些可切割的接头可用于缀合的可活化抗体，其包括胞外毒素，例如通过非限制性实例的方式的表5中所示的任何胞外毒素。

[0432] 可切割的接头序列的非限制性实例提供于表6中。

[0433] 表6:用于缀合的示例性接头序列

可切割序列的类型	氨基酸序列
纤溶酶可切割序列	
原尿激酶	PRFKIIGG (SEQ ID NO: 89) PRFRIIGG (SEQ ID NO: 90)
TGFβ	SSRHRRALD (SEQ ID NO: 91)
纤溶酶原	RKSSIIIRMRDVVL (SEQ ID NO: 92)
葡萄球菌激酶	SSSFDKGKYKKGDDA (SEQ ID NO: 93) SSSFDKGKYKRGDDA (SEQ ID NO: 94)
因子Xa可切割序列	IEGR (SEQ ID NO: 95) IDGR (SEQ ID NO: 96) GGSIDGR (SEQ ID NO: 97)
MMP可切割序列	
明胶酶A	PLGLWA (SEQ ID NO: 98)
胶原酶可切割序列	
小牛皮肤胶原(α1(I)链)	GPQGIAGQ (SEQ ID NO: 99)
小牛皮肤胶原(α2(I)链)	GPQGLLGA (SEQ ID NO: 100)
牛软骨胶原(α1(II)链)	GIAGQ (SEQ ID NO: 101)
人肝胶原(α1(III)链)	GPLGIAGI (SEQ ID NO: 102)
人 α_2M	GPEGLRVG (SEQ ID NO: 103)
人 PZP	YGAGLGVV (SEQ ID NO: 104) AGLGVVER (SEQ ID NO: 105) AGLGISST (SEQ ID NO: 106)
大鼠α_1M	EPQALAMS (SEQ ID NO: 107) QALAMSAI (SEQ ID NO: 108)
大鼠α_2M	AAYHLVSQ (SEQ ID NO: 109) MDAFLESS (SEQ ID NO: 110)
大鼠α_1I_3(2J)	ESLPVVAV (SEQ ID NO: 111)
大鼠α_1I_3(27J)	SAPAVESE (SEQ ID NO: 112)
人成纤维细胞胶原酶(自溶切割)	DVAQFVLT (SEQ ID NO: 113) VAQFVLTE (SEQ ID NO: 114) AQFVLTEG (SEQ ID NO: 115)
	PVQPIGPQ (SEQ ID NO: 116)

[0434]

[0435]

[0436] 此外,试剂可经由二硫键(例如半胱氨酸分子上的二硫键)与AB连接。因为许多肿瘤天然释放高水平的谷胱甘肽(还原剂),所以这可还原二硫键,随后在递送位点上释放试剂。在一些实施方案中,修饰CM的还原剂也将修饰缀合的可活化抗体的接头。

[0437] *间隔区和可切割的元件*:在一些实施方案中,以使得优化试剂和可活化抗体的AB之间的间隔的方式构建接头可能是必需的。这可通过使用以下通式结构的接头实现:

[0438] $W-(CH_2)n-Q$

[0439] 其中

[0440] W是--NH--CH_2--或--CH_2--;

[0441] Q是氨基酸、肽;且

[0442] n是0-20的整数。

[0443] 在一些实施方案中,接头可包含间隔区元件和可切割的元件。间隔区元件用于定

位可切割的元件远离AB的核心，使得可切割的元件更易接近负责切割的酶。上述的某些分支接头可用作间隔区元件。

[0444] 在整个讨论中，应理解接头与试剂(或间隔区元件与可切割的元件、或可切割的元件与试剂)的连接不需要是特定的连接或反应模式。提供具有合适的稳定性和生物相容性的产物的任何反应都是可接受的。

[0445] *血清补体和接头选择*：根据本发明的一种方法，当需要试剂释放时，使用作为可活化补体的类型的抗体的AB。所得缀合物同时保留结合抗原和活化补体级联的能力。因此，根据本发明的该实施方案，试剂连接可切割的接头或可切割的元件的一个末端，且接头基团的另一末端与AB上的特定位点连接。例如，如果试剂具有羟基或氨基，其可与肽、氨基酸或其他合适选择的接头的羧基末端分别经由酯或酰胺键连接。例如，这样的试剂可与接头肽经由碳二亚胺反应连接。如果试剂含有会干涉接头连接的官能团，这些干涉官能团可在连接之前被封闭且在产物缀合物或中间体制备后解封闭。接头的相对或氨基端然后直接或在进一步修饰后用于结合能够活化补体的AB。

[0446] 接头(或接头的间隔区元件)可具有任何需要的长度，其一个末端可与可活化抗体的AB的特定位点共价连接。接头或间隔区元件的另一末端可与氨基酸或肽接头连接。

[0447] 因此，当这些缀合物在补体的存在下结合抗原时，连接试剂与接头的酰胺或酯键将被切割，导致释放呈其活性形式的试剂。这些缀合物当施用于主体时，将在靶标位点上实现试剂的递送和释放，且对于药剂、抗生素、抗代谢物、抗增殖药等(如在表5中(但不限于此)提供的那些)的体内递送特别有效。

[0448] *用于无补体活化下的释放的接头*：在靶向递送的又一种应用中，无补体活化的试剂释放是需要的，因为补体级联的活化将最终溶解靶细胞。因此，当试剂的递送和释放应在不杀死靶细胞的情况下实现时该方法是有用的。这是当需要递送细胞介质诸如激素、酶、皮质类固醇、神经递质、基因或酶至靶细胞时的目标。这些缀合物可通过将试剂与不能活化补体的AB经由接头连接制备，所述接头对通过血清蛋白酶的切割轻度敏感。当将该缀合物施用于个体时，抗原-抗体复合物将快速形成，而试剂的切割将缓慢发生，因此导致在靶标位点上释放化合物。

[0449] *生物化学交叉接头*：在一些实施方案中，使用某些生物化学交叉接头，可活化抗体可与一种或多种治疗剂缀合。交叉连接试剂形成分子桥，其将两个不同分子的官能团系在一起。为了以逐步方式连接两个不同的蛋白，可使用杂-双官能交叉-接头，其排除不需要的均聚物形成。

[0450] 还可使用通过溶酶体蛋白酶可切割的肽基接头，例如Val-Cit、Val-Ala或其他二肽。此外，可使用在溶酶体的低pH环境中可切割的酸不稳定性接头，例如：双-唾液酸醚。其他合适的接头包括组织蛋白酶不稳定性底物，特别是在酸性pH下显示最佳功能的那些。

[0451] 示例性的杂-双官能交叉-接头在表7中提及。

[0452] 表7：示例性的杂-双官能交叉接头

杂-双官能交叉接头

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

[0453]

[0454] *不可切割的接头或直接连接*:在本发明的一些实施方案中,缀合物可经设计,使得所述试剂被递送至靶标而不释放。这可通过将试剂与AB直接或经由不可切割的接头连接实现。

[0455] 这些不可切割的接头可包括氨基酸、肽、D-氨基酸或可经修饰以包括可随后用于通过本文所述的方法连接AB的官能团的其他有机化合物。这样的有机接头的通式可以是

[0456] $W-(CH_2)n-Q$

[0457] 其中

[0458] W是--NH--CH_2--或--CH_2--;

[0459] Q是氨基酸、肽;且

[0460] n是0-20的整数。

[0461] *不可切割的缀合物*:在一些实施方案中,化合物可与不活化补体的AB连接。当使用

不能补体活化的AB时，该连接可使用对活化的补体的切割敏感的接头或使用对活化的补体的切割不敏感的接头来实现。

[0462] 本文公开的抗体还可被配制为免疫脂质体。含有抗体的脂质体通过本领域已知的方法制备，诸如Epstein等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985)；Hwang等人，Proc. Natl Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980)；和美国专利号4,485,045和4,544,545中描述的方法。具有提高的循环时间的脂质体公开于美国专利号5,013,556。

[0463] 特别有用的脂质体可用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG-衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物通过反相蒸发方法产生。脂质体通过限定孔径的滤器挤出，以得到具有所需直径的脂质体。本发明的抗体的Fab'片段可按Martin等人，J. Biol. Chem., 257: 286-288 (1982)中所述，经由二硫化物交换反应与脂质体缀合。

[0464] 定义：

[0465] 除非另外定义，与本发明结合使用的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。术语“一个/种(a)”实体或“一个/种(an)”实体是指该实体中的一个/种或多个/种。例如，化合物是指一种或多种化合物。因此，术语“一个/种(a)”、“一个/种(an)”、“一个/种或多个/种”和“至少一个/种”可以互换使用。此外，除非上下文另外要求，单数术语应包括复数且复数术语应包括单数。通常，与本文描述的细胞和组织培养、分子生物学和蛋白和寡核苷酸或多核苷酸化学和杂交结合使用的命名法及其技术是本领域众所周知和通常使用的那些。标准技术用于重组DNA、寡核苷酸合成和组织培养和转化(例如，电穿孔、脂转染)。酶促反应和纯化技术根据制造商的说明书或本领域通常实践或本文所述进行。前述技术和程序通常根据本领域众所周知的常规方法和如本说明书各处中引用和讨论的各种通用和较特定的参考文献中所述进行。参见例如，Sambrook等人Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))。与本文描述的分析化学、合成有机化学和医用和药用化学结合使用的命名法及其实验室程序和技术是本领域众所周知和通常使用的那些。标准技术用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送，和治疗患者。

[0466] 如根据本发明所用，除非另外说明，以下术语应理解具有以下含义：

[0467] 如本文所用，术语“抗体”是指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白(Ig)分子的免疫活性(例如抗原结合)部分，即，含有特异性结合抗原(与其免疫反应)的抗原结合位点的分子。“特异性结合”或“与…免疫反应”或“免疫特异性结合”意指抗体与所需抗原的一个或多个抗原决定簇反应和不与其他多肽反应或以低得多的亲和力结合($K_d > 10^{-6}$)。抗体包括但不限于多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、结构域抗体、单链、Fab和$F(ab')_2$片段、scFv和Fab表达文库。

[0468] 基础抗体结构单位已知包含四聚体。各四聚体由两个相同的多肽链对构成，每一对具有一个“轻”链(约25 kDa)和一个“重”链(约50-70 kDa)。各链的氨基末端部分包括约100-110或更多个氨基酸的可变区，其主要负责抗原识别。各链的羧基末端部分限定了恒定区，其主要负责效应子功能。通常，获得自人的抗体分子涉及类别IgG、IgM、IgA、IgE和IgD中的任一类别，它们彼此不同之处在于分子中存在的重链的性质。某些类别还具有亚类，诸如IgG_1、IgG_2和其他。此外，在人中，轻链可以是κ链或λ链。

[0469] 如本文所用的术语“单克隆抗体” (mAb)或“单克隆抗体组合物”，是指仅含有一个

分子种类的抗体分子的抗体分子群，所述抗体分子由独特的轻链基因产物和独特的重链基因产物组成。具体而言，单克隆抗体的互补决定区(CDR)在所述群的所有分子中相同。MAb含有能够与抗原的特定表位起免疫反应的抗原结合位点，特征在于对其有独特的结合亲和力。

[0470] 术语“抗原结合位点”或“结合部分”是指免疫球蛋白分子的一部分，其涉及抗原结合。抗原结合位点由重(“H”)和轻(“L”)链的N-末端可变(“V”)区的氨基酸残基形成。在重链和轻链的V区内的三个高度不同的区段，被称为“高变区”，间插在称为“框架区”或“FR”的较保守的侧翼区段之间。因此，术语“FR”是指天然存在于免疫球蛋白的高变区之间并与其邻近的氨基酸序列。在抗体分子中，轻链的三个高变区和重链的三个高变区在三维空间中彼此相对排列，以形成抗原结合表面。抗原结合表面与结合的抗原的三维表面互补，重链和轻链各自的三个高变区被称为“互补决定区”或“CDR”。氨基酸在各结构域中的分配根据Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987和1991))或Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987), Chothia等人Nature 342:878-883 (1989)中的定义来进行。

[0471] 如本文所用，术语“表位”包括能够特异性结合免疫球蛋白、scFv或T-细胞受体的任何蛋白决定簇。术语“表位”包括能够特异性结合免疫球蛋白或T-细胞受体的任何蛋白决定簇。表位决定簇通常由分子例如氨基酸或糖侧链的化学活性表面簇(groupings)组成，和通常具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。例如，抗体可以针对多肽的N-末端或C-末端肽产生。当解离常数是≤ 1 μM;在一些实施方案中≤ 100 nM和在一些实施方案中≤ 10 nM时，认为抗体特异性结合抗原。

[0472] 如本文所用，术语“特异性结合”、“免疫结合”和“免疫结合性质”是指在免疫球蛋白分子和免疫球蛋白对其具有特异性的抗原之间形成的类型的非共价相互作用。免疫结合相互作用的强度或亲和力可表示为相互作用的解离常数(K_d)，其中K_d越小表示亲和力越大。选择的多肽的免疫结合性质可使用本领域众所周知的方法定量。一个这样的方法要求测定抗原结合位点/抗原复合物形成和解离的速率，其中这些速率取决于复合物配偶体的浓度、相互作用的亲和力和在两个方向上同等影响速率的几何参数。因此，“结合速率常数” (K_{on})和“解离速率常数” (K_{off})可通过计算浓度和缔合和解离的实际速率来测定。(参见Nature 361:186-87 (1993))。K_{off} /K_{on}之比使得能够消除与亲和力不相关的所有参数，且等于解离常数K_d。(一般参见Davies等人 (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473)。当结合常数(K_d)是≤1 μM，在一些实施方案中≤ 100 nM，在一些实施方案中≤ 10 nM和在一些实施方案中≤ 100 pM至约1 pM时，认为本发明的抗体特异性结合靶标，如通过测定法诸如放射配体结合测定法或本领域技术人员已知的类似测定法所测量。

[0473] 如本文所用的术语“分离的多核苷酸”应意指基因组、cDNA或合成来源的多核苷酸，或其一些组合，根据其来源，“分离的多核苷酸” (1)不缔合“分离的多核苷酸”天然存在于其中的多核苷酸的全部或一部分，(2)与天然不与其连接的多核苷酸可操作连接，或(3)不作为较大序列的一部分天然存在。根据本发明的多核苷酸包括编码本文所示的重链免疫球蛋白分子的核酸分子，和编码本文所示的轻链免疫球蛋白分子的核酸分子。

[0474] 本文提及的术语“分离的蛋白”意指cDNA、重组RNA或合成来源的蛋白或其一些组合，根据其来源或衍生源，“分离的蛋白” (1)不缔合天然存在的蛋白，(2)不含相同来源的

其他蛋白,例如,不含鼠蛋白,(3)通过不同物种的细胞表达,或(4)不天然存在。

[0475] 本文作为通称使用的术语“多肽”是指具有多肽序列的天然蛋白、片段或类似物。因此,天然蛋白片段和类似物是多肽上位概念(genus)的下位概念(species)。根据本发明的多肽包含本文所示的重链免疫球蛋白分子和本文所示的轻链免疫球蛋白分子,以及由包含重链免疫球蛋白分子与轻链免疫球蛋白分子诸如κ轻链免疫球蛋白分子的组合(和反之亦然)形成的抗体分子以及其片段和类似物。

[0476] 如本文所用的术语“天然存在的”在应用于物体时是指物体可天然存在的事实。例如,存在于生物体(包括病毒)中的、可自天然来源分离的和未在实验室中经人为有意修饰或以其他方式有意修饰的多肽或多核苷酸序列是天然存在的。

[0477] 如本文所用的术语“可操作连接”是指所述组分的位置处于允许它们以其预期方式起作用的关系中。与编码序列“可操作连接”的控制序列以使得编码序列的表达在与控制序列相容的条件下实现的方式连接。

[0478] 如本文所用的术语“控制序列”是指实现与它们连接的编码序列的表达和加工所必需的多核苷酸序列。这样的控制序列的性质取决于宿主生物体而不同,在原核生物中这样的控制序列通常包括启动子、核糖体结合位点和转录终止序列,在真核生物中通常这样的控制序列包括启动子和转录终止序列。术语“控制序列”意欲最少包括其存在是表达和加工所必需的所有元件,和还可包括其存在是有利的其他元件,例如前导序列和融合物配偶体序列。本文提及的术语“多核苷酸”意指至少10个碱基长的核苷酸,为核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸或任一类型的核苷酸的修饰形式。该术语包括单链和双链形式的DNA。

[0479] 本文提及的术语寡核苷酸包括通过天然存在的和非天然存在的寡核苷酸键(linkage)连接在一起的天然存在的和修饰的核苷酸。寡核苷酸是通常包含长度200个或更少的碱基的多核苷酸子集。在一些实施方案中,寡核苷酸是10-60个碱基长,且在一些实施方案中12、13、14、15、16、17、18、19或20-40个碱基长。寡核苷酸通常是单链的,例如对于探针,但寡核苷酸也可以是双链的,例如用于构建基因突变体。本发明的寡核苷酸为有义或反义寡核苷酸。

[0480] 本文提及的术语“天然存在的核苷酸”包括脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸。本文提及的术语“修饰的核苷酸”包括具有修饰的或取代的糖基团等的核苷酸。本文提及的术语“寡核苷酸键”包括寡核苷酸键,诸如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯胺基硫代磷酸酯(phosphoroanilothioate)、苯胺磷酸酯(phosphoraniladate)、氨基磷酸酯(phosphoronmidate)等。参见例如,LaPlanche等人Nucl. Acids Res. 14:9081 (1986); Stec等人 J. Am. Chem. Soc. 106:6077 (1984), Stein等人Nucl. Acids Res. 16:3209 (1988), Zon等人Anti Cancer Drug Design 6:539 (1991); Zon等人Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach,第87-108页(F. Eckstein编辑, Oxford University Press, Oxford England (1991)); Stec等人美国专利号5,151,510; Uhlmann和Peyman Chemical Reviews 90:543 (1990)。如果需要,寡核苷酸可包括用于检测的标记。

[0481] 如本文所用,20种常规氨基酸和其缩写按常规使用。参见Immunology - A Synthesis (第2版, E.S. Golub和D.R. Green编辑, Sinauer Associates, Sunderland Mass. (1991))。20种常规氨基酸的立体异构体(例如,D-氨基酸)、非天然氨基酸例如α-,

α-二取代的氨基酸、N-烷基氨基酸、乳酸和其他非常规氨基酸也可以是本发明的多肽的合适的组分。非常规氨基酸的实例包括:4羟基脯氨酸、γ-羧基谷氨酸、ε-N,N,N-三甲基赖氨酸、ε-N-乙酰基赖氨酸、O-磷酸丝氨酸、N-乙酰基丝氨酸、N-甲酰基甲硫氨酸、3-甲基组氨酸、5-羟基赖氨酸、σ-N-甲基精氨酸和其他类似的氨基酸和亚氨基酸(例如,4-羟基脯氨酸)。在本文使用的多肽符号中,根据标准用法和惯例,左手方向是氨基末端方向和右手方向是羧基末端方向。

[0482] 类似地,除非另外说明,单链多核苷酸序列的左手末端是5'端,双链多核苷酸序列的左手方向被称为5'方向。新生RNA转录物的5'至3'加入方向被称为转录方向,具有与RNA相同的序列的DNA链上且在RNA转录物的5'末端的5'处的序列区被称为"上游序列",具有与RNA相同的序列的DNA链上且在RNA转录物的3'末端的3'处的序列区被称为"下游序列"。

[0483] 应用于多肽时,术语"基本同一性"意指,两个肽序列当诸如通过程序GAP或BESTFIT使用默认的空位权重最佳比对时,共有至少80%的序列同一性,在一些实施方案中,共有至少90%的序列同一性,在一些实施方案中共有至少95%的序列同一性,和在一些实施方案中共有至少99%的序列同一性。

[0484] 在一些实施方案中,不相同的残基位置因保守氨基酸取代而不同。

[0485] 如本文所讨论,抗体或免疫球蛋白分子的氨基酸序列的较少变化预期包括在本发明中,条件是氨基酸序列中的所述变化保持至少75%,在一些实施方案中至少80%、90%、95%,和在一些实施方案中99%。具体而言,预期保守氨基酸替换。保守替换是在其侧链上相关的氨基酸家族中发生的那些。遗传编码氨基酸通常分为以下家族:(1)酸性氨基酸是天冬氨酸、谷氨酸;(2)碱性氨基酸是赖氨酸、精氨酸、组氨酸;(3)非极性氨基酸是丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸;和(4)不带电荷的极性氨基酸是甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸。亲水氨基酸包括精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、赖氨酸、丝氨酸和苏氨酸。疏水氨基酸包括丙氨酸、半胱氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。氨基酸的其他家族包括(i)丝氨酸和苏氨酸,其为脂肪族羟基家族;(ii)天冬酰胺和谷氨酰胺,其为含有酰胺的家族;(iii)丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸,其为脂肪族的家族;和(iv)苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸,其为芳香族的家族。例如,可合理预期单独替换亮氨酸为异亮氨酸或缬氨酸、天冬氨酸为谷氨酸、苏氨酸为丝氨酸或类似替换氨基酸为结构相关的氨基酸,不将对所得分子的结合或性质具有主要影响,尤其是如果所述替换不涉及框架位点内的氨基酸。氨基酸变化是否产生功能肽可通过测定多肽衍生物的特定活性而容易地确定。本文详细描述了测定法。抗体或免疫球蛋白分子的片段或类似物可通过本领域普通技术人员容易地制备。合适的片段或类似物的氨基末端和羧基末端出现在功能结构域的边界附近。结构和功能结构域可通过将核苷酸和/或氨基酸序列数据与公开的或专有的序列数据库比较来鉴定。在一些实施方案中,计算机比较方法用于鉴定出现在具有已知结构和/或功能的其他蛋白中的序列基序或预测的蛋白构象结构域。鉴定折叠成已知三维结构的蛋白序列的方法是已知的。Bowie等人Science 253:164 (1991)。因此,前述实例证实,本领域技术人员可识别可用于定义根据本发明的结构和功能结构域的序列基序和结构构象。

[0486] 合适的氨基酸取代为以下那些氨基酸取代,其:(1)降低对蛋白水解的敏感性,(2)降低对氧化的敏感性,(3)改变形成蛋白复合物的结合亲和力,(4)改变结合亲和力,和(5)

赋予或修改这样的类似物的其他物理化学或功能性质。类似物可包括具有并非天然存在的肽序列的序列的各种突变型蛋白。例如，可在天然存在的序列中，例如在形成分子间接触的结构域外的多肽部分中进行单一或多个氨基酸取代(例如保守氨基酸取代)。保守氨基酸取代不应实质上改变亲本序列的结构特征(例如，替换氨基酸不应倾向于中断在亲本序列中出现的螺旋，或破坏亲本序列所特有的其他类型的二级结构)。本领域公认的多肽二级和三级结构的实例描述于Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton编辑, W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden和J. Tooze编辑, Garland Publishing, New York, N.Y. (1991));和Thornton等人Nature 354:105 (1991)。

[0487] 如本文所用的术语“多肽片段”是指具有氨基末端和/或羧基末端缺失和/或一个或多个内部缺失的多肽，但其中剩余的氨基酸序列与从例如全长cDNA序列中推断的天然存在的序列的相应的位置相同。片段通常为至少5、6、8或10个氨基酸长，在一些实施方案中至少14个氨基酸长，在一些实施方案中至少20个氨基酸长，通常至少50个氨基酸长，和在一些实施方案中至少70个氨基酸长。如本文所用的术语“类似物”是指由至少25个氨基酸的区段构成的多肽，所述区段与推断的氨基酸序列的一部分具有实质同一性和在合适的结合条件下与靶标特异性结合。通常，多肽类似物包含相对于天然存在的序列的保守氨基酸取代(或添加或缺失)。类似物通常为至少20个氨基酸长，在一些实施方案中至少50个氨基酸长或更长，和通常可与全长的天然存在的多肽一样长。

[0488] 术语“试剂”在本文用于表示化合物、化合物的混合物、生物大分子或自生物材料制备的提取物。

[0489] 如本文所用，术语“标记”或“标记的”是指并入可检测标记物，例如，通过并入放射性标记的氨基酸或与可通过标记的抗生物素蛋白(例如，含有可通过光学或量热方法检测的荧光标记或酶活性的链霉抗生物素蛋白)检测的生物素基部分的多肽连接。在某些情况下，标记或标记物也可以是治疗性的。标记多肽和糖蛋白的各种方法是本领域已知的且可被使用。用于多肽的标记的实例包括但不限于以下：放射性同位素或放射性核素(例如，^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I)、荧光标记(例如，FITC、若丹明、镧系元素磷光体)、酶标记(例如，辣根过氧化物酶、p-半乳糖苷酶、萤光素酶、碱性磷酸酶)、化学发光、生物素基团、被第二报告分子识别的预定的多肽表位(例如，亮氨酸拉链对序列、第二抗体的结合位点、金属结合结构域、表位标签)。在一些实施方案中，标记通过各种长度的间隔区臂连接以减少潜在的空间位阻。如本文所用的术语“药物或药品”是指当适当施用于患者时能够诱导所需的治疗效果的化合物或组合物。

[0490] 本文的其他化学术语根据本领域的常规用法使用，如由The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S.编辑, McGraw-Hill, San Francisco (1985))所举例。

[0491] 如本文所用，“基本上纯的”意指对象种类是存在的主要种类(即，在摩尔基础上它比组合物中的任何其他个别种类更丰富)，并且在一些实施方案中，基本上纯化的部分是其中对象种类占存在的所有大分子种类的至少约50% (在摩尔基础上)的组合物。

[0492] 通常，基本上纯的组合物将包含组合物中存在的超过约80%的所有大分子种类，在一些实施方案中，超过约85%、90%、95%和99%。在一些实施方案中，对象种类纯化至基本均质

(通过常规检测方法在组合物中不能检测到污染物种类),其中组合物基本上由单一大分子种类组成。

[0493] 术语患者包括人和兽医主体。

[0494] 本发明的抗体和/或可活化抗体特异性结合给定靶标,例如人靶蛋白,诸如人CD166。本发明中还包括与本文所述的抗体和/或可活化抗体结合相同表位的抗体和/或可活化抗体。本发明中还包括与本文所述的抗CD166抗体和/或抗CD166可活化抗体竞争结合CD166、例如人CD166的抗体和/或抗体可活化抗体。本发明中还包括与本文所述的抗CD166抗体和/或抗CD166可活化抗体交叉竞争结合CD166、例如人CD166的抗体和/或抗体可活化抗体。

[0495] 本领域技术人员将认识到,可能在没有过度实验的情况下通过确定单克隆抗体(例如,鼠单克隆或人源化抗体)是否阻止本文所述的方法中使用的单克隆抗体结合靶标来确定前者是否与后者具有相同的特异性。如果所测试的单克隆抗体与本发明的单克隆抗体竞争,如通过本发明的单克隆抗体的结合降低所示,则两种单克隆抗体结合相同或紧密相关的表位。用于确定单克隆抗体是否具有本发明的单克隆抗体的特异性的替代方法是将本发明的单克隆抗体与靶标预孵育,然后添加待测试的单克隆抗体,以确定所测试的单克隆抗体在其结合靶标的能力方面是否被抑制。如果所测试的单克隆抗体被抑制,则很可能地,其具有与本发明的单克隆抗体相同或功能等同的表位特异性。

[0496] 多特异性可活化抗体

[0497] 本发明还提供多特异性抗CD166可活化抗体。本文提供的多特异性可活化抗体是这样的多特异性抗体,其识别CD166和至少一种或多种不同的抗原或表位,且包括至少一个掩蔽部分(MM),所述掩蔽部分与多特异性抗体的至少一个抗原或表位结合结构域连接,使得MM的偶联降低抗原或表位结合结构域结合其靶标的能力。在一些实施方案中,MM经由作为至少一种蛋白酶的底物发挥功能的可切割部分(CM)与多特异性抗体的抗原或表位结合结构域偶联。本文提供的可活化多特异性抗体在循环中是稳定的,在预期的治疗和/或诊断部位处被活化,但在正常(即健康)组织中不被活化,并且当被活化时展现与相应的未修饰的多特异性抗体至少相当的与靶标的结合。

[0498] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体经设计以接合免疫效应细胞,在本文中也称为免疫效应细胞接合多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体经设计以接合白细胞,在本文中也称为白细胞接合多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体经设计以接合T-细胞,在本文中也称为T-细胞接合多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体接合白细胞(诸如T-细胞、天然杀伤(NK)细胞、骨髓单核细胞、巨噬细胞和/或另一种免疫效应细胞)上的表面抗原。在一些实施方案中,免疫效应细胞是白细胞。在一些实施方案中,免疫效应细胞是T-细胞。在一些实施方案中,免疫效应细胞是NK细胞。在一些实施方案中,免疫效应细胞是单核细胞,诸如骨髓单核细胞。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体经设计以与多于一种靶标和/或多于一种表位结合或以其他方式相互作用,在本文中也称为多抗原靶向可活化抗体。如本文所用,术语“靶标”和“抗原”可互换使用。

[0499] 在一些实施方案中,本发明的免疫效应细胞接合多特异性可活化抗体包括结合CD166的靶向抗体或其抗原结合片段和免疫效应细胞接合抗体或其抗原结合部分,其中靶

向抗体或其抗原结合片段和/或免疫效应细胞接合抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中，免疫效应细胞接合抗体或其抗原结合片段包括结合第一免疫效应细胞接合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)，其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接，使得MM1的偶联降低AB1结合第一靶标的能力。在一些实施方案中，靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段，其包括结合CD166的第二抗体或其抗原结合片段(AB2)，其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接，使得MM2的偶联降低AB2结合CD166的能力。在一些实施方案中，免疫效应细胞接合抗体或其抗原结合片段包括结合第一免疫效应细胞接合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)，其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接，使得MM1的偶联降低AB1结合第一靶标的能力，且靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段，其包括结合CD166的第二抗体或其抗原结合片段(AB2)，其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接，使得MM2的偶联降低AB2结合CD166的能力。在一些实施方案中，非免疫效应细胞接合抗体是癌症靶向抗体。在一些实施方案中，非免疫细胞效应抗体是IgG。在一些实施方案中，非免疫效应细胞接合抗体是scFv。在一些实施方案中，CD166靶向抗体(例如，非免疫细胞效应抗体)是IgG且免疫效应细胞接合抗体是scFv。在一些实施方案中，免疫效应细胞是白细胞。在一些实施方案中，免疫效应细胞是T-细胞。在一些实施方案中，免疫效应细胞是NK细胞。在一些实施方案中，免疫效应细胞是骨髓单核细胞。

[0500] 在一些实施方案中，本发明的T-细胞接合多特异性可活化抗体包括CD166靶向抗体或其抗原结合片段和T-细胞接合抗体或其抗原结合部分，其中CD166靶向抗体或其抗原结合片段和/或T-细胞接合抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中，T-细胞接合抗体或其抗原结合片段包括结合第一T-细胞接合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)，其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接，使得MM1的偶联降低AB1结合第一靶标的能力。在一些实施方案中，靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段，其包括结合CD166的第二抗体或其抗原结合片段(AB2)，其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接，使得MM2的偶联降低AB2结合CD166的能力。在一些实施方案中，T-细胞接合抗体或其抗原结合片段包括结合第一T-细胞接合靶标的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)，其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接，使得MM1的偶联降低AB1结合第一靶标的能力，且靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段，其包括结合CD166的第二抗体或其抗原结合片段(AB2)，其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接，使得MM2的偶联降低AB2结合CD166的能力。

[0501] 在免疫效应细胞接合多特异性可活化抗体的一些实施方案中，一种抗原是CD166，且另一种抗原通常是存在于T-细胞、天然杀伤(NK)细胞、骨髓单核细胞、巨噬细胞和/或其他免疫效应细胞的表面上的刺激性或抑制性受体，诸如，但不限于B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3或VISTA。在一些实施方案中，抗原是存在于T细胞或NK细胞的表面上的刺激性受体；这样的刺激性受体的实例包括，但不限于CD3、CD27、CD28、CD137 (也称为4-1BB)、GITR、HVEM、ICOS、NKG2D和OX40。在一些实施方案中，抗原是存在于T细胞的表面上的抑制性受体；这样的抑制性受体的实例包括，但不限于BTLA、CTLA-4、LAG3、PD-1、TIGIT、TIM3和NK-表达的KIRs。赋予对T-细胞表面抗原特异性的抗体结构域还可以被配体或配体结构域取代，所述配体或配体结构域结合T细胞受体、NK细胞受体、巨噬细胞受体和/或其他免疫效应细胞受体，诸如例如但不限于B7-1、B7-2、B7H3、PDL1、PDL2或TNFSF9。

[0502] 在一些实施方案中，所述T细胞接合多特异性可活化抗体包括抗CD3ε (CD3ε，本文中也称为CD3e和CD3) scFv和靶向抗体或其抗原结合片段，其中抗CD3ε scFv和/或靶向抗体或其抗原结合片段中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中，CD3ε scFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)，其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接，使得MM1的偶联降低AB1结合CD3ε的能力。在一些实施方案中，所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段，其包括结合CD166的第二抗体或其抗原结合片段(AB2)，其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接，使得MM2的偶联降低AB2结合CD166的能力。在一些实施方案中，所述CD3ε scFv包括结合CD3ε的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)，其中AB1与掩蔽部分(MM1)连接，使得MM1的偶联降低AB1结合CD3ε的能力，且所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段，其包括结合CD166的第二抗体或其抗原结合片段(AB2)，其中AB2与掩蔽部分(MM2)连接，使得MM2的偶联降低AB2结合CD166的能力。

[0503] 在一些实施方案中，多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体至少包括结合第一靶标和/或第一表位的第一抗体或其抗原结合片段和结合第二靶标和/或第二表位的第二抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体结合两个或更多个不同的靶标。在一些实施方案中，多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体结合相同靶标上的两个或更多个不同的表位。在一些实施方案中，多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体结合两个或更多个不同的靶标和相同靶标上的两个或更多个不同的表位的组合。

[0504] 在一些实施方案中，包含IgG的多特异性可活化抗体的IgG可变结构域被掩蔽。在一些实施方案中，包含scFv的多特异性可活化抗体的scFv结构域被掩蔽。在一些实施方案中，多特异性可活化抗体具有IgG可变结构域和scFv结构域两者，其中IgG可变结构域中的至少一个与掩蔽部分偶联。在一些实施方案中，多特异性可活化抗体具有IgG可变结构域和scFv结构域两者，其中scFv结构域中的至少一个与掩蔽部分偶联。在一些实施方案中，多特异性可活化抗体具有IgG可变结构域和scFv结构域两者，其中IgG可变结构域中的至少一个与掩蔽部分偶联，且scFv结构域中的至少一个与掩蔽部分偶联。在一些实施方案中，多特异性可活化抗体具有IgG可变结构域和scFv结构域两者，其中IgG可变结构域和scFv结构域中的每个与其自身的掩蔽部分偶联。在一些实施方案中，多特异性可活化抗体的一个抗体结构域具有对靶抗原的特异性，且另一个抗体结构域具有对T-细胞表面抗原的特异性。在一些实施方案中，多特异性可活化抗体的一个抗体结构域具有对靶抗原的特异性，且另一个抗体结构域具有对另一个靶抗原的特异性。在一些实施方案中，多特异性可活化抗体的一个抗体结构域具有对靶抗原的一个表位的特异性，且另一个抗体结构域具有对靶抗原的另一个表位的特异性。

[0505] 在多特异性可活化抗体中，scFv可以与IgG可活化抗体的重链的羧基末端、与IgG可活化抗体的轻链的羧基末端、或与IgG可活化抗体的重链和轻链两者的羧基末端融合。在多特异性可活化抗体中，scFv可以与IgG可活化抗体的重链的氨基末端、与IgG可活化抗体的轻链的氨基末端、或与IgG可活化抗体的重链和轻链两者的氨基末端融合。在多特异性可活化抗体中，scFv可以与IgG可活化抗体的一个或多个羧基末端和一个或多个氨基末端的任何组合融合。在一些实施方案中，与可切割部分(CM)连接的掩蔽部分(MM)连接至IgG的抗原结合结构域并使之掩蔽。在一些实施方案中，与可切割部分(CM)连接的掩蔽部分(MM)连

接至至少一个scFv的抗原结合结构域并使之掩蔽。在一些实施方案中，与可切割部分(CM)连接的掩蔽部分(MM)连接至IgG的抗原结合结构域并使之掩蔽，且与可切割部分(CM)连接的掩蔽部分(MM)连接至至少一个scFv的抗原结合结构域并使之掩蔽。

[0506] 本发明提供了多特异性可活化抗体结构的实例，其包括但不限于以下：

[0507] (VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$; (VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$; (MM-L1-CM-L2-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*)$_2$; (MM-L1-CM-L2-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*)$_2$; (VL-CL)$_2$:(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL)$_2$:(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM-L2-VL-CL)$_2$:(VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM-L2-VL-CL)$_2$:(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)$_2$: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)2; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; 或 (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)$_2$: (VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$,

[0508]

[0509] 其中：VL和VH代表IgG中包含的具有第一特异性的轻链和重链可变结构域；VL*和VH*代表scFv中包含的具有第二特异性的可变结构域；L1是连接掩蔽部分(MM)和可切割部分(CM)的接头肽；L2是连接可切割部分(CM)和抗体的接头肽；L3是连接scFv的可变结构域的接头肽；L4是连接具有第一特异性的抗体与具有第二特异性的抗体的接头肽；CL是轻链恒定结构域；且CH1、CH2、CH3是重链恒定结构域。第一和第二特异性可以针对任何抗原或表位。

[0510] 在T细胞接合多特异性可活化抗体的一些实施方案中，一种抗原是CD166，且另一种抗原通常是存在于T-细胞、天然杀伤(NK)细胞、骨髓单核细胞、巨噬细胞和/或其他免疫效应细胞的表面上的刺激性(本文中也称为活化性)或抑制性受体，诸如，但不限于B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137(也称为TNFRSF9)、CTLA-4、

GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3或VISTA。赋予对T-细胞表面抗原特异性的抗体结构域还可以被配体或配体结构域取代，所述配体或配体结构域结合T细胞受体、NK细胞受体、巨噬细胞受体和/或其他免疫效应细胞受体。

[0511] 在一些实施方案中，所述靶向抗体是本文公开的抗CD166抗体。在一些实施方案中，靶向抗体可呈可活化抗体的形式。在一些实施方案中，scFv可呈Pro-scFv的形式(参见例如WO 2009/025846、WO 2010/081173)。

[0512] 在一些实施方案中，scFv对于结合CD3ε是特异性的，并且包含或衍生自结合CD3ε的抗体或其片段，所述CD3ε例如CH2527、FN18、H2C、OKT3、2C11、UCHT1或V9。在一些实施方案中，scFv对于结合CTLA-4(本文也称为CTLA和CTLA4)是特异性的。

[0513] 在一些实施方案中，抗CTLA-4 scFv包括以下氨基酸序列：

GGGSGGGGSGSGGGSGGGGSGGGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ
QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTF

[0514] GGGTKVEIKRSGGSTITSYNVYYTKLSSSGTQVQLVQTGGGVVQPGRSLRLSCAASGSTFS
SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCATNSLYWYFDLWGRGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 117)

[0515] 在一些实施方案中，抗CTLA-4 scFv包括与SEQ ID NO:117的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的氨基酸序列。

[0516] 在一些实施方案中，抗CD3ε scFv包括以下氨基酸序列：

GGGSGGGGSGSGGGSGGGGSGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVK
QRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARY

[0517] YDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSAS
SSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC
QQWSSNPFTFGSGTKLEINR (SEQ ID NO: 118)

[0518] 在一些实施方案中，抗CD3ε scFv包括与SEQ ID NO:118的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性的氨基酸序列。

[0519] 在一些实施方案中，scFv对于结合一种或多种T细胞、一种或多种NK细胞和/或一种或多种巨噬细胞是特异性的。在一些实施方案中，scFv对于结合选自以下的靶标是特异性的：B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3或VISTA。

[0520] 在一些实施方案中，多特异性可活化抗体还包括与AB缀合的试剂。在一些实施方案中，所述试剂是治疗剂。在一些实施方案中，所述试剂是抗肿瘤剂。在一些实施方案中，所述试剂是毒素或其片段。在一些实施方案中，所述试剂经由接头与多特异性可活化抗体缀合。在一些实施方案中，所述试剂经由可切割接头与AB缀合。在一些实施方案中，接头是不可切割接头。在一些实施方案中，所述试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中，所述试剂是核酸损伤剂，诸如DNA烷化剂或DNA嵌入剂，或其他DNA损伤剂。在一些实施方案中，接头是可切割接头。在一些实施方案中，所述试剂是选自表5中所列的试剂。在一些实施方案中，所述试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中，所述试剂是澳瑞他汀或其衍生物。在一些实施方案中，所述试剂是澳瑞他汀E或其衍生物。在一些实施方案中，所述试剂是单甲基澳瑞他汀E

(MMAE)。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基澳瑞他汀D (MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂是美登素或美登素衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,所述试剂是倍癌霉素(duocarmycin)或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是卡里奇霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是吡咯并苯并二氮杂萜。在一些实施方案中,所述试剂是吡咯并苯并二氮杂萜二聚体。

[0521] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体还包括可检测部分。在一些实施方案中,所述可检测部分是诊断剂。

[0522] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体天然含有一个或多个二硫键。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体可以进行工程改造以包括一个或多个二硫键。

[0523] 本发明还提供了编码本文所述的多特异性可活化抗体的分离的核酸分子,以及包括这些分离的核酸序列的载体。本发明提供了通过在导致表达可活化抗体的条件下培养细胞来产生多特异性可活化抗体的方法,其中所述细胞包含此核酸分子。在一些实施方案中,所述细胞包含此载体。

[0524] 本发明还提供了通过以下制备本发明的多特异性可活化抗体的方法:(a)在导致表达多特异性可活化抗体的条件下培养包含编码多特异性可活化抗体的核酸构建体的细胞,和(b)回收多特异性可活化抗体。合适的AB、MM和/或CM包括本文公开的AB、MM和/或CM中的任一种。

[0525] 本发明还提供了多特异性可活化抗体和/或多特异性可活化抗体组合物,其至少包括特异性结合第一靶标或第一表位的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)和结合第二靶标或第二表位的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中至少AB1与掩蔽部分(MM1)偶联或以其他方式连接,使得MM1的偶联降低AB1结合其靶标的能力。在一些实施方案中,MM1经由第一可切割部分(CM1)序列与AB1偶联,所述第一可切割部分(CM1)序列包括蛋白酶(例如,与AB1的靶标在主体中的治疗部位或诊断部位处共定位的蛋白酶)的底物。本文提供的多特异性可活化抗体在循环中是稳定的,在预期的治疗和/或诊断部位处被活化,但在正常(即健康)组织中不被活化,并且当被活化时展现与相应的未修饰的多特异性抗体至少相当的与AB1的靶标的结合。合适的AB、MM和/或CM包括本文公开的AB、MM和/或CM中的任一种。

[0526] 本发明还提供了包括多特异性可活化抗体的组合物和方法,所述多特异性可活化抗体至少包括特异性结合靶标的第一抗体或抗体片段(AB1)和第二抗体或抗体片段(AB2),其中多特异性可活化抗体中的至少第一AB与降低AB1结合其靶标的能力的掩蔽部分(MM1)偶联。在一些实施方案中,每个AB与降低其相应的AB对每个靶标的能力的MM偶联。例如,在双特异性可活化抗体实施方案中,AB1与降低AB1结合其靶标的能力的第一掩蔽部分(MM1)偶联,且AB2与降低AB2结合其靶标的能力的第二掩蔽部分(MM2)偶联。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包含多于两个AB区域;在此类实施方案中,对于多特异性可活化抗体中的每个AB,AB1与降低AB1结合其靶标的能力的第一掩蔽部分(MM1)偶联,AB2与降低AB2结合其靶标的能力的第二掩蔽部分(MM2)偶联,AB3与降低AB3结合其靶标的能力的第三掩蔽部分(MM3)偶联等等。合适的AB、MM和/或CM包括本文公开的AB、MM和/或CM中的任一种。

[0527] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体还包括作为蛋白酶的底物的至少一种可切割部分(CM),其中CM连接MM与AB。例如,在一些实施方案中,多特异性可活化抗体至少包括特异性结合靶标的第一抗体或抗体片段(AB1)和第二抗体或抗体片段(AB2),其中多特异

性可活化抗体中的至少第一AB经由第一可切割部分(CM1)与降低AB1结合其靶标的能力的掩蔽部分(MM1)偶联。在一些双特异性可活化抗体实施方案中,AB1经由CM1与MM1偶联,且AB2经由第二可切割部分(CM2)与降低AB2结合其靶标的能力的第二掩蔽部分(MM2)偶联。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包含多于两个AB区域;在这些实施方案的一些中,对于多特异性可活化抗体中的每个AB,AB1经由CM与MM1偶联,AB2经由CM2与MM2偶联,且AB3经由第三可切割部分(CM3)与降低AB3结合其靶标的能力的第三掩蔽部分(MM3)偶联等等。合适的AB、MM和/或CM包括本文公开的AB、MM和/或CM中的任一种。

[0528] 具有非结合空间部分或非结合空间部分的结合配偶体的可活化抗体

[0529] 本发明还提供了包括非结合空间部分(NB)或非结合空间部分的结合配偶体(BP)的可活化抗体,其中BP招募或以其他方式将NB吸引至可活化抗体。本文提供的可活化抗体包括例如包括非结合空间部分(NB)、可切割接头(CL)和结合靶标的抗体或抗体片段(AB)的可活化抗体;包括非结合空间部分的结合配偶体(BP)、CL和AB的可活化抗体;和包括已经招募NB的BP、CL和结合靶标的AB的可活化抗体。其中NB与可活化抗体的CL和AB共价连接或通过与可活化抗体的CL和AB共价连接的BP相互作用而缔合的可活化抗体在本文中称为“含有NB的可活化抗体”。可活化或可变换的意指可活化抗体当可活化抗体在抑制、掩蔽或未切割状态下(即,第一构象)时展现与靶标的第一结合水平,且当可活化抗体在未抑制、未掩蔽和/或切割状态下(即,第二构象,即,活化的抗体)时展现与靶标的第二结合水平,其中第二靶标结合水平大于第一靶标结合水平。与常规抗体治疗剂相比,可活化抗体组合物可以展现增加的生物利用度和更有利的生物分布。

[0530] 在一些实施方案中,可活化抗体提供降低的毒性和/或不良副作用,如果AB未被掩蔽或以其他方式被抑制免于结合非治疗部位和/或非诊断部位,则所述毒性和/或不良副作用可以其他方式由在此部位处的结合导致。

[0531] 包括非结合空间部分(NB)的抗CD166可活化抗体可以使用PCT公开号WO 2013/192546(其内容以其整体通过引用并入本文)中记载的方法制备。

[0532] 抗体、缀合的抗体、可活化抗体和缀合的可活化抗体的用途

[0533] 应理解,本发明的治疗实体的施用将与合适的载体、赋形剂和并入制剂中以提供改进的转移、递送、耐受性等的其他试剂一起施用。大多数合适的制剂可见于所有制药化学家已知的药典:Remington's Pharmaceutical Sciences (第15版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975)),特别是其中Blaug, Seymour的第87章。这些制剂包括例如,粉剂、糊剂、软膏剂、凝胶剂、蜡、油、脂质、含脂质(阳离子或阴离子)的囊泡(诸如Lipofectin™)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳剂、乳剂聚乙二醇(各种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有聚乙二醇的半固体混合物。任何前述的混合物可适合于本发明的治疗和疗法,条件是制剂中的活性成分未被制剂失活和制剂与施用途径在生理学上是相容和耐受的。对于与制药化学家众所周知的制剂、赋形剂和载体相关的其他信息,还参见Baldrick P. “Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance” Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2):210-8 (2000);Wang W. “Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals” Int. J. Pharm. 203(1-2):1-60 (2000);Charman WN “Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts” J Pharm Sci.89(8):967-78 (2000);Powell

等人“Compendium of excipients for parenteral formulations” PDA J Pharm Sci Technol. 52:238-311 (1998)和其中的引文。

[0534] 包括抗CD166抗体和/或可活化抗CD166抗体、诸如通过非限制性实例的方式、抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的本发明的治疗制剂用于预防、治疗或以其他方式改善与异常靶标表达和/或活性相关的疾病或病症。例如,包括抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的本发明的治疗制剂用于治疗或以其他方式改善癌症或其他肿瘤病况、炎症、炎性病症和/或自身免疫疾病。在一些实施方案中,癌症是其中表达靶标的实体肿瘤或血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,癌症是其中表达靶标的实体肿瘤。在一些实施方案中,癌症是其中表达靶标的血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,靶标在薄壁组织上(例如,在癌症中,通常实施器官或组织的功能的器官或组织的部分)表达。在一些实施方案中,靶标在细胞、组织或器官上表达。在一些实施方案中,靶标在基质(即,细胞、组织或器官的结缔支持构架)上表达。在一些实施方案中,靶标在成骨细胞上表达。在一些实施方案中,靶标在内皮(血管系统)上表达。在一些实施方案中,靶标在癌干细胞上表达。在一些实施方案中,缀合抗体和/或可活化抗体的试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,缀合抗体和/或可活化抗体的试剂是核酸损伤剂。

[0535] 与用于诊断或治疗与靶标表达和/或活性(诸如例如异常的靶标表达和/或活性)相关的疾病或病症的任何已知方法相关地确定预防、改善或治疗的有效性。在主体中延长主体的存活或以其他方式延迟与靶标表达和/或活性(例如异常的靶标表达和/或活性)相关的疾病或病症的进展表明抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体赋予临床益处。

[0536] 抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体可以以药物组合物的形式施用。制备此类组合物中涉及的原理和考量以及组分选择的指导提供于例如Remington: The Science and Practice Of Pharmacy第19版(Alfonso R. Gennaro,等人编辑) Mack Pub. Co., Easton, Pa. : 1995;Drug Absorption Enhancement : Concepts, Possibilities, Limitations, and Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994;和Peptide and Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New York。

[0537] 在其中使用抗体片段的一些实施方案中,选择特异性结合靶标蛋白的结合结构域的最小片段。例如,根据抗体的可变区序列,可设计保留结合靶标蛋白序列的能力的肽分子。此类肽可经化学合成和/或通过重组DNA技术产生。(参见例如,Marasco等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993))。所述制剂还可含有所治疗的特定适应症所必需的超过一种活性化合物,例如,在一些实施方案中,具有补充活性的那些,它们不会不利地彼此影响。在一些实施方案中或另外,组合物可包含提高其功能的试剂,诸如例如细胞毒性剂、细胞因子、化学治疗剂或生长抑制剂。此类分子以对预期目的有效的量合适地组合存在。

[0538] 活性成分也可被包封在微囊中,所述微囊在胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米粒和纳米囊)或大乳剂中例如通过凝聚技术或通过界面聚合(例如分别为羟甲基纤维素或明胶-微囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微囊)制备。

[0539] 待用于体内施用的制剂必须是无菌的。这通过无菌滤膜过滤容易实现。

[0540] 可制备持续释放制剂。持续释放制剂的合适的实例包括含有抗体的固体疏水聚合物的半透性基质，所述基质呈成型物的形式，例如，膜或微囊。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(甲基丙烯酸-2-羟乙酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸和γ乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-羟乙酸共聚物诸如LUPRON DEPOT ™ (由乳酸-羟乙酸共聚物和醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。尽管聚合物诸如乙烯-乙酸乙烯酯和乳酸-羟乙酸能够释放分子超过100天，但某些水凝胶释放蛋白较短的时间。

[0541] 在一些实施方案中，抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体含有可检测标记。使用完整抗体或其片段(例如Fab、scFv或F(ab)$_2$)。对于探针或抗体，术语“标记的”意欲包括通过偶联(即物理连接)可检测的物质与探针或抗体直接标记探针或抗体，以及通过与直接标记的另一试剂的反应性间接标记探针或抗体。间接标记的实例包括使用荧光标记的第二抗体检测第一抗体，和用生物素末端标记DNA探针使得其可用荧光标记的链霉亲和素检测。术语“生物样品”意欲包括自主体分离的组织、细胞和生物流体，以及在主体内存在的组织、细胞和流体。因此，血液和血液级分或组分(包括血清、血浆或淋巴)包括在术语“生物样品”的用法内。即，本发明的检测方法可用于体外以及体内检测生物样品中的分析物mRNA、蛋白或基因组DNA。例如，用于检测分析物mRNA的体外技术包括Northern杂交和原位杂交。用于检测分析物蛋白的体外技术包括酶联免疫吸附测定法(ELISA)、Western印迹、免疫沉淀、免疫化学染色和免疫荧光。用于检测分析物基因组DNA的体外技术包括Southern杂交。用于进行免疫测定的程序描述于例如“ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology”, Vol. 42, J. R. Crowther (编辑) Human Press, Totowa, NJ, 1995;“Immunoassay”, E. Diamandis和T. Christopoulus, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996;和“Practice and Theory of Enzyme Immunoassays”, P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985。此外，用于检测分析物蛋白的体内技术包括将标记的抗分析物蛋白抗体引入主体。例如，抗体可用放射性标记物进行标记，在主体中所述标记物的存在和位置可通过标准成像技术检测。

[0542] 本发明的抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用于各种诊断性和预防性制剂。在一个实施方案中，将抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于处于发生一种或多种前述病症的风险的患者。患者或器官对一种或多种前述病症的易感性可使用基因型、血清学或生物化学标记物确定。

[0543] 在本发明的一些实施方案中，将抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于诊断患有与一种或多种前述病症相关的临床适应症的人个体。在诊断后，施用抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以减轻或逆转临床适应症的影响。

[0544] 本发明的抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用于检测患者样品中的靶标且因此可用作诊断剂。例如，本发明的抗体和/或可活化抗体及其缀合版本用于体外测定法，例如，ELISA，以检测患者样品中的靶标水平。

[0545] 在一个实施方案中，本发明的抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体固定在固体支持物(例如，微量滴定板的孔)上。固定的抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体用作测试样品中可存在的任何靶标的捕获抗体。将固定的抗体和/

或可活化抗体和/或其缀合版本与患者样品接触之前，将固体支持物清洗，和用封闭试剂诸如乳蛋白或白蛋白处理以防止分析物的非特异性吸附。

[0546] 随后，将孔用疑似含有抗原的测试样品或用含有标准量的抗原的溶液处理。此样品是例如来自疑似具有被认为是病理诊断的循环抗原水平的主体的血清样品。在洗去测试样品或标准品后，固体支持物用可检测标记的第二抗体处理。标记的第二抗体用作检测抗体。测量可检测标记的水平，测试样品中靶抗原的浓度通过与自标准样品产生的标准曲线相比较来测定。

[0547] 应理解，基于在体外诊断测定法中使用本发明的抗体和可活化抗体及其缀合版本获得的结果，可能基于靶抗原的表达水平将主体的疾病分期。对于给定的疾病，从诊断为处于疾病进展中的各种阶段和/或处于疾病的治疗处理中的各个点的主体获取血液样品。使用对进展或治疗的各阶段提供统计学显著结果的一组样品，指定可被认为是各阶段的特征的抗原的浓度范围。

[0548] 抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用于诊断和/或成像方法。在一些实施方案中，此类方法为体外方法。在一些实施方案中，此类方法为体内方法。在一些实施方案中，此类方法为原位方法。在一些实施方案中，此类方法为离体方法。例如，具有酶促可切割的CM的可活化抗体可用于检测能够切割CM的酶的存在或不存在。此类可活化抗体可用于诊断，其可包括通过在给定宿主生物体的给定细胞或组织中测量的活化的抗体(即，由可活化抗体的切割所产生的抗体)的累积，体内检测(例如定性或定量)酶活性(或者在一些实施方案中，还原电位增加的环境，诸如其可提供二硫键的还原)。活化的抗体的此累积不仅表明所述组织表达酶活性(或增加的还原电位，取决于CM的性质)，而且还表明所述组织表达活化的抗体结合的靶标。

[0549] 例如，可选择CM为在肿瘤部位处、在病毒或细菌感染部位处、在生物学限制的部位处(诸如在脓肿中、在器官中等)等存在的至少一种蛋白酶的底物。AB可以是结合靶抗原的AB。使用如本文公开的方法，或当适当时，本领域技术人员熟悉的方法，可检测的标记(例如荧光标记或放射性标记或放射性示踪剂)可与AB或抗体和/或可活化抗体的其他区域缀合。合适的可检测的标记在上述筛选方法的文中进行讨论，且其他具体的实例在下文提供。使用对疾病状态的蛋白或肽特异性的AB以及在目标疾病组织中其活性升高的至少一种蛋白酶，可活化抗体将表现出相对于其中CM特异性的酶不以可检测的水平存在或以比在疾病组织中低的水平存在或无活性(例如，呈酶原形式或与抑制剂复合)的组织，对疾病组织的结合率增加。因为小的蛋白和肽从血液中通过肾过滤系统快速清除，且因为对CM特异性的酶不以可检测的水平存在(或在非疾病组织中以较低水平存在或以无活性构象存在)，在疾病组织中活化的抗体的累积相对于非疾病组织提高。

[0550] 在另一个实例中，可活化抗体可用于检测样品中切割剂的存在或不存在。例如，在可活化抗体含有对酶切割敏感的CM的情况下，可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中酶的存在。在另一个实例中，在可活化抗体含有对还原剂切割敏感的CM的情况下，可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中还原条件的存在。为了便于在这些方法中分析，可活化抗体可经可检测标记，且可结合至支持物(例如，固体支持物，诸如载片或珠粒)。可检测的标记可置于在切割后不释放的可活化抗体的部分上，例如可检测的标记可以是直到发生切割时才可检测的猝灭的荧光标记或其他标记。测定法可如下进行：例如通过使固

定的可检测标记的可活化抗体与疑似含有酶和/或还原剂的样品接触足以发生切割的一段时间，然后洗涤以除去过量的样品和污染物。然后通过在与样品接触之前可活化抗体的可检测信号的变化，例如由于样品中的切割剂切割可活化抗体导致的可检测信号的存在和/或增加，评价在样品中切割剂(例如酶或还原剂)的存在或不存在。

[0551] 此类检测方法可适合于还提供当切割时能够结合可活化抗体的AB的靶标的存在或不存在的检测。因此，所述测定法可适合于评价切割剂的存在或不存在和目标靶标的存在或不存在。切割剂的存在或不存在可通过上述可活化抗体的可检测的标记的存在和/或增加来检测，且靶标的存在或不存在可通过检测靶标-AB复合物，例如通过使用可检测标记的抗靶标抗体来检测。

[0552] 可活化抗体还可用于原位成像以验证可活化抗体活化(例如通过蛋白酶切割)和与特定靶标的结合。原位成像是能够在生物样品诸如细胞培养物或组织切片中定位蛋白水解活性和靶标的技术。使用该技术，可能基于可检测的标记(例如荧光标记)的存在证实与给定靶标的结合和蛋白水解活性两者。

[0553] 这些技术可用于源自疾病部位(例如肿瘤组织)或健康组织的任何冷冻细胞或组织。这些技术还可用于新鲜细胞或组织样品。

[0554] 在这些技术中，可活化抗体用可检测的标记进行标记。可检测的标记可以是荧光染料(例如荧光团、异硫氰酸荧光素(FITC)、异硫氰酸若丹明(TRITC)、Alexa Fluor®标记)、近红外(NIR)染料(例如Qdot®纳米晶体)、胶体金属、半抗原、放射性标记物、生物素和放大试剂例如链霉亲和素或酶(诸如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)。

[0555] 已与标记的可活化抗体孵育的样品中标记的检测表明，样品含有靶标和含有对可活化抗体的CM特异性的蛋白酶。在一些实施方案中，蛋白酶的存在可使用广谱蛋白酶抑制剂诸如本文描述的那些和/或通过使用对蛋白酶特异性的试剂(例如抗体诸如A11，其对蛋白酶基质蛋白酶特异性并抑制基质蛋白酶的蛋白水解活性；参见例如，公开于2010年11月11日的国际公开号WO 2010/129609来证实。使用广谱蛋白酶抑制剂诸如本文描述的那些和/或通过使用更有选择性的抑制剂的相同方法可用于鉴定对可活化抗体的CM特异性的蛋白酶。在一些实施方案中，靶标的存在可使用对靶标特异性的试剂(例如另一种抗体)来证实，或可检测的标记可与未标记的靶标竞争。在一些实施方案中，未标记的可活化抗体可用于通过标记的第二抗体或更复杂的检测系统进行的检测。

[0556] 类似的技术也可用于体内成像，其中在主体(例如哺乳动物，包括人类)中荧光信号的检测表明疾病部位包含靶标和包含对可活化抗体的CM特异性的蛋白酶。

[0557] 这些技术还可用于试剂盒和/或用作试剂以基于可活化抗体中的蛋白酶特异性CM在各种细胞、组织和生物体中检测、鉴定或表征蛋白酶活性。

[0558] 本发明提供了在各种诊断和/或预防适应症中使用抗体和/或可活化抗体的方法。例如，本发明提供了通过如下检测主体或样品中切割剂和目标靶标的存在或不存在的方法：(i)使主体或样品与可活化抗体接触，其中所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、被切割剂(例如，蛋白酶)切割的可切割部分(CM)和特异性结合目标靶标的抗原结合结构域或其片段(AB)，其中未切割的非活化状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM；(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽，且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列且不是AB的天然结合配偶体的修饰形式；且(b)其中在

未切割的非活化状态下,MM干扰AB与靶标的特异性结合,且在切割的活化状态下,MM不干扰AB特异性结合靶标或不与AB竞争特异性结合靶标;和(ii)测量主体或样品中的活化的可活化抗体的水平,其中主体或样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂和靶标存在于主体或样品中,且其中主体或样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂、靶标或切割剂和靶标两者不存在和/或不充分地存在于主体或样品中。在一些实施方案中,所述可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,所述可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中,所述可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中,所述可检测标记位于AB上。在一些实施方案中,测量主体或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现,其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中,所述第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0559] 本发明还提供了通过如下检测主体或样品中切割剂的存在或不存在的方法:(i)在目标靶标(例如靶标)存在的情况下使主体或样品与可活化抗体接触,其中所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、被切割剂(例如,蛋白酶)切割的可切割部分(CM)和特异性结合目标靶标的抗原结合结构域或其片段(AB),其中未切割的非活化状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列:MM-CM-AB或AB-CM-MM;(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽,且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列且不是AB的天然结合配偶体的修饰形式;且(b)其中在未切割的非活化状态下,MM干扰AB与靶标的特异性结合,且在切割的活化状态下,MM不干扰AB特异性结合靶标或不与AB竞争特异性结合靶标;和(ii)测量主体或样品中的活化的可活化抗体的水平,其中主体或样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂存在于主体或样品中,且其中主体或样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂不存在和/或不充分地存在于主体或样品中。在一些实施方案中,所述可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,所述可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中,所述可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中,所述可检测标记位于AB上。在一些实施方案中,测量主体或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现,其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中,所述第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0560] 本发明还提供了用于检测主体或样品中切割剂和靶标的存在或不存在的方法中的试剂盒,其中所述试剂盒至少包括可活化抗体,所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、被切割剂(例如,蛋白酶)切割的可切割部分(CM)和特异性结合目标靶标的抗原结合结构域或其片段(AB),其中未切割的非活化状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列:MM-CM-AB或AB-CM-MM;(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽,且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列且不是AB的天然结合配偶体的修饰形式;且(b)其中在未切割的非活化状态下,MM干扰AB与靶标的特异性结合,且在切割的活化状态下,MM不干扰AB特异性结合靶标或不与AB竞争特异性结合靶标;和(ii)测量主体或样品中的活化的可活化抗体的水平,其中主体或样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂存在于主体或样品中,且其中主体或样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂不存在和/或不充分地存在于主体或样品中。在一些实施方案中,所述可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中,所述可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中,所述可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中,所述可检测标记位于AB上。在一些实施

方案中，测量主体或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现，其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中，所述第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0561] 本发明还提供了通过如下检测主体或样品中切割剂的存在或不存在的方法：(i)使主体或样品与可活化抗体接触，其中可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、被切割剂(例如，蛋白酶)切割的可切割部分(CM)、特异性结合靶标的抗原结合结构域(AB)和可检测标记，其中未切割的非活化状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM；其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽，且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列且不是AB的天然结合配偶体的修饰形式；其中在未切割的非活化状态下，MM干扰AB与靶标的特异性结合，且在切割的活化状态下，MM不干扰AB特异性结合靶标或不与AB竞争特异性结合靶标；且其中可检测标记位于可活化抗体的部分上，其在切割CM后释放；和(ii)测量主体或样品中的可检测标记的水平，其中主体或样品中的可检测标记的可检测水平表明切割剂不存在和/或不充分地存在于主体或样品中，且其中主体或样品中的可检测标记的不可检测水平表明切割剂存在于主体或样品中。在一些实施方案中，所述可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中，所述可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中，所述可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中，所述可检测标记位于AB上。在一些实施方案中，测量主体或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现，其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中，所述第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0562] 本发明还提供了用于检测主体或样品中切割剂和靶标的存在或不存在的方法中的试剂盒，其中所述试剂盒包括至少用于接触主体或生物样品的本文所述的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体(缀合治疗剂的可活化抗体)以及用于检测主体或生物样品中的活化的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的水平的装置，其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂和靶标存在于主体或生物样品中，且其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂、靶标或切割剂和靶标两者不存在和/或不充分地存在于主体或生物样品中，使得在主体或生物样品中不能检测到可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割。

[0563] 本发明还提供了通过如下检测主体或样品中切割剂的存在或不存在的方法：(i)在靶标存在的情况下使主体或生物样品与可活化抗体接触，且(ii)测量主体或生物样品中的活化的可活化抗体的水平，其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂存在于主体或生物样品中，且其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂不存在和/或不以可检测水平充分存在于主体或生物样品中，使得在主体或生物样品中不能检测到可活化抗体的蛋白酶切割。此可活化抗体包括掩蔽部分(MM)、被切割剂(例如，蛋白酶)切割的可切割部分(CM)和特异性结合靶标的抗原结合结构域或其片段(AB)，其中未切割(即非活化)状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM；(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽，且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列；且(b)其中未切割状态下的可活化抗体的MM干扰AB与靶标的特异性结合，且其中切割(即活化)状态下的可活化抗体的MM不干扰或竞争AB与靶标的特异性结合。在一些实施方案中，可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在

一些实施方案中，可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中，可检测标记与掩蔽部分连接。在一些实施方案中，可检测标记与蛋白酶切割位点N-末端的可切割部分连接。在一些实施方案中，AB的单一抗原结合位点被掩蔽。在其中本发明的抗体具有至少两个抗原结合位点的一些实施方案中，至少一个抗原结合位点被掩蔽且至少一个抗原结合位点未被掩蔽。在一些实施方案中，所有抗原结合位点都被掩蔽。在一些实施方案中，测量步骤包括使用包含可检测标记的二级试剂。

[0564] 本发明还提供了用于检测主体或样品中切割剂和靶标的存在或不存在的方法中的试剂盒，其中所述试剂盒包括至少本文所述的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体，其用于使主体或生物样品与可活化抗体在靶标存在的情况下接触以及测量主体或生物样品中的活化的可活化抗体的水平，其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂存在于主体或生物样品中，且其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂不存在和/或不以可检测水平充分存在于主体或生物样品中，使得在主体或生物样品中不能检测到可活化抗体的蛋白酶切割。此可活化抗体包括掩蔽部分(MM)、被切割剂(例如，蛋白酶)切割的可切割部分(CM)和特异性结合靶标的抗原结合结构域或其片段(AB)，其中未切割(即非活化)状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM；(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽，且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列；且(b)其中未切割状态下的可活化抗体的MM干扰AB与靶标的特异性结合，且其中切割(即活化)状态下的可活化抗体的MM不干扰或竞争AB与靶标的特异性结合。在一些实施方案中，可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中，可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中，可检测标记与掩蔽部分连接。在一些实施方案中，可检测标记与蛋白酶切割位点N-末端的可切割部分连接。在一些实施方案中，AB的单一抗原结合位点被掩蔽。在其中本发明的抗体具有至少两个抗原结合位点的一些实施方案中，至少一个抗原结合位点被掩蔽且至少一个抗原结合位点未被掩蔽。在一些实施方案中，所有抗原结合位点都被掩蔽。在一些实施方案中，测量步骤包括使用包含可检测标记的二级试剂。

[0565] 本发明还提供了用于检测主体或样品中切割剂的存在或不存在的方法中的试剂盒，其中所述试剂盒包括至少用于接触主体或生物样品的本文所述的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以及用于检测主体或生物样品中的活化的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的水平的装置，其中可活化抗体包括位于可活化抗体的部分上的可检测标记，所述可检测标记在切割CM后释放，其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂不存在和/或不充分地存在于主体或生物样品中，使得在主体或生物样品中不能检测到可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割，且其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的不可检测水平表明切割剂以可检测水平存在于主体或生物样品中。

[0566] 本发明提供了通过如下检测主体或样品中切割剂和靶标的存在或不存在的方法：(i)使主体或生物样品与可活化抗体接触，其中可活化抗体包括位于可活化抗体的部分上的可检测标记，所述可检测标记在切割CM后释放，且(ii)测量主体或生物样品中的活化的可活化抗体的水平，其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂、靶标或切割剂和靶标两者不存在和/或不充分地存在于主体或生物样品中，使得在主体或生物样品中不能检测到可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割，且其中主体或生物样

品中的活化的可活化抗体的降低的可检测水平表明切割剂和靶标存在于主体或生物样品中。可检测标记的降低水平为，例如，降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。此可活化抗体包括掩蔽部分(MM)、被切割剂切割的可切割部分(CM)和特异性结合靶标的抗原结合结构域或其片段(AB)，其中未切割(即非活化)状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM；(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽，且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列；且(b)其中未切割状态下的可活化抗体的MM干扰AB与靶标的特异性结合，且其中切割(即活化)状态下的可活化抗体的MM不干扰或竞争AB与靶标的特异性结合。在一些实施方案中，可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中，可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中，可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中，可检测标记位于AB上。在一些实施方案中，测量主体或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现，其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中，第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0567] 本发明还提供了用于检测主体或样品中切割剂和靶标的存在或不存在的方法中的试剂盒，其中所述试剂盒包括至少用于接触主体或生物样品的本文所述的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以及用于检测主体或生物样品中的活化的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的水平的装置，其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的可检测水平表明切割剂、靶标或切割剂和靶标两者不存在和/或不充分地存在于主体或生物样品中，使得在主体或生物样品中不能检测到可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割，且其中主体或生物样品中的活化的可活化抗体的降低的可检测水平表明切割剂和靶标存在于主体或生物样品中。可检测标记的降低水平为，例如，降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。

[0568] 本发明还提供了通过如下检测主体或样品中切割剂的存在或不存在的方法：(i)使主体或生物样品与可活化抗体接触，其中可活化抗体包括位于可活化抗体的部分上的可检测标记，所述可检测标记在切割CM后释放；且(ii)测量主体或生物样品中的可检测标记的水平，其中主体或生物样品中的可检测标记的可检测水平表明切割剂不存在和/或不以可检测水平充分存在于主体或生物样品中，使得在主体或生物样品中不能检测到可活化抗体的蛋白酶切割，且其中主体或生物样品中的可检测标记的降低的可检测水平表明切割剂存在于主体或生物样品中。可检测标记的降低水平为，例如，降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。此可活化抗体包括掩蔽部分(MM)、被切割剂切割的可切割部分(CM)和特异性结合靶标的抗原结合结构域或其片段(AB)，其中未切割(即非活化)状态下的可活化抗体具有如下的N-末端至C-末端的结构排列：MM-CM-AB或AB-CM-MM；(a)其中MM是抑制AB与靶标的结合的肽，且其中MM不具有AB的天然存在的结合配偶体的氨基酸序列；且(b)其中未切割状态下的可活化抗体的MM干扰AB与靶标的特异性结合，且其中切割(即活化)状态下的可活化抗体的MM不干扰或竞争AB与靶标的特异性结合。在一些实施方案中，可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中，可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中，可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中，可检测标记位于

AB上。在一些实施方案中，测量主体或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现，其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中，第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0569] 本发明还提供了用于检测主体或样品中目标切割剂的存在或不存在的方法中的试剂盒，其中所述试剂盒包括至少用于接触主体或生物样品的本文所述的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以及用于检测主体或生物样品中的活化的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的水平的装置，其中可活化抗体包括位于可活化抗体的部分上的可检测标记，所述可检测标记在切割CM后释放，其中主体或生物样品中的可检测标记的可检测水平表明切割剂、靶标或切割剂和靶标两者不存在和/或不充分地存在于主体或生物样品中，使得在主体或生物样品中不能检测到可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶切割，且其中主体或生物样品中的可检测标记的降低的可检测水平表明切割剂和靶标存在于主体或生物样品中。可检测标记的降低水平为，例如，降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。

[0570] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，可活化抗体包括可检测标记。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，可检测标记包括成像剂、造影剂、酶、荧光标记、发色团、染料、一种或多种金属离子或基于配体的标记。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，成像剂包含放射性同位素。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，放射性同位素是铟或锝。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，造影剂包含碘、钆或氧化铁。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，酶包含辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或β-半乳糖苷酶。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，荧光标记包含黄色荧光蛋白(YFP)、青色荧光蛋白(CFP)、绿色荧光蛋白(GFP)、修饰的红色荧光蛋白(mRFP)、红色荧光蛋白tdimer2 (RFP tdimer2)、HCRED或铕衍生物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，发光标记包含N-甲基吖啶鎓(methylacrydium)衍生物。在这些方法的一些实施方案中，标记包含Alexa Fluor®标记，诸如Alex Fluor® 680或Alexa Fluor® 750。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，基于配体的标记包含生物素、抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白或一种或多种半抗原。

[0571] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，主体是哺乳动物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，主体是人。在一些实施方案中，所述主体是非人哺乳动物，诸如非人灵长类动物、伴侣动物(例如，猫、狗、马)、家畜、役畜或动物园动物。在一些实施方案中，所述主体是啮齿动物。

[0572] 在这些方法的一些实施方案中，所述方法是体内方法。在这些方法的一些实施方案中，所述方法是原位方法。在这些方法的一些实施方案中，所述方法是离体方法。在这些方法的一些实施方案中，所述方法是体外方法。

[0573] 在一些实施方案中，原位成像和/或体内成像可在鉴定哪些患者来治疗的方法中使用。例如，在原位成像中，使用可活化抗体来筛选患者样品，以鉴定在适当位置(例如在肿瘤部位)具有适当蛋白酶和靶标的那些患者。

[0574] 在一些实施方案中，原位成像用于鉴定或以其他方式精选适合于用本发明的可活化抗体治疗的患者群体。例如，对于靶标(例如靶标)和切割所测试的可活化抗体的可切割部分(CM)中的底物的蛋白酶两者测试阳性(例如，将活化的抗体累积于疾病部位)的患者被鉴定为用包含此CM的此可活化抗体治疗的合适的候选者。同样，对于靶标(例如靶标)和切

割使用这些方法所测试的可活化抗体中的CM中的底物的蛋白酶中任一者或两者测试阴性的患者可能被鉴定为另一种形式的疗法的合适候选者。在一些实施方案中，就第一可活化抗体而言测试阴性的此类患者可以用包含不同的CM的其他可活化抗体进行测试，直到鉴定出用于治疗的合适的可活化抗体(例如，包含在疾病部位处被患者切割的CM的可活化抗体)。在一些实施方案中，然后向患者施用治疗有效量的患者对于其测试阳性的可活化抗体。

[0575] 在一些实施方案中，体内成像用于鉴定或以其他方式精选适合于用本发明的可活化抗体治疗的患者群体。例如，对于靶标(例如靶标)和切割所测试的可活化抗体的可切割部分(CM)中的底物的蛋白酶两者测试阳性(例如，将活化的抗体累积于疾病部位)的患者被鉴定为用包含此CM的此可活化抗体治疗的合适的候选者。同样，测试阴性的患者可能被鉴定为另一种形式的疗法的合适候选者。在一些实施方案中，就第一可活化抗体而言测试阴性的此类患者可以用包含不同的CM的其他可活化抗体进行测试，直到鉴定用于治疗的合适的可活化抗体(例如，包含在疾病部位处被患者切割的CM的可活化抗体)。在一些实施方案中，然后向患者施用治疗有效量的患者对于其测试阳性的可活化抗体。

[0576] 在方法和试剂盒的一些实施方案中，所述方法或试剂盒用于鉴定或以其他方式精选适合于用本发明的可活化抗体治疗的患者群体。例如，对于靶标(例如靶标)和切割这些方法中所测试的可活化抗体的可切割部分(CM)中的底物的蛋白酶两者测试阳性的患者被鉴定为用含有此CM的此可活化抗体治疗的合适的候选者。同样，对于靶标(例如靶标)和切割使用这些方法所测试的可活化抗体中的CM中的底物的蛋白酶两者测试阴性的患者可能被鉴定为另一种形式的疗法的合适候选者。在一些实施方案中，此类患者可以用其他可活化抗体进行测试，直到鉴定用于治疗的合适的可活化抗体(例如，包含在疾病部位处被患者切割的CM的可活化抗体)。在一些实施方案中，对于靶标(例如靶标)中任一者测试阴性的患者被鉴定为用包含此CM的此可活化抗体治疗的合适的候选者。在一些实施方案中，对于靶标(例如靶标)中任一者测试阴性的患者被鉴定为不是用包含此CM的此可活化抗体治疗的合适的候选者。在一些实施方案中，此类患者可以用其他可活化抗体进行测试，直到鉴定用于治疗的合适的可活化抗体(例如，包含在疾病部位处被患者切割的CM的可活化抗体)。在一些实施方案中，所述可活化抗体是与治疗剂缀合的可活化抗体。在一些实施方案中，所述可活化抗体不与试剂缀合。在一些实施方案中，所述可活化抗体包含可检测标记。在一些实施方案中，所述可检测标记位于AB上。在一些实施方案中，测量主体或样品中的可活化抗体的水平使用特异性结合可活化抗体的第二试剂来实现，其中所述试剂包含可检测标记。在一些实施方案中，所述第二试剂是包含可检测标记的抗体。

[0577] 在一些实施方案中，方法或试剂盒用于鉴定或以其他方式精选适合于用本发明的抗靶标可活化抗体和/或缀合的可活化抗体(例如，缀合治疗剂的可活化抗体)治疗的患者群体，随后通过将该可活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于有需要的主体来治疗。例如，对于靶标(例如靶标)和切割这些方法中所测试的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体的可切割部分(CM)中的底物的蛋白酶两者测试阳性的患者被鉴定为用包含此CM的此抗体和/或此缀合的可活化抗体治疗的合适的候选者，且然后向所述患者施用治疗有效量的所测试的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体。同样，对于靶标(例如靶标)和切割使用这些方法所测试的可活化抗体中的CM中的底物的蛋白酶中任一者或两者测试阴性的患者可能被

鉴定为另一种形式的疗法的合适候选者。在一些实施方案中，此类患者可以用其他抗体和/或缀合的可活化抗体进行测试，直到鉴定用于治疗的合适的抗体和/或缀合的可活化抗体(例如，包含在疾病部位处被患者切割的CM的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体)。在一些实施方案中，然后向患者施用治疗有效量的患者对于其测试阳性的可活化抗体和/或缀合的可活化抗体。

[0578] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，MM是具有约4至40个氨基酸的长度的肽。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，可活化抗体包含接头肽，其中接头肽位于MM和CM之间。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，可活化抗体包含接头肽，其中接头肽位于AB和CM之间。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，可活化抗体包含第一接头肽(L1)和第二接头肽(L2)，其中第一接头肽位于MM和CM之间，且第二接头肽位于AB和CM之间。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，L1和L2各自是约1-20个氨基酸长的肽，且其中L1和L2各自不需要是相同的接头。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，L1和L2中的一种或两者包含甘氨酸-丝氨酸聚合物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，L1和L2中的至少一种包含选自(GS)n、(GSGGS)n (SEQ ID NO:1)和(GGGS)n (SEQ ID NO:2)的氨基酸序列，其中n是至少1的整数。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，L1和L2中的至少一种包含具有式(GGS)n的氨基酸序列，其中n是至少1的整数。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，L1和L2中的至少一种包含选自以下的氨基酸序列：Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO:3)、Gly-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO:4)、Gly-Ser-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO:5)、Gly-Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:6)、Gly-Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO:7)和Gly-Ser-Ser-Ser-Gly (SEQ ID NO:8)。

[0579] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，AB包含选自本文呈现的交叉反应性抗体序列的抗体或抗体片段序列。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，AB包含Fab片段、scFv或单链抗体(scAb)。

[0580] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，切割剂是与靶标在主体或样品中共定位的蛋白酶，且CM底物是作为蛋白酶的底物发挥功能的多肽，其中当可活化抗体暴露于蛋白酶时，蛋白酶切割可活化抗体中的CM。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，CM是最多达15个氨基酸长的多肽。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，CM与AB的N-末端偶联。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，CM与AB的C-末端偶联。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中，CM与AB的VL链的N-末端偶联。

[0581] 本发明的抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体用于诊断和预防制剂中。在一个实施方案中，将可活化抗体施用于处于发展上述炎症、炎性病症、癌症或其他病症中的一种或多种的风险中的患者。

[0582] 可以使用基因型、血清学或生物化学标记物来确定患者或器官对一种或多种前述疾病的易感性。

[0583] 在本发明的一些实施方案中，将抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体施用于诊断患有与一种或多种前述病症相关的临床适应症的人个体。在诊断后，施用抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以减轻或逆转临床适应症的影响。

[0584] 本发明的抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用于检测患

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

[0585] 在一个实施方案中，本发明的抗体和/或可活化抗体固定在固体支持物(例如，微量滴定板的孔)上。固定的抗体和/或可活化抗体用作测试样品中可存在的任何靶标的捕获抗体。将固定的抗体和/或可活化抗体与患者样品接触之前，将固体支持物清洗，和用封闭试剂诸如乳蛋白或白蛋白处理以防止分析物的非特异性吸附。

[0586] 随后，将孔用疑似含有抗原的测试样品或用含有标准量的抗原的溶液处理。此样品是例如来自疑似具有被认为是病理诊断的循环抗原水平的主体的血清样品。在洗去测试样品或标准品后，固体支持物用可检测标记的第二抗体处理。标记的第二抗体用作检测抗体。测量可检测标记的水平，测试样品中靶抗原的浓度通过与自标准样品产生的标准曲线相比较来测定。

[0587] 应理解，基于在体外诊断测定法中使用本发明的抗体和/或可活化抗体获得的结果，可能基于靶抗原的表达水平将主体的疾病分期。对于给定的疾病，从诊断为处于疾病进展中的各种阶段和/或处于疾病的治疗处理中的各个点的主体获取血液样品。使用对进展或治疗的各阶段提供统计学显著结果的一组样品，指定可被认为是各阶段的特征的抗原的浓度范围。

[0588] 抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体还可用于诊断和/或成像方法。在一些实施方案中，此类方法为体外方法。在一些实施方案中，此类方法为体内方法。在一些实施方案中，此类方法为原位方法。在一些实施方案中，此类方法为离体方法。例如，具有酶促可切割的CM的可活化抗体可用于检测能够切割CM的酶的存在或不存在。此类可活化抗体可用于诊断，其可包括通过在给定宿主生物体的给定细胞或组织中测量的活化抗体(即，由可活化抗体的切割所产生的抗体)的累积，体内检测(例如定性或定量)酶活性(或者在一些实施方案中，还原电位增加的环境，诸如其可提供二硫键的还原)。活化的抗体的此累积不仅表明所述组织表达酶活性(或增加的还原电位，取决于CM的性质)，而且还表明所述组织表达活化的抗体结合的靶标。

[0589] 例如，可选择CM为在肿瘤部位处、在病毒或细菌感染部位处、在生物学限制的部位处(诸如在脓肿中、在器官中等)等存在的蛋白酶的蛋白酶底物。AB可以是结合靶抗原的AB。使用本领域技术人员熟悉的方法，可检测的标记(例如荧光标记或放射性标记或放射性示踪剂)可与AB或可活化抗体的其他区域缀合。合适的可检测的标记在上述筛选方法的文中进行讨论，且其他具体的实例在下文提供。使用对疾病状态的蛋白或肽特异性的AB以及在目标疾病组织中其活性升高的蛋白酶，可活化抗体将表现出相对于其中CM特异性的酶不以可检测的水平存在或以比在疾病组织中低的水平存在或无活性(例如，呈酶原形式或与抑制剂复合)的组织，对疾病组织的结合率增加。因为小的蛋白和肽从血液中通过肾过滤系统快速清除，且因为对CM特异性的酶不以可检测的水平存在(或在非疾病组织中以较低水平存在或以无活性构象存在)，在疾病组织中活化的抗体的累积相对于非疾病组织提高。

[0590] 在另一个实例中，可活化抗体可用于检测样品中切割剂的存在或不存在。例如，在可活化抗体含有对酶切割敏感的CM的情况下，可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中酶的存在。在另一个实例中，在可活化抗体含有对还原剂切割敏感的CM的情况下，可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中还原条件的存在。为了便于在这些方法中分

析,可活化抗体可经可检测标记,且可结合至支持物(例如,固体支持物,诸如载片或珠粒)。可检测的标记可置于在切割后不释放的可活化抗体的部分上,例如可检测的标记可以是直到发生切割时才可检测的猝灭的荧光标记或其他标记。测定法可如下进行:例如通过使固定的可检测标记的可活化抗体与疑似含有酶和/或还原剂的样品接触足以发生切割的一段时间,然后洗涤以除去过量的样品和污染物。然后通过在与样品接触之前可活化抗体的可检测信号的变化,例如由于样品中的切割剂切割可活化抗体导致的可检测信号的存在和/或增加,评价在样品中切割剂(例如酶或还原剂)的存在或不存在。

[0591] 此类检测方法可适合于还提供当切割时能够结合可活化抗体的AB的靶标的存在或不存在的检测。因此,所述测定法可适合于评价切割剂的存在或不存在和目标靶标的存在或不存在。切割剂的存在或不存在可通过上述可活化抗体的可检测的标记的存在和/或增加来检测,且靶标的存在或不存在可通过检测靶标-AB复合物,例如通过使用可检测标记的抗靶标抗体来检测。

[0592] 可活化抗体还可用于原位成像以验证可活化抗体活化(例如通过蛋白酶切割)和与特定靶标的结合。原位成像是能够在生物样品诸如细胞培养物或组织切片中定位蛋白水解活性和靶标的技术。使用该技术,可能基于可检测的标记(例如荧光标记)的存在证实与给定靶标的结合和蛋白水解活性两者。

[0593] 这些技术可用于源自疾病部位(例如肿瘤组织)或健康组织的任何冷冻细胞或组织。这些技术还可用于新鲜细胞或组织样品。

[0594] 在这些技术中,可活化抗体用可检测的标记进行标记。可检测的标记可以是荧光染料(例如异硫氰酸荧光素(FITC)、异硫氰酸若丹明(TRITC))、近红外(NIR)染料(例如Qdot®纳米晶体)、胶体金属、半抗原、放射性标记物、生物素和放大试剂例如链霉亲和素或酶(诸如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)。

[0595] 已与标记的可活化抗体孵育的样品中标记的检测表明,样品含有靶标和含有对可活化抗体的CM特异性的蛋白酶。在一些实施方案中,蛋白酶的存在可使用广谱蛋白酶抑制剂诸如本文描述的那些和/或通过使用对蛋白酶特异性的试剂(例如抗体诸如A11,其对蛋白酶基质蛋白酶特异性并抑制基质蛋白酶的蛋白水解活性;参见例如,公开于2010年11月11日的国际公开号WO 2010/129609)来证实。使用广谱蛋白酶抑制剂诸如本文描述的那些和/或通过使用更有选择性的抑制剂的相同方法可用于鉴定对可活化抗体的CM特异性的一种蛋白酶或一类蛋白酶。在一些实施方案中,靶标的存在可使用对靶标特异性的试剂(例如,另一种抗体)来证实,或可检测的标记可与未标记的靶标竞争。在一些实施方案中,未标记的可活化抗体可用于通过标记的第二抗体或更复杂的检测系统进行的检测。

[0596] 类似的技术也可用于体内成像,其中在主体(例如哺乳动物,包括人类)中荧光信号的检测表明疾病部位包含靶标和包含对可活化抗体的CM特异性的蛋白酶。

[0597] 这些技术还可用于试剂盒和/或用作试剂以基于可活化抗体中的蛋白酶特异性CM在各种细胞、组织和生物体中检测、鉴定或表征蛋白酶活性。

[0598] 在一些实施方案中,原位成像和/或体内成像可用于鉴定哪些患者来治疗的方法。例如,在原位成像中,使用可活化抗体来筛选患者样品,以鉴定在适当位置(例如在肿瘤部位)具有适当蛋白酶和靶标的那些患者。

[0599] 在一些实施方案中,原位成像用于鉴定或以其他方式精选适合于用本发明的可活

化抗体治疗的患者群体。例如，对于靶标和切割所测试的可活化抗体的可切割部分(CM)中的底物的蛋白酶两者测试阳性(例如，将活化的抗体累积于疾病部位)的患者被鉴定为用包含此CM的此可活化抗体治疗的合适的候选者。同样，对于靶标和切割使用这些方法所测试的可活化抗体中的CM中的底物的蛋白酶中任一者或两者测试阴性的患者被鉴定为另一种形式的疗法(即，不适合于用所测试的可活化抗体治疗)的合适候选者。在一些实施方案中，就第一可活化抗体而言测试阴性的此类患者可以用包含不同的CM的其他可活化抗体进行测试，直到鉴定出用于治疗的合适的可活化抗体(例如，包含在疾病部位处被患者切割的CM的可活化抗体)。

[0600] 在一些实施方案中，体内成像用于鉴定或以其他方式精选适合于用本发明的可活化抗体治疗的患者群体。例如，对于靶标和切割所测试的可活化抗体的可切割部分(CM)中的底物的蛋白酶两者测试阳性(例如，将活化的抗体累积于疾病部位)的患者被鉴定为用包含此CM的此可活化抗体治疗的合适的候选者。同样，测试阴性的患者被鉴定为另一种形式的疗法(即，不适合于用所测试的可活化抗体治疗)的合适候选者。在一些实施方案中，就第一可活化抗体而言测试阴性的此类患者可以用包含不同的CM的其他可活化抗体进行测试，直到鉴定用于治疗的合适的可活化抗体(例如，包含在疾病部位处被患者切割的CM的可活化抗体)。

[0601] 药物组合物

[0602] 本发明的抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体(在本文中也称为“活性化合物”)和其衍生物、片段、类似物和同源物，可并入适合于施用的药物组合物中。此类组合物通常包含所述抗体、缀合的抗体、可活化抗体和/或缀合的可活化抗体以及药学上可接受的载体。如本文所用，术语“药学上可接受的载体”意图包括与药物施用相容的任何和所有的溶剂、分散介质、包衣料、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。合适的载体描述于最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences，其为本领域的标准参考科教书，其通过引用并入本文。此类载体或稀释剂的合适的实例包括但不限于水、盐水、林格溶液、葡萄糖溶液和5%人血清白蛋白。也可使用脂质体和非水媒介物诸如固定油。用于药物活性物质的这样的介质和试剂的使用是本领域众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容，否则均考虑其在组合物中的使用。补充活性化合物也可以掺入组合物中。

[0603] 本发明的药物组合物经配制以与其预期施用途径相容。施用途径的实例包括胃肠外，例如静脉内、皮内、皮下、经口(例如吸入)、经皮(即局部)、经粘膜和直肠施用。用于胃肠外、皮内或皮下施用的溶液或混悬液可包括以下组分：无菌稀释剂诸如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂、抗细菌剂诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂诸如乙二胺四乙酸(EDTA)；缓冲剂诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐，和用于调节张力的试剂诸如氯化钠或葡萄糖。可用酸或碱诸如盐酸或氢氧化钠调节pH。可将胃肠外制剂包封在用玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0604] 适合于可注射使用的药物组合物包括无菌水性溶液(在水溶性的情况下)或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉剂。对于静脉内施用，合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下，组合物都必须是无菌的，且应该是流动的至容易注射的程度。在制备

和储存的条件下其必须是稳定的，且必须针对微生物诸如细菌和真菌的污染作用而防腐。载体可以是溶剂或分散介质，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)和其合适的混合物。可保持合适的流动性，例如通过使用包衣料诸如卵磷脂，在分散体的情况下通过保持所需的粒度和通过使用表面活性剂。预防微生物作用可通过各种抗细菌和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等实现。在一些实施方案中，期望的是在组合物中包括等渗剂例如糖、多元醇诸如甘露醇、山梨醇、氯化钠。可注射组合物的延长吸收可通过在组合物中包括延长吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶实现。

[0605] 无菌可注射溶液可通过将所需量的活性化合物并入含有上文列举的成分之一或成分的组合(根据需要)的合适的溶剂中，随后无菌过滤而制备。通常，分散体通过将活性化合物并入含有基础分散介质和来自上文列举的那些的所需的其他成分的无菌媒介物制备。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉剂的情况下，制备方法为真空干燥和冷冻干燥，其自它们之前的无菌过滤溶液产生活性成分加任何其他所需成分的粉末。

[0606] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用载体。它们可包封在明胶胶囊中或压制成片剂。为了口服治疗施用的目的，活性化合物可掺有赋形剂和以片剂、锭剂或胶囊剂的形式使用。口服组合物还可使用液体载体制备，用作漱口剂，其中液体载体中的化合物经口施用，并漱口和吐出或咽下。可包括药学上相容的粘合剂和/或辅助材料作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可含有任何以下成分或具有类似性质的化合物：粘合剂诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂诸如淀粉或乳糖；崩解剂诸如藻酸、Primogel或玉米淀粉；润滑剂诸如硬脂酸镁或Sterotes；助流剂诸如胶态二氧化硅；甜味剂诸如蔗糖或糖精；或矫味剂诸如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调料。

[0607] 对于通过吸入施用，化合物以气溶胶喷雾剂的形式从含有合适的抛射剂例如气体诸如二氧化碳的加压容器或分配器，或喷雾器递送。

[0608] 全身性施用还可通过经粘膜或经皮方式进行。对于经粘膜或经皮施用，适合于待渗透屏障的渗透剂用于制剂中。此类渗透剂通常是本领域已知的，和对于经粘膜施用，包括例如去污剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。经粘膜施用可通过使用经鼻喷雾剂或栓剂实现。对于经皮施用，将活性化合物配制成本领域通常已知的软膏剂(ointments)、油膏剂(salves)、凝胶剂或霜剂。

[0609] 化合物还可以以用于直肠递送的栓剂(例如，用常规栓剂基料诸如可可脂和其他甘油酯)或滞留灌肠剂的形式制备。

[0610] 在一个实施方案中，活性化合物用将保护化合物免于快速从身体清除的载体制备，诸如控制释放制剂，包括植入体和微囊递送系统。可使用可生物降解的生物相容性聚合物，诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对本领域技术人员而言是显而易见的。所述材料还可市售获得自Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc。脂质体混悬液(包括具有针对病毒抗原的单克隆抗体的靶向感染细胞的脂质体)也可用作药学上可接受的载体。这些可根据本领域技术人员已知的方法制备，例如如美国专利号4,522,811中所述。

[0611] 为了易于施用和剂量均匀，特别有利的是以剂量单位形式配制口服或胃肠外组合物。如本文所用的剂量单位形式是指作为单位剂量适合于待治疗的主体的物理离散单位；各单位含有经计算以产生所需治疗效果的预定量的活性化合物以及所需药用载体。本发明

的剂量单位形式的规格由活性化合物的独特性质和待实现的特定治疗效果以及配制此活性化合物用于治疗个体的本领域固有的限制来支配,并直接依赖于它们。

[0612] 所述药物组合物以及用于施用的说明书可包括在容器、包装或分配器(dispenser)中。

[0613] 本发明将在以下实施例中进一步描述,所述实施例不限制权利要求中描述的本发明的范围。

实施例

[0614] 实施例1. 抗CD166抗体的表征

[0615] 设计本文提供的研究以评估本发明的抗CD166抗体的结合。

[0616] 本发明的各种抗CD166抗体的结合通过ELISA证实(图1)。测试包含以下VH和VL序列的抗人CD166抗体:

[0617]

抗体名称	VH SEQ	VL SEQ
CD166-M9_vK1/HcB	SEQ ID NO: 121	SEQ ID NO: 123
CD166-M9_vK2/HcB	SEQ ID NO: 121	SEQ ID NO: 124
CD166-M9_vK3a/HcB	SEQ ID NO: 121	SEQ ID NO: 125
CD166-M9_vK3b/HcB	SEQ ID NO: 121	SEQ ID NO: 126
CD166-M9_vK1/HcC	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123
CD166-M9_vK2/HcC	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 124
CD166-M9_vK3a/HcC	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 125
CD166-M9_vK3b/HcC	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 126

[0618] 使用小鼠杂交瘤技术获得M9 mAb,并且通过将M9 mAb序列人源化以产生剩余的序列。本领域普通技术人员将理解,产生抗CD166抗体的能力受到长期阻碍,因为研究人员在施用人类CD166的小鼠中不能产生杂交瘤和/或抗体。相反,本文呈现的抗CD166抗体在小鼠中针对人类CD166产生。

[0619] 使用包含SEQ ID NO:119的VH、SEQ ID NO:120的VL的抗体CD166-M9抗体作为阳性对照,并且使用同种型对照抗体作为阴性对照。

[0620] 如图1中所示,所有人源化抗CD166抗体都显示与CD166 M9相当的结合。使用标准ELISA方案,将人CD166蛋白吸附至ELISA板,随后与指定浓度的抗体一起孵育。用抗人FAB-过氧化物酶二级试剂检测结合的抗体。

[0621] 实施例2. 掩蔽发现

[0622] 设计本文提供的研究以鉴定和表征用于本发明的可活化抗CD166抗体中的掩蔽部分。

[0623] 使用与2010年7月15日公开的PCT国际公开号WO 2010/081173中描述的方法类似的方法,小鼠抗CD166 Mab M9 (SEQ ID NO:119的VH,SEQ ID NO:120的VL)用于筛选总多样性为$3x10^{11}$的半胱氨酸约束的X_{15}肽文库,其中X是任何氨基酸。筛选由两轮MACS和四轮FACS分选组成。分选过程概述于图2中。

[0624] 将来自M2F1.1、M2F2.1、M2F3.1和M2F4.1群体的单个克隆测序，且结果显示于表9中。

[0625] 表9. 掩蔽肽序列：

M2F1.1

JF16490 YLCQRHPLALKYCTN (SEQ ID NO: 135)

JF16492 PLCVPTQLLRSCYNY (SEQ ID NO: 136)

JF16493 AVCHPLANVETQCLD (SEQ ID NO: 137)

JF16494 PHCHPLFNNTYCYRH (SEQ ID NO: 138)

JF16495 PLCRPIELLASCPMK (SEQ ID NO: 139)

JF16496 GAACVSAWGFFCECC (SEQ ID NO: 140)

JF16498 DCAKDILHLMPHCSM (SEQ ID NO: 141)

JF16501 NTCMHPLLLQGCKTY (SEQ ID NO: 142)

JF16503 YLGCLLYAGPGCEGG (SEQ ID NO: 143)

JF16506 ARCPHPLLLSICENN (SEQ ID NO: 144)

[0626] JF16507 ELCPHPLPFGFCNNY (SEQ ID NO: 145)

JF16508 ALYCHPPYIRCEEMT (SEQ ID NO: 146)

M2F2.1

JF16534 TSLCHPVMIMYCKTG (SEQ ID NO: 147)

JF16535 PLCHPLEQASWCNMD (SEQ ID NO: 148)

JF16536 PHPCPRTGSRMCHFS (SEQ ID NO: 149)

JF16537 SGCRHPLPLKACGTN (SEQ ID NO: 150)

JF16538 GLCHPIRLHNTQCTI (SEQ ID NO: 151)

JF16539 KCMHPLNLHNINCNH (SEQ ID NO: 152)

JF16540 PICHPLREFMNTCFK (SEQ ID NO: 153)

JF16541 NCHPLDVVGWLGCMK (SEQ ID NO: 154)

JF16542 YNNVCHPLFCSQHTY (SEQ ID NO: 155)

JF16543 TFCHPLFSLNYCGHK (SEQ ID NO: 156)

JF16544 FCHPLTLSNNKQCNR (SEQ ID NO: 157)

JF16545 LSHCAVLLLRVCSGS (SEQ ID NO: 158)

JF16546 KIHCHPLRLGTCLVG (SEQ ID NO: 159)

JF16547 ETCAHPLDMRMCRHN (SEQ ID NO: 160)

JF16548 PLCYPLILMSSCWLG (SEQ ID NO: 161)

JF16549 YGICHPAPDLPCMQI (SEQ ID NO: 162)

JF16550 TACHPLYNVEHLCEI (SEQ ID NO: 163)

JF16551 TACNKSVCVAGCCLL (SEQ ID NO: 164)

JF16552 LHPLCSYMKSCMKNN (SEQ ID NO: 165)

JF16553 THCHCMVYFCPCRWS (SEQ ID NO: 166)

M2F3.1

JF16554 PKCPHPLHLANCYAS (SEQ ID NO: 167)

JF16555 KTCYHPTPVIAXNSY (SEQ ID NO: 168)

[0627] JF16556 AKCLPPLIQYCRCIK (SEQ ID NO: 169)

JF16557 HACQHPLQLHTCKHN (SEQ ID NO: 170)

JF16558 LCHPLVLSAWESCSN (SEQ ID NO: 171)

JF16559 WPLCSFGKSFCAQNA (SEQ ID NO: 172)

JF16560 ECQSFEHFLTNNCHS (SEQ ID NO: 173)

JF16561 SCKHPLVMPNLKCTR (SEQ ID NO: 174)

JF16562 YPCHPLQLSIPHCTK (SEQ ID NO: 175)

JF16563 ICHPLTHTMEYMCMN (SEQ ID NO: 176)

JF16564 TLCHPLTFSVPTCTN (SEQ ID NO: 177)

JF16565 PLCQPNRLLQACGNT (SEQ ID NO: 178)

JF16566 TLCRHPLALDGCQNN (SEQ ID NO: 179)

JF16567 QPMCYQPAHPLCNTI (SEQ ID NO: 180)

JF16568 SNCHPLLFQHYHCML (SEQ ID NO: 181)

JF16569 EKCYHPLTLAHCQNH (SEQ ID NO: 182)

JF16571 NKCFVHPLAMPNCNS (SEQ ID NO: 183)

JF16572 VNNCLLMTRAHCTSY (SEQ ID NO: 184)

JF16573 LPCWAFAVNPLHCGD (SEQ ID NO: 185)

M2F4.1

JS7503 VNNCLLMTRAHCTSY (SEQ ID NO: 186)

JS7504 SSCPHPLGLTGCNDK (SEQ ID NO: 187)

JS7505 NKCFVHPLAMPNCNS (SEQ ID NO: 188)

JS7506 FVGCHSVYVSGCLRA (SEQ ID NO: 189)

JS7507 NMCHPPHNIYSICNM (SEQ ID NO: 190)

JS7509 LTCHLLPGLTLH-TK (SEQ ID NO: 191)

JS7510 RTCHPLPGLTLHCTK (SEQ ID NO: 192)

JS7511 HPLCFESMKNCFPNY (SEQ ID NO: 193)

JS7513 TTCHPLSFTHNYCIT (SEQ ID NO: 194)

JS7515 RDCGFDAVRADCLFG (SEQ ID NO: 195)

JS7516 RTCSTHPLTMPQCNY (SEQ ID NO: 196)

JS7517 MKCHPLQLTGNTCSM (SEQ ID NO: 197)

JS7518 SGCPHPLQLITCSTA (SEQ ID NO: 198)

JS7519 KCFPAFHDGPLACAS (SEQ ID NO: 199)

JS7520 LKCQHPLPMSHCQPQ (SEQ ID NO: 200)

[0628] JS7521 AFCGFSVIHPLCSGA (SEQ ID NO: 201)

JS7522 SVHCAVLKLDGCLGW (SEQ ID NO: 202)

JS7523 TLPCHPIMVLGCTPM (SEQ ID NO: 203)

JS7525 HYPCMKYNPLNCSMS (SEQ ID NO: 204)

JS7526 LKCPHPLSLNGCTLK (SEQ ID NO: 205)

JS7527 VYSCMANNPLDCFTQ (SEQ ID NO: 206)

JS7528 PICHPLVTLMSYCNK (SEQ ID NO: 207)

JS7529 DWCSFWAGQSVWCTS (SEQ ID NO: 208)

JS7530 STCHPLTPFHDKCRY (SEQ ID NO: 209)

JS7531 PVCPPLVTLMSYCNK (SEQ ID NO: 210)

JS7532 STCHPLPTLMPYCNS (SEQ ID NO: 211)

JS7533 FPLCGIGPAFCDTTV (SEQ ID NO: 212)

JS7534 PTCHPLVLSVPCPKI (SEQ ID NO: 213)

JS7537 GPLCDYFVFYSCRGS (SEQ ID NO: 214)

JS7538 HTCYHPLKLGQCEMF (SEQ ID NO: 215)

JS7539 RTCIHPLPLHQCHKP (SEQ ID NO: 216)

[0629] JS7540 ACHPINFNSIVYCNN (SEQ ID NO: 217)

JS7542 SHPCSVVNLPGCEPD (SEQ ID NO: 218)

[0630] 将掩蔽物截短并进行丙氨酸扫描以产生具有不同掩蔽效率的可活化抗体的家族。所述序列显示于下表10中。“a”表示作为扫描的一部分并入的丙氨酸的位置。其相当于“A”。

[0631] 表10. 掩蔽肽的截短和丙氨酸扫描

7614	LCHPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 219)
7614.4	LCaPLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 220)
7614.5	LCHaLVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 221)
7614.6	LCHPaVLSAWESCSS (SEQ ID NO: 222)
7614.7	LCHPLaLSAWESCSS (SEQ ID NO: 223)
7614.8	LCHPLVaSAWESCSS (SEQ ID NO: 224)
7614.9	LCHPLVLSAaESCSS (SEQ ID NO: 225)
7614.10	LCHPLVLSAWaSCSS (SEQ ID NO: 226)
7614.11	CHPLVLSAWESC (SEQ ID NO: 227)
7614.12	HPLVL (SEQ ID NO: 228)
7614.13	HPL (SEQ ID NO: 229)

[0632]

16522	LEGWCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 230)
16522.14	LEGaCLHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 231)
16522.15	LEGWCaHPLCLWGAG (SEQ ID NO: 232)
16522.16	LEGWCLaPLCLWGAG (SEQ ID NO: 233)
16522.17	LEGWCLHaLCLWGAG (SEQ ID NO: 234)
16522.18	LEGWCLHPaCLWGAG (SEQ ID NO: 235)
16522.19	LEGWCLHPLCaWGAG (SEQ ID NO: 236)
16522.20	LEGWCLHPLCLaGAG (SEQ ID NO: 237)
16522.21	CLHPLC (SEQ ID NO: 238)

[0633] 这些掩蔽肽用于产生本发明的抗CD166可活化抗体。这些抗CD166可活化抗体的某些的序列显示于下表11中。在一些实施方案中，这些抗CD166可活化抗体包括可切割部分2001 (ISSGLLSGRSDNH; SEQ ID NO:70)、可切割部分3001 (AVGLLAPPGGLSGRSDNH; SEQ ID NO:76)、可切割部分2007 (ISSGLLSGRSDIH; SEQ ID NO:342)、可切割部分2008 (ISSGLLSGRSDQH; SEQ ID NO:343)、可切割部分2011 (ISSGLLSGRSDNP; SEQ ID NO:346)、可切割部分2012 (ISSGLLSGRSANP; SEQ ID NO:347)、可切割部分2013 (ISSGLLSGRSANI; SEQ ID NO:348)、可切割部分3007 (AVGLLAPPGGLSGRSDIH; SEQ ID NO:350)、可切割部分3008 (AVGLLAPPGGLSGRSDQH; SEQ ID NO:351)、可切割部分3011 (AVGLLAPPGGLSGRSDNP; SEQ ID NO:354)、可切割部分3012 (AVGLLAPPGGLSGRSANP; SEQ ID NO:355)或可切割部分3013 (AVGLLAPPGGLSGRSANI; SEQ ID NO:356)，如所示。

[0634] 尽管下示的某些序列包括SEQ ID NO:305的间隔区序列，但本领域普通技术人员理解，本发明的可活化抗CD166抗体可以包括任何合适的间隔区序列，例如，选自以下的间隔区序列：QGQSGQG (SEQ ID NO:305)、QGQSGQ (SEQ ID NO:88)、QGQSG (SEQ ID NO:306)、QGQS (SEQ ID NO:307)、QGQ (SEQ ID NO:308)、QG (SEQ ID NO:309)、GQSGQG (SEQ ID

NO:359)、QSGQG (SEQ ID NO:360)、SGQG (SEQ ID NO:361)、GQG (SEQ ID NO:362)、G或Q.在一些实施方案中,本发明的可活化抗CD166抗体可以不具有连接至其N-末端的间隔区序列。

[0635] 表11. 抗CD166可活化抗体序列

[0636] 抗CD166可活化抗体重链(HuCD166_HcC):

[0637] 氨基酸序列

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYGMGVGWIRQPPGKALEWLANIWWSEDKHYSPSLKS
RLTITKDTSKNQVVLTITNVDPVDTATYYCVQIDYGNDYAFTYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP

[0638] SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP

[0639] IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 239)

[0640] 核苷酸序列

CAGATCACCCTGAAAGAGTCCGGCCCCACCCTGGTGAAACCCACCCAGACCCTGACCCTGACATGCA
CCTTCTCCGGCTTCAGCCTGTCCACCTACGGCATGGGCGTGGGCTGGATCAGGCAGCCTCCTGGCAA
GGCCCTGGAATGGCTGGCCAACATCTGGTGGTCCGAGGACAAGCACTACTCCCCCAGCCTGAAGTCC
CGGCTGACCATCACCAAGGACACCTCCAAGAACCAGGTGGTGCTGACAATCACAAACGTGGACCCCG
TGGACACCGCCACCTACTACTGCGTGCAGATCGACTACGGCAACGACTACGCCTTCACCTACTGGGG
CCAGGGCACACTGGTGACAGTGTCCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCT
TCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGCACAGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAAGACTACTTCCCCGAGC
CCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCA
GTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCT

[0641] GCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTTCT
GTTCCCCCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG
GACGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACG
CCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGCT
GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCC
ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAGGTGTACACACTGCCCCCTA
GCCGGGAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGA
TATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTG
GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCA
ACGTGTTCTCCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT
GAGCCCCGGCAAG (SEQ ID NO: 241)

[0642] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614.6_2001 (SEQ ID NO:310)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0643] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV

QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE

C] (SEQ ID NO: 242)

[0644] [间隔区(SEQ ID NO:480)][HuCD166Lc1_7614.6_2001 (SEQ ID NO:311)]核苷酸序列

[CAGGGCCAGTCTGGACAGGGC][CTGTGTCACCCTGCCGTGCTGTCTGCCTGGGAGTCCTGTTCCT

CCGGCGGTGGCTCCTCTGGCGGCTCCATCTCCTCTGGCCTGCTGTCCGGCAGATCCGACAACCACGG

CGGAGGCAGCGACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCCGTGACACCTGGCGAGCCTGCC

TCCATCAGCTGCCGGTCCTCCAAGTCCCTGCTGCACTCCAACGGCATCACCTACCTGTACTGGTATC

TGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACCAGATGTCCAACCTGGCCTCCGGCGTGCC

CGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAAGCCGAG

[0645] GACGTGGGCGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAACTGCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGC

TGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAA

GTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGG

AAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACA

GCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC

CTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGCGGCGAGTGC]

(SEQ ID NO: 243)

[0646] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_2001 (SEQ ID NO:312)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0647] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV

QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE

C] (SEQ ID NO: 244)

[0648] [间隔区(SEQ ID NO:480)][huCD166Lc1_7614.8_2001 (SEQ ID NO:313)]核苷酸序列

[CAGGGCCAGTCTGGACAGGGC][CTGTGTCACCCTCTGGTGGCCTCTGCCTGGGAGTCCTGTTCCT
CCGGCGGTGGCTCCTCTGGCGGCTCCATCTCCTCTGGCCTGCTGTCCGGCAGATCCGACAACCACGG
CGGAGGCAGCGACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCCGTGACACCTGGCGAGCCTGCC
TCCATCAGCTGCCGGTCCTCCAAGTCCCTGCTGCACTCCAACGGCATCACCTACCTGTACTGGTATC
TGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACCAGATGTCCAACCTGGCCTCCGGCGTGCC
CGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGCGTGGAAGCCGAG

[0649] GACGTGGGCGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAACTGCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGC
TGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAA
GTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGG
AAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACA
GCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC
CTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGCGGCGAGTGC]
(SEQ ID NO: 245)

[0650] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.6_3001 (SEQ ID NO:314)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIVMTQSPLSLP
VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0651] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC (SEQ ID NO: 246)

[0652] [间隔区(SEQ ID NO:481)][huCD166Lc1_7614.6_3001 (SEQ ID NO:315)]核苷酸序列

[CAGGGACAGTCTGGCCAGGGC][CTGTGTCACCCTGCTGTGCTGTCTGCCTGGGAGTCCTGTTCCA
GCGGCGGAGGCTCCTCTGGCGGCTCTGCTGTGGGCCTGCTGGCTCCACCTGGCGGCCTGTCCGGCAG
ATCTGACAACCACGGCGGCTCCGACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCCGTGACTCCT
GGCGAGCCTGCCTCCATCTCCTGCCGGTCCTCCAAGTCCCTGCTGCACTCCAACGGCATCACCTACC
TGTACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACCAGATGTCCAACCTGGC
CTCCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGG

[0653] GTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAACTGCCCTACACCTTCGGCC
AGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGA
CGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCC
AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGG
ACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
CAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGACTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGG
GGCGAGTGC] (SEQ ID NO: 247)

[0654] [间隔区(SEQ ID NO:309)][huCD166Lc1_7614.8_3001 (SEQ ID NO:316)]氨基

[QG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEP
ASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA
EDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
] (SEQ ID NO: 248)

酸序列

[0655] [间隔区(SEQ ID NO:483)][huCD166Lc1_7614.8_3001 (SEQ ID NO:317)]核苷酸序列

[[CAGGGCC][TGTGTCACCCTCTGGTGGCCTCTGCCTGGGAGTCCTGTTCCTCCGGCGGAGGCTCC
TCTGGCGGCTCTGCTGTGGGCCTGCTGGCTCCACCTGGCGGCCTGTCCGGCAGATCTGACAACCACG
GCGGCTCCGACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCCGTGACTCCTGGCGAGCCTGCCTC
CATCTCCTGCCGGTCCTCCAAGTCCCTGCTGCACTCCAACGGCATCACCTACCTGTACTGGTATCTG
CAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACCAGATGTCCAACCTGGCCTCCGGCGTGCCCG
ACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAAGCCGAGGA

[0656] CGTGGGCGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAACTGCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTG
GAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGT
CCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGC
ACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT
GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC]
(SEQ ID NO: 478)

[0657] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3001 (SEQ ID NO:316)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIVMTQSPLSLPV
TPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI
SRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC] (SEQ ID NO: 303)

[0658]

[0659] [间隔区(SEQ ID NO:482)][huCD166Lc1_7614.8_CM2 (SEQ ID NO:479)]核苷酸序列

[CAGGGCCAGTCTGGCCAGGGC][CTGTGTCACCCTCTGGTGGCCTCTGCCTGGGAGTCCTGTTCCT
CCGGCGGAGGCTCCTCTGGCGGCTCTGCTGTGGGCCTGCTGGCTCCACCTGGCGGCCTGTCCGGCAG
ATCTGACAACCACGGCGGCTCCGACATCGTGATGACCCAGTCCCCCCTGTCCCTGCCCGTGACTCCT
GGCGAGCCTGCCTCCATCTCCTGCCGGTCCTCCAAGTCCCTGCTGCACTCCAACGGCATCACCTACC
TGTACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACCAGATGTCCAACCTGGC
CTCCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGG

[0660] GTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAACTGCCCTACACCTTCGGCC
AGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGA
CGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCC
AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGG
ACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
CAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGG
GGCGAGTGC (SEQ ID NO: 304)

[0661] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.6_2001 VL结构域(SEQ ID NO:364)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0662] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 363)

[0663] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_2001 VL结构域(SEQ ID NO:366)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0664] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 365)

[0665] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.6_3001 VL结构域(SEQ ID NO:368)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIVMTQSPLSLP

[0666] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 367)

[0667] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3001 VL结构域(SEQ ID NO:370)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIVMTQSPLSLPV

[0668] TPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI
SRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 369)

[0669] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.6_2007 (SEQ ID NO:372)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDIHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
[0670] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C] (SEQ ID NO: 371)

[0671] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614.6_2007 VL结构域(SEQ ID NO:374)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDIHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
[0672] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 373)

[0673] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614.6_3007 (SEQ ID NO:376)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDIHGGSDIVMTQSPLSLP
VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
[0674] REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC] (SEQ ID NO: 375)

[0675] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614.6_3007 VL结构域(SEQ ID NO:378)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDIHGGSDIVMTQSPLSLP
VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK
[0676] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 377)

[0677] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614.6_2008 (SEQ ID NO:380)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
[0678] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C] (SEQ ID NO: 379)

[0679] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614.6_2008 VL结构域(SEQ ID NO:382)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
[0680] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 381)

[0681] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614.6_3008 (SEQ ID NO:384)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDQHGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0682] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 383)

[0683] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.6_3008 VL结构域(SEQ ID NO:386)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDQHGGSDIVMTQSPLSLP

[0684] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 385)

[0685] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.6_2011 (SEQ ID NO:388)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0686] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C] (SEQ ID NO: 387)

[0687] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.6_2011 VL结构域(SEQ ID NO:390)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0688] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 389)

[0689] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.6_3011 (SEQ ID NO:392)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNPGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0690] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 391)

[0691] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.6_3011 VL结构域(SEQ ID NO:394)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNPGGSDIVMTQSPLSLP

[0692] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 393)

[0693] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.6_2012 (SEQ ID NO:396)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
[0694] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C] (SEQ ID NO: 395)

[0695] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.6_2012 VL结构域(SEQ ID NO:398)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
[0696] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 397)

[0697] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.6_3012 (SEQ ID NO:400)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANPGGSDIVMTQSPLSLP
VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK
[0698] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC] (SEQ ID NO: 399)

[0699] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.6_3012 VL结构域(SEQ ID NO:402)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANPGGSDIVMTQSPLSLP
[0700] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK
ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 401)

[0701] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.6_2013 (SEQ ID NO:404)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANIGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
[0702] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C] (SEQ ID NO: 403)

[0703] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.6_2013 VL结构域(SEQ ID NO:406)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANIGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
[0704] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 405)

[0705] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.6_3013 (SEQ ID NO:408)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANIGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0706] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 407)

[0707] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.6_3013 VL结构域(SEQ ID NO:410)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPAVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANIGGSDIVMTQSPLSLP

[0708] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 409)

[0709] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.8_2007 (SEQ ID NO:412)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDIHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0710] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C] (SEQ ID NO: 411)

[0711] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.8_2007 VL结构域(SEQ ID NO:414)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDIHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0712] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 413)

[0713] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3007 (SEQ ID NO:416)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDIHGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0714] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 415)

[0715] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3007 VL结构域(SEQ ID NO:418)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDIHGGSDIVMTQSPLSLP

[0716] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 417)

[0717] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.8_2008 (SEQ ID NO:420)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0718] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C] (SEQ ID NO: 419)

[0719] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.8_2008 VL结构域(SEQ ID NO:422)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0720] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 421)

[0721] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3008 (SEQ ID NO:424)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDQHGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0722] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 423)

[0723] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3008 VL结构域(SEQ ID NO:426)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDQHGGSDIVMTQSPLSLP

[0724] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 425)

[0725] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.8_2011 (SEQ ID NO:428)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0726] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C] (SEQ ID NO: 427)

[0727] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.8_2011 VL结构域(SEQ ID NO:430)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0728] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 429)

[0729] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3011 (SEQ ID NO:432)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNPGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0730] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 431)

[0731] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3011 VL结构域(SEQ ID NO:434)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNPGGSDIVMTQSPLSLP

[0732] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 433)

[0733] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.8_2012 (SEQ ID NO:436)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0734] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C] (SEQ ID NO: 435)

[0735] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.8_2012 VL结构域(SEQ ID NO:438)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0736] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 437)

[0737] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3012 (SEQ ID NO:440)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANPGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0738] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 439)

[0739] [间隔区(SEQ ID NO:305)][huCD166Lc1_7614.8_3012 VL结构域(SEQ ID NO:442)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANPGGSDIVMTQSPLSLP

[0740] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 441)

[0741] [间隔区(SEQ ID NO:305)][HuCD166Lc1_7614.8_2013 (SEQ ID NO:444)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANIGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0742] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C] (SEQ ID NO: 443)

[0743] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614.8_2013 VL结构域(SEQ ID NO: 446)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANIGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0744] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 445)

[0745] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614.8_3013 (SEQ ID NO:448)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANIGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0746] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 447)

[0747] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614.8_3013 VL结构域(SEQ ID NO: 450)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVASAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANIGGSDIVMTQSPLSLP

[0748] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 449)

[0749] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614_2001 (SEQ ID NO:452)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0750] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C] (SEQ ID NO: 451)

[0751] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614_2001 VL结构域(SEQ ID NO: 454)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0752] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 453)

[0753] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614_3001 (SEQ ID NO:456)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0754] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 455)

[0755] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614_3001 VL结构域(SEQ ID NO:458)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIVMTQSPLSLP

[0756] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 457)

[0757] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614_2011 (SEQ ID NO:460)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE

[0758] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C] (SEQ ID NO: 459)

[0759] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614_2011 VL结构域(SEQ ID NO:462)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE

[0760] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 461)

[0761] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614_3011 (SEQ ID NO:464)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNPGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK

[0762] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC] (SEQ ID NO: 463)

[0763] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614_3011 VL结构域(SEQ ID NO:466)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNPGGSDIVMTQSPLSLP

[0764] VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 465)

[0765] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614_2012 (SEQ ID NO:468)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
[0766] AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C] (SEQ ID NO: 467)

[0767] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [HuCD166Lc1_7614_2012 VL结构域(SEQ ID NO:470)]氨基酸序列

[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSISSGLLSGRSANPGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGE
[0768] PASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE
AEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 469)

[0769] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614_3012 (SEQ ID NO:472)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANPGGSDIVMTQSPLSLP
VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK
[0770] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC] (SEQ ID NO: 471)

[0771] [间隔区(SEQ ID NO:305)] [huCD166Lc1_7614_3012 VL结构域(SEQ ID NO:474)]氨基酸序列

[[QGQSGQG][LCHPLVLSAWESCSSGGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANPGGSDIVMTQSPLSLP
VTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLK
[0772] ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK] (SEQ ID NO: 473)

[0773] 实施例3. 可活化抗CD166抗体的产生

[0774] 设计本文提供的研究以产生本发明的可活化抗CD166抗体。

[0775] 以不同掩蔽效率产生抗CD166可活化抗体(即测量可活化抗体的MM阻断可活化抗体的AB结合其靶标的能力)。如实施例2中所述,通过截短和丙氨酸扫描来将肽16522和7614突变,并且使用这些掩蔽肽变体来产生具有一定范围的折叠掩蔽的抗CD166可活化抗体的家族。使用CD166结合ELISA评估抗CD166抗体CD166 M9 vK1/HcB (SEQ ID NO:121的VH,SEQ ID NO:123的VL)和各种抗CD166可活化抗体结合人CD166的能力(图3A,3B)。所测试的抗CD166可活化抗体包括SEQ ID NO:121的可变重链序列、SEQ ID NO:123的可变轻链序列、本文中称为底物2001的包含氨基酸序列ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO:70)的可切割部分(CM)以及表10中所示的掩蔽部分之一。完全序列显示于上表11中。

[0776] 使用标准ELISA方案,将人CD166蛋白吸附至ELISA板,随后与指定浓度的抗体或可活化抗体一起孵育。用抗人FAB-过氧化物酶二级试剂检测结合的抗体或可活化抗体。如通过ELISA测定的本发明的可活化抗体对CD166多肽的示例性表观体外解离常数(Kd)的概述以及相对于亲本抗CD166 M9抗体(vk-1/HcB)的Kd的各自增加显示于下表17中。除了亲本抗CD166 M9抗体外,每种可活化抗体的掩蔽物如本文所述所示,并且底物序列为2001(ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO:70))。

[0777] 表 17:可活化抗CD166抗体的表观ELISA解离常数

[0778]

抗体构建体	表观Kd (nM)	Kd的增加倍数
CD166 M9 vk1/HcB	4.4	1
CD166-16522-2001	423.7	95
CD166-7614-2001	998.6	225
CD166-7614.5-2001	495.0	112
CD166-7614.6-2001	265.6	60
CD166-7614.7-2001	618.6	139
CD166-7614.8-2001	82.2	19
CD166-7614.9-2001	534.0	120
CD166-7614.10-2001	685.2	154
CD166-7614.11-2001	544.0	123
CD166-7614.12-2001	331.9	75
CD166-7614.13-2001	77.7	18
CD166-16522.14-2001	422.1	95
CD166-16522.15-2001	447.7	101
CD166-16522.16-2001	47.4	11
CD166-16522.17-2001	61.6	14
CD166-16522.18-2001	57.7	13
CD166-16522.19-2001	49.2	11
CD166-16522.20-2001	700.3	158
CD166-16522.21-2001	144.7	33

[0779] 实施例4. 可活化抗CD166抗体的活化

[0780] 设计本文提供的研究以评估可活化抗CD166抗体的活化。

[0781] 图4是描绘当蛋白水解活化时本发明的各种抗CD166可活化抗体结合人CD166的能力的图。如图4中所示，当蛋白水解活化时，抗CD166可活化抗体恢复抗体结合。使用CD166结合ELISA评估抗CD166抗体(huM9 HcC/vk-1;SEQ ID NO:122的VH,SEQ ID NO:123的VL)、本发明的各种抗CD166可活化抗体和uPA活化的抗CD166可活化抗体的结合。所测试的抗CD166可活化抗体包括SEQ ID NO:122的可变重链序列、SEQ ID NO:123的可变轻链序列、包含氨基酸序列ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO:70)的可切割部分(CM1,底物2001)或包含氨基酸序列AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO:76)的可切割部分(CM2,底物3001)以及表10中所示的掩蔽部分之一。完全序列显示于上表11中。

[0782] 使用标准ELISA方案，将人CD166蛋白吸附至ELISA板，随后与指定浓度的抗体或可活化抗体一起孵育。用抗人FAB-过氧化物酶二级试剂检测结合的抗体或可活化抗体。

[0783] 在示例性研究中，测定本发明的抗CD166抗体(抗CD166 HcC/vk-1)和本发明的抗CD166可活化抗体(抗CD166-7614.6-3001)与人细胞(HCC1806人乳腺癌细胞)和人CD166的

结合亲和力。在这些条件下，对于本发明的抗CD166可活化抗体和抗CD166抗体，通过ELISA的表观示例性结合亲和力(K_d)分别为96.2nM和1.3nM。在通过流式细胞术测量的示例性HCC1806细胞结合测定中，对于本发明的抗CD166可活化抗体和抗CD166抗体，表观结合亲和力(Kd)分别为372nM和3.2nM。这些示例性结果证明，与本发明的抗CD166抗体相比，未切割状态下的抗CD166可活化抗体证明与分离的CD166多肽和细胞上的CD166的较低的结合亲和力。

[0784] 图5是描绘当用uPA蛋白水解活化时本发明的各种缀合的抗CD166可活化抗体实现对HCC1806细胞的细胞杀伤的能力的图。这些缀合的抗CD166可活化抗体在本文中也称为“CD166 AADC”或CD166可活化抗体药物缀合物。所测试的缀合的抗CD166可活化抗体包括SEQ ID NO:122的可变重链序列、SEQ ID NO:123的可变轻链序列、包含氨基酸序列ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO:70)的可切割部分(CM1，底物2001)以及表10中所示的掩蔽部分之一以及经由SPDB接头与可活化抗体缀合的美登素DM4。所述可活化抗体的完全序列显示于上表11中。本文公开的所有缀合的可活化抗体均由TCRS (The Chemistry Research Solution)生产。

[0785] 如图5中所示，本发明的各种缀合的抗CD166可活化抗体当被掩蔽时表现类似于同种型-DM4，但当用uPA蛋白水解活化时，这些缀合的抗CD166可活化抗体显示与huCD166 ADC的细胞杀伤类似的细胞杀伤。通过添加所示浓度的ADC或AADC并孵育细胞3天来评估药物缀合物杀死HCC1806细胞的能力。使用CellTiter Glo测定法测量细胞活力。当在此类细胞杀伤测定中测试与核酸损伤剂缀合的可活化抗体时，观察到类似的结果。

[0786] 设计接下来的研究以评估在暴露于一种或多种蛋白酶后肿瘤样品中抗CD166可活化抗体的活化和结合。

[0787] 使用免疫组织化学(IHC)分析和PCT公开号WO 2014/107599(其内容以其整体通过引用并入本文)中描述的原位成像测定来分析异种移植肿瘤样品和健康组织样品。简而言之，该原位测定使用本发明的可活化抗CD166抗体、相应的亲本抗体以及其中CM用不可切割接头替代的可活化抗CD166抗体的修饰版本(本文中通常称为抗CD166 NSUB修饰的抗体)。亲本抗体用作阳性对照，而不可切割版本的可活化抗CD166抗体用作阴性对照。然后将异种移植冷冻组织切片置于载玻片上，用PBS-T漂洗两次，随后用PBS洗涤，随后用广谱蛋白酶抑制剂混合物或单独的缓冲液预处理组织30分钟。然后将可检测标记诸如Alexa Fluor-680®缀合至可活化抗CD166抗体和抗CD166 NSUB修饰的抗体中的每一种。然后将可检测标记的可活化抗CD166抗体和抗CD166 NSUB修饰的抗体施加至组织上并在黑暗中孵育1小时(以防止荧光的漂白)。与1μg/ ml孵育后，孵育的肿瘤切片用PBS-T、随后PBS冲洗3次，用核标记DAPI复染1分钟。然后使用荧光显微镜分析来检测阳性染色。通过用蛋白酶抑制剂预处理组织切片而消除的可活化抗CD166抗体的阳性染色表明可活化抗CD166抗体与组织样品的结合是蛋白水解事件的结果。当组织用过量的未标记(“冷”)亲本抗体预处理时，也应当消除可活化抗CD166抗体的阳性染色。此外，肿瘤组织的孵育应当揭示亲本抗体的阳性染色，其不受用蛋白酶抑制剂预处理组织的影响，但当用未标记的亲本抗体预处理组织时被消除。对于在预处理的组织、未用蛋白酶抑制剂预处理的组织或用未标记的亲本抗体预处理的组织上检测的抗CD166 NSUB修饰的抗体，不应当检测到信号。

[0788] 图6A-6D是一系列图像，其证明可活化抗CD166抗体在结肠癌组织样品中被活化

(即被切割),并且可活化抗CD166抗体在健康组织样品中未被活化。图6A和6C描绘对肿瘤和健康组织样品的IHC分析的结果,而图6B和6D描绘对肿瘤和健康组织样品的原位成像测定的结果。

[0789] 图7A-7D是一系列图像,其证明可活化抗CD166抗体在肺癌组织样品中被活化(即被切割),并且可活化抗CD166抗体在健康组织样品中未被活化。图7A和7C描绘对肿瘤和健康组织样品的IHC分析的结果,而图7B和7D描绘对肿瘤和健康组织样品的原位成像测定的结果。

[0790] 图8A-8D是一系列图像,其证明可活化抗CD166抗体在健康组织样品中未被活化。图8A和8C描绘对健康组织样品的IHC分析的结果,而图8B和8D描绘对健康组织样品的原位成像测定的结果。

[0791] 实施例5. 缀合的抗CD166抗体的功效

[0792] 本实施例证明与对照抗体缀合物("对照ADC")相比,本发明的缀合的抗CD166抗体("CD166ADC")展现体外杀伤活性。

[0793] 图9是一系列图,其描绘本发明的缀合的抗CD166抗体针对乳腺癌细胞系、前列腺癌细胞系、胰腺癌细胞系、头颈部鳞状细胞癌细胞系和作为阴性对照的CD166细胞系的功效。

[0794] 实施例6. 缀合的可活化抗CD166抗体在肿瘤模型中的效力

[0795] 本实施例证明本发明的缀合的可活化抗CD166抗体("CD166AADC"或CD166可活化抗体药物缀合物)在各种癌症模型中的效力。

[0796] 图10是这样的图,其描绘与同种型DM4-缀合的对照和包括可活化抗CD166抗体的亲本抗体的DM4-缀合的版本的ADC相比,包括与美登素DM4缀合的本发明的可活化抗CD166抗体的AADC的效力。效力被测量为在乳腺癌模型中在施用(在第1天和第8天,5 mg/kg IV)后不同时间点测量的平均肿瘤体积。

[0797] 如图10中所示,AADC的效力等同于用ADC所见的效力。

[0798] 图11是这样的图,其描绘与同种型DM4-缀合的对照和CD166 ADC DM4缀合的亲本抗CD166抗体相比,本发明的CD166可活化抗CD166抗体的效力。效力被测量为在H292非小细胞肺癌(NSCLC)模型中在施用(在第1天和第8天,5 mg/kg IV)后不同时间点测量的平均肿瘤体积。

[0799] 用同种型-DM4对照、huCD166-DM4 ADC、huCD166_7614.6_CM2-DM4 AADC或huCD166_7614.6_CM1-DM4 ADDC处理H292异种移植肿瘤,其中CM1和CM2分别是本文所述的2001和3001底物。使肿瘤生长至150 mm^3的平均值,然后将小鼠随机化为8组,并在第1天和第8天用所示测试物品给药。绘制平均肿瘤体积±SEM。

[0800] 如图11中所示,所测试的两种AADC的效力等同于用ADC所见的效力。

[0801] 图12是这样的图,其描绘与同种型DM4-缀合的对照和CD166 ADC DM4缀合的亲本抗CD166抗体相比,CD166 AADC DM4缀合的可活化抗CD166抗体(在本文中也称为huCD166_7614.6_CM2-DM4 AADC (其中CM2是3001底物))的效力。效力被测量为在H1975非小细胞肺癌(NSCLC)模型中在施用(在第1天和第8天,5 mg/kg IV)后不同时间点测量的平均肿瘤体积。

[0802] 如图12中所示,AADC的效力等同于用ADC所见的效力。

[0803] 实施例7. 可活化抗CD166抗体的耐受性分析

[0804] 将本发明的抗CD166抗体针对它们对结合人CD166和其他密切相关的蛋白的物种特异性进行表征。

[0805] 如图13中所示,本发明的抗CD166抗体以相等的亲和力结合人和食蟹猴CD166。所测试的本发明的抗CD166抗体无一结合大鼠或小鼠CD166。在这些示例性结合研究中,抗CD166抗体与人CD166和食蟹猴CD166的结合的K_d对于两者均为1.3nM。

[0806] 接下来,在各种正常人和食蟹猴组织类型中分析CD166表达水平。如下表3中所示,分析的人和食蟹猴组织样品的CD166表达水平几乎相同:

[0807] 表3. 正常人和食蟹猴组织样品中的CD166表达水平

[0808]

组织类型	食蟹猴	人
乳房	++	++
脑	-	-
结肠	++	++
食管	-	-
心脏	-	-
肾脏	+	+
肝脏	++	++
肺	++	+
神经	-	-
卵巢	++	+
胰腺	++	++
前列腺	+++	+++
皮肤	N/A	-/+
小肠	++	++
唾液腺	++	++
脾脏	-	-
胃	+++	+++
条纹/骨骼肌	-	-
睾丸	-	-
子宫	++	++

[0809] 在人和食蟹猴肝组织样品中检测到显著的CD166表达。

[0810] 在初始的药代动力学研究中,发现本发明的缀合的抗CD166可活化抗体避免了抗原下降(antigen sink)(即由于天然表达的CD166抗原在整个身体中的丰度而快速清除抗体)。

[0811] 图14证明使用本发明的缀合的抗CD166可活化抗体的5 mg/kg施用的食蟹猴中的耐受性研究的结果。这些研究使用huCD166_7614.6_CM2-DM4 AADC (其中CM2是3001底物)进行。选择5mg/kg,因为这是用于其他包括SPDB连接的DM4抗体缀合物的治疗剂量。

[0812] 在单次5 mg/kg或3 mg/kg剂量后分别在食蟹猴中评估huCD166-7614.6-CM1 DM4药物缀合物(其中CM1是2001底物)和未缀合的huCD166抗体的药代动力学。使用抗人IgG夹

心ELISA测量人IgG的总血清水平。与避免中靶下降一致，CD166 AADC显示比抗体显著更多的暴露。用huCD166-7614.6-CM1 DM4药物缀合物处理的猴没有可观察到的毒性。21天后，没有临床观察，没有中靶毒性的迹象，没有肝毒性的迹象。如图14中所示，将DM4抗CD166抗体缀合物的清除与亲本抗体进行比较。抗原结合低于定量水平。

[0813] 图15是这样的图，其证明缀合的抗CD166可活化抗体在预计治疗剂量下被良好耐受。这些研究使用huCD166_7614.6_CM2-DM4 AADC (其中CM2是3001底物)进行。

[0814] 因此，不同于传统的ADC疗法，在施用本发明的缀合的抗CD166可活化抗体后，在食蟹猴中没有肝损伤的证据。

[0815] 实施例8. 抗CD166可活化抗体的蛋白酶依赖性活化

[0816] 设计本文提供的示例性研究以评估本发明的可活化抗CD166可活化抗体和缀合的可活化抗体的蛋白酶依赖性活化。

[0817] 图16A、16B和16C是描述在蛋白酶依赖性活化存在或不存在的情况下本发明的各种抗CD166缀合的抗CD166可活化抗体结合HCC1806细胞上的人CD166的能力的图。这些缀合的抗CD166可活化抗体在本文中也称为“CD166 AADC”或“CD166可活化抗体药物缀合物”。如图16A中所示，缀合的抗CD166可活化抗体被阻断结合HCC1806细胞上的CD166。相反，如图16B和16C中所示，缀合的抗CD166可活化抗体恢复抗体结合活性，所述抗体结合活性类似于当AADC用基质蛋白酶(MT-SP1)或基质金属蛋白酶14 (MMP-14)蛋白水解活化时未掩蔽的缀合的抗CD166抗体和未掩蔽的抗CD166抗体的结合活性。

[0818] 使用基于流式细胞术的结合测定来评估本发明的抗CD166抗体(SEQ ID NO:122的VH，SEQ ID NO:123的VL)、各种缀合和未缀合的抗CD166可活化抗体和蛋白酶活化的本发明的缀合的抗CD166可活化抗体的结合。所测试的缀合和未缀合的抗CD166可活化抗体包括SEQ ID NO:122的可变重链序列、SEQ ID NO:123的可变轻链序列、包含氨基酸序列ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO:70)的可切割部分(CM1，底物2001)或包含氨基酸序列AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO:76)的可切割部分(CM2，底物3001)以及表10中所示的掩蔽部分之一。完全序列显示于上表11中。缀合的抗CD166抗体和缀合的抗CD166可活化抗体包括经由SPDB接头缀合至可活化抗体的美登素DM4。在典型的测定中，将HCC1806细胞与在PBS+2%FBS中的所示浓度的抗CD166抗体、可活化抗体、缀合的抗体或可活化抗体在冰上孵育1小时。用PBS + 2% FBS洗涤2次后，将细胞与缀合至AlexaFluor 647 (Jackson ImmunoResearch)的山羊抗人IgG二抗在冰上孵育30-45分钟。然后将细胞用PBS +2% FBS洗涤2次并用1％甲醛固定。使用Guava EasyCyte细胞计数仪检测结合的抗体，并测量细胞群体的中值荧光强度(MFI)。

[0819] 如图16A中所示，缀合的抗CD166可活化抗体被阻断结合HCC1806细胞上的CD166。如图16B和16C中所示，本发明的各种缀合和未缀合的抗CD166可活化抗体当被掩蔽时表现彼此相似，但当缀合的抗CD166可活化抗体用蛋白酶蛋白水解活化时，它们显示与未掩蔽的huCD166亲本抗体和未掩蔽的huCD166ADC类似的结合。

[0820] 实施例9. 可活化抗CD166和抗体药物缀合物与人组织的结合

[0821] 本实施例中的示例性研究显示本发明的抗CD166抗体药物缀合物(ADC)和可活化抗CD166抗体药物缀合物(AADC)与人组织的结合性质。

[0822] 在该研究中，使用标准方案制备和封闭来源于正常人类前列腺、卵巢、乳房、胰腺

和右心房(目录号分别为T1234201、T1234086、T1234183、T1234188和T1234127;BioChain, Newark, CA)的冷冻组织切片,然后与0.4 μg/mL本发明的抗CD166 ADC (抗CD166-spdb-DM4)、本发明的抗CD166 AADC(抗CD166-7614.6-3001-spdb-DM4)、本发明的活化的抗CD166 AADC (与纯化的uPA在37℃下孵育16小时的抗CD166-7614.6-3001-spdb-DM4)或同种型对照ADC (chKTI- spdb-DM4,与spdb-DM4缀合的嵌合人IgG1抗大豆胰蛋白酶抑制剂抗体)孵育。与测试物品孵育后,切片用2.5 μg/mL小鼠抗DM4单克隆抗体(Immunogen)处理。通过与缀合至HRP聚合物(EnvisionTM+ System-HRP标记的聚合物抗小鼠, Dako, K4006)的抗小鼠抗体孵育,随后添加3,3'-二氨基联苯胺底物(DAB Plus, Dako, K3467)来实现DM4有效载荷的检测。将组织用苏木精复染,并在Olympus VS120 Virtual Slide扫描仪上采集图像。

[0823] 该研究的示例性结果显示,本发明的抗CD166 AADC(抗CD166-7614.6-3001-spdb-DM4)在五个人组织切片中的每一个上缺乏免疫染色,与其掩蔽状态一致,并且与用同种型对照ADC观察到的相似。通过uPA活化本发明的抗CD166 AADC恢复了活化的抗CD166 AADC在两种最高表达组织(前列腺和乳房)中的结合。本发明的uPA活化的抗CD166 AADC的染色强度和分布类似于亲本抗CD166抗体药物缀合物(抗CD166-spdb-DM4)的染色强度和分布。

[0824] 实施例10. 抗CD166抗体与人癌症的结合

[0825] 本实施例通过使用抗CD166抗体的免疫组织化学(IHC)染色显示,CD166在多种患者来源的肿瘤中表达。

[0826] 在该研究中,使用标准方案制备和封闭组织微阵列(US Biomax)中的福尔马林固定的石蜡包埋的肿瘤样品(FFPE),然后与5 μg/mL抗CD166兔单克隆抗体EPR2759[2](Abcam, ab109215)孵育。抗CD166抗体的检测通过如下进行:与5 μg/mL生物素标记的缀合的驴抗兔IgG抗体(Jackson Immunoresearch, 711-065-152)孵育,随后添加ABC-HRP Elite标准品(Vector Laboratories, PK-6100)以形成抗生物素蛋白-生物素-HRP复合物,随后添加3,3'-二氨基联苯胺底物(DAB Plus, Dako, K3467)。将组织用苏木精复染,并在Olympus VS120 虚拟载片(virtual slide)扫描仪上采集图像。

[0827] 每个组织核心被分配以下IHC评分:"阴性"(无染色),"微弱"(≤70%肿瘤细胞中的强度1+或≤30%肿瘤细胞中的强度2+),"中等"(> 70%肿瘤细胞中的强度1+或>30%至≤70%肿瘤细胞中的强度2+或≤ 30%肿瘤细胞中的强度3+),或"强烈"(> 70%肿瘤细胞中的强度2+或> 30%肿瘤细胞中的强度3+),并且显示抗CD166的"中等"或"强烈"IHC染色的测试样品的百分比显示于下表4中。

[0828] 表 4:在患者来源的癌症中的CD166表达的IHC测定

[0829]

组织(样品总数)	癌症类型	%具有中等或强烈IHC评分的样品
前列腺(119)	腺癌	98.3
乳房(392)	导管癌	87.5
肺(213)	非小细胞肺癌	83.1
头颈(122)	鳞状细胞癌	81.1
子宫内膜(147)	腺癌	75.5
卵巢(129)	腺癌	70.5
胆道(177)	胆管癌	56.5

[0830] 实施例11. 抗CD166抗体与人和食蟹猴细胞的结合

[0831] 设计本文提供的示例性研究以在流式细胞术测定中评估本发明的抗CD166可活化抗体与人和食蟹猴细胞的结合。

[0832] 图17是描绘如通过流式细胞术所测量的本发明的抗CD166抗体(抗huCD166)结合人H292细胞或食蟹猴原代肾上皮细胞的能力的图。如图17中所示,本发明的抗CD166抗体证明与人和食蟹猴细胞的细胞表面上的CD166相当的结合亲和力。

[0833] 使用基于流式细胞术的结合测定进行评估本发明的抗CD166抗体(huM9 vk-1/Hc;SEQ ID NO:122的VH,SEQ ID NO:123的VL)与人H292细胞和食蟹猴原代肾上皮细胞的结合。在典型的测定中,将H292细胞或食蟹猴原代肾上皮细胞与PBS+2%FBS中的所示浓度的抗CD166抗体在冰上孵育1小时。用PBS + 2% FBS洗涤2次后,将细胞与缀合至AlexaFluor 647(Jackson ImmunoResearch)的山羊抗人IgG二抗在冰上孵育30-45分钟。然后将细胞用PBS+2% FBS洗涤2次并用1%甲醛固定。使用Guava EasyCyte细胞计数仪检测结合的抗体,并测量细胞群体的平均荧光强度(MFI)。

[0834] 如图17中所示,本发明的抗CD166抗体以相当的亲和力(对人细胞的EC_{50}为3.1nM,且对食蟹猴细胞的EC_{50}为1.7nM)与人和食蟹猴细胞结合。

[0835] 实施例12. 通过抗CD166抗体抑制细胞与CD6的结合

[0836] 在本示例性研究中,本发明的抗CD166抗体证明阻断人淋巴瘤细胞与固定的CD6(CD166是其配体的受体)的粘附的能力。

[0837] 图18是描绘本发明的抗CD166抗体(抗huCD166;vk-1/HcC)阻断HuT-78人淋巴瘤细胞与固定的人CD166的粘附的能力的图。在该测定中,表达CD166的HuT-78细胞被荧光标记,并与固定在塑料板上的重组CD6蛋白一起孵育。几次洗涤后,通过测量荧光来检测结合的HuT-78细胞,并报道为总荧光(洗涤之前)的百分比。MAB656是抗CD166小鼠单克隆抗体,其被报道据推测通过破坏CD166与其受体CD6的相互作用而在该测定中抑制细胞粘附(R&D Systems)。在本示例性测定中,本发明的抗CD166抗体和MAB656显示相似水平的与CD6的细胞粘附的抑制。两种抗体都显示近似3.7 nM的EC50。同种型对照抗体显示不抑制细胞粘附。

[0838] 实施例13. 抗CD166可活化抗体的蛋白酶依赖的活化

[0839] 设计本文提供的示例性研究以评估本发明的抗CD166可活化抗体和缀合的可活化抗体的蛋白酶依赖性活化。

[0840] 图19A是描绘在ELISA测定中抗CD166抗体(抗huCD166 HcC/vk-1,“CD166 Ab”)、抗CD166抗体药物缀合物(抗-CD166-spdb-DM4,“CD166-ADC”)、抗CD166可活化抗体(抗CD166-7614.6-3001,“CD166 Pb”)、可活化抗体药物缀合物(抗CD166-7614.6-3001-spdb-DM4,“CD166-AADC”)与CD166的体外结合的图。如所示,还使用如所示的尿激酶(uPA)、基质蛋白酶(MT-SP1)或基质金属蛋白酶14 (MMP14),用蛋白酶活化的抗CD166可活化抗体药物缀合物进行测定。使用标准ELISA方案,将人CD166蛋白吸附至ELISA板,随后与指定浓度的抗体一起孵育。用辣根过氧化物酶缀合的抗人IgG二抗检测结合的抗体。

[0841] 图19B和19C是描绘在流式细胞术测定中抗CD166抗体(抗huCD166 HcC/vk-1,“CD166 Ab”)、抗CD166抗体药物缀合物(抗CD166-spdb-DM4,“CD166-ADC”)、抗CD166可活化抗体(抗CD166-7614.6-3001,“CD166 Pb”)、可活化抗体药物缀合物(抗CD166-7614.6-3001-spdb-DM4,“CD166-AADC”)与人HCC1806或H292细胞的结合的图。如所示,还使用如所

示的尿激酶(uPA)、基质蛋白酶(MT-SP1)或基质金属蛋白酶14 (MMP14),用蛋白酶活化的抗CD166可活化抗体药物缀合物进行测定。作为对照,还测试与spdb-DM4缀合的IgG1同种型抗体(“IgG1同种型-ADC”)。在典型的测定中,将H292细胞或HCC1806细胞与PBS+2%FBS中的所示浓度的抗CD166抗体在冰上孵育1小时。用PBS + 2% FBS洗涤2次后,将细胞与缀合至AlexaFluor 647 (Jackson ImmunoResearch)的山羊抗人IgG二抗在冰上孵育30-45分钟。然后将细胞用PBS +2% FBS洗涤2次并用1%甲醛固定。使用Guava EasyCyte细胞计数仪检测结合的抗体,并测量细胞群体的中值荧光强度(MFI)。

[0842] 表 14:抗CD166抗体构建体与CD166和人细胞的结合

[0843]

抗体构建体	CD166 ELISA Kd (nM)	HCC1806流式细胞术 Kd (nM)	H292流式细胞术 Kd (nM)
CD166-AADC	2.9	>300	>200
CD166-AADC, uPA 切割的	0.18	9.9	5.5
CD166-AADC, 基质蛋白酶切割的	0.17	9.9	5.3
CD166-AADC, MMP-14 切割的	0.16	12	6.9
CD166-ADC	0.15	6.1	3.3
CD166-Pb	3.05	>300	>200

[0844] 如表14中的示例性结果所示,在ELISA和流式细胞术测定中,未切割的CD166-AADC证明与未掩蔽的CD166-ADC相比增加的表观Kd。所有三种蛋白酶对CD166-AADC的活化似乎将抗CD166可活化抗体药物缀合物的结合亲和力恢复至与未掩蔽的CD166-ADC相当的水平。

[0845] 图20A和20B是描绘抗CD166抗体(抗huCD166 HcC/vk-1, “CD166 Ab”)、抗CD166抗体药物缀合物(抗CD166-spdb-DM4, “CD166-ADC”)、抗CD166可活化抗体(抗CD166-7614.6-3001, “CD166 Pb”)、可活化抗体药物缀合物(抗CD166-7614.6-3001-spdb-DM4, “CD166-AADC”)对人HCC1806或H292细胞的体外细胞毒性的图。如所示,还使用如所示的尿激酶(uPA)、基质蛋白酶(MT-SP1)或基质金属蛋白酶14 (MMP14),用蛋白酶活化的抗CD166可活化抗体药物缀合物进行测定。作为对照,还测试与spdb-DM4缀合的IgG1同种型抗体(“IgG1同种型-ADC”)。在典型的测定中,将H292细胞或HCC1806细胞与所示浓度的所述抗体、可活化抗体、缀合的可活化抗体药物或用蛋白酶处理的可活化抗体药物缀合物孵育,并孵育细胞3至5天。使用CellTiter Glo测定法测量细胞活力。这些细胞毒性测定的结果概述于下表15中。

[0846] 表 15:抗CD166抗体构建体对人细胞的体外细胞毒性

[0847]

抗体构建体	H292 EC50 (nM)	HC1806 EC50 (nM)
CD166-AADC	2.2	0.9
CD166-AADC, uPA 切割的	0.5	0.3
CD166-AADC, 基质蛋白酶切割的	0.5	0.2
CD166-AADC, MMP-14 切割的	0.5	0.2
CD166-ADC	0.3	0.1

[0848] 表15以及图20A和20B的这些示例性结果证明，用识别底物序列(CM)的蛋白酶蛋白水解活化的本发明的可活化抗CD166抗体药物缀合物(CD166-AADC)显示与相应的未切割的抗CD166 AADC相比对人细胞的细胞毒性的七倍增加。此外，活化的抗CD166 AADC证明与未掩蔽的抗CD166 ADC相当的细胞毒性。

[0849] 实施例14. 抗CD166可活化抗体的免疫学风险测定

[0850] 设计本文提供的示例性研究以评估本发明的可活化抗CD166抗体药物缀合物(CD166-AADC)在体外测定中触发免疫应答的能力。

[0851] 在这些示例性研究中，在体外测定中针对响应于用以下浓度的可活化抗CD166抗体药物缀合物(抗CD166-7614.6-3001-spdb-DM4，“CD166-AADC”)、抗CD166抗体药物缀合物(抗CD166 (vk-1/HcC)-spdb-DM4，“CD166-ADC”)、抗CD3阳性对照(OKT3抗体)和同种型对照抗体药物缀合物(“同种型”)处理的细胞因子释放和增殖测试人外周血单核细胞(PBMC)：

[0852]

No.	抗体 (nM)	No.	抗体 (nM)
1	未处理的	10	同种型 (0.67 nM)
2	抗 -CD3 (0.67 nM)	11	同种型 (6.7 nM)
3	抗 -CD3 (6.7 nM)	12	同种型 (67 nM)
4	抗 -CD3 (67 nM)	13	同种型 (670 nM)
5	抗 -CD3 (670 nM)	14	CD166-ADC (0.67 nM)
6	CD166-AADC (0.67 nM)	15	CD166-ADC (6.7 nM)
7	CD166-AADC (6.7 nM)	16	CD166-ADC (67 nM)
8	CD166-AADC (67 nM)	17	CD166-ADC (670 nM)
9	CD166-AADC (670 nM)		

[0853] 在该示例性研究中，评估两种分开形式(湿润涂层和可溶性测试物品)的五个正常健康供体。在处理后24小时测量Th1和Th2细胞因子的标准组，包括IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNFα和IFNγ。如图21A-21D中所示，CD166-AADC或相应的CD166-ADC的剂量滴定显示，与阳性对照(抗-CD3，OKT3)和阴性(同种型ADC)对照抗体相比，没有显著的细胞因子从人PBMC释放。此外，在处理后第8天评估，与阳性对照OKT3抗体不同，CD166-AADC和CD166-ADC都不诱导PBMC增殖。

[0854] 实施例16. 缀合的可活化抗CD166抗体的抗体依赖性细胞毒性

[0855] 设计本文提供的示例性研究以评估本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物对人细胞的体外抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。

[0856] 图22是描绘使用本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物(抗huCD166 (HcC/vk-1)-7614.6-3001-spdb-DM4, “CD166-AADC”)、抗CD166抗体药物缀合物(抗CD166-spdb-DM4, “CD166-ADC”)、抗EGFR阳性对照和IgG1同种型对照-spdb-DM4 (“IgG1同种型-ADC”)的对人卵巢腺癌细胞(SKOV3)的体外ADCC测定的图。

[0857] 使用ADCC报道生物测定法(Promega)评估该示例性测定法中的ADCC活性。在该测定中,在CD166-AADC或对照抗体存在的情况下,将用FcRγIIIa和NF-AT诱导型萤光素酶报道分子稳定转染的Jurkat T细胞与表达CD166的SKOV3细胞一起孵育。根据抗体与靶细胞结合、FcRγIIIa受体接合和效应细胞中的下游信号传导而刺激萤光素酶活性。在表达高水平的CD166和EGFR的SKOV3细胞中,与CD166-AADC或CD166-ADC的孵育显示与IgG1同种型对照ADC相似且低于用阳性对照抗EGFR抗体观察到的活性的活性。在测定中剂量滴定CD166-AADC或CD166-ADC。这些数据表明,CD166-AADC以及CD166-ADC对ADCC的潜力有限。

[0858] 实施例17. 缀合的可活化抗CD166抗体针对细胞和患者衍生的异种移植肿瘤模型的效力

[0859] 设计本文提供的示例性研究以评估本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物在小鼠肿瘤模型中针对细胞和患者衍生的异种移植物的体内效力。

[0860] 在这些示例性研究中,测试了代表各种癌症类型的多种人细胞系衍生和患者衍生的异种移植物(PDX)模型。两种细胞系衍生的异种移植模型(H292非小细胞肺癌(NSCLC)细胞和HCC1806三阴性乳腺癌细胞),和两种患者衍生的异种移植(PDX)模型(卵巢癌(CTG-0791)和胆管癌(CTG-0941))。对于每种模型,将荷瘤小鼠随机分组,并且如所示用本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物(抗huCD166 (HcC/vk-1)-7614.6-3001-spdb-DM4, “CD166-AADC”)、同种型对照SPDB-DM4缀合物或载体对照开始治疗。在研究第0天和第7天以如所示的3或5 mg/kg静脉内施用测试物品。

[0861] 如图23中所描绘,以等于或低于人中预期治疗剂量的CD166-AADC治疗导致大多数小鼠的肿瘤退化和持久应答。其他类似的示例性研究概述于下表16中。

[0862] 表 16:抗CD166可活化抗体药物缀合物的效力

[0863]

肿瘤模型	癌症类型	用CD166-AADC的抗肿瘤应答
H292	NSCLC	是
H1975	NSCLC	是
CTG-0166	NSCLC (鳞状)	是
HCC1806	三阴性乳腺癌	是
CTG-0791	卵巢	是
CTG-0941	胆管癌	是

[0864] 实施例18. 缀合的可活化抗CD166抗体针对子宫内膜癌衍生细胞系的体外细胞毒性

[0865] 设计本文提供的示例性研究以评估本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物针对子宫内膜癌衍生的细胞系的体外效力。

[0866] 如图24A-24C中所示，这些示例性研究显示抗CD166抗体药物缀合物(抗CD166-spdb-DM4，“CD166-ADC”)和可活化抗体药物缀合物(抗CD166-7614.6-3001-spdb-DM4，“CD166-7614.6-AADC”；以及抗CD166-7614.8-3001-spdb-DM4，“CD166-7614.8-AADC”)对人子宫内膜癌衍生的细胞系(HEC-1-A、AN3-CA和KLE细胞系)的体外细胞毒性。同种型对照-ADC (chKTI-spdb-DM4)用作对照。在典型的测定中，将细胞与所示浓度的抗体药物缀合物或可活化抗体药物缀合物孵育，并孵育细胞3至5天。使用CellTiter Glo测定法测量细胞活力。这些示例性结果显示，与阴性对照相比，本发明的抗CD166-AADC和抗CD166-ADC证明针对所有细胞系的细胞毒性。这些示例性结果还显示，未切割的抗CD166-AADC显示比本发明的抗CD166-ADC更低的细胞毒性，这是由于其因为掩蔽底物而对靶标的亲和力较低。所述细胞系对本发明的抗CD166制品的相对敏感性似乎与每个细胞中的CD166表达水平相关。如图24D中所示，为了测定每个子宫内膜细胞系上表面表达的CD166的相对量，使用本发明的抗CD166进行流式细胞术测定。

[0867] 实施例18. 缀合的抗CD166抗体药物缀合物针对各种癌症衍生的细胞系的体外细胞毒性

[0868] 设计本文提供的示例性研究以评估本发明的抗CD166抗体药物缀合物针对子宫内膜癌衍生的细胞系的体外效力。

[0869] 在这些示例性研究中，测试抗CD166抗体药物缀合物(抗CD166 (vk-1/HcC)-spdb-DM4，“CD166-ADC”)针对多种人癌症衍生的细胞系的体外细胞毒性。在典型的测定中，将细胞与不同浓度(0.1 nM至50nM)的CD166-ADC浓度孵育3至5天。使用CellTiter Glo测定法测量细胞活力。将CD166-ADC的细胞毒性与阴性同种型对照(chKTI-spdb-DM4)进行比较。在PC3前列腺癌细胞系和SAS头颈部鳞状细胞癌细胞系的情况下，测试物品为抗CD166-vc-MMAD，且阴性对照为同种型的帕利珠单抗(palivizumab)-vc-MMAD。这些细胞毒性测定的结果概述于下表8中。

[0870] 表 8：抗CD166抗体药物缀合物对人癌细胞的体外细胞毒性

[0871]

细胞类型	癌症类型	CD166-ADC的细胞毒性?
ZR75-1	人乳腺导管癌(雌激素受体阳性)	是
ZR75-30	人乳腺导管癌(雌激素受体阳性)	是
MDA-MB-361	人乳腺癌(breast adenocarcinoma)(雌激素受体阳性)	是
HCC1954	人乳腺导管癌(三阴性)	是
HCC1143	人乳腺癌(breast cancer)(三阴性)	是
PC3	人前列腺腺癌	是
SAS	人头颈部鳞状细胞癌	是

[0872] 实施例19：小鼠肺癌异种移植模型中可活化抗CD166抗体的体内成像

[0873] 本实施例通过体内荧光成像显示本发明的可活化抗CD166抗体证明肿瘤相关的蛋白酶依赖性体内活化和与肺癌(NSCLC)小鼠异种移植模型中表达的CD166的结合。

[0874] 图25A显示使用本发明的荧光缀合的抗CD166和可活化抗CD166抗体的用肺肿瘤异种移植物(H292细胞)的活小鼠的体内成像。在该研究中，将7-8周龄的*nu/nu*雌性小鼠(n = 3)在右后腹侧皮下植入5 x 10^6个H292细胞(人非小细胞肺癌衍生的细胞系)。在肿瘤生长至300-380 mm^3后，将本发明的抗CD166抗体(vk-1/HcC)(“CD166-Ab”)、本发明的具有不同掩蔽序列和底物序列的可活化抗CD166抗体(抗CD166-7614.6-3001、抗CD166-7614.8-

2001)或缺乏CM结构域的本发明的掩蔽的抗CD166抗体(“CD166 7614.6-NSUB”)作为阻断前试剂以5 mg/kg的剂量施用于每只小鼠。作为对照,类似地施用同种型抗体(帕利珠单抗)。约48小时后,向小鼠注射用AlexaFluor 750标记的抗CD166抗体(抗CD166-AF750)。在施用抗CD166-AF750后24、72和96小时,使小鼠经历体内荧光成像,其使用745nm激发信号并检测800nm发射信号。描绘了在96小时成像的代表性小鼠。刻度显示检测到的荧光信号的相对量级。如对于小鼠测量的每种测试物品的平均肿瘤:背景比(TBR)显示于图25B中。

[0875] 该示例性研究的结果显示来自本发明的未掩蔽的抗CD166抗体和本发明的可活化抗CD166抗体的荧光信号能够结合异种移植物中的CD166,因此阻断随后的荧光标记的抗CD166的结合。相反,相应掩蔽、但缺乏蛋白酶切割位点(CM)的抗CD166抗体没有在与同种型对照相当的程度上阻断CD166-AF750的后续结合。不受任何特定理论所束缚,本示例性研究证明,本发明的可活化抗CD166抗体可经由肿瘤相关的蛋白酶切割在体内活化,因此允许活化的可活化抗CD166抗体在与本发明的未掩蔽的抗CD166抗体相当的程度上结合异种移植肿瘤中的CD166。本发明的缺乏蛋白酶切割结构域(CM)的掩蔽的抗CD166抗体没有以相同的方式活化,因此不会明显地结合肿瘤异种移植物。

[0876] 实施例20. 缀合的可活化抗CD166抗体针对细胞衍生的异种移植肿瘤模型的效力

[0877] 设计本文提供的示例性研究以评估本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物(AADCs)在小鼠肿瘤模型中针对细胞衍生的异种移植物的体内效力。

[0878] 在这些示例性研究中,对于针对肺癌的模型小鼠肿瘤异种移植模型(H292人非小细胞肺癌(NSCLC)细胞)的效力测试本发明的抗CD166可活化抗体药物缀合物。在该研究中,用本发明的抗CD166抗体药物缀合物和抗CD166可活化抗体药物缀合物(AADC)(包括抗CD166-7614-2001-spdb-DM4 (“CD166-7614-2001-DM4”)、抗CD166-7614.6-2001-spdb-DM4 (“CD166-7614.6-2001-DM4”)、抗CD166-7614.8-3001-spdb-DM4 (“CD166-7614.8-3001-DM4”)、抗huCD166-spdb-DM4 (“CD166-DM4”)和同种型对照(帕利珠单抗-spdb-DM4;“同种型-DM4”)治疗荷瘤小鼠。在研究第1天和第8天对每只小鼠静脉内施用5 mg/kg测试物品,并在所示日测量H292异种移植物的平均肿瘤体积(MTV)。

[0879] 如图26中所示,用本发明的可活化抗CD166抗体药物缀合物治疗导致MTV随时间降低至与未掩蔽的抗CD166-DM4药物缀合物所观察到的程度相当的程度。对降低亲本抗体与CD166的结合亲和力具有可测量地较高效果的掩蔽物的抗CD166-DM4 AADC(参见,例如,表17)似乎具有比具有较少掩膜物的抗CD166 AADC可测量地更低的效力。

[0880] 其他实施方案

[0881] 尽管本发明已经结合其详述进行描述,但前述描述旨在说明而不是限制本发明的范围,所述本发明的范围由所附权利要求的范围所定义。其他方面、优点和修改在以下的范围之内。

序列表

<110> CytomX Therapeutics, Inc.

<120> 抗CD166抗体、可活化抗CD166抗体及其使用方法

<130> CYTM-039/N01CN 322001-2400

<140>
<141>

<150> PCT/US2016/030785
<151> 2016-05-04

<150> US 62/220,805
<151> 2015-09-18

<150> US 62/156,835
<151> 2015-05-04

<160> 483

<170> PatentIn version 3.5

[0001]

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 1

Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 2

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 3

Gly Gly Ser Gly
1

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 4

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0002] <220>
<223> 化学合成的

<400> 5

Gly Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 6

Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 7

Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 8

Gly Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0003] <223> 化学合成的

<400> 9

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 10

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10

<210> 11
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 11

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 12

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0004]

<400> 13

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 14

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 15
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 15

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 16

Gly Ser Ser Gly Thr
1 5

<210> 17
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0005] <400> 17

Gly Ser Ser Gly
1

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 18

Thr Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 19

Ser Ala Arg Gly Pro Ser Arg Trp
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 20

Thr Ala Arg Gly Pro Ser Phe Lys
1 5

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 21

[0006]

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 22

Gly Gly Trp His Thr Gly Arg Asn
1 5

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 23

His Thr Gly Arg Ser Gly Ala Leu
1 5

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 24

Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly Gly
1 5

<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 25

[0007] Ala Ala Arg Gly Pro Ala Ile His
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 26

Arg Gly Pro Ala Phe Asn Pro Met
1 5

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 27

Ser Ser Arg Gly Pro Ala Tyr Leu

1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 28

Arg Gly Pro Ala Thr Pro Ile Met
1 5

<210> 29
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 29

Arg Gly Pro Ala
[0008] 1

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 30

Gly Gly Gln Pro Ser Gly Met Trp Gly Trp
1 5 10

<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 31

Phe Pro Arg Pro Leu Gly Ile Thr Gly Leu
1 5 10

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 32

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
1 5 10

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 33

Ser Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly
1 5

[0009]

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 34

Ser Ala Gly Phe Ser Leu Pro Ala
1 5

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 35

Leu Ala Pro Leu Gly Leu Gln Arg Arg
1 5

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 36

Ser Gly Gly Pro Leu Gly Val Arg
1 5

<210> 37
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 37

Pro Leu Gly Leu
1

[0010]

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 38

Ile Ser Ser Gly Leu Ser Ser
1 5

<210> 39
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 39

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala
1 5

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 40

Ala Gln Asn Leu Leu Gly Met Val
1 5

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 41

Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe
1 5

[0011] <210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 42

Pro Val Gly Tyr Thr Ser Ser Leu
1 5

<210> 43
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 43

Asp Trp Leu Tyr Trp Pro Gly Ile
1 5

<210> 44

<210> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 44

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser
1 5

<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 45

Leu Lys Ala Ala Pro Arg Trp Ala
1 5

<210> 46
[0012] <211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 46

Gly Pro Ser His Leu Val Leu Thr
1 5

<210> 47
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 47

Leu Pro Gly Gly Leu Ser Pro Trp
1 5

<210> 48
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 48

Met Gly Leu Phe Ser Glu Ala Gly
1 5

<210> 49
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 49

Ser Pro Leu Pro Leu Arg Val Pro
1 5

<210> 50
<211> 8
[0013] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 50

Arg Met His Leu Arg Ser Leu Gly
1 5

<210> 51
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 51

Leu Ala Ala Pro Leu Gly Leu Leu
1 5

<210> 52
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 52

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 53

Leu Leu Ala Pro Ser His Arg Ala
1 5

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
[0014] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 54

Pro Ala Gly Leu Trp Leu Asp Pro
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 55

Gly Pro Arg Ser Phe Gly Leu
1 5

<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 56

Gly Pro Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 57

Gly Pro Arg Ser Phe Gly Leu
1 5

<210> 58
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0015]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 58

Gly Pro Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 59
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 59

Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Glu Asn His Ser Gly
1 5 10

<210> 60
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 60

Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser
1 5 10

<210> 61
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 61

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0016] <220>
<223> 化学合成的

<400> 62

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 63

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro
1 5

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 64

Val Val Pro Glu Gly Arg Arg Ser
1 5

<210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 65

Ile Leu Pro Arg Ser Pro Ala Phe
1 5

<210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0017] <223> 化学合成的

<400> 66

Met Val Leu Gly Arg Ser Leu Leu
1 5

<210> 67
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 67

Gln Gly Arg Ala Ile Thr Phe Ile
1 5

<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 68

Ser Pro Arg Ser Ile Met Leu Ala
1 5

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 69

Ser Met Leu Arg Ser Met Pro Leu
1 5

<210> 70
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0018]

<400> 70

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5 10

<210> 71
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 71

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Asp Asn His
20

<210> 72
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 72

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Ala Asn Pro Arg Gly
20

<210> 73
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 73

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ala Val
1 5 10 15

[0019]

Gly Leu Leu Ala Pro Pro
20

<210> 74
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 74

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
20

<210> 75
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 75

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Val His
1 5 10 15

Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
20

<210> 76
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 76

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn His

[0020]

<210> 77
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 77

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 78
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 78

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Asp Asn His
20

<210> 79
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 79

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Val His Met Pro Leu Gly
1 5 10 15

Phe Leu Gly Pro
20

[0021]

<210> 80
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 80

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser
1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu Ser Ser
20

<210> 81
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 81

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser
1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu Ser Ser
20

<210> 82
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 82

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Gly Asn His
20

<210> 83
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

[0022]
<220>
<223> 化学合成的

<400> 83

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn
1 5 10 15

Gln Ala Leu Arg Met Ala
20

<210> 84
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 84

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Asp Asn His
20

〈210〉 85
〈211〉 22
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 85

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn
1 5 10 15

Gln Ala Leu Arg Met Ala
20

〈210〉 86
〈211〉 22
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 86

[0023]

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Arg Ser Gly Asn His
20

〈210〉 87
〈211〉 13
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 87

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His
1 5 10

〈210〉 88
〈211〉 6
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 88

Gln Gly Gln Ser Gly Gln
1 5

<210> 89
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 89

Pro Arg Phe Lys Ile Ile Gly Gly
1 5

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0024] <220>
<223> 化学合成的

<400> 90

Pro Arg Phe Arg Ile Ile Gly Gly
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 91

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp
1 5

<210> 92
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 92

Arg Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu
1 5 10

<210> 93
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 93

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Lys Gly Asp Asp Ala
1 5 10 15

<210> 94
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0025] <223> 化学合成的

<400> 94

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Arg Gly Asp Asp Ala
1 5 10 15

<210> 95
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 95

Ile Glu Gly Arg
1

<210> 96
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 96

Ile Asp Gly Arg
1

<210> 97
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 97

Gly Gly Ser Ile Asp Gly Arg
1 5

<210> 98
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0026]

<400> 98

Pro Leu Gly Leu Trp Ala
1 5

<210> 99
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 99

Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln
1 5

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 100

Gly Pro Gln Gly Leu Leu Gly Ala
1 5

<210> 101
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 101

Gly Ile Ala Gly Gln
1 5

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0027] <400> 102

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile
1 5

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 103

Gly Pro Glu Gly Leu Arg Val Gly
1 5

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 104

Tyr Gly Ala Gly Leu Gly Val Val
1 5

<210> 105
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 105

Ala Gly Leu Gly Val Val Glu Arg
1 5

<210> 106
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 106

[0028]

Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr
1 5

<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 107

Glu Pro Gln Ala Leu Ala Met Ser
1 5

<210> 108
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 108

Gln Ala Leu Ala Met Ser Ala Ile
1 5

<210> 109
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 109

Ala Ala Tyr His Leu Val Ser Gln
1 5

<210> 110
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 110

[0029] Met Asp Ala Phe Leu Glu Ser Ser
1 5

<210> 111
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 111

Glu Ser Leu Pro Val Val Ala Val
1 5

<210> 112
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 112

Ser Ala Pro Ala Val Glu Ser Glu

1 5

<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 113

Asp Val Ala Gln Phe Val Leu Thr
1 5

<210> 114
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 114

Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu
[0030] 1 5

<210> 115
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 115

Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly
1 5

<210> 116
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 116

Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln
1 5

〈210〉 117
〈211〉 273
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 117

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
20 25 30

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
35 40 45

Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

[0031] Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
65 70 75 80

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Ser Tyr Asn Val Tyr
130 135 140

Tyr Thr Lys Leu Ser Ser Ser Gly Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Thr
145 150 155 160

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
225 230 235 240

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Ser Leu Tyr Trp
245 250 255

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
260 265 270

Ser

[0032] <210> 118
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 118

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala
20 25 30

Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser
35 40 45

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro
50 55 60

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr
65 70 75 80

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp
85 90 95

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu
100 105 110

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys
115 120 125

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val
145 150 155 160

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val
165 170 175

Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
180 185 190

[0033] Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
195 200 205

Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
260

<210> 119
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 119

```
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Ser Glu Asp Lys His Tyr Asn Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asn Gln Val
65                  70                  75                  80

Phe Leu Lys Ile Ser Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Val Gln Ile Asp Tyr Gly Asn Asp Tyr Ala Phe Thr Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
```

[0034]

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115                 120
```

<210> 120
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 120

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly
1               5                   10                  15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
```

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

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

<220>
<223> 化学合成的

<400> 121

[0035]
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Ser Glu Asp Lys His Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Gln Ile Asp Tyr Gly Asn Asp Tyr Ala Phe Thr Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 122
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 122

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Ser Glu Asp Lys His Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

[0036]

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Ile Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Gln Ile Asp Tyr Gly Asn Asp Tyr Ala Phe Thr Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 123
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 123

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 124
<211> 112
<212> PRT
[0037] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 124

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 125
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 125

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

[0038]

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 126
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 126

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
[0039] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 127

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Gly Met Gly Val Gly
1 5 10

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 128

Asn Ile Trp Trp Ser Glu Asp Lys His
1 5

<210> 129
<211> 11
<212> PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 129

Ile Asp Tyr Gly Asn Asp Tyr Ala Phe Thr Tyr
1 5 10

〈210〉 130
〈211〉 16
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 130

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

〈210〉 131
〈211〉 16
〈212〉 PRT
[0040] 〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 131

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

〈210〉 132
〈211〉 7
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 132

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

〈210〉 133
〈211〉 7
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 133

Gln Met Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 134

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 135
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0041]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 135

Tyr Leu Cys Gln Arg His Pro Leu Ala Leu Lys Tyr Cys Thr Asn
1 5 10 15

<210> 136
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 136

Pro Leu Cys Val Pro Thr Gln Leu Leu Arg Ser Cys Tyr Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 137
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 137

Ala Val Cys His Pro Leu Ala Asn Val Glu Thr Gln Cys Leu Asp
1 5 10 15

<210> 138
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 138

Pro His Cys His Pro Leu Phe Asn Asn Thr Tyr Cys Tyr Arg His
1 5 10 15

<210> 139
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0042] <220>
<223> 化学合成的

<400> 139

Pro Leu Cys Arg Pro Ile Glu Leu Leu Ala Ser Cys Pro Met Lys
1 5 10 15

<210> 140
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 140

Gly Ala Ala Cys Val Ser Ala Trp Gly Phe Phe Cys Glu Cys Cys
1 5 10 15

<210> 141
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 141

Asp Cys Ala Lys Asp Ile Leu His Leu Met Pro His Cys Ser Met
1 5 10 15

<210> 142
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 142

Asn Thr Cys Met His Pro Leu Leu Leu Gln Gly Cys Lys Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 143
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0043] <223> 化学合成的

<400> 143

Tyr Leu Gly Cys Leu Leu Tyr Ala Gly Pro Gly Cys Glu Gly Gly
1 5 10 15

<210> 144
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 144

Ala Arg Cys Pro His Pro Leu Leu Leu Ser Ile Cys Glu Asn Asn
1 5 10 15

<210> 145
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 145

Glu Leu Cys Pro His Pro Leu Pro Phe Gly Phe Cys Asn Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 146
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 146

Ala Leu Tyr Cys His Pro Pro Tyr Ile Arg Cys Glu Glu Met Thr
1 5 10 15

<210> 147
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0044]

<400> 147

Thr Ser Leu Cys His Pro Val Met Ile Met Tyr Cys Lys Thr Gly
1 5 10 15

<210> 148
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 148

Pro Leu Cys His Pro Leu Glu Gln Ala Ser Trp Cys Asn Met Asp
1 5 10 15

<210> 149
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 149

Pro His Pro Cys Pro Arg Thr Gly Ser Arg Met Cys His Phe Ser
1 5 10 15

<210> 150
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 150

Ser Gly Cys Arg His Pro Leu Pro Leu Lys Ala Cys Gly Thr Asn
1 5 10 15

<210> 151
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0045] <400> 151

Gly Leu Cys His Pro Ile Arg Leu His Asn Thr Gln Cys Thr Ile
1 5 10 15

<210> 152
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 152

Lys Cys Met His Pro Leu Asn Leu His Asn Ile Asn Cys Asn His
1 5 10 15

<210> 153
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 153

Pro Ile Cys His Pro Leu Arg Glu Phe Met Asn Thr Cys Phe Lys
1 5 10 15

<210> 154
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 154

Asn Cys His Pro Leu Asp Val Val Gly Trp Leu Gly Cys Met Lys
1 5 10 15

<210> 155
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 155

[0046]

Tyr Asn Asn Val Cys His Pro Leu Phe Cys Ser Gln His Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 156
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 156

Thr Phe Cys His Pro Leu Phe Ser Leu Asn Tyr Cys Gly His Lys
1 5 10 15

<210> 157
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 157

Phe Cys His Pro Leu Thr Leu Ser Asn Asn Lys Gln Cys Asn Arg
1 5 10 15

<210> 158
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 158

Leu Ser His Cys Ala Val Leu Leu Leu Arg Val Cys Ser Gly Ser
1 5 10 15

<210> 159
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 159

[0047] Lys Ile His Cys His Pro Leu Arg Leu Gly Thr Cys Leu Val Gly
1 5 10 15

<210> 160
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 160

Glu Thr Cys Ala His Pro Leu Asp Met Arg Met Cys Arg His Asn
1 5 10 15

<210> 161
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 161

Pro Leu Cys Tyr Pro Leu Ile Leu Met Ser Ser Cys Trp Leu Gly

1 5 10 15

<210> 162
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 162

Tyr Gly Ile Cys His Pro Ala Pro Asp Leu Pro Cys Met Gln Ile
1 5 10 15

<210> 163
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 163

Thr Ala Cys His Pro Leu Tyr Asn Val Glu His Leu Cys Glu Ile
[0048] 1 5 10 15

<210> 164
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 164

Thr Ala Cys Asn Lys Ser Val Cys Val Ala Gly Cys Cys Leu Leu
1 5 10 15

<210> 165
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 165

Leu His Pro Leu Cys Ser Tyr Met Lys Ser Cys Met Lys Asn Asn
1 5 10 15

<210> 166
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 166

Thr His Cys His Cys Met Val Tyr Phe Cys Pro Cys Arg Trp Ser
1 5 10 15

<210> 167
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 167

Pro Lys Cys Pro His Pro Leu His Leu Ala Asn Cys Tyr Ala Ser
1 5 10 15

[0049]

<210> 168
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 168

Lys Thr Cys Tyr His Pro Thr Pro Val Ile Ala Xaa Asn Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 169
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 169

Ala Lys Cys Leu Pro Pro Leu Ile Gln Tyr Cys Arg Cys Ile Lys
1 5 10 15

<210> 170
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 170

His Ala Cys Gln His Pro Leu Gln Leu His Thr Cys Lys His Asn
1 5 10 15

<210> 171
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0050]

<400> 171

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Asn
1 5 10 15

<210> 172
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 172

Trp Pro Leu Cys Ser Phe Gly Lys Ser Phe Cys Ala Gln Asn Ala
1 5 10 15

<210> 173
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 173

Glu Cys Gln Ser Phe Glu His Phe Leu Thr Asn Asn Cys His Ser
1 5 10 15

<210> 174
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 174

Ser Cys Lys His Pro Leu Val Met Pro Asn Leu Lys Cys Thr Arg
1 5 10 15

<210> 175
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0051] <400> 175

Tyr Pro Cys His Pro Leu Gln Leu Ser Ile Pro His Cys Thr Lys
1 5 10 15

<210> 176
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 176

Ile Cys His Pro Leu Thr His Thr Met Glu Tyr Met Cys Met Asn
1 5 10 15

<210> 177
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 177

Thr Leu Cys His Pro Leu Thr Phe Ser Val Pro Thr Cys Thr Asn
1 5 10 15

<210> 178
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 178

Pro Leu Cys Gln Pro Asn Arg Leu Leu Gln Ala Cys Gly Asn Thr
1 5 10 15

<210> 179
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 179

[0052]

Thr Leu Cys Arg His Pro Leu Ala Leu Asp Gly Cys Gln Asn Asn
1 5 10 15

<210> 180
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 180

Gln Pro Met Cys Tyr Gln Pro Ala His Pro Leu Cys Asn Thr Ile
1 5 10 15

<210> 181
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 181

Ser Asn Cys His Pro Leu Leu Phe Gln His Tyr His Cys Met Leu
1 5 10 15

<210> 182
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 182

Glu Lys Cys Tyr His Pro Leu Thr Leu Ala His Cys Gln Asn His
1 5 10 15

<210> 183
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 183

[0053] Asn Lys Cys Phe Val His Pro Leu Ala Met Pro Asn Cys Asn Ser
1 5 10 15

<210> 184
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 184

Val Asn Asn Cys Leu Leu Met Thr Arg Ala His Cys Thr Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 185

Leu Pro Cys Trp Ala Phe Ala Val Asn Pro Leu His Cys Gly Asp

1 5 10 15

<210> 186
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 186

Val Asn Asn Cys Leu Leu Met Thr Arg Ala His Cys Thr Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 187

Ser Ser Cys Pro His Pro Leu Gly Leu Thr Gly Cys Asn Asp Lys
[0054] 1 5 10 15

<210> 188
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 188

Asn Lys Cys Phe Val His Pro Leu Ala Met Pro Asn Cys Asn Ser
1 5 10 15

<210> 189
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 189

Phe Val Gly Cys His Ser Val Tyr Val Ser Gly Cys Leu Arg Ala
1 5 10 15

<210> 190
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 190

Asn Met Cys His Pro Pro His Asn Ile Tyr Ser Ile Cys Asn Met
1 5 10 15

<210> 191
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 191

Leu Thr Cys His Leu Leu Pro Gly Leu Thr Leu His Thr Lys
1 5 10

[0055]

<210> 192
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 192

Arg Thr Cys His Pro Leu Pro Gly Leu Thr Leu His Cys Thr Lys
1 5 10 15

<210> 193
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 193

His Pro Leu Cys Phe Glu Ser Met Lys Asn Cys Phe Pro Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 194
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 194

Thr Thr Cys His Pro Leu Ser Phe Thr His Asn Tyr Cys Ile Thr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 195

Arg Asp Cys Gly Phe Asp Ala Val Arg Ala Asp Cys Leu Phe Gly
1 5 10 15

[0056]

<210> 196
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 196

Arg Thr Cys Ser Thr His Pro Leu Thr Met Pro Gln Cys Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 197
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 197

Met Lys Cys His Pro Leu Gln Leu Thr Gly Asn Thr Cys Ser Met
1 5 10 15

<210> 198
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 198

Ser Gly Cys Pro His Pro Leu Gln Leu Ile Thr Cys Ser Thr Ala
1 5 10 15

<210> 199
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 199

Lys Cys Phe Pro Ala Phe His Asp Gly Pro Leu Ala Cys Ala Ser
1 5 10 15

[0057] <210> 200
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 200

Leu Lys Cys Gln His Pro Leu Pro Met Ser His Cys Gln Pro Gln
1 5 10 15

<210> 201
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 201

Ala Phe Cys Gly Phe Ser Val Ile His Pro Leu Cys Ser Gly Ala
1 5 10 15

<210> 202

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 202

Ser Val His Cys Ala Val Leu Lys Leu Asp Gly Cys Leu Gly Trp
1 5 10 15

<210> 203
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 203

Thr Leu Pro Cys His Pro Ile Met Val Leu Gly Cys Thr Pro Met
1 5 10 15

[0058]
<210> 204
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 204

His Tyr Pro Cys Met Lys Tyr Asn Pro Leu Asn Cys Ser Met Ser
1 5 10 15

<210> 205
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 205

Leu Lys Cys Pro His Pro Leu Ser Leu Asn Gly Cys Thr Leu Lys
1 5 10 15

<210> 206
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 206

Val Tyr Ser Cys Met Ala Asn Asn Pro Leu Asp Cys Phe Thr Gln
1 5 10 15

<210> 207
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 207

Pro Ile Cys His Pro Leu Val Thr Leu Met Ser Tyr Cys Asn Lys
1 5 10 15

<210> 208
<211> 15
[0059] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 208

Asp Trp Cys Ser Phe Trp Ala Gly Gln Ser Val Trp Cys Thr Ser
1 5 10 15

<210> 209
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 209

Ser Thr Cys His Pro Leu Thr Pro Phe His Asp Lys Cys Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 210
<211> 15
<212> PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 210

Pro Val Cys Pro Pro Leu Val Thr Leu Met Ser Tyr Cys Asn Lys
1 5 10 15

〈210〉 211
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 211

Ser Thr Cys His Pro Leu Pro Thr Leu Met Pro Tyr Cys Asn Ser
1 5 10 15

〈210〉 212
〈211〉 15
〈212〉 PRT
[0060] 〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 212

Phe Pro Leu Cys Gly Ile Gly Pro Ala Phe Cys Asp Thr Thr Val
1 5 10 15

〈210〉 213
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 213

Pro Thr Cys His Pro Leu Val Leu Ser Val Pro Cys Pro Lys Ile
1 5 10 15

〈210〉 214
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 214

Gly Pro Leu Cys Asp Tyr Phe Val Phe Tyr Ser Cys Arg Gly Ser
1 5 10 15

〈210〉 215
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 215

His Thr Cys Tyr His Pro Leu Lys Leu Gly Gln Cys Glu Met Phe
1 5 10 15

〈210〉 216
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

[0061]

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 216

Arg Thr Cys Ile His Pro Leu Pro Leu His Gln Cys His Lys Pro
1 5 10 15

〈210〉 217
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 217

Ala Cys His Pro Ile Asn Phe Asn Ser Ile Val Tyr Cys Asn Asn
1 5 10 15

〈210〉 218
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 218

Ser His Pro Cys Ser Val Val Asn Leu Pro Gly Cys Glu Pro Asp
1 5 10 15

〈210〉 219
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 219

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser
1 5 10 15

〈210〉 220
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

[0062] 〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 220

Leu Cys Ala Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser
1 5 10 15

〈210〉 221
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 221

Leu Cys His Ala Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser
1 5 10 15

〈210〉 222
〈211〉 15
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉

<223> 化学合成的

<400> 222

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser
1 5 10 15

<210> 223
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 223

Leu Cys His Pro Leu Ala Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser
1 5 10 15

<210> 224
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0063] <223> 化学合成的

<400> 224

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser
1 5 10 15

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 225

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Ala Glu Ser Cys Ser Ser
1 5 10 15

<210> 226
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 226

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Ala Ser Cys Ser Ser
1 5 10 15

<210> 227
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 227

Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys
1 5 10

<210> 228
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0064]

<400> 228

His Pro Leu Val Leu
1 5

<210> 229
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 229

His Pro Leu
1

<210> 230
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 230

Leu Glu Gly Trp Cys Leu His Pro Leu Cys Leu Trp Gly Ala Gly
1 5 10 15

<210> 231
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 231

Leu Glu Gly Ala Cys Leu His Pro Leu Cys Leu Trp Gly Ala Gly
1 5 10 15

<210> 232
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0065] <400> 232

Leu Glu Gly Trp Cys Ala His Pro Leu Cys Leu Trp Gly Ala Gly
1 5 10 15

<210> 233
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 233

Leu Glu Gly Trp Cys Leu Ala Pro Leu Cys Leu Trp Gly Ala Gly
1 5 10 15

<210> 234
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 234

Leu Glu Gly Trp Cys Leu His Ala Leu Cys Leu Trp Gly Ala Gly
1 5 10 15

<210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 235

Leu Glu Gly Trp Cys Leu His Pro Ala Cys Leu Trp Gly Ala Gly
1 5 10 15

<210> 236
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 236

[0066]

Leu Glu Gly Trp Cys Leu His Pro Leu Cys Ala Trp Gly Ala Gly
1 5 10 15

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 237

Leu Glu Gly Trp Cys Leu His Pro Leu Cys Leu Ala Gly Ala Gly
1 5 10 15

<210> 238
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 238

Cys Leu His Pro Leu Cys
1 5

<210> 239
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 239

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Ser Glu Asp Lys His Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

[0067]

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Ile Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Gln Ile Asp Tyr Gly Asn Asp Tyr Ala Phe Thr Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln 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

[0068]

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 Glu Glu Met 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> 240
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 240

[0069]

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 241
〈211〉 1353
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0070]

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 241
cagatcaccc tgaaagagtc cggccccacc ctggtgaaac ccacccagac cctgaccctg 60

acatgcacct tctccggctt cagcctgtcc acctacggca tgggcgtggg ctggatcagg 120

cagcctcctg gcaaggccct ggaatggctg gccaacatct ggtggtccga ggacaagcac 180

tactccccca gcctgaagtc ccggctgacc atcaccaagg acacctccaa gaaccaggtg 240

gtgctgacaa tcacaaacgt ggaccccgtg gacaccgcca cctactactg cgtgcagatc 300

gactacggca acgactacgc cttcacctac tggggccagg gcacactggt gacagtgtcc 360

tccgcctcca ccaagggccc ctccgtgttc cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420

ggcggcacag ctgccctggg ctgcctggtg aaagactact tccccgagcc cgtgaccgtg 480

tcctggaact ctggcgccct gaccagcgga gtgcacacct tccctgccgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actccctgtc ctccgtggtg accgtgccct ccagctctct gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 660

cccaagtcct gcgacaagac ccacacctgt cccccctgcc ctgcccctga actgctgggc 720

ggaccttccg tgtttctgtt ccccccaaag cctaaggaca ccctgatgat ctcccggacc 780

cccgaagtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg accctgaagt gaagttcaat 840

tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggaacagtac 900

aactccacct accgggtggt gtctgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccccatcga aaagaccatc 1020

tccaaggcca agggccagcc ccgcgagcct caggtgtaca cactgccccc tagccgggaa 1080

gagatgacca agaatcaggt gtccctgacc tgtctggtga aaggcttcta cccctccgat 1140

atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac caccccccct 1200

gtgctggact ccgacggctc attcttcctg tactccaagc tgaccgtgga caagtcccgg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgtccct gagccccggc aag 1353

[0071]

<210> 242
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 242

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

[0072]

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 243
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 243
cagggccagt ctggacaggg cctgtgtcac cctgccgtgc tgtctgcctg ggagtcctgt 60

tcctccggcg gtggctcctc tggcggctcc atctcctctg gcctgctgtc cggcagatcc 120

gacaaccacg gcggaggcag cgacatcgtg atgacccagt ccccccctgtc cctgcccgtg 180

acacctggcg agcctgcctc catcagctgc cggtcctcca agtccctgct gcactccaac 240

ggcatcacct acctgtactg gtatctgcag aagcccggcc agtcccctca gctgctgatc 300

taccagatgt ccaacctggc ctccggcgtg cccgacagat tctccggctc tggctccggc 360

accgacttca ccctgaagat ctcccgggtg gaagccgagg acgtgggcgt gtactactgc 420

gcccagaacc tggaactgcc ctacaccttc ggccagggca ccaagctgga aatcaagcgg 480

accgtggccg ctccctccgt gttcatcttc ccaccctccg acgagcagct gaagtccggc 540

accgcctccg tcgtgtgcct gctgaacaac ttctaccctc gcgaggccaa ggtgcagtgg 600

aaggtggaca acgccctgca gtccggcaac tcccaggaat ccgtcaccga gcaggactcc 660

aaggacagca cctactccct gtcctccacc ctgaccctgt ccaaggccga ctacgagaag 720

cacaaggtgt acgcctgcga agtgacccac cagggcctga gcagccccgt gaccaagtcc 780

ttcaaccgcg gcgagtgc 798

[0073]

<210> 244
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 244

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[0074] 195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 245
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 245
cagggccagt ctggacaggg cctgtgtcac cctctggtgg cctctgcctg ggagtcctgt 60

tcctccggcg gtggctcctc tggcggctcc atctcctctg gcctgctgtc cggcagatcc 120

gacaaccacg gcggaggcag cgacatcgtg atgacccagt ccccccctgtc cctgcccgtg 180

acacctggcg agcctgcctc catcagctgc cggtcctcca agtccctgct gcactccaac 240

ggcatcacct acctgtactg gtatctgcag aagcccggcc agtcccctca gctgctgatc 300

taccagatgt ccaacctggc ctccggcgtg cccgacagat tctccggctc tggctccggc 360

accgacttca ccctgaagat ctcccgcgtg gaagccgagg acgtgggcgt gtactactgc 420

gcccagaacc tggaactgcc ctacaccttc ggccagggca ccaagctgga aatcaagcgg 480

accgtggccg ctccctccgt gttcatcttc ccaccctccg acgagcagct gaagtccggc 540

accgcctccg tcgtgtgcct gctgaacaac ttctaccccc gcgaggccaa ggtgcagtgg 600

aaggtggaca acgccctgca gtccggcaac tcccaggaat ccgtcaccga gcaggactcc 660

aaggacagca cctactccct gtcctccacc ctgaccctgt ccaaggccga ctacgagaag 720

cacaaggtgt acgcctgcga agtgacccac cagggcctga gcagccccgt gaccaagtcc 780

ttcaaccgcg gcgagtgc 798

[0075] <210> 246
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 246

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

```
Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
                85                  90                  95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
            100                 105                 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        115                 120                 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
    130                 135                 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145                 150                 155                 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
            180                 185                 190
```

[0076]

```
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
        195                 200                 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
    210                 215                 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225                 230                 235                 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
                245                 250                 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260                 265                 270
```

<210> 247
<211> 810
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 247
cagggacagt ctggccaggg cctgtgtcac cctgctgtgc tgtctgcctg ggagtcctgt 60

tccagcggcg gaggctcctc tggcggctct gctgtgggcc tgctggctcc acctggcggc 120

ctgtccggca gatctgacaa ccacggcggc tccgacatcg tgatgaccca gtccccctg 180

tccctgcccg tgactcctgg cgagcctgcc tccatctcct gccggtcctc caagtccctg 240

ctgcactcca acggcatcac ctacctgtac tggtatctgc agaagcccgg ccagtccct 300

cagctgctga tctaccagat gtccaacctg gcctccggcg tgcccgacag attctccggc 360

tctggctccg gcaccgactt caccctgaag atctcccggg tggaagccga ggacgtgggc 420

gtgtactact gcgcccagaa cctggaactg ccctacacct tcggccaggg caccaagctg 480

gaaatcaagc ggaccgtggc cgctccctcc gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag 540

ctgaagtccg gcaccgcctc cgtggtctgc ctgctgaaca acttctaccc ccgcgaggcc 600

aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg cagtccggca actcccagga atccgtcacc 660

gagcaggact ccaaggacag cacctactcc ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc 720

gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgc gaagtgaccc accagggact gagcagcccc 780

gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 810

[0077]

<210> 248
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 248

Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro
50 55 60

Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly

65 70 75 80

Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln
85 90 95

Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg
115 120 125

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu
130 135 140

Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

[0078] Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 249
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 化学合成的

〈400〉 249

Gln 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 Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser 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 Asp 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

[0079]

Ala Ser Arg Ser Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

〈210〉 250
〈211〉 115
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 250

Gln 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 Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly 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 Asp Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Arg Ser Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 251
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0080]

<400> 251

Asn Phe Met Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

〈210〉 252
〈211〉 116
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 252

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0081] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Gly Val Val Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

〈210〉 253
〈211〉 108
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 253

Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Arg 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 Ser Thr Pro Arg
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

[0082]

<210> 254
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 254

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 Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly 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 Arg Gly Ile Val Ala Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Arg
115

<210> 255
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Val Tyr
20 25 30

[0083]

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Asn Gly Asp Gly Gly Leu Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Gly Asn Phe Gln Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Arg

<210> 256
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 256

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 Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

[0084]

Ala Arg Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Arg
115

〈210〉 257
〈211〉 122
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 257

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 Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Val Met Pro Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Arg
115 120

〈210〉 258
〈211〉 114
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

[0085]

〈400〉 258

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Arg

<210> 259
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 259

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Lys Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

[0086]

Leu Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Leu Trp Asp Ser Gly Ser Asp Gln
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 260
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 260

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 261
<211> 106
<212> PRT
[0087] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 261

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Val Val Phe

85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 262
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 262

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val
35 40 45

[0088]

Ile Tyr Glu Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Gln Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gly
85 90 95

Val Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 263
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 263

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 Ser Thr Pro Val
85 90 95

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

<210> 264
<211> 11
<212> PRT
[0089] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 264

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 265
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 265

Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 266
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 266

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro Val
1 5 10

<210> 267
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 267

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 268
<211> 17
[0090] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 268

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

Gly

<210> 269
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 269

Arg Ser Leu Leu Asp Tyr
1 5

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 270

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Phe Ala
1 5 10

<210> 271
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 271

Ala Ala Ser Thr Leu Arg Ser
1 5

[0091]

<210> 272
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 272

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Ile Thr
1 5 10

<210> 273
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 273

Gly Gly Gly Val Val Glu Phe
1 5

<210> 274

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 274

Gly Gly Asn Lys Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 275
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 275

Leu Asp Arg Asp Arg Pro Ser
1 5

[0092]

<210> 276
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 276

His Leu Trp Asp Ser Gly Ser Asp
1 5

<210> 277
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 277

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

Gly

<210> 278
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 278

Gly Ile Val Ala Thr Ser
1 5

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 279

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

[0093]

<210> 280
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 280

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 281

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
1 5

<210> 282
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 282

Val Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 283
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 283

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

[0094]

Gly

<210> 284
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 284

Gly Asn Phe Gln Gln
1 5

<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 285

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val His
1 5 10

<210> 286
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 286

Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 287
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 287

[0095] Gln Val Trp Asp Ser Ser
1 5

<210> 288
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 288

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 289
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 289

Leu Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 290
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 290

Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 291
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0096]

<400> 291

Thr Gly Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
1 5 10

<210> 292
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 292

Glu Asp Ser Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 293

Gln Ser Tyr Asp Gly Val Asn
1 5

<210> 294
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 294

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 295
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0097]

<400> 295

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

Gly

<210> 296
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 296

Val Met Pro Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 297
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 297

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 298
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 298

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0098] <220>
<223> 化学合成的

<400> 299

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
1 5

<210> 300
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 300

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 301
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 301

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

Gly

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 302

Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 303
<211> 270
[0099] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 303

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

[0100] Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

〈210〉 304
〈211〉 810
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 304
cagggccagt ctggccaggg cctgtgtcac cctctggtgg cctctgcctg ggagtcctgt 60

tcctccggcg gaggctcctc tggcggctct gctgtgggcc tgctggctcc acctggcggc 120

ctgtccggca gatctgacaa ccacggcggc tccgacatcg tgatgaccca gtccccctg 180

tccctgcccg tgactcctgg cgagcctgcc tccatctcct gccggtcctc caagtccctg 240

ctgcactcca acggcatcac ctacctgtac tggtatctgc agaagcccgg ccagtccct 300

cagctgctga tctaccagat gtccaacctg gcctccggcg tgcccgacag attctccggc 360

tctggctccg gcaccgactt caccctgaag atctcccggg tggaagccga ggacgtgggc 420

gtgtactact gcgcccagaa cctggaactg ccctacacct tcggccaggg caccaagctg 480

gaaatcaagc ggaccgtggc cgctccctcc gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag 540

ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc ctgctgaaca acttctaccc ccgcgaggcc 600

aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg cagtccggca actcccagga atccgtgacc 660

gagcaggact ccaaggacag cacctactcc ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc 720

gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgc gaagtgaccc accagggcct gagcagcccc 780

gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 810

[0101]

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 305

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly
1 5

<210> 306
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 306

Gln Gly Gln Ser Gly
1 5

<210> 307

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 307

Gln Gly Gln Ser
1

<210> 308
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 308

Gln Gly Gln
1

<210> 309
[0102] <211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 309

Gln Gly
1

<210> 310
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 310

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

[0103]

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 311
<211> 777
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 311
ctgtgtcacc ctgccgtgct gtctgcctgg gagtcctgtt cctccggcgg tggctcctct 60

ggcggctcca tctcctctgg cctgctgtcc ggcagatccg acaaccacgg cggaggcagc 120

gacatcgtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcccgtga cacctggcga gcctgcctcc 180

atcagctgcc ggtcctccaa gtccctgctg cactccaacg gcatcaccta cctgtactgg 240

tatctgcaga agcccggcca gtcccctcag ctgctgatct accagatgtc caacctggcc 300

tccggcgtgc ccgacagatt ctccggctct ggctccggca ccgacttcac cctgaagatc 360

tcccgggtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgcg cccagaacct ggaactgccc 420

[0104] tacaccttcg gccagggcac caagctggaa atcaagcgga ccgtggccgc tccctccgtg 480

ttcatcttcc caccctccga cgagcagctg aagtccggca ccgcctccgt cgtgtgcctg 540

ctgaacaact tctaccctcg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 600

tccggcaact cccaggaatc cgtcaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 660

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 720

gtgacccacc agggcctgag cagccccgtg accaagtcct tcaaccgcgg cgagtgc 777

<210> 312
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 312

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

[0105]

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 313
<211> 777
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 313
ctgtgtcacc ctctggtggc ctctgcctgg gagtcctgtt cctccggcgg tggctcctct 60

ggcggctcca tctcctctgg cctgctgtcc ggcagatccg acaaccacgg cggaggcagc 120

gacatcgtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcccgtga cacctggcga gcctgcctcc 180

atcagctgcc ggtcctccaa gtccctgctg cactccaacg gcatcaccta cctgtactgg 240

tatctgcaga agcccggcca gtcccctcag ctgctgatct accagatgtc caacctggcc 300

tccggcgtgc ccgacagatt ctccggctct ggctccggca ccgacttcac cctgaagatc 360

tcccgcgtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgcg cccagaacct ggaactgccc 420

[0106] tacaccttcg gccagggcac caagctggaa atcaagcgga ccgtggccgc tccctccgtg 480

ttcatcttcc caccctccga cgagcagctg aagtccggca ccgcctccgt cgtgtgcctg 540

ctgaacaact tctaccccag cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 600

tccggcaact cccaggaatc cgtcaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 660

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 720

gtgacccacc agggcctgag cagccccgtg accaagtcct tcaaccgcgg cgagtgc 777

<210> 314
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 314

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

[0107]

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 315
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 315
ctgtgtcacc ctgctgtgct gtctgcctgg gagtcctgtt ccagcggcgg aggctcctct 60

ggcggctctg ctgtgggcct gctggctcca cctggcggcc tgtccggcag atctgacaac 120

cacggcggct ccgacatcgt gatgacccag tccccctgt ccctgcccgt gactcctggc 180

gagcctgcct ccatctcctg ccggtcctcc aagtccctgc tgcactccaa cggcatcacc 240

tacctgtact ggtatctgca gaagcccggc cagtcccctc agctgctgat ctaccagatg 300

tccaacctgg cctccggcgt gcccgacaga ttctccggct ctggctccgg caccgacttc 360

accctgaaga tctcccgggt ggaagccgag gacgtgggcg tgtactactg cgcccagaac 420

[0108] ctggaactgc cctacacctt cggccagggc accaagctgg aaatcaagcg gaccgtggcc 480

gctccctccg tgttcatctt cccaccctcc gacgagcagc tgaagtccgg caccgcctcc 540

gtggtctgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 600

aacgccctgc agtccggcaa ctcccaggaa tccgtcaccg agcaggactc caaggacagc 660

acctactccc tgtcctccac cctgaccctg tccaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 720

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggactg agcagccccg tgaccaagtc cttcaaccgg 780

ggcgagtgc 789

<210> 316
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 316

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

[0109] Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 317
<211> 788
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 317
tgtgtcaccc tctggtggcc tctgcctggg agtcctgttc ctccggcgga ggctcctctg 60

gcggctctgc tgtgggcctg ctggctccac ctggcggcct gtccggcaga tctgacaacc 120

acggcggctc cgacatcgtg atgacccagt ccccccctgtc cctgcccgtg actcctggcg 180

agcctgcctc catctcctgc cggtcctcca agtccctgct gcactccaac ggcatcacct 240

acctgtactg gtatctgcag aagcccggcc agtcccctca gctgctgatc taccagatgt 300

ccaacctggc ctccggcgtg cccgacagat tctccggctc tggctccggc accgacttca 360

[0110] ccctgaagat ctcccgggtg gaagccgagg acgtgggcgt gtactactgc gcccagaacc 420

tggaactgcc ctacaccttc ggccagggca ccaagctgga aatcaagcgg accgtggccg 480

ctccctccgt gttcatcttc ccaccctccg acgagcagct gaagtccggc accgcctccg 540

tcgtgtgcct gctgaacaac ttctaccccc gcgaggccaa ggtgcagtgg aaggtggaca 600

acgccctgca gtccggcaac tcccaggaat ccgtgaccga gcaggactcc aaggacagca 660

cctactccct gtcctccacc ctgaccctgt ccaaggccga ctacgagaag cacaaggtgt 720

acgcctgcga agtgacccac cagggcctga gcagccccgt gaccaagtcc ttcaaccggg 780

gcgagtgc 788

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 318

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His
1 5

<210> 319
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 319

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5

<210> 320
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 320

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5

[0111]

<210> 321
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 321

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
1 5

<210> 322
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 322

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5

<210> 323
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 323

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His
1 5

<210> 324
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 324

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His
1 5

[0112]

<210> 325
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 325

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5

<210> 326
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 326

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 327
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 327

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5

<210> 328
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 328

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile
1 5

[0113] <210> 329
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 329

Met Ile Ala Pro Val Ala Tyr Arg
1 5

<210> 330
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 330

Arg Pro Ser Pro Met Trp Ala Tyr
1 5

<210> 331

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 331

Trp Ala Thr Pro Arg Pro Met Arg
1 5

<210> 332
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 332

Phe Arg Leu Leu Asp Trp Gln Trp
1 5

<210> 333
[0114] <211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 333

Ile Ser Ser Gly Leu
1 5

<210> 334
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 334

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
1 5

<210> 335
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 335

Ile Ser Ser Gly Leu Leu
1 5

<210> 336
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 336

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ala Pro Pro

[0115]

<210> 337
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 337

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Val His Met Pro Leu
1 5 10 15

Gly Phe Leu Gly Pro
20

<210> 338
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 338

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10 15

<210> 339
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 339

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5 10 15

Arg Gly

<210> 340
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0116]
<220>
<223> 化学合成的

<400> 340

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 341
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 341

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5 10

<210> 342
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 342

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
1 5 10

<210> 343
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 343

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5 10

<210> 344
<211> 13
[0117] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 344

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His
1 5 10

<210> 345
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 345

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His
1 5 10

<210> 346
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 346

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5 10

<210> 347
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 347

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5 10

[0118]

<210> 348
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 348

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5 10

<210> 349
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 349

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asp His

<210> 350
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 350

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Ile His

<210> 351
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 351

[0119] Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Gln His

<210> 352
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 352

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Thr His

<210> 353
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 353

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Tyr His

<210> 354
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 354

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

[0120]

Asn Pro

<210> 355
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 355

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Pro

<210> 356
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 化学合成的

<400> 356

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 357
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 357

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile
1 5 10

[0121]

<210> 358
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 358

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 359
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 359

Gly Gln Ser Gly Gln Gly
1 5

<210> 360
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 360

Gln Ser Gly Gln Gly
1 5

<210> 361
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 361

Ser Gly Gln Gly
1

[0122]

<210> 362
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 362

Gly Gln Gly
1

<210> 363
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 363

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

[0123]

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 364
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 364

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

[0124]

<210> 365
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 365

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

〈210〉 366
〈211〉 152
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

[0125]

〈400〉 366

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 367
<211> 163
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 367

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

[0126]

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 368
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 368

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

[0127]

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 369
<211> 163
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 369

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

[0128] Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

〈210〉 370
〈211〉 156
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 370

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

[0129] Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

〈210〉 371
〈211〉 266
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 371

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

[0130]

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

〈210〉 372
〈211〉 259
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 372

[0131]

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

[0132]

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 373
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 373

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

[0133]

<210> 374
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 374

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 375
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

[0134]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 375

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

[0135]

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

<210> 376
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 376

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

[0136]

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

〈210〉 377
〈211〉 163
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 377

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
35 40 45

[0137]

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 378
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 378

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

[0138]

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 379
<211> 266

〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 379

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

[0139] Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 380
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0140] <400> 380

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

[0141]

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 381
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 381

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

[0142]

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 382
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 382

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 383
<211> 270
<212> PRT
[0143] <213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 383

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

[0144] Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

〈210〉 384
〈211〉 263
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 384

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

[0145] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 385
<211> 163
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 385

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

[0146]

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 386
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 386

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

[0147]

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 387
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 387

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

[0148]

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 388
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0149]

<400> 388

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

[0150] Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 389
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 389

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

[0151]

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 390
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 390

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

[0152]

<210> 391
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 391

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

```
Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
                85                  90                  95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
            100                 105                 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        115                 120                 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
    130                 135                 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145                 150                 155                 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
            180                 185                 190
```

[0153]

```
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
        195                 200                 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
    210                 215                 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225                 230                 235                 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
                245                 250                 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260                 265                 270
```

〈210〉 392
〈211〉 263
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 392

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

[0154]

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

〈210〉 393
〈211〉 163
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 393

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
[0155] 20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 394
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 394

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

[0156]

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 395
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 395

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

[0157]

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

[0158]

<210> 396
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 396

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

[0159]

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 397
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 397

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala

1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

[0160] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 398
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 398

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

[0161]

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 399
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 399

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

```
Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65                  70                  75                  80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
                85                  90                  95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
            100                 105                 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        115                 120                 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
    130                 135                 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145                 150                 155                 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
                165                 170                 175
```

[0162]

```
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
            180                 185                 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
        195                 200                 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
    210                 215                 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225                 230                 235                 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
                245                 250                 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260                 265                 270
```

<210> 400
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 400

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

[0163]

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 401
<211> 163
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 401

[0164]

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 402
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 402

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

[0165] Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro

130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

〈210〉 403
〈211〉 266
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 403

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

[0166]

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

[0167]

〈210〉 404
〈211〉 259
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 404

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

[0168]

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 405
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 405

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

[0169]

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 406
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 406

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg

20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

[0170] Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 407
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 407

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

[0171] Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

〈210〉 408

〈211〉 263
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 408

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

[0172]

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

〈210〉 409
〈211〉 163
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

[0173]

〈400〉 409

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 410
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 410

[0174]

Leu Cys His Pro Ala Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 411
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 411

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
[0175] 35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

[0176] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 412
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 412

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

[0177]

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 413
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 413

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

[0178]

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

〈210〉 414
〈211〉 152
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 414

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

[0179]

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 415
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 415

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His

35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

[0180] Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

〈210〉 416
〈211〉 263
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 416

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

[0181] Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

〈210〉 417
〈211〉 163
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

[0182]

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 417

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 418
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0183]

<400> 418

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 419
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 419

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

[0184]

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

```
Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
                165                 170                 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
            180                 185                 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
        195                 200                 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    210                 215                 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225                 230                 235                 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                245                 250                 255
```

[0185]

```
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260                 265
```

<210> 420
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 420

```
Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
```

50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

[0186] Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 421
<211> 159

〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 421

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

[0187] Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

〈210〉 422
〈211〉 152
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 422

```
Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
                85                  90                  95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110
```

[0188]

```
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
        115                 120                 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145                 150
```

<210> 423
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 423

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1               5                   10                  15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30
```

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

[0189]

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

<210> 424
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 424

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

[0190]

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

〈210〉 425
〈211〉 163
〈212〉 PRT
[0191] 〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 425

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 426
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

[0192]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 426

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 427
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 427

[0193]

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

[0194]

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 428
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 428

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

[0195]

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 429
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 429

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

[0196]

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 430
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 化学合成的

〈400〉 430

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

[0197]

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

〈210〉 431
〈211〉 270
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 431

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

[0198]

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

<210> 432
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 432

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
[0199] 35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

[0200]

<210> 433
<211> 163
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 433

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

〈210〉 434
〈211〉 156
〈212〉 PRT
[0201] 〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 434

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu

85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 435
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0202] <400> 435

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

[0203]

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 436
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 436

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

[0204]

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 437
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 437

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

[0205]

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 438
<211> 152
<212> PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 438

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

[0206] Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

〈210〉 439
〈211〉 270
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 439

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

[0207] Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

<210> 440
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 440

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

[0208]

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

```
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145                 150                 155                 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
                165                 170                 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
            180                 185                 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
        195                 200                 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225                 230                 235                 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
                245                 250                 255
```

[0209]

```
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 441
<211> 163
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 441

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1               5                   10                  15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
        35                  40                  45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
    50                  55                  60
```

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

[0210]

<210> 442
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 442

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

〈210〉 443
〈211〉 266
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

[0211]

〈400〉 443

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp

100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

[0212] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 444
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 444

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

[0213] Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 445
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 445

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

[0214]

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 446
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 446

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

[0215]

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 447
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

〈400〉 447

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

[0216]

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

〈210〉 448
〈211〉 263
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 448

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
[0217] 20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro

130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

[0218] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 449
<211> 163
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 449

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

[0219] Glu Ile Lys

<210> 450
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 450

Leu Cys His Pro Leu Val Ala Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

[0220]

<210> 451
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 451

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

[0221]

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 452
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 452

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly

```
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
                85                  90                  95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
        115                 120                 125
```

[0222]

```
Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240
```

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 453
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 453

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

[0223] Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

145 150 155

<210> 454
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 454

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

[0224]

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

<210> 455
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 455

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

[0225]

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

〈210〉 456
〈211〉 263
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 456

[0226]

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

[0227]

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 457
<211> 163
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 457

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

[0228] Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 458
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 458

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

[0229]

<210> 459
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 459

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

[0230]

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 460
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

〈400〉 460

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

[0231]

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 461
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 461

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

[0232]

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

〈210〉 462
〈211〉 152
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 462

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
[0233] 50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

〈210〉 463

〈211〉 270
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 463

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

[0234]

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

<210> 464
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

[0235]

<400> 464

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

[0236]

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 465
<211> 163
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 465

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

[0237]

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 466
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 466

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met

35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

[0238] Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 467
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 467

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

[0239]

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 468
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 468

```
Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
                85                  90                  95
```

[0240]

```
Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
        115                 120                 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205
```

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 469
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 469

[0241]

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
50 55 60

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn
65 70 75 80

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
85 90 95

Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
115 120 125

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu
130 135 140

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 470
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 470

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
35 40 45

[0242]

Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
50 55 60

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met
85 90 95

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
115 120 125

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150

〈210〉 471
〈211〉 270
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 471

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

[0243] Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu

180 185 190

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
210 215 220

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
245 250 255

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265 270

<210> 472
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

[0244]

<220>
<223> 化学合成的

<400> 472

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

[0245]

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

〈210〉 473
〈211〉 163
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 473

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
50 55 60

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu
65 70 75 80

Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
85 90 95

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

[0246]

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
130 135 140

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
145 150 155 160

Glu Ile Lys

<210> 474
<211> 156
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 474

Leu Cys His Pro Leu Val Leu Ser Ala Trp Glu Ser Cys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
50 55 60

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr
65 70 75 80

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
85 90 95

Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro
130 135 140

[0247]

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
145 150 155

<210> 475
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 475

Gln 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 Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser 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 Asp Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Arg Ser Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu
130 135 140

Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr
145 150 155 160

[0248] Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val
165 170 175

Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
180 185 190

Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
195 200 205

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly
210 215 220

Asn Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
225 230 235

〈210〉 476
〈211〉 237
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 476

Gln 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 Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Gly 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 Asp Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Arg Ser Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

[0249] Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu
130 135 140

Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr
145 150 155 160

Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val
165 170 175

Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
180 185 190

Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
195 200 205

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly
210 215 220

Asn Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

225 230 235

<210> 477
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 477

Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 478
<211> 795
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 478

[0250]

```
cagggcctgt gtcaccctct ggtggcctct gcctgggagt cctgttcctc cggcggaggc      60
tcctctggcg gctctgctgt gggcctgctg gctccacctg gcggcctgtc cggcagatct     120
gacaaccacg gcggctccga catcgtgatg acccagtccc ccctgtccct gcccgtgact     180
cctggcgagc ctgcctccat ctcctgccgg tcctccaagt ccctgctgca ctccaacggc     240
atcacctacc tgtactggta tctgcagaag cccggccagt cccctcagct gctgatctac     300
cagatgtcca acctggcctc cggcgtgccc gacagattct ccggctctgg ctccggcacc     360
gacttcaccc tgaagatctc ccgggtggaa gccgaggacg tgggcgtgta ctactgcgcc     420
cagaacctgg aactgcccta caccttcggc cagggcacca agctggaaat caagcggacc     480
gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca ccctccgacg agcagctgaa gtccggcacc     540
gcctccgtcg tgtgcctgct gaacaacttc taccccgcg aggccaaggt gcagtggaag      600
gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc caggaatccg tgaccgagca ggactccaag     660
gacagcacct actccctgtc ctccaccctg accctgtcca aggccgacta cgagaagcac     720
aaggtgtacg cctgcgaagt gacccaccag ggcctgagca gccccgtgac caagtccttc     780
aaccggggcg agtgc                                                      795
```

<210> 479
<211> 789

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 479
ctgtgtcacc ctctggtggc ctctgcctgg gagtcctgtt cctccggcgg aggctcctct 60

ggcggctctg ctgtgggcct gctggctcca cctggcggcc tgtccggcag atctgacaac 120

cacggcggct ccgacatcgt gatgacccag tccccctgt ccctgcccgt gactcctggc 180

gagcctgcct ccatctcctg ccggtcctcc aagtccctgc tgcactccaa cggcatcacc 240

tacctgtact ggtatctgca gaagcccggc cagtcccctc agctgctgat ctaccagatg 300

tccaacctgg cctccggcgt gcccgacaga ttctccggct ctggctccgg caccgacttc 360

accctgaaga tctcccgggt ggaagccgag gacgtgggcg tgtactactg cgcccagaac 420

ctggaactgc cctacacctt cggccagggc accaagctgg aaatcaagcg gaccgtggcc 480

gctccctccg tgttcatctt cccaccctcc gacgagcagc tgaagtccgg caccgcctcc 540

gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 600

[0251] aacgccctgc agtccggcaa ctcccaggaa tccgtgaccg agcaggactc caaggacagc 660

acctactccc tgtcctccac cctgaccctg tccaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 720

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg agcagccccg tgaccaagtc cttcaaccgg 780

ggcgagtgc 789

〈210〉 480
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 480
cagggccagt ctggacaggg c 21

〈210〉 481
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 化学合成的

〈400〉 481

cagggacagt ctggccaggg c 21

<210> 482
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

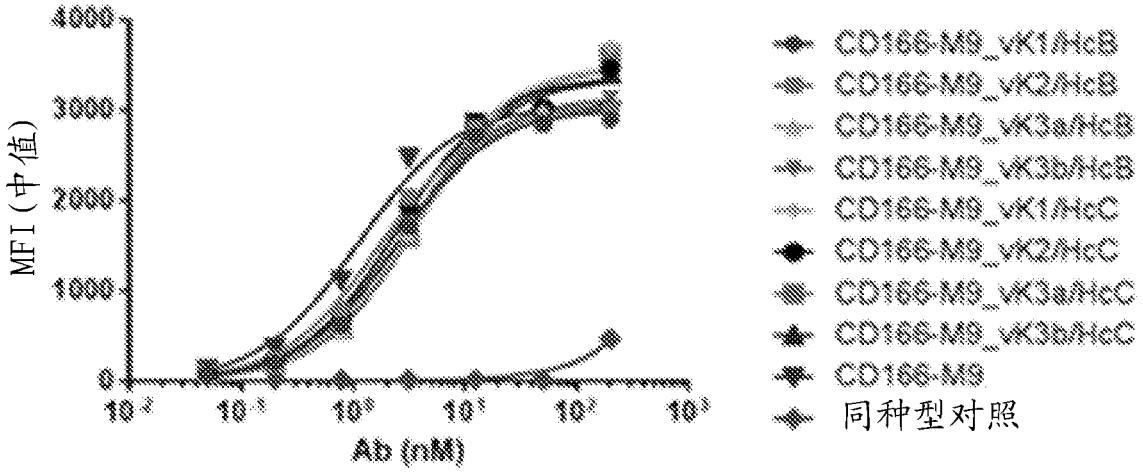
<220>
<223> 化学合成的

<400> 482
[0252] cagggccagt ctggccaggg c 21

<210> 483
<211> 7
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 化学合成的

<400> 483
cagggcc 7



Ab	表观 Kd (nM); FACS
CD166-M9_vK1/HcB	2.39
CD166-M9_vK2/HcB	1.79
CD166-M9_vK3a/HcB	2.88
CD166-M9_vK3b/HcB	2.61
CD166-M9_vK1/HcC	3.26
CD166-M9_vK2/HcC	2.50
CD166-M9_vK3a/HcC	3.76
CD166-M9_vK3b/HcC	3.19
CD166-M9_嵌合体	1.12

图 1

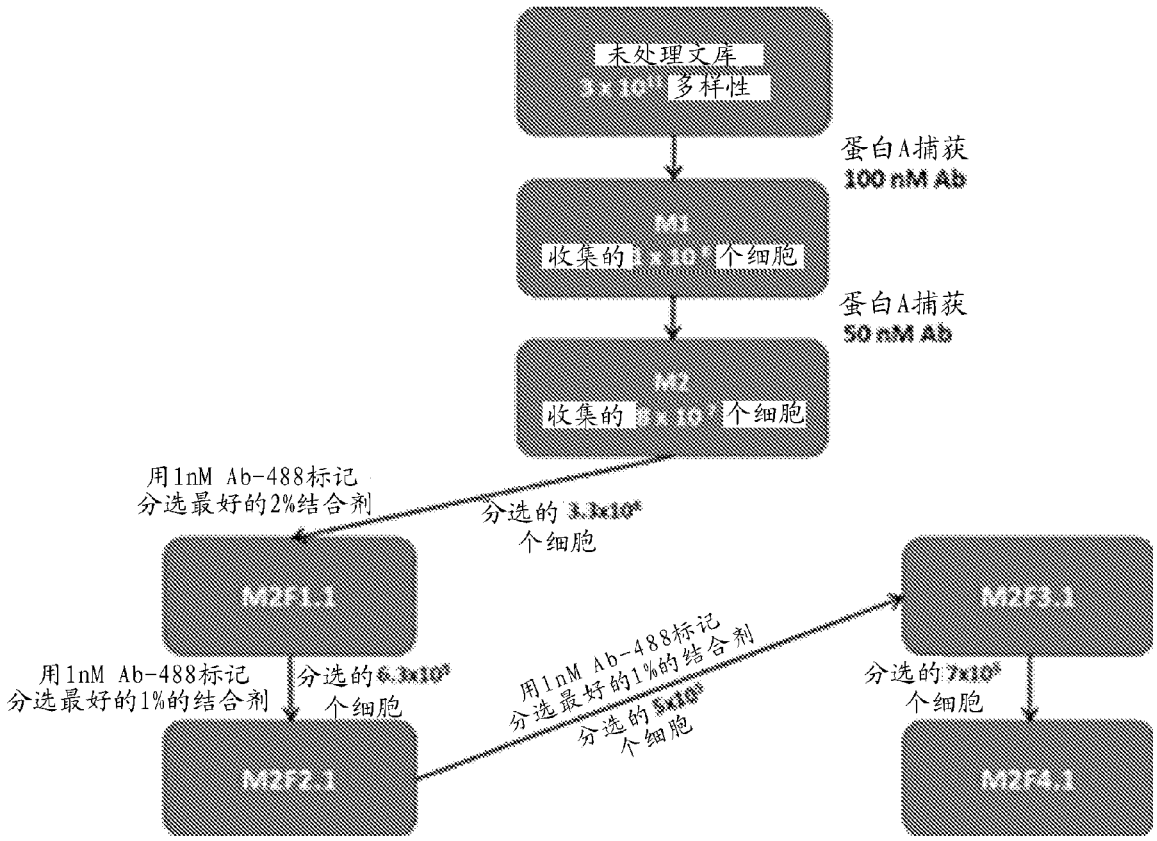

未处理文库
3 x 10^10 多样性
蛋白A捕获
100 nM Ab
M1
收集的 x 10^ 个细胞
蛋白A捕获
50 nM Ab
M2
收集的 x 10^ 个细胞
用1nM Ab-488标记
分选最好的2%结合剂
分选的 3.3x10^
个细胞
M2F1.1
M2F3.1
用1nM Ab-488标记
分选最好的1%的结合剂
分选的6.3x10^
个细胞
用1nM Ab-488标记
分选最好的1%的结合剂
分选的5x10^
个细胞
分选的7x10^
个细胞
M2F2.1
M2F4.1

图 2

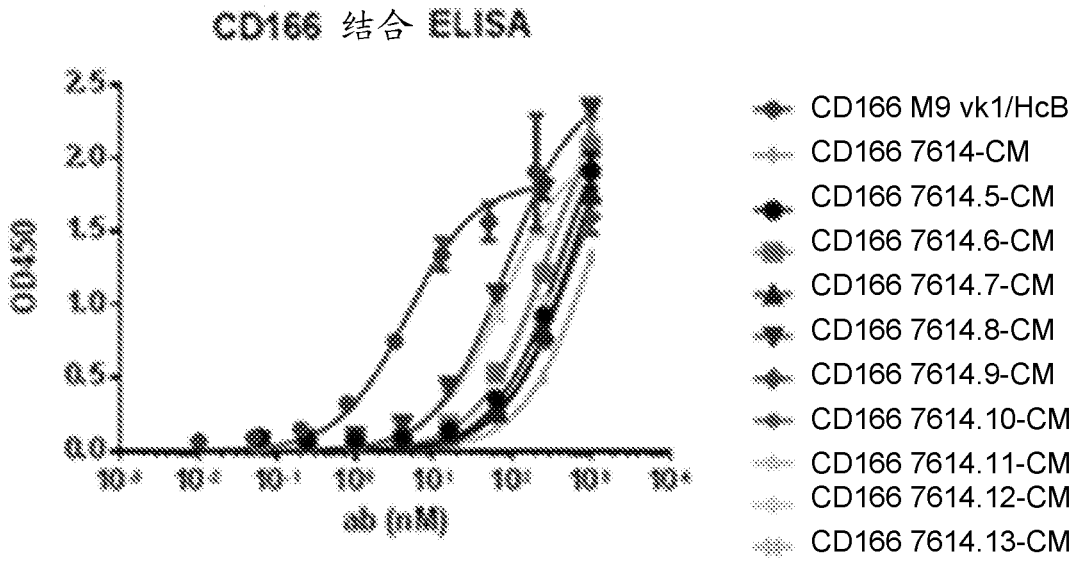

CD166 结合 ELISA
OD450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^-4 10^-3 10^-2 10^-1 10^0 10^1 10^2 10^3
Ab (nM)
CD166 M9 vk1/HcB
CD166 7614-CM
CD166 7614.5-CM
CD166 7614.6-CM
CD166 7614.7-CM
CD166 7614.8-CM
CD166 7614.9-CM
CD166 7614.10-CM
CD166 7614.11-CM
CD166 7614.12-CM
CD166 7614.13-CM

图 3A

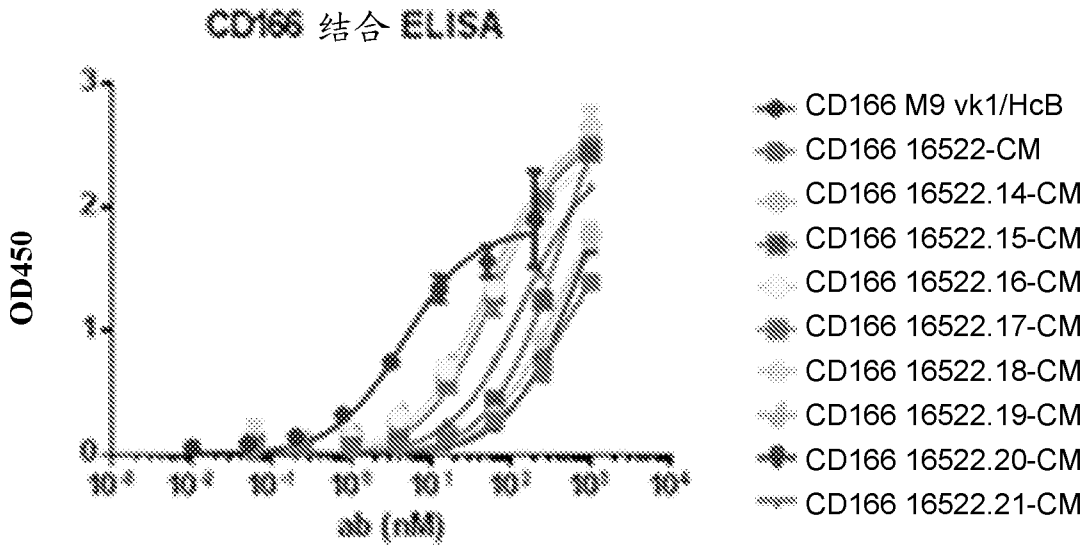

CD166 结合 ELISA
OD450
Ab (nM)
CD166 M9 vk1/HcB
CD166 16522-CM
CD166 16522.14-CM
CD166 16522.15-CM
CD166 16522.16-CM
CD166 16522.17-CM
CD166 16522.18-CM
CD166 16522.19-CM
CD166 16522.20-CM
CD166 16522.21-CM

图 3B

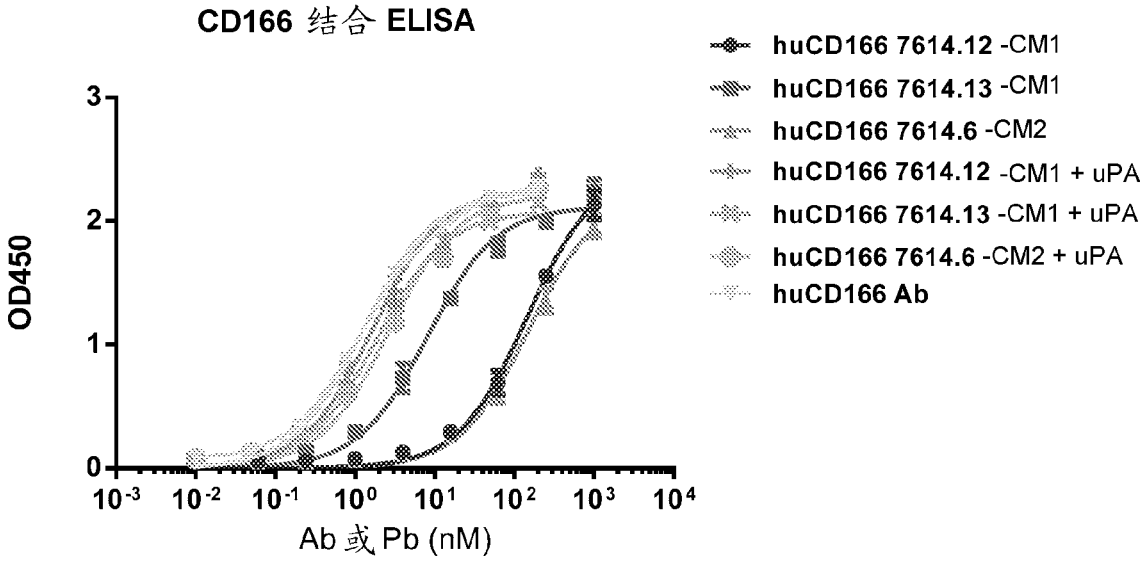

CD166 结合 ELISA
OD450
Ab 或 Pb (nM)
huCD166 7614.12 -CM1
huCD166 7614.13 -CM1
huCD166 7614.6 -CM2
huCD166 7614.12 -CM1 + uPA
huCD166 7614.13 -CM1 + uPA
huCD166 7614.6 -CM2 + uPA
huCD166 Ab

图 4

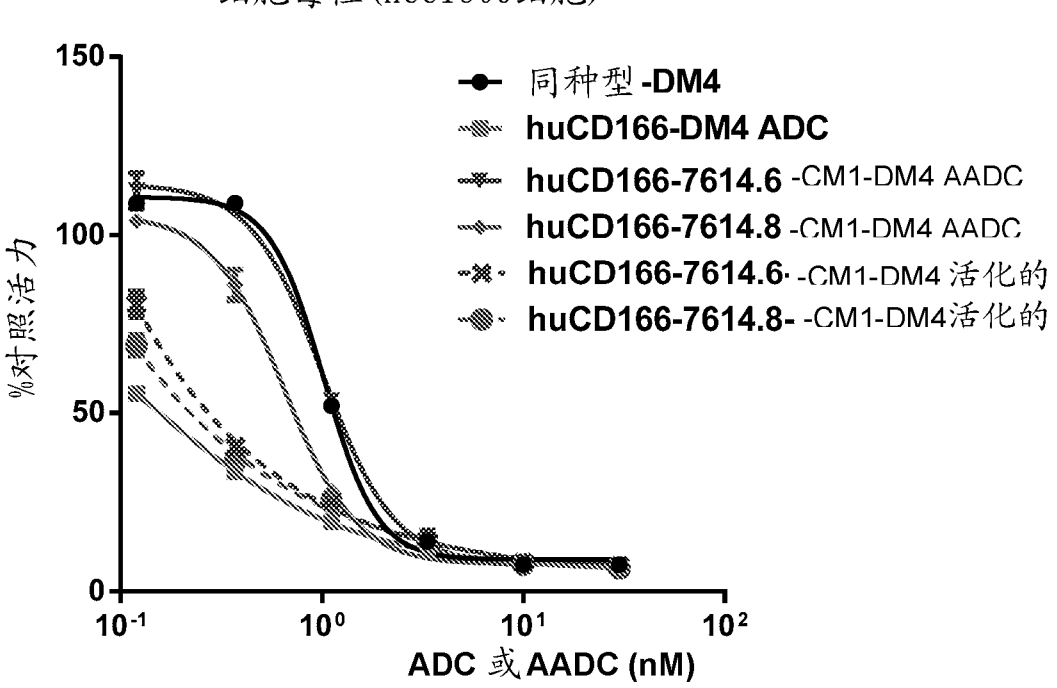

细胞毒性(HCC1806细胞)
150
100
50
0
%对照活力
10-1
100
101
102
ADC 或AADC (nM)
同种型-DM4
huCD166-DM4 ADC
huCD166-7614.6 -CM1-DM4 AADC
huCD166-7614.8 -CM1-DM4 AADC
huCD166-7614.6- -CM1-DM4 活化的
huCD166-7614.8- -CM1-DM4活化的

图 5

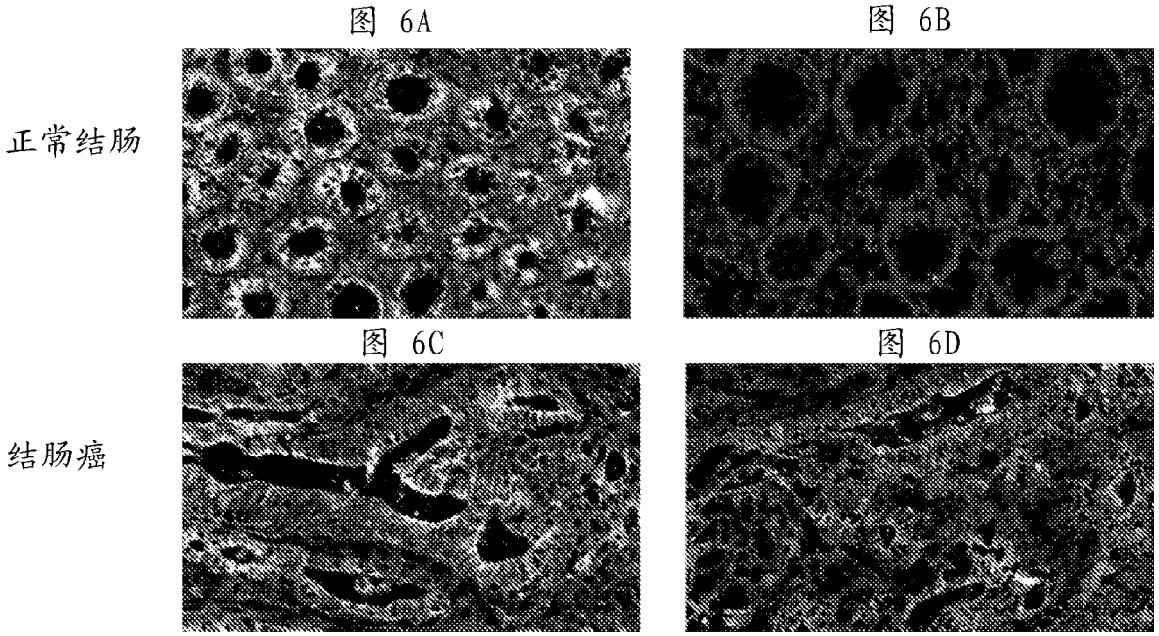
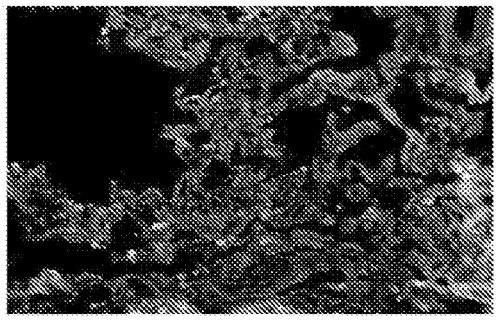


图 6A
图 6B
正常结肠
图 6C
图 6D
结肠癌

图 7A

图 7B

正常肺



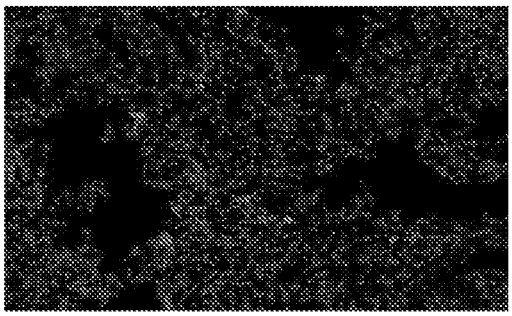
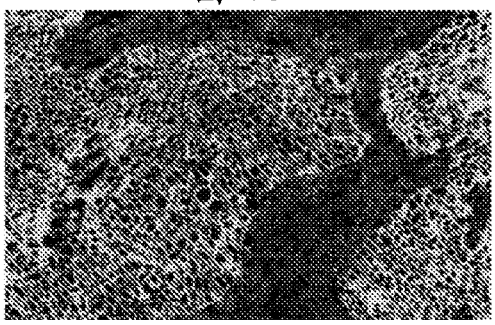


图 7C

图 7D

肺癌



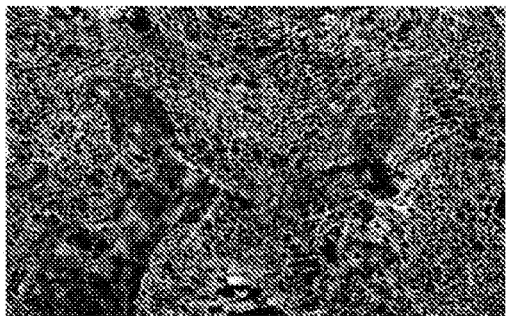
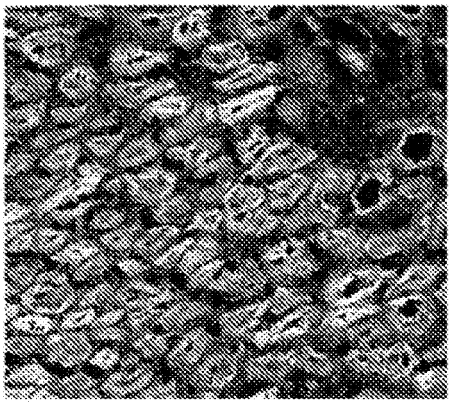


图 8A

图 8B

正常胃



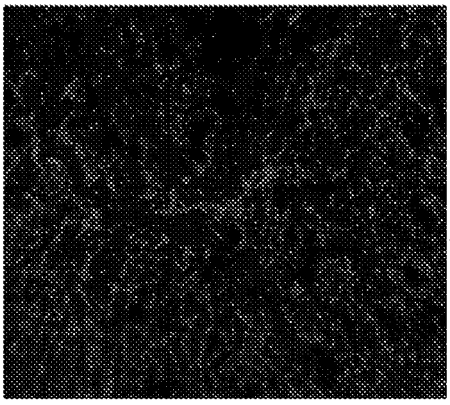
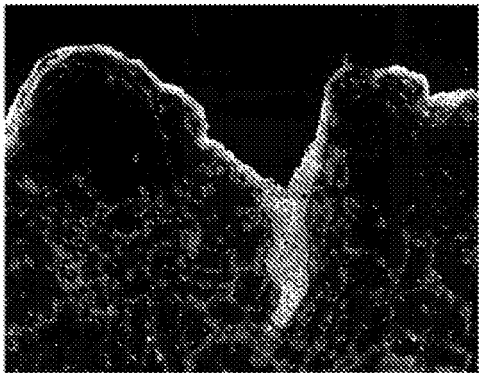
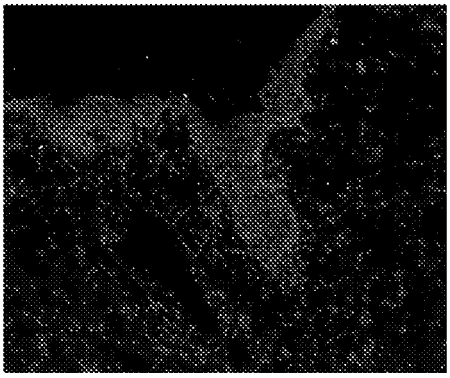


图 8C

图 8D

正常膀胱





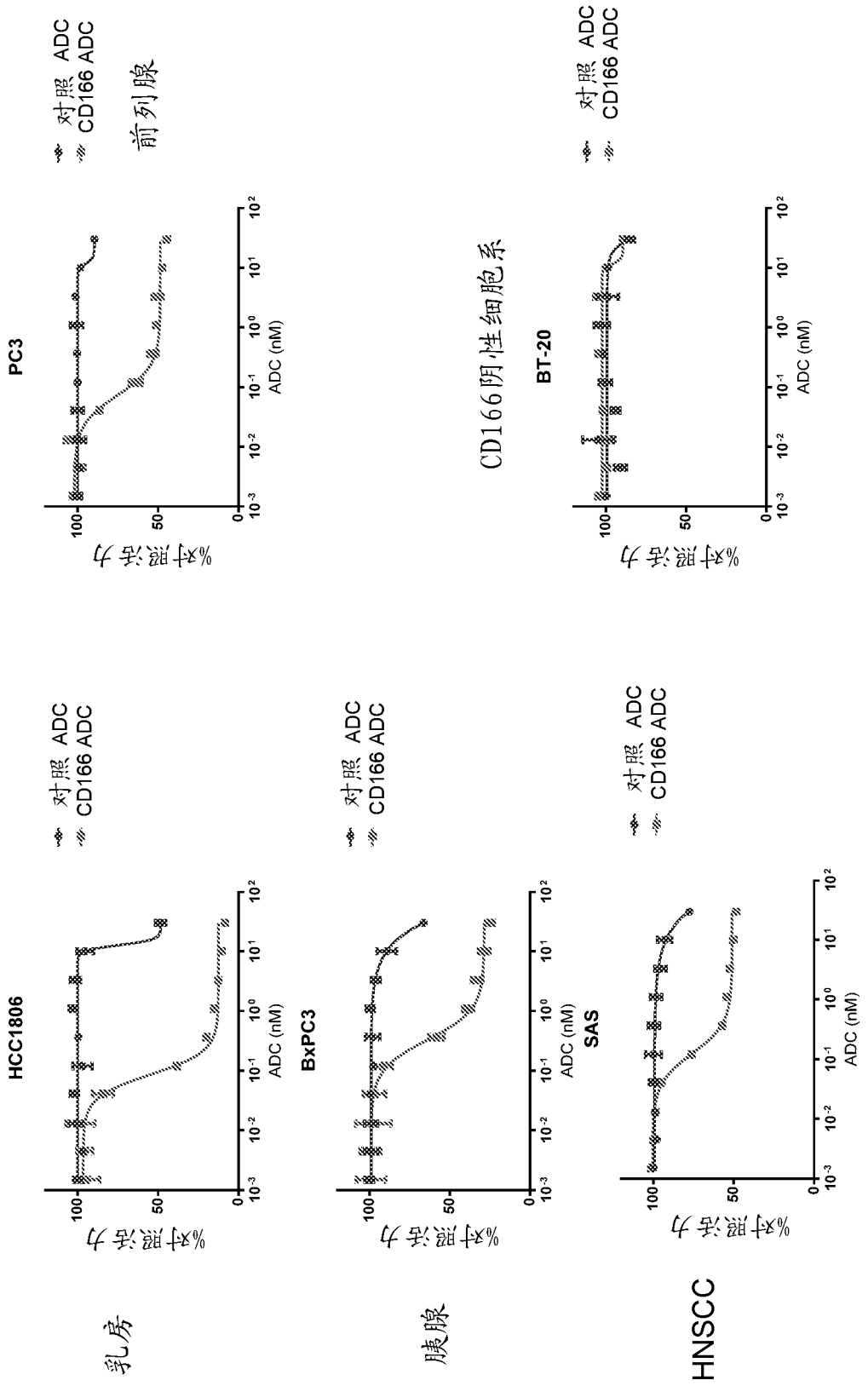
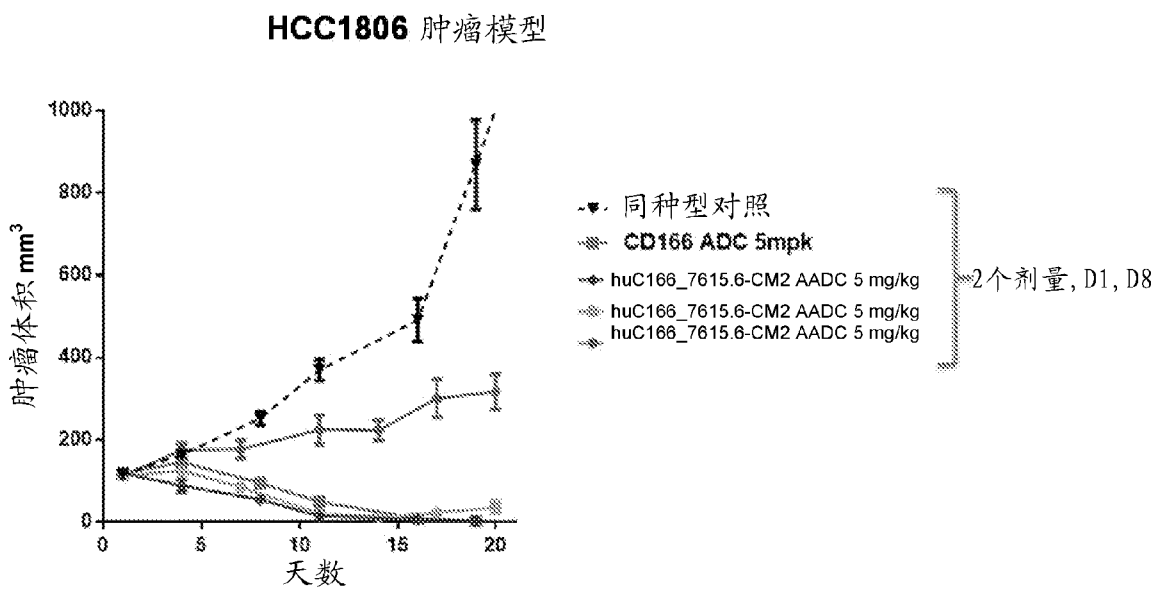

前列腺
CD166阴性细胞系
乳房
胰腺
HNSCC
PC3
BT-20
HCC1806
BxPC3
SAS
对照 ADC
CD166 ADC
%对照活力
ADC (nM)

图 9



CD166 AADC击败效力的基准标准

图 10

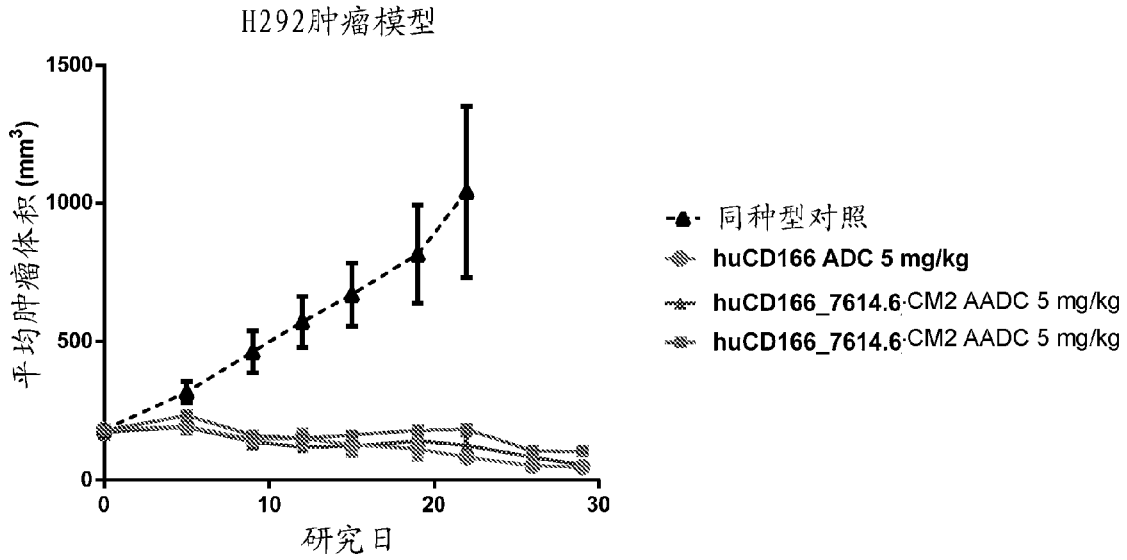


图 11

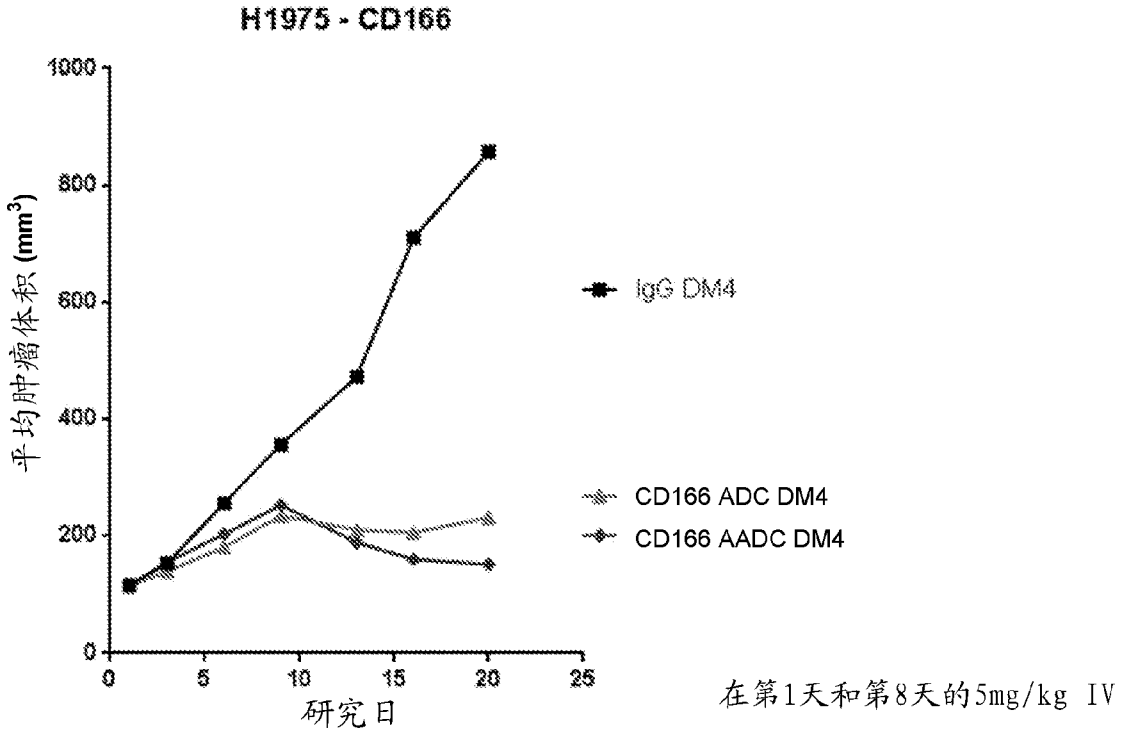


图 12

ELISA-食蟹猴和人结合是相同的

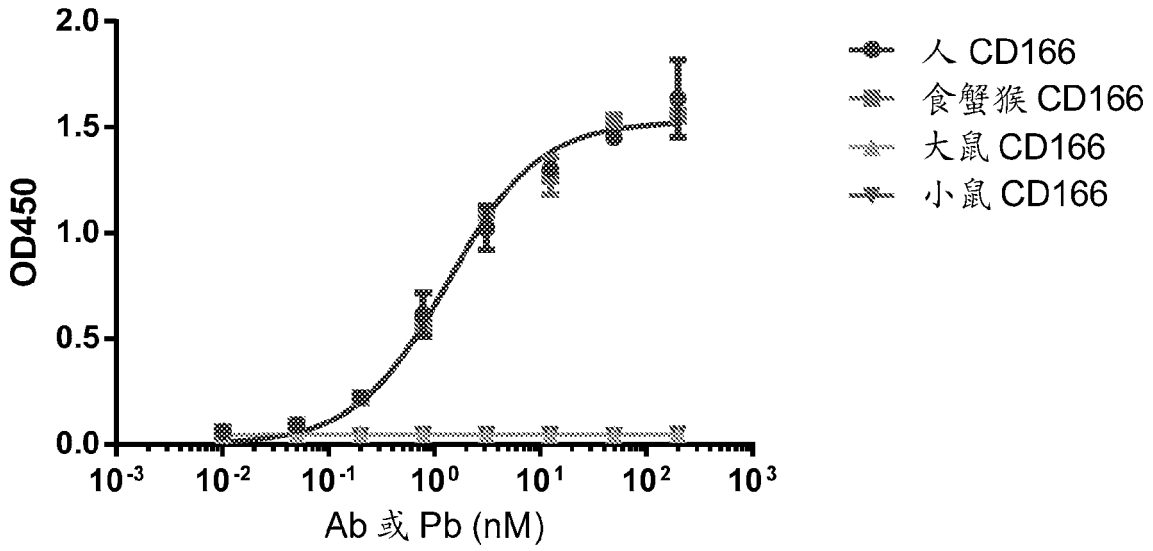


图 13

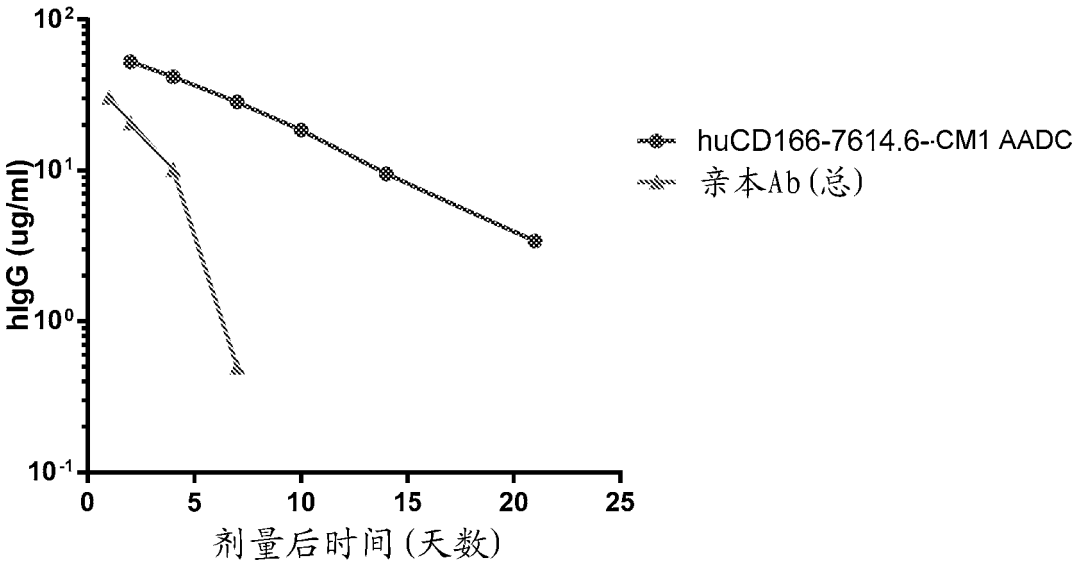

hIgG (ug/ml)
10^2
10^1
10^0
10^{-1}
0
5
10
15
20
25
剂量后时间(天数)
huCD166-7614.6--CM1 AADC
亲本Ab(总)

图 14

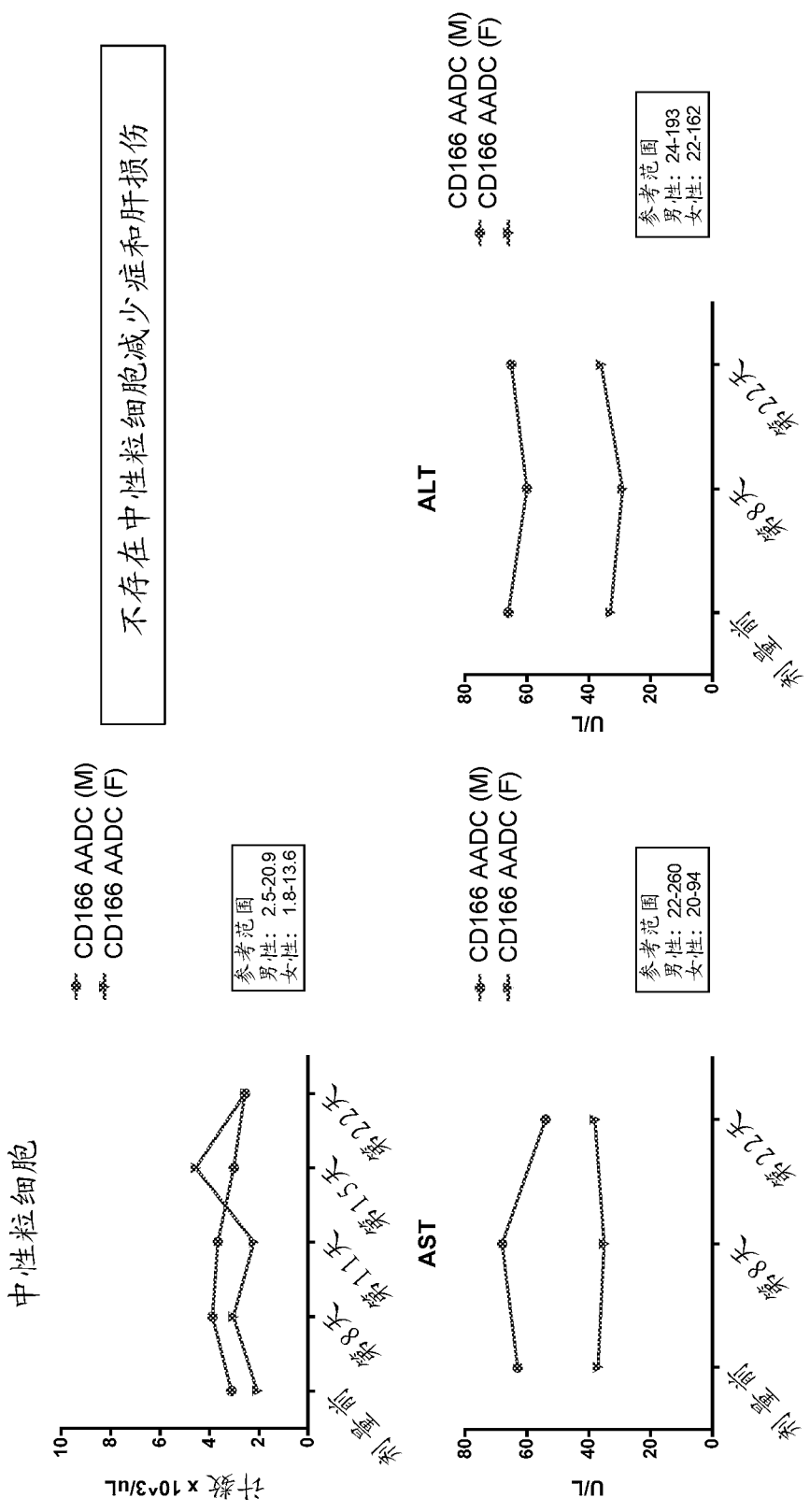

不存在中性粒细胞减少症和肝损伤
中性粒细胞
计数 x 10^3/uL
CD166 AADC (M)
CD166 AADC (F)
参考范围
男性：2.5-20.9
女性：1.8-13.6
AST
U/L
参考范围
男性：22-260
女性：20-94
ALT
U/L
参考范围
男性：24-193
女性：22-162
筛选
第8天
第15天
第22天

图 15

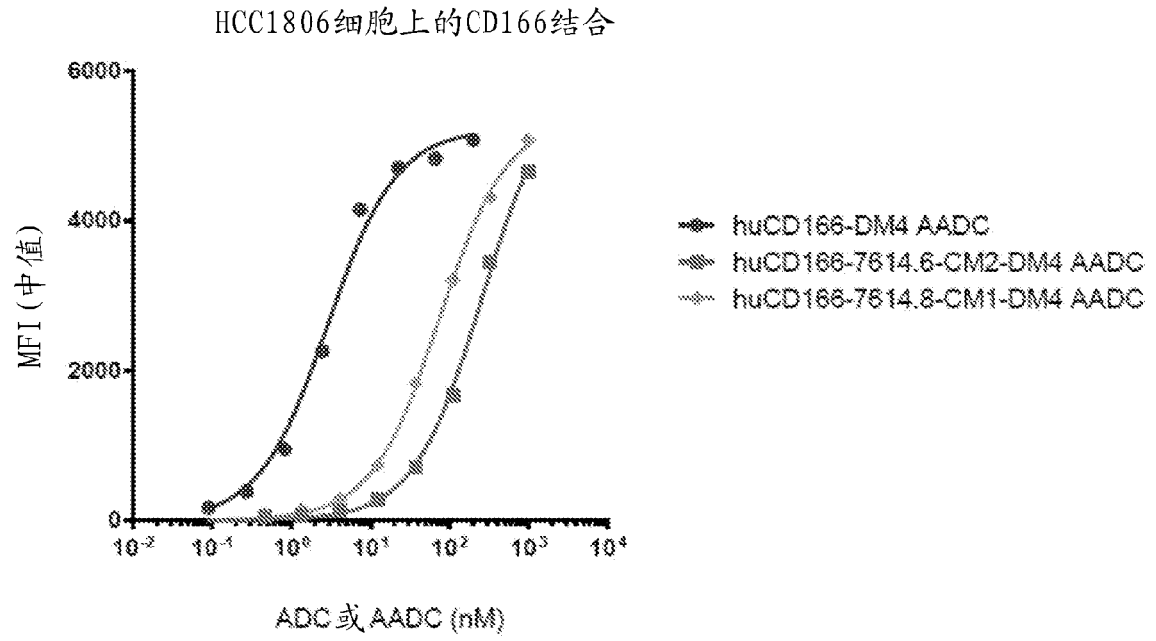

HCC1806细胞上的CD166结合
6000
4000
2000
0
MFI(中值)
10^{-2} 10^{-1} 10^{0} 10^{1} 10^{2} 10^{3} 10^{4}
ADC或AADC (nM)
huCD166-DM4 AADC
huCD166-7614.6-CM2-DM4 AADC
huCD166-7614.8-CM1-DM4 AADC

图 16A

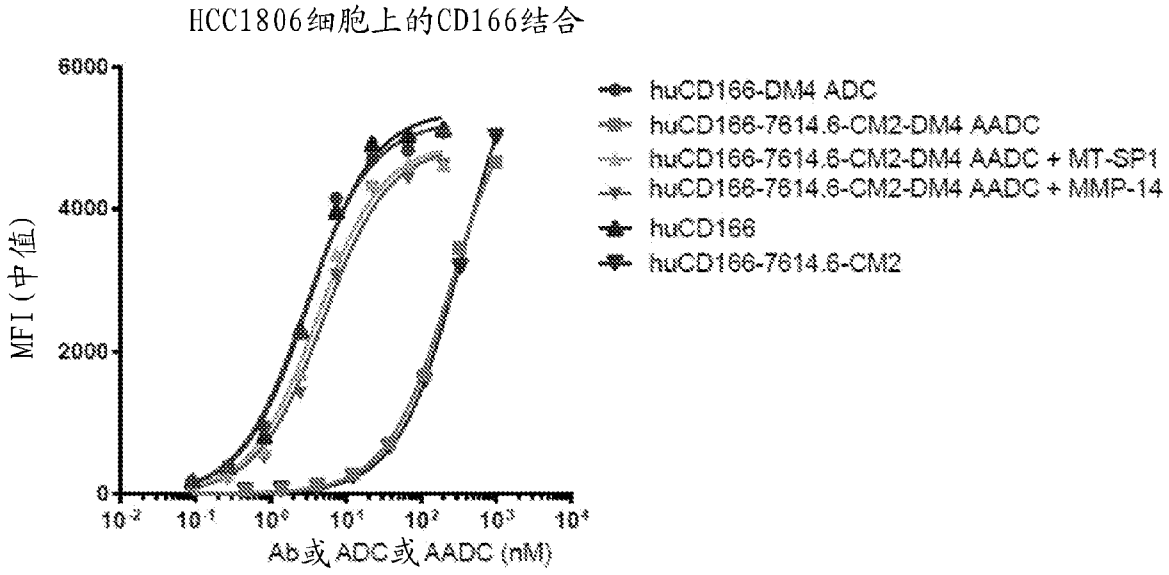

HCC1806细胞上的CD166结合
6000
4000
2000
0
MFI(中值)
10^{-2} 10^{-1} 10^{0} 10^{1} 10^{2} 10^{3} 10^{4}
Ab或ADC或AADC (nM)
huCD166-DM4 ADC
huCD166-7614.6-CM2-DM4 AADC
huCD166-7614.6-CM2-DM4 AADC + MT-SP1
huCD166-7614.6-CM2-DM4 AADC + MMP-14
huCD166
huCD166-7614.6-CM2

图 16B

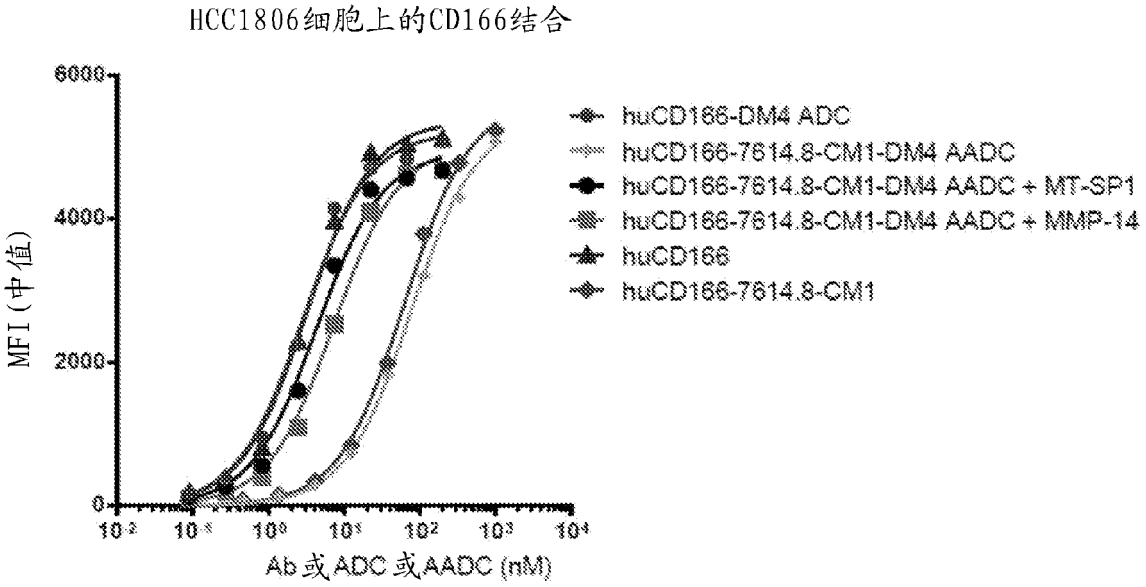

HCC1806细胞上的CD166结合
6000
4000
2000
0
MFI(中值)
Ab或ADC或AADC (nM)
huCD166-DM4 ADC
huCD166-7614.8-CM1-DM4 AADC
huCD166-7614.8-CM1-DM4 AADC + MT-SP1
huCD166-7614.8-CM1-DM4 AADC + MMP-14
huCD166
huCD166-7614.8-CM1

图 16C

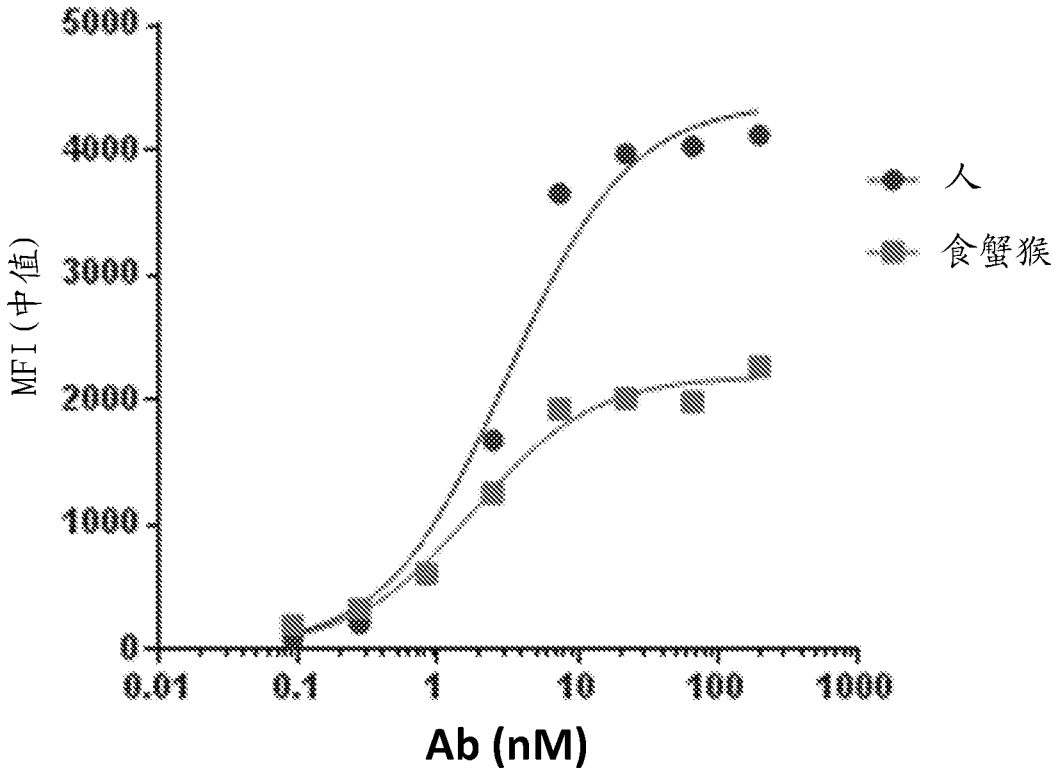

5000
4000
3000
2000
1000
0
MFI(中值)
0.01
0.1
1
10
100
1000
Ab (nM)
人
食蟹猴

图 17

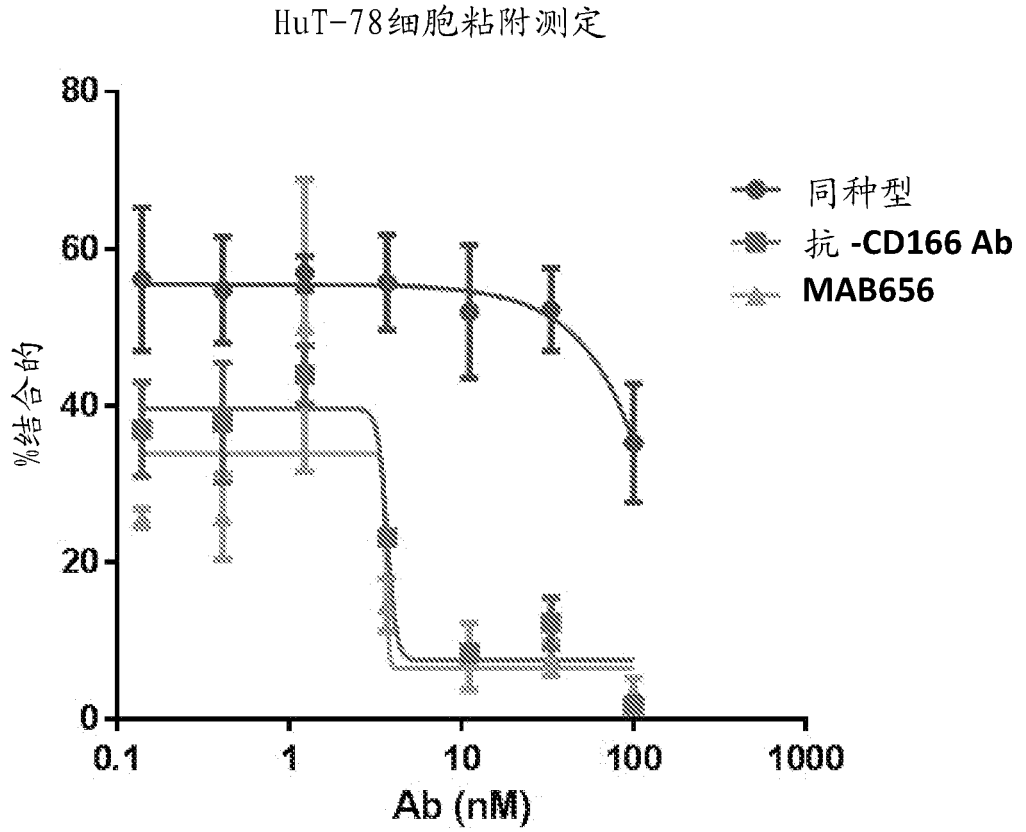

HuT-78细胞粘附测定
%结合的
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
1000
Ab (nM)
同种型
抗 -CD166 Ab
MAB656

图 18

A

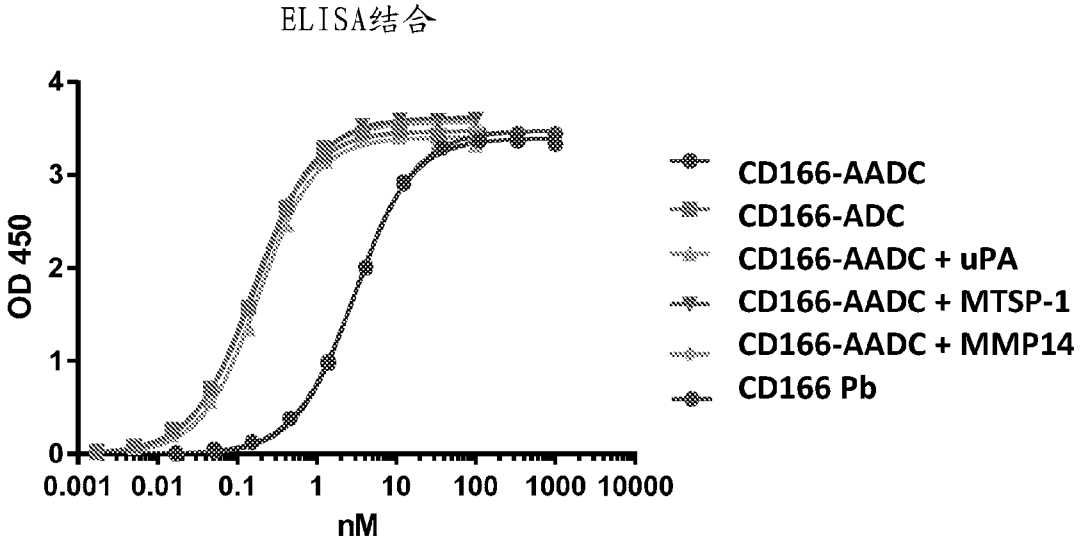

ELISA结合
OD 450
4
3
2
1
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
CD166-AADC
CD166-ADC
CD166-AADC + uPA
CD166-AADC + MTSP-1
CD166-AADC + MMP14
CD166 Pb

图 19A

B

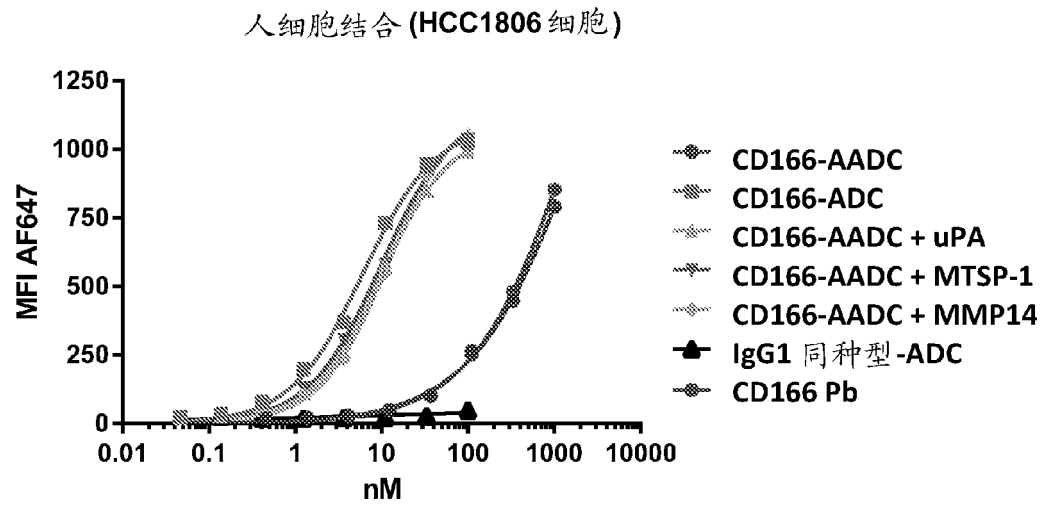

人细胞结合 (HCC1806 细胞)
MFI AF647
1250
1000
750
500
250
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
CD166-AADC
CD166-ADC
CD166-AADC + uPA
CD166-AADC + MTSP-1
CD166-AADC + MMP14
IgG1 同种型-ADC
CD166 Pb

图 19B

C

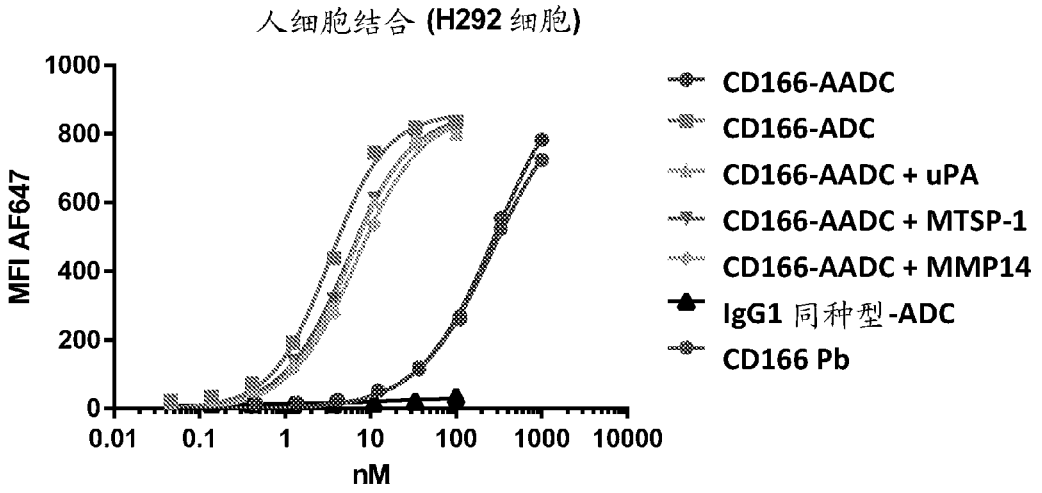

人细胞结合 (H292 细胞)
MFI AF647
1000
800
600
400
200
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
CD166-AADC
CD166-ADC
CD166-AADC + uPA
CD166-AADC + MTSP-1
CD166-AADC + MMP14
IgG1 同种型-ADC
CD166 Pb

图 19C

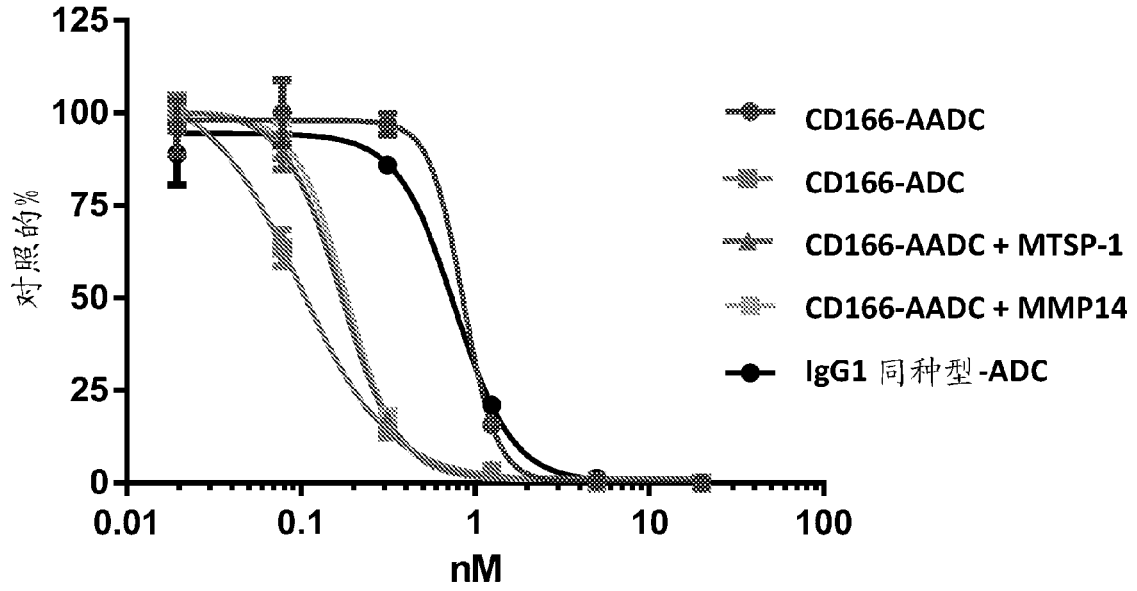

125
100
75
50
25
0
对照的%
0.01
0.1
1
10
100
nM
CD166-AADC
CD166-ADC
CD166-AADC + MTSP-1
CD166-AADC + MMP14
IgG1 同种型-ADC

图 20A

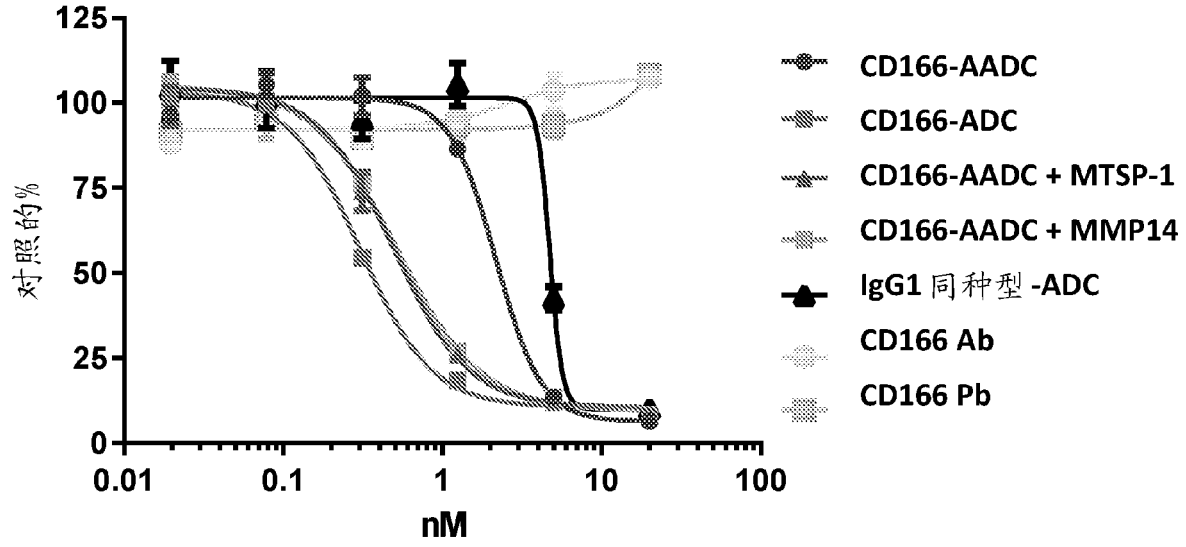

125
100
75
50
25
0
对照的%
0.01
0.1
1
10
100
nM
CD166-AADC
CD166-ADC
CD166-AADC + MTSP-1
CD166-AADC + MMP14
IgG1 同种型 -ADC
CD166 Ab
CD166 Pb

图 20B

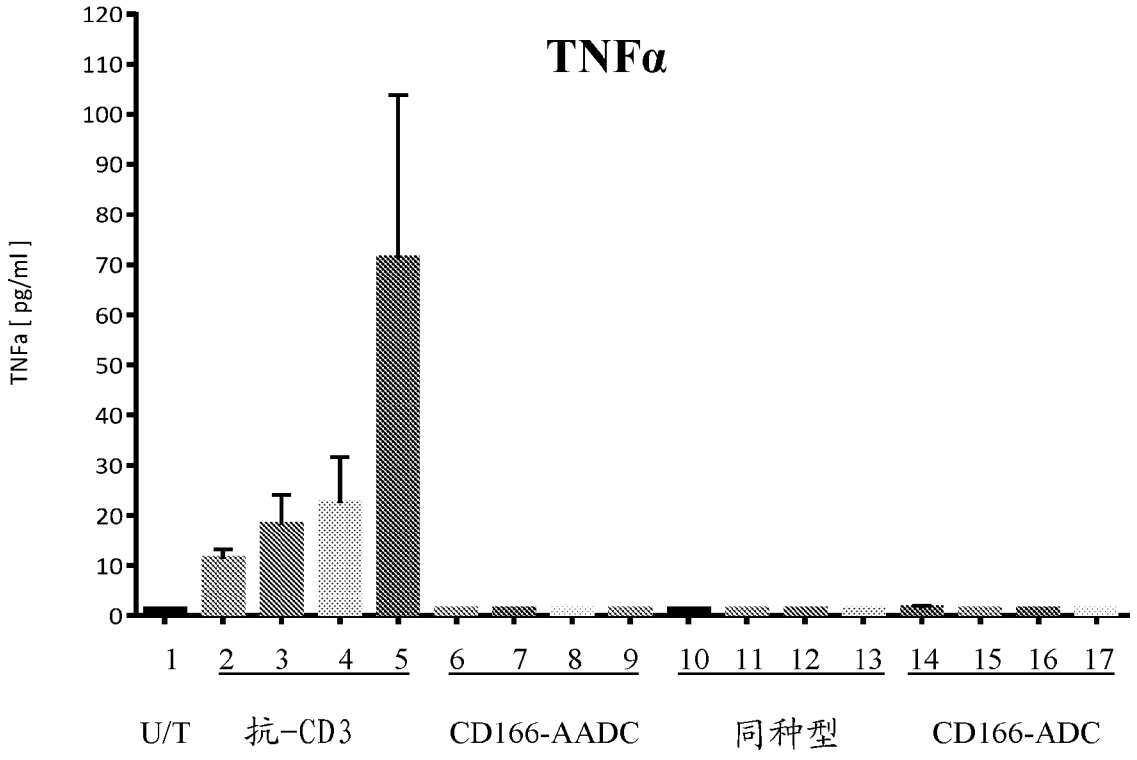

TNFα
TNFa [pg/ml]
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
U/T
抗-CD3
CD166-AADC
同种型
CD166-ADC

图 21A

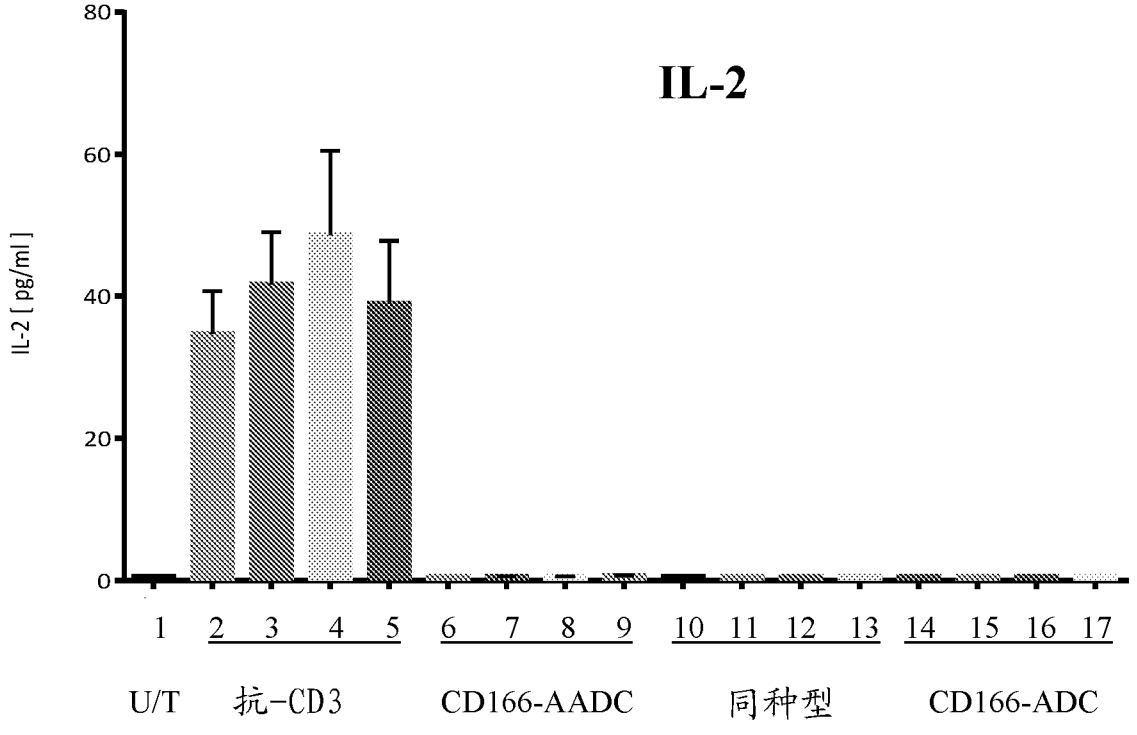

IL-2
IL-2 [pg/ml]
80
60
40
20
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
U/T
抗-CD3
CD166-AADC
同种型
CD166-ADC

图 21B

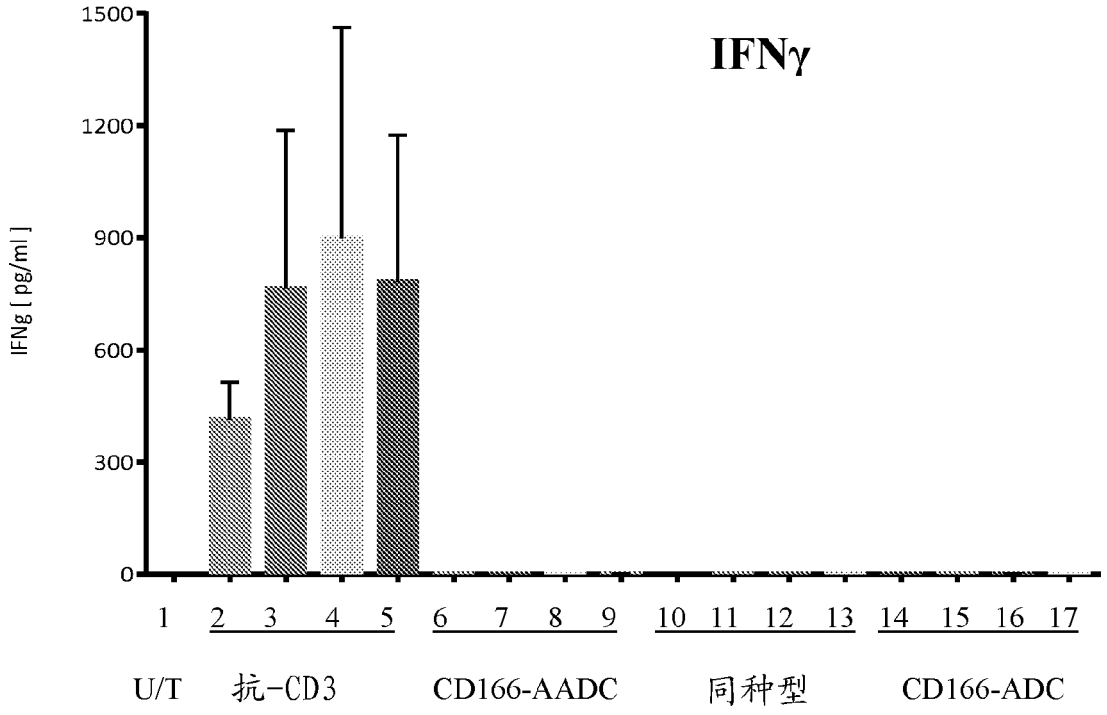

IFNγ
IFNg [pg/ml]
1500
1200
900
600
300
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
U/T
抗-CD3
CD166-AADC
同种型
CD166-ADC

图 21C

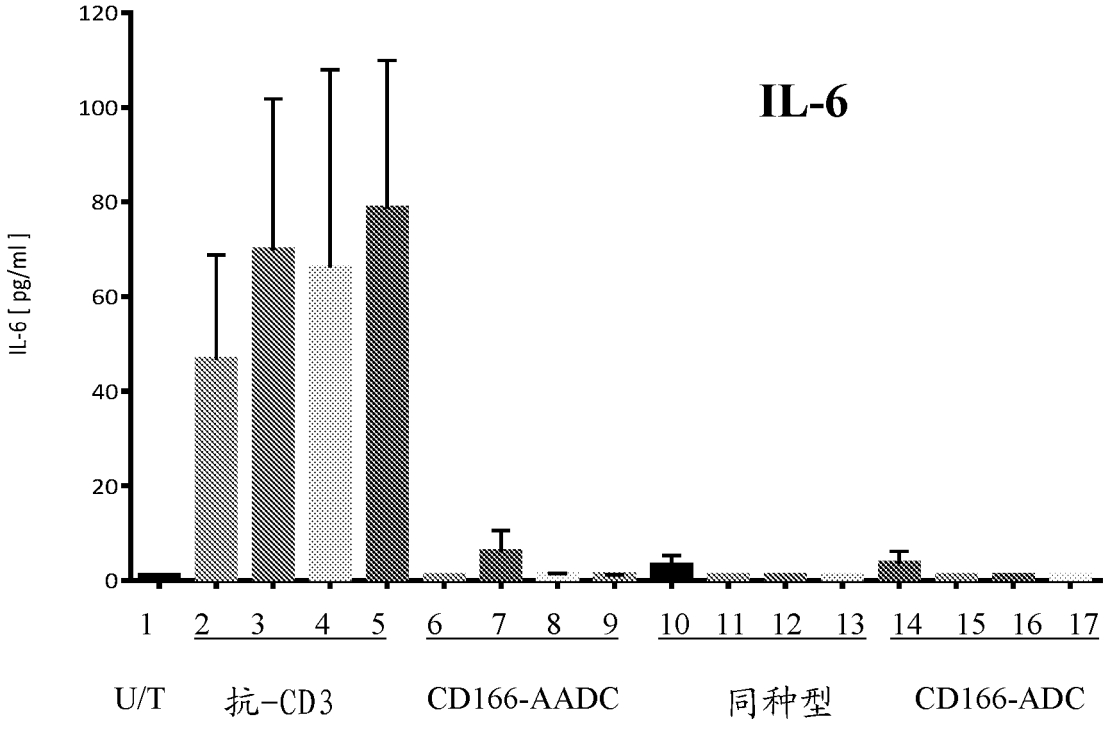

IL-6
IL-6 [pg/ml]
120
100
80
60
40
20
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
U/T
抗-CD3
CD166-AADC
同种型
CD166-ADC

图 21D

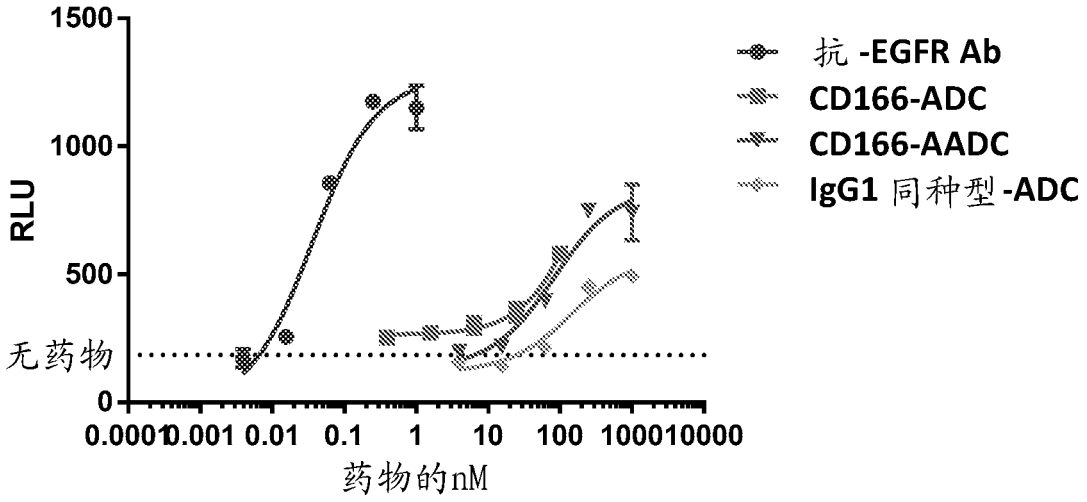

1500
1000
500
无药物
0
RLU
0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000 10000
药物的nM
抗 -EGFR Ab
CD166-ADC
CD166-AADC
IgG1 同种型-ADC

图 22

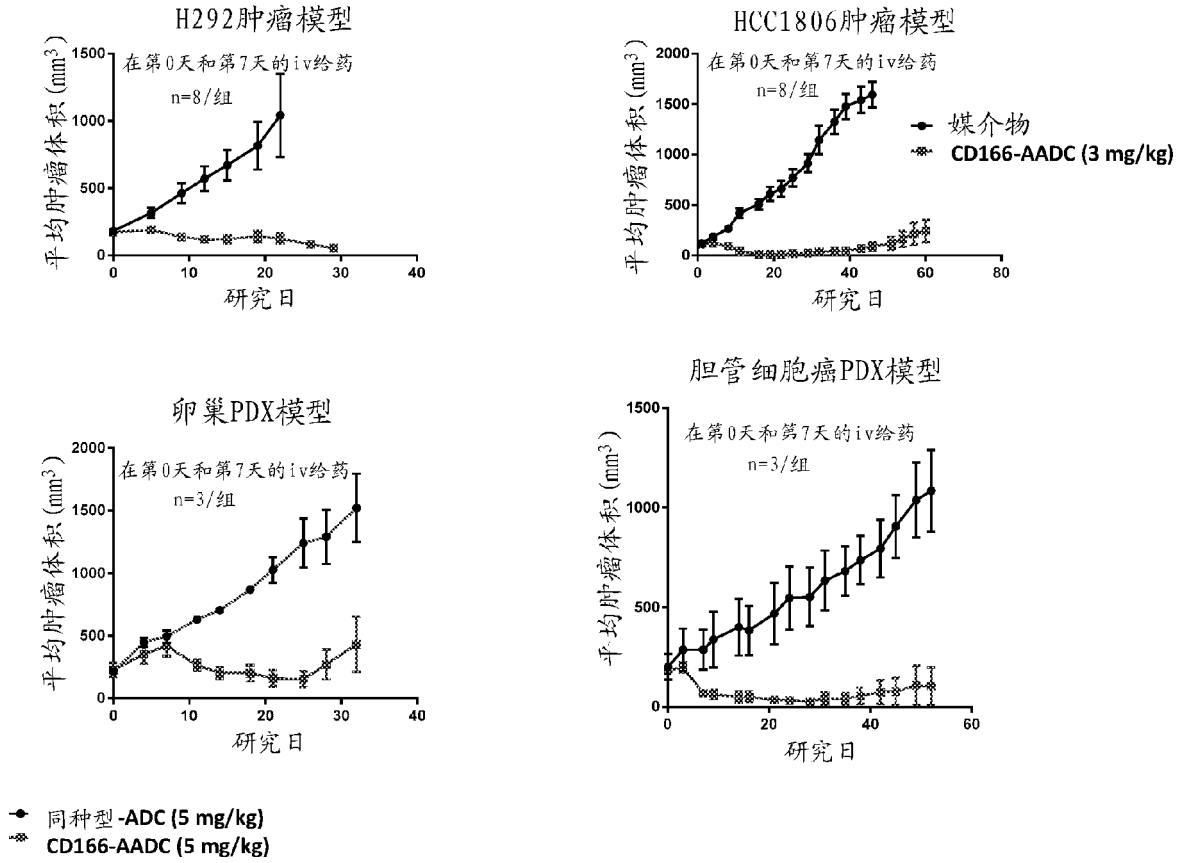

H292肿瘤模型
在第0天和第7天的iv给药
n=8/组
平均肿瘤体积 (mm3)
研究日
HCC1806肿瘤模型
在第0天和第7天的iv给药
n=8/组
媒介物
CD166-AADC (3 mg/kg)
平均肿瘤体积 (mm3)
研究日
卵巢PDX模型
在第0天和第7天的iv给药
n=3/组
平均肿瘤体积 (mm3)
研究日
胆管细胞癌PDX模型
在第0天和第7天的iv给药
n=3/组
平均肿瘤体积 (mm3)
研究日
同种型-ADC (5 mg/kg)
CD166-AADC (5 mg/kg)

图 23

(HEC-1-A 细胞)

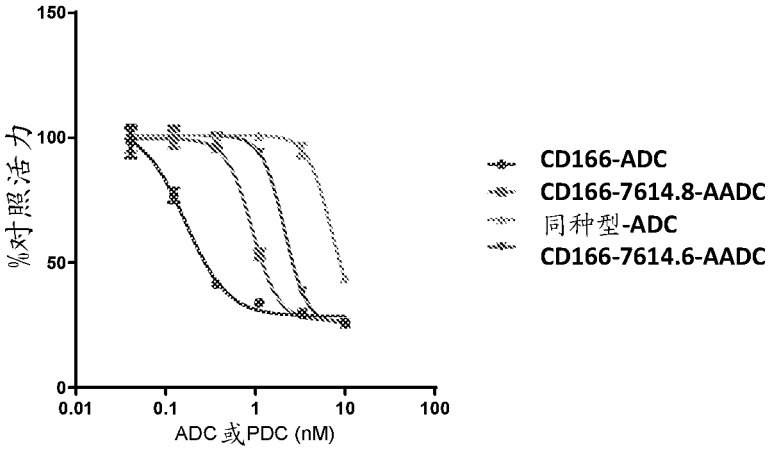


图 24A

(AN3-CA 细胞)

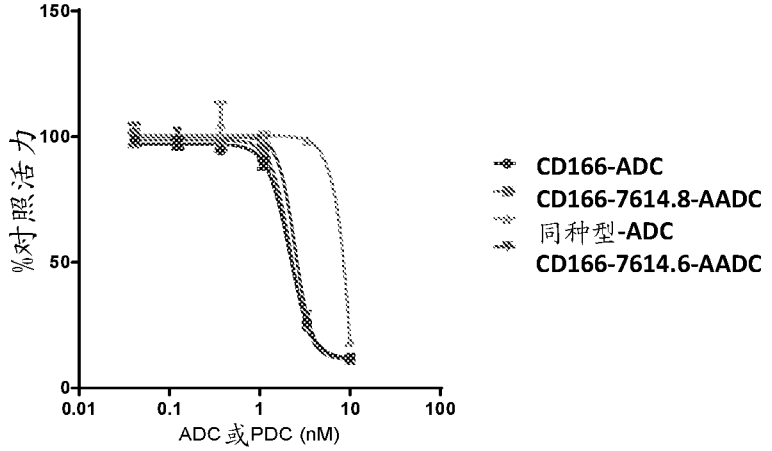


图 24B

(KLE 细胞)

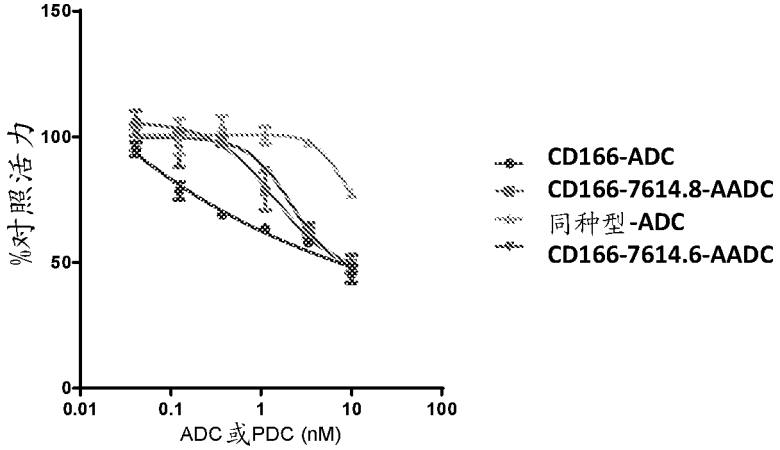


图 24C

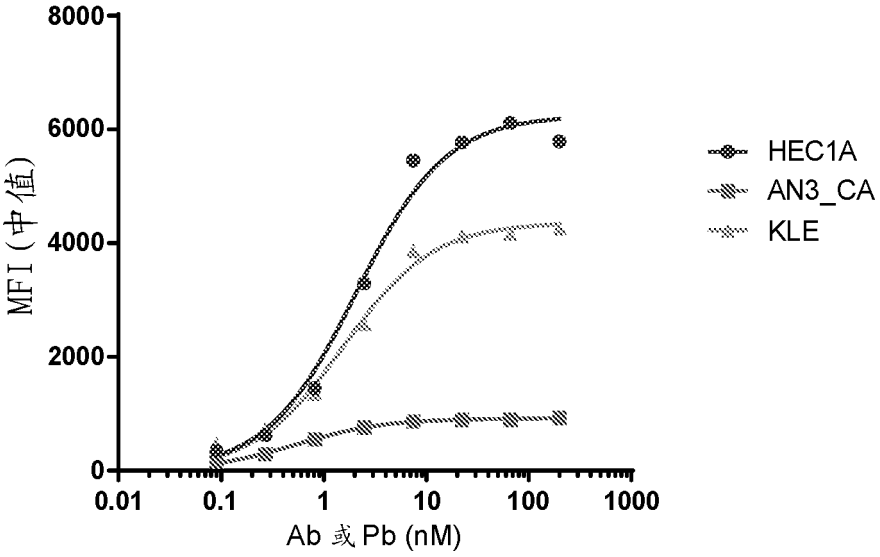


图 24D

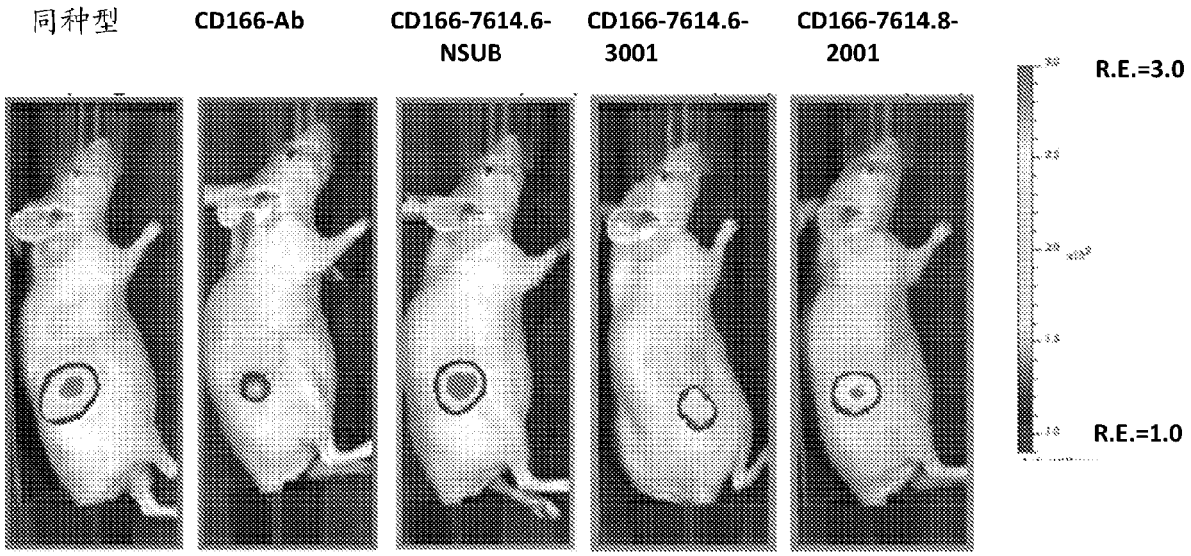

同种型
CD166-Ab
CD166-7614.6-NSUB
CD166-7614.6-3001
CD166-7614.8-2001
R.E.=3.0
R.E.=1.0

图 25A

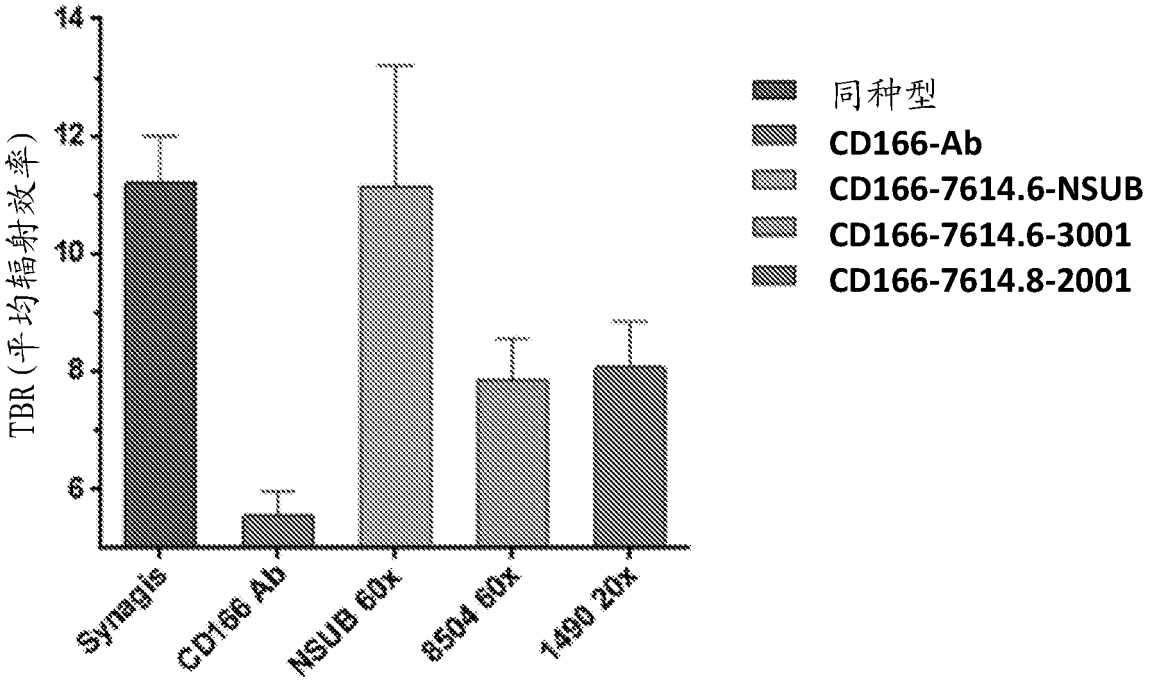

TBR (平均辐射效率)
14
12
10
8
6
Synagis
CD166 Ab
NSUB 60x
8504 60x
1490 20x
同种型
CD166-Ab
CD166-7614.6-NSUB
CD166-7614.6-3001
CD166-7614.8-2001

图 25B

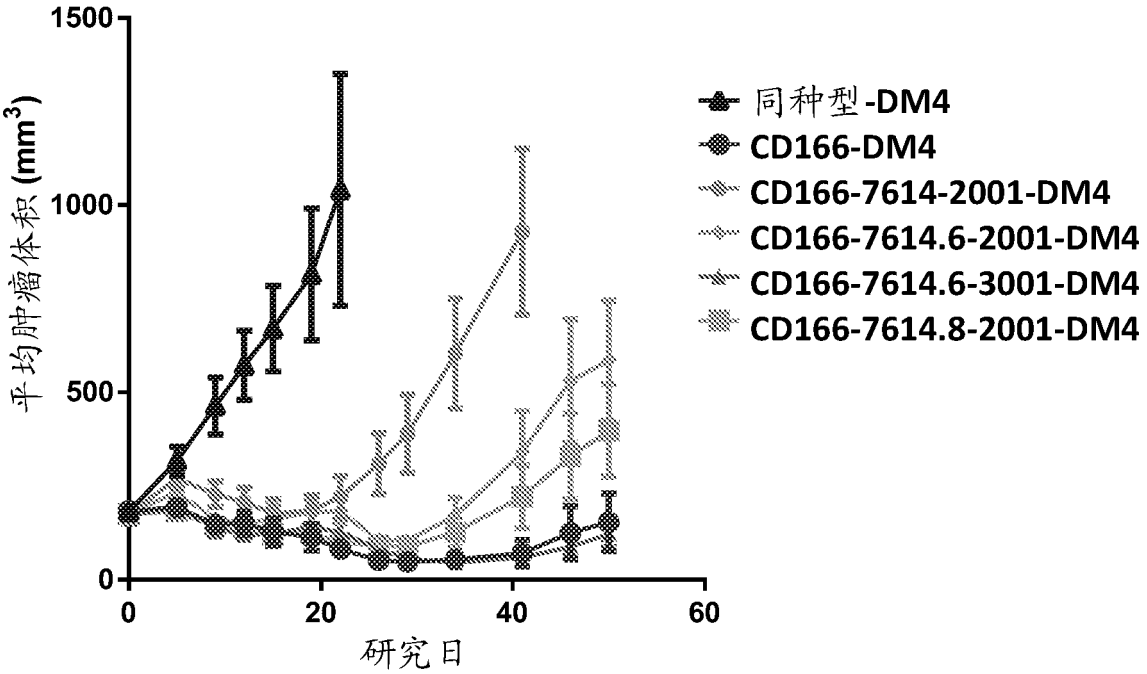

1500
1000
500
0
平均肿瘤体积 (mm3)
0
20
40
60
研究日
同种型-DM4
CD166-DM4
CD166-7614-2001-DM4
CD166-7614.6-2001-DM4
CD166-7614.6-3001-DM4
CD166-7614.8-2001-DM4
在第1天和第8天的5 mg/kg IV

图 26