(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110494443 B
(45)授权公告日 2024.12.06

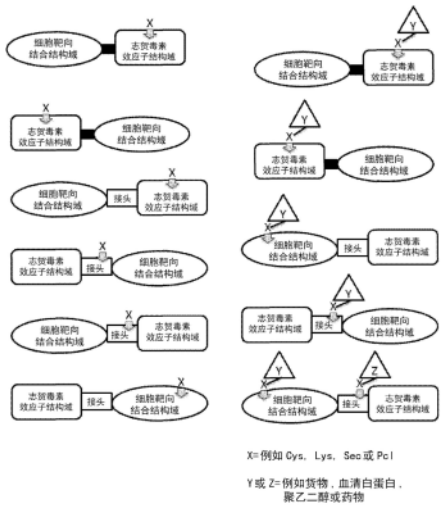
(21)申请号 201780085716.8
(22)申请日 2017.12.07
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110494443 A
(43)申请公布日 2019.11.22
(30)优先权数据
62/431,036 2016.12.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.08.02
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/065074 2017.12.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/106895 EN 2018.06.14
(73)专利权人 分子模板公司
地址 美国德克萨斯州
(72)发明人 埃里克·波马 埃林·威勒特
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 张国梁 张莹
(51)Int.Cl.
C07K 14/25(2006.01)
A61K 38/04(2006.01)
(56)对比文件
RongDi等.Identification of amino acids critical for the cytotoxicity of Shiga toxin 1 and 2 in Saccharomyces Cerevisiae.《Toxicon》.2011,第57卷(第4期),
GenPept.Chain A,shiga Toxin.《NCBI》.2012,
审查员 张婷
权利要求书3页 说明书272页
序列表（电子公布） 附图20页

(54)发明名称

用于位点特异性缀合的志贺毒素A亚基效应子多肽、志贺毒素效应子支架和细胞靶向分子

(57)摘要

本发明提供志贺毒素A亚基来源的多肽、支架和细胞靶向分子,其包含氨基酸置换,所述置换使分子具有位点特异性位置(并且通常是分子中的独特氨基酸残基),用于连接其他分子同时保留一种或多种志贺毒素功能,比如例如,有效的细胞内发送和/或强力的细胞毒性。本发明还提供了细胞靶向分子和/或其组分,所述细胞靶向分子和/或其组分包含位点特异性位置,用于连接其他分子,比如例如改变细胞靶向分子的性质的试剂或用于递送的货物。包含本发明多肽的某些分子表现出降低的免疫原性和/或被哺乳动物良好耐受。本发明的细胞靶向分子及其组合物具有例如以下用途:用于将货物选择性递送至表达靶标的细胞,以及用作治疗多种疾病、障碍和病症的诊断和/或治疗分子,所述多种疾病、障碍和病症包括遗传障碍、遗传易感性、感染、癌症、肿瘤、生长异常和/或免疫障碍。



具有或不具有缀合物Y和Z的示例性细胞靶向分子的一般结构的示意图

CN 110494443 B

1.一种细胞靶向分子,其包含:

(a)志贺毒素效应子多肽,其由氨基酸序列组成,其中所述氨基酸序列是通过在SEQ ID NO:1的氨基酸1-251中引入氨基酸置换S45I、V54I、R55L、I57F、P59F、E60T、E61L、G110A、R188A、C242S、R248A和R251A获得的;

(b)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的结合区;和

(c)志贺毒素效应子多肽和结合区之间的接头肽;

其中所述细胞靶向分子包含具有适于与异源分子化学缀合的官能团的半胱氨酸残基,

其中所述半胱氨酸残基位于所述志贺毒素效应子多肽中SEQ ID NO:1的位置8、16、33、43、146或186。

2.一种细胞靶向分子,其包含:

(a)志贺毒素效应子多肽,其由氨基酸序列组成,其中所述氨基酸序列是通过在SEQ ID NO:1的氨基酸1-251中引入氨基酸置换S45I,V54I,R55L,I57F,P59F,E60T,E61L,G110A,R188A,C242S,R248A和R251A获得的;

(b)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的结合区;和

(c)志贺毒素效应子多肽和结合区之间的接头肽;

其中所述细胞靶向分子包含具有适于与异源分子化学缀合的官能团的半胱氨酸残基,

其中所述半胱氨酸残基位于所述结合区中,其中所述结合区为单链可变片段,所述单链可变片段包含重链可变结构域VH和轻链可变结构域VL,并且所述半胱氨酸残基位于所述VH和所述VL之间的接头中,其中,所述VH与所述VL之间的接头包含SEQ ID NO:769-772中任一个的氨基酸序列。

3.一种细胞靶向分子,其包含:

(a)志贺毒素效应子多肽,其由氨基酸序列组成,其中所述氨基酸序列是通过在SEQ ID NO:1的氨基酸1-251中引入氨基酸置换S45I,V54I,R55L,I57F,P59F,E60T,E61L,G110A,R188A,C242S,R248A和R251A获得的;

(b)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的结合区;和

(c)志贺毒素效应子多肽和结合区之间的接头肽;

其中所述细胞靶向分子包含具有适于与异源分子化学缀合的官能团的半胱氨酸残基,

其中所述半胱氨酸残基位于包含SEQ ID NO:757-760中任一个的氨基酸序列的接头肽中,其中所述半胱氨酸位于SEQ ID NO:757的第6位,SEQ ID NO:758的第12位,SEQ ID NO:759的第4位,或SEQ ID NO:760的第9位。

4.权利要求1-3任一项所述的细胞靶向分子,其中所述志贺毒素效应子多肽包含对应于SEQ ID NO:1的第75位氨基酸残基处的天冬酰胺、对应于SEQ ID NO:1的第114位氨基酸残基处的酪氨酸、对应于SEQID NO:1的第170位氨基酸残基处的精氨酸、对应于SEQ ID NO:1的第176位的氨基酸残基处的精氨酸,和对应于SEQ ID NO:1的第203位氨基酸残基处的色氨酸。

5.权利要求1-3任一项所述的细胞靶向分子,其中所述志贺毒素效应子多肽还包含SEQ ID NO:1中的以下氨基酸置换中的至少一个:Y77S和E167D。

6.权利要求1-3任一项所述的细胞靶向分子,其中所述结合区位于所述志贺毒素效应子多肽的C末端。

7.权利要求1-3任一项的细胞靶向分子,其中所述志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:1中的氨基酸置换S8C。

8.权利要求1-3任一项的所述细胞靶向分子,其中所述具有所述官能团的氨基酸残基包含反应性化学基团。

9.权利要求1-3任一项的所述细胞靶向分子,其中所述志贺毒素效应子多肽由SEQ ID NO:86或106组成。

10.权利要求1或3所述的细胞靶向分子,其中所述结合区为单链可变片段。

11.权利要求1-3任一项所述的细胞靶向分子,其中所述细胞外靶生物分子是:

B7-H3、BCMA、CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD45、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白/CD105、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、CD74、EpCAM、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、VEGFR、αVβ3、α

5β1、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、LMP1、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、酪氨酸酶、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284/TLR4、CD107/Mac3、CD195/CCR5、HLA-DR、CD16/32、或CD282/TLR2。

12.权利要求1-3任一项所述的细胞靶向分子,其中所述细胞外靶生物分子是TRP-2。

13.权利要求1-3任一项所述的细胞靶向分子,其通过所述官能团共价连接到异源分子。

14.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是抗生素。

15.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是抗原。

16.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是抗原物质。

17.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是细胞毒性剂。

18.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是放射性核素。

19.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是溶解度改变剂。

20.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是药代动力学改变剂。

21.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是免疫原性改变剂。

22.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是药效动力学改变剂。

23.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是检测促进剂。

24.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是染料。

25.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是T细胞表位。

26.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是荧光团。

27.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是免疫原。

28.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是免疫原性物质。

29.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是酶。

30.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是zymoxin。

31.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是脂质。

32.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是聚合物。

33.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是聚乙二醇。

34.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是血清白蛋白结合剂。

35.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是小分子化学治疗剂。

36.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是前药。

37.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是核酸。

38.权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是蛋白质-核酸复合物。

39.根据权利要求13所述的细胞靶向分子,其中,所述异源分子是蛋白质。

40.根据权利要求13所述的细胞靶向分子,其中,所述异源分子是肽。

41.根据权利要求13所述的细胞靶向分子,其中所述异源分子是奥瑞他汀、吡咯苯并二氮杂环庚三烯或吡咯苯并二氮杂环庚三烯二聚体。

42.一种药物组合物,其包含权利要求1-41中任一项的细胞靶向分子,和药学上可接受的赋形剂或载体。

43.一种多核苷酸,所述多核苷酸编码权利要求1-41中任一项的细胞靶向分子。

44.一种表达载体,其包含权利要求43的多核苷酸。

45.一种宿主细胞,其包含权利要求43的多核苷酸。

46.权利要求1-41中任一项的细胞靶向分子或权利要求42的药物组合物用于制备治疗患者的疾病、障碍或病症的药物的用途;其中所述疾病、障碍或病症是肿瘤。

47.权利要求1-41中任一项的细胞靶向分子或权利要求42的药物组合物用于制备治疗患者的疾病、障碍或病症的药物的用途;其中所述疾病、障碍或病症是癌症。

用于位点特异性缀合的志贺毒素A亚基效应子多肽、志贺毒素效应子支架和细胞靶向分子

技术领域

[0001] 本发明涉及细胞靶向分子和/或细胞靶向分子的组分,其包含用于连接其他分子(比如例如,用于共价连接货物分子以通过细胞靶向分子递送)的位点特异性氨基酸残基。本发明的细胞靶向分子的某些实施方案包含本发明的志贺毒素效应子多肽,接头和/或免疫球蛋白型多肽,其任选地与另一分子(比如例如,改变细胞靶向分子的药剂和/或用于递送的货物)缀合。本发明的细胞靶向分子及其组合物具有例如以下用途:用于将货物选择性递送至表达靶标的细胞,以及用作治疗多种疾病,障碍和病症(包括遗传障碍、遗传易感性、感染、癌症、肿瘤、生长异常和/或免疫障碍)的诊断和/或治疗分子。

背景技术

[0002] 以下包括可用于理解本文所述发明的信息。并不承认本文提供的任何信息是现有技术或与当前描述或要求保护的发明相关,或者本文中具体或隐含引用的任何出版物或文献是现有技术。

[0003] 志贺毒素效应子多肽可以与免疫球蛋白结构域,配体和其他靶向部分组合以产生细胞靶向分子(参见例如,WO2014/164693;WO 2015/113005;WO 2015/113007;WO 2015/138435;WO 2015/138452;WO 2015/191764;US20160177284;WO 2016/126950)。志贺毒素A亚基效应子多肽是来源于志贺毒素家族的志贺毒素A亚基成员的多肽,其能够表现出一种或多种志贺毒素功能(参见例如,Cheung M等人.,Mol Cancer 9:28(2010)WO 2014/164693;WO 2015/113005;WO 2015/113007;WO 2015/191764;WO 2016/126950)。志贺毒素A亚单位是稳定的并且即使突变、截短和/或与其他分子融合也能保留毒素一种或多种功能(参见例如,WO 2014/164693;WO 2015/113005;WO 2015/113007;WO 2015/138452;WO 2015/191764;US20160177284;WO 2016/126950)。志贺毒素的功能包括,例如,增加细胞内化,指导通过一系列明确表征的细胞内区室从内体区室至胞质溶胶的的亚细胞发送(routing),避免细胞内降解,催化地灭活核糖体,以及实现细胞抑制和/或细胞毒作用。此外,志贺毒素效应子多肽已经被认为具有有利于用于靶向治疗的细胞内化分子的独特特征(参见例如WO 2014/164680;US20150259428;WO 2016/126950)。

[0004] 生物缀合物是用于开发治疗性或诊断性生物分子的有用形式,比如例如,通过将生物活性剂与靶向剂、溶解度改变剂、药代动力学改变剂、免疫原性改变剂和药效学动力学改变剂连接。与缀合物的未缀合组分相比,生物缀合物已显示具有新颖的用途,比如例如,抗体-药物缀合物对药物的细胞类型特异性靶向或免疫毒素和配体-毒素融合对毒素的细胞类型特异性靶向。另外,可以合理地设计具有新颖用途和/或特征得以理想改进的生物缀合物。与缀合物的未缀合组分相比,生物缀合物可以设计成具有改善的特征,比如例如,药代动力学、药效动力学、安全性、耐受性、治疗窗口、溶解度和免疫原性的改善。

[0005] 期望的是使志贺毒素效应子多肽缀合物和包含志贺毒素效应子多肽的细胞靶向分子优化用于缀合至另一个或多个药剂或货物以开发治疗性和/或诊断性生物分子。例如,

期望的是使包含志贺毒素效应子多肽的细胞靶向分子与一个或多个分子货物缀合以形成能够细胞靶向地递送其一个或多个货物的分子。此外,期望的是使包含志贺毒素效应子多肽的细胞靶向分子与一个或多个分子货物缀合以形成能够在遵循由志贺毒素效应子多肽指导的明确的亚细胞发送之后精确细胞内递送其一个或多个货物的分子(参见例如,WO 2015/138435,WO 2015/138452和WO 2015/191764)。此外,期望的是使包含志贺毒素效应子多肽的细胞靶向分子与药剂缀合,比如例如,溶解度改变剂、药代动力学改变剂、免疫原性改变剂和/或药效动力学改变剂。

[0006] 通常,使用化学反应将生物分子与其他药剂或货物缀合,所述化学反应涉及生物分子的一个或多个官能团和药剂或货物的官能团,或者备选地设计为在生物分子和药剂或货物之间桥接的接头的官能团。然而,传统的缀合化学存在若干问题限制其有用性,比如例如,控制缀合位点特异性,管理缀合物化学计量,获得所需的同质性,低产率,批次间一致性和成本效益(参见例如Panowski S等人.,MAbs 6:34-45(2014))。特别地,同质性可能是缀合药物制造的关键,因为同质性产品在临床中更可能表现更好,因为这些产品通常具有更好的药代动力学和安全性。例如,使用传统方法从溶剂可及的氨基酸残基产生的蛋白质缀合物可以产生具有不同的缀合物化学计量比和不同的残基位置连接位点的缀合物的异质混合物。此外,生物药物缀合物质量的重要标准是同质性,这可能是政府批准销售所必需的(参见例如,Kim E,Kim K,Biomol Ther 23:493-509(2015);Zhou Q,Kim J,Anticancer Agents Med Chem 15:828-36(2015))。因此,期望的是比如例如通过使用在所需缀合物化学计量下强制缀合至有限数量的已知残基位点的方法来控制与蛋白质生物分子的缀合。然而,即使缀合限于单一产物,缀合物与未缀合材料的分离纯化也是低效且昂贵的。

[0007] 本领域需要开发志贺毒素A亚基支架和包含上述的细胞靶向分子用于方便、受控和成本有效、位点特异性缀合各种分子,比如例如,用于靶向递送的货物或分子改变剂(以改善整个分子的性质(例如在将分子施用给脊椎动物后的治疗有效性、药代动力学、免疫原性或治疗指数))。期望的是获得方便且成本较低的方法,以获得包含志贺毒素A亚基效应子多肽的生物分子的极其同质的生物缀合物,比如例如,用于诊断和/或治疗目的的细胞靶向分子。

发明内容

[0008] 本发明提供了志贺毒素A亚基效应子多肽,志贺毒素效应子支架和细胞靶向分子(其各自包含用于连接其他分子比如例如货物分子的位点特异性氨基酸残基)的各种实施方案。本发明还提供了志贺毒素A亚基效应子多肽,志贺毒素效应子支架和细胞靶向分子(其各自包含直接或间接连接至位点特异性氨基酸残基比如例如特定的半胱氨酸或赖氨酸残基的n个试剂或货物)的各种实施方案。此外,本发明提供细胞靶向分子的组分,其包含用于连接其他分子(比如例如,用于通过细胞靶向分子递送的货物分子,或在给予哺乳动物后赋予细胞靶向分子所需特性的细胞靶向分子改变剂)的位点特异性连接氨基酸残基。

[0009] 本发明提供了具有独特残基和/或一个或多个异位氨基酸残基的志贺毒素A亚基多肽的各种实施方案,其中每个多肽能够表现出一种或多种志贺毒素A亚基效应子功能,比如例如,促进细胞内化,有效的亚细胞发送,催化活性和细胞毒性。本发明提供了志贺毒素A亚基多肽的各种实施方案,所述志贺毒素A亚基多肽具有相对于天然存在的志贺毒素的一

个或多个突变,其产生一个或多个独特的和/或异位的氨基酸残基,其中每个多肽能够表现出一种或多种志贺毒素效应子功能。

[0010] 细胞靶向结合区与志贺毒素A亚基来源的多肽的连接使得能够对细胞靶向分子进行工程化,所述工程化利用一个或多个独特和/或异位氨基酸残基作为连接其他分子(比如例如,用于递送的分子货物和/或改变细胞靶向分子性质的药剂)的一个或多个连接点。因此,本发明的某些细胞靶向分子及其组合物可用于在一种或多种其他细胞类型存在下选择性地将一个或多个货物递送至一个或多个表达靶标的细胞类型。此外,本发明的某些细胞靶向分子及其组合物可用于在一种或多种其他细胞类型的存在下选择性杀死表达靶标的细胞。例如,本发明的某些细胞靶向分子可以通过它们有效地将具有催化活性的志贺毒素效应子多肽(其有效地规划至胞质溶胶的发送)递送至表达靶标的细胞的内部的能力而对表达靶标的细胞具有强力的细胞毒性。

[0011] 本发明的某些实施方案是志贺毒素A亚基效应子多肽,其包含相对于野生型志贺毒素的一个或多个突变,产生一个或多个独特的位点和/或位置-异位氨基酸残基。本发明的志贺毒素A亚基效应子多肽的独特位点和/或异位氨基酸残基具有用途,例如用于其他分子(例如接头、细胞靶向部分、肽、核酸、蛋白质、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、溶解度改变剂、药代动力学改变剂、免疫原性改变剂和药效动力学改变剂)的直接或间接的受控的位点特异性连接。在某些实施方案中,本发明的志贺毒素A亚基效应子多肽能够表现出一种或多种志贺毒素A亚基效应子功能,比如例如,促进细胞内化,有效的亚细胞发送,催化活性和细胞毒性。在某些实施方案中,本发明的志贺毒素A亚基效应子多肽通过志贺毒素效应子多肽的独特位点和/或异位氨基酸残基与另一分子缀合。本发明还提供了包含本发明的志贺毒素效应子多肽的细胞靶向分子,其任选地通过志贺毒素效应子多肽的独特位点和/或异位氨基酸残基与另一分子缀合。此外,本发明提供了包含这种志贺毒素A亚基多肽的各种细胞靶向分子及其组合物,并且其中每个分子能够将志贺毒素A亚基效应子多肽递送至靶细胞和志贺毒素A亚单位基能够进入靶标细胞。

[0012] 本发明的某些实施方案是志贺毒素A亚基效应子多肽支架,其各自包含至少一个志贺毒素A亚基效应子多肽和接头,其中所述支架包含一个独特氨基酸残基。本发明的志贺毒素A亚基效应子多肽支架的独特氨基酸残基具有用途,例如用于其他分子(例如细胞靶向部分、肽、核酸、蛋白质、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、溶解度改变剂、药代动力学改变剂、免疫原性改变剂和药效动力学改变剂)的直接或间接的受控的位点特异性连接。在某些实施方案中,本发明的志贺毒素A亚基效应子多肽支架能够表现出一种或多种志贺毒素A亚基效应子功能,比如例如,促进细胞内化,有效的亚细胞发送,催化活性和细胞毒性。在某些实施方案中,本发明的志贺毒素A亚基效应子多肽支架通过志贺毒素效应子多肽支架的独特氨基酸残基与另一分子缀合。本发明还提供了包含本发明的志贺毒素效应子多肽支架的细胞靶向分子,其任选地在志贺毒素效应子多肽支架的独特氨基酸残基位点处与另一分子缀合。此外,本发明提供了包含这种志贺毒素效应子多肽支架的各种细胞靶向分子及其组合物,并且其中每个分子能够将志贺毒素A亚基效应子多肽递送至靶细胞和志贺毒素A亚单位基能够进入靶标细胞。

[0013] 本发明的某些实施方案是用于细胞靶向分子的组分,比如例如,接头或细胞靶向结合区,其各自包含独特的位点和/或异位定位的氨基酸残基,用于其他分子的的受控的、

直接或间接的位点特异性连接。某些进一步的实施方案是细胞靶向结合区(例如免疫球蛋白来源的多肽),每个包含具有用于其他分子(例如接头、细胞靶向部分、肽、核酸、蛋白质、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、溶解度改变剂、药代动力学改变剂、免疫原性改变剂和药效动力学改变剂)的直接或间接的位点特异性连接的官能团的一个或多个氨基酸残基。本发明的某些其他实施方案是包含一个或多个位点工程化的官能团的接头,用于其他分子的位点特异性连接。本发明还提供了包含这种组分(例如本发明的任选地与另一分子连接的细胞靶向结合区和/或接头)的细胞靶向分子。

[0014] 本发明的细胞靶向分子的某些实施方案包含本发明的志贺毒素效应子多肽、志贺毒素效应子支架、接头和/或免疫球蛋白型多肽,其任选地与另一分子(比如例如,改变细胞靶向分子的药剂和/或用于递送的货物)缀合。对于某些进一步的实施方案,细胞靶向分子的志贺毒素A亚基组分能够表现出一种或多种志贺毒素A亚基效应子功能,比如例如,促进细胞内化,有效的亚细胞发送,催化活性和细胞毒性。本发明的细胞靶向分子及其组合物具有例如以下用途:用于将货物选择性递送至表达靶标的细胞,以及用作治疗多种疾病,障碍和病症(包括遗传障碍、遗传易感性、感染、癌症、肿瘤、生长异常和/或免疫障碍)的诊断和/或治疗分子。

[0015] 实施方案组#1-志贺毒素效应子多肽

[0016] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽来源于志贺毒素家族的至少一个成员的A亚基,并且包含相对于多肽中所有其他氨基酸残基的独特氨基酸残基。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽能够表现出一种或多种志贺毒素效应子功能。对于某些进一步的实施方案,志贺毒素效应子多肽能够表现出显著水平的一种或多种选自以下的志贺毒素效应子功能:促进细胞内化,在进入细胞后指导至胞质溶胶的亚细胞发送,核糖体的催化失活和细胞毒性。在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基是异位的。在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基是半胱氨酸、组氨酸、赖氨酸或非天然氨基酸残基。在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基能够通过核酸翻译过程掺入志贺毒素效应子多肽中。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽通过独特氨基酸残基的官能团共价连接至异源分子,比如例如,细胞靶向结合区、接头、另外的外源物质、货物、细胞靶向改变剂。在某些进一步的实施方案中,异源分子选自:抗生素、抗原、抗原物质、细胞毒性剂、放射性核素、细胞靶向分子改变剂、检测促进剂、染料、T细胞表位、荧光团、免疫原、免疫原性物质、酶、zymoxin、脂质、聚合物、聚乙二醇、血清白蛋白结合剂、小分子化学治疗剂、前药、肽、蛋白质、核酸和/或蛋白质-核酸复合物。

[0017] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽相对于具有实质序列同一性的野生型志贺毒素A亚基包含一个或多个氨基酸置换;其中,与志贺毒素效应子多肽中的所有其他残基相比,氨基酸置换的总体导致志贺毒素效应子多肽中存在独特氨基酸残基;并且其中志贺毒素效应子多肽能够表现出一种或多种志贺毒素效应子功能。术语“实质序列同一性”意指相对于相同大小的比对多肽序列或当与通过本领域已知的计算机同源程序完成比对的比对序列比较时具有至少约85%,90%,95%,98%,99%或更大同一性(通常具有92-99%的同一性)。在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基是一个或多个置换的氨基酸之一,并且可以考虑位置异位。位置-异位意味着独特氨基酸的位置不是在与本发明的志贺毒素效应子多肽的整个长度对齐时在紧密比对的野生型志贺毒素A亚基或其片段中在

该位置天然发现的氨基酸的类型。在某些其他实施方案中,独特氨基酸是相对于与志贺毒素效应子多肽具有实质序列同一性的野生型志贺毒素A亚基的天然定位的氨基酸。其独特性可能是由于一个或多个氨基酸置换除去了相同类型的一个或多个其他氨基酸。

[0018] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽能够表现出选自下组的一种或多种志贺毒素效应子功能,该组由以下组成:指导存在所述多肽的细胞的细胞内发送至高尔基体,指导存在所述多肽的细胞的细胞内发送至内质网,指导存在所述多肽的细胞的细胞内发送至胞质溶胶,在直接或间接与所述多肽连接的货物情况下指导细胞内发送,抑制核糖体功能,酶促灭活核糖体和细胞毒性。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽能够表现出核糖体抑制活性,IC_{50}值为10,000皮摩尔或更低。

[0019] 在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基是非天然氨基酸残基。

[0020] 在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基能够通过多核苷酸翻译掺入志贺毒素效应子多肽,例如通过核糖体的体外作用或通过核糖体在活细胞例如用于蛋白质生产的宿主细胞中的作用。

[0021] 在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基位于志贺毒素效应子多肽内部(例如内部定位的氨基残基不能是多肽的末端残基,例如多肽末端具有游离的伯胺基团或羧基的氨基酸残基)。相反,多肽的内部氨基酸残基的氨基和羧基都参与与其他氨基酸残基的肽键。

[0022] 在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基选自由以下组成的组:半胱氨酸、组氨酸、赖氨酸、硒代半胱氨酸和吡咯啉-羧基-赖氨酸。

[0023] 在某些进一步的实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:5-232中的任一个或基本上由其组成。

[0024] 在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基通过其官能团共价连接至异源分子,例如抗生素、抗原、抗原物质、细胞毒性剂、放射性核素、细胞靶向分子改变剂、检测促进剂、染料、T细胞表位、荧光团、免疫原、免疫原性物质、酶、zymoxin、脂质、聚合物、聚乙二醇、血清白蛋白结合剂、小分子化学治疗剂、前药、肽、蛋白质、核酸和/或蛋白质-核酸复合物。

[0025] 在某些进一步的实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽相对于与志贺毒素效应子多肽具有实质序列同一性的野生型志贺毒素A亚基包含一个或多个氨基酸置换,其导致适于通过化学反应基团进行化学缀合的位置-异位氨基酸残基,并且其中志贺毒素效应子多肽能够表现出一种或多种志贺毒素效应子功能。

[0026] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽相对于具有实质序列同一性的野生型志贺毒素A亚基包含一个或多个氨基酸置换;其中所述一个或多个氨基酸置换导致可用于缀合的位置-异位氨基酸残基;并且其中志贺毒素效应子多肽能够表现出一种或多种志贺毒素效应子功能。在某些进一步的实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽能够表现出选自下组的一种或多种志贺毒素效应子功能,该组由以下组成:指导存在所述多肽的细胞的细胞内发送至高尔基体,指导存在所述多肽的细胞的细胞内发送至内质网,指导存在所述多肽的细胞的细胞内发送至胞质溶胶,在直接或间接与所述多肽连接的货物情况下指导细胞内发送,抑制核糖体功能,酶促灭活核糖体和细胞毒性。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽能够表现出核糖体抑制活性,IC_{50}值为10,000皮摩尔或更低。

[0027] 在某些进一步的实施方案中,位置-异位氨基酸残基是非天然氨基酸残基。

[0028] 在某些进一步的实施方案中,位置-异位氨基酸残基能够通过多核苷酸翻译掺入志贺毒素效应子多肽,例如通过核糖体的体外作用或通过核糖体在活细胞中的作用。

[0029] 在某些进一步的实施方案中,位置-异位氨基酸残基位于志贺毒素效应子多肽的内部。

[0030] 在某些进一步的实施方案中,位置-异位氨基酸残基选自由以下组成的组:半胱氨酸、组氨酸、赖氨酸、硒代半胱氨酸和吡咯啉-羧基-赖氨酸。

[0031] 在某些进一步的实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:5-124中的任一个或基本上由其组成。

[0032] 在某些进一步的实施方案中,位置-异位氨基酸残基通过其官能团共价连接至异源分子,例如抗生素、抗原、抗原物质、细胞毒性剂、放射性核素、细胞靶向分子改变剂、检测促进剂、染料、T细胞表位、荧光团、免疫原、免疫原性物质、酶、zymoxin、脂质、聚合物、聚乙二醇、血清白蛋白结合剂、小分子化学治疗剂、前药、肽、蛋白质、核酸和/或蛋白质-核酸复合物。

[0033] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:5-84、830、832和1109-1140中的任一个或基本上由其组成。

[0034] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽(1)是来源于志贺毒素家族成员的A亚基的多肽,和(2)包含具有通过官能团与异源分子(其与志贺毒素异源)共价连接的所述官能团的氨基酸残基。对于某些进一步的实施方案,志贺毒素效应子多肽能够表现出志贺毒素效应子功能。在某些进一步的实施方案中,氨基酸残基是半胱氨酸,组氨酸,赖氨酸,硒代半胱氨酸和吡咯啉-羧基-赖氨酸。在某些进一步的实施方案中,氨基酸残基是野生型志贺毒素A亚基的异位-意指在野生型志贺毒素中该位置不天然地发现该氨基酸残基。在某些进一步的实施方案中,氨基酸残基是非天然的-意指该氨基酸不是二十种常见氨基酸之一。在某些进一步的实施方案中,氨基酸残基能够通过核酸翻译掺入志贺毒素效应子多肽中。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:5-84、830,、832和1109-1140中任一个所示的多肽或基本上由其组成。对于某些进一步的实施方案,志贺毒素效应子多肽能够表现出从内体区室到高尔基体、内质网和/或细胞质区室的显著细胞内发送。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽能够表现出核糖体抑制活性(IC_{50}值为10,000皮摩尔或更低)和/或显著水平的志贺毒素催化活性。在某些进一步的实施方案中,异源分子选自:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。对于某些进一步的实施方案,异源分子能够特异性结合物理偶联于细胞表面的至少一个细胞外靶生物分子。在某些进一步实施方案中,异源分子包含细胞靶向多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向多肽包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋

白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。对于某些进一步的实施方案,异源分子能够结合选自由以下组成的组的细胞外靶生物分子:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒(Epstein-Barr病毒)抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序(“KDEL”,公开为SEQ ID NO:1142)。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ IDNO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将志贺毒素效应子多肽施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,将本发明的志贺毒素效应子多肽施用于表达生物分子靶标的细胞,志贺毒素效应子多肽能够导

致细胞死亡,即杀死细胞。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含相对于志贺毒素家族成员的天然存在的A亚基的突变,其改变志贺毒素效应子多肽的酶活性,所述突变选自至少一个氨基酸残基缺失、插入或置换,比如例如,SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4中的A231E、N75A、Y77S、Y114S、E167D、R170A、R176K和/或W203A。在某些进一步的实施方案中,突变选自至少一个氨基酸残基缺失、插入或置换,其降低或消除催化活性但保留至少一种其他志贺毒素效应子功能,比如例如,诱导细胞内化和/或指导亚细胞发送。在某些进一步的实施方案中,突变降低或消除了志贺毒素效应子多肽的细胞毒性。

[0035] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽(1)是来源于志贺毒素家族成员的A亚基的多肽,和(2)包含具有适合于通过官能团与异源分子(其与志贺毒素异源)化学缀合的所述官能团的异位氨基酸残基;并且其中志贺毒素效应子多肽能够表现出志贺毒素效应子功能。在某些进一步的实施方案中,异位氨基酸残基是碱性和/或强亲核性氨基酸残基,并且任选地是半胱氨酸、组氨酸、赖氨酸、硒代半胱氨酸或吡咯啉-羧基-赖氨酸。在某些进一步的实施方案中,异位氨基酸残基是非天然的-意指该氨基酸不是二十种常见氨基酸之一。在某些进一步的实施方案中,异位氨基酸残基能够通过核酸翻译掺入志贺毒素效应子多肽中。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:5-84、830,、832和1109-1140中任一个所示的多肽或基本上由其组成。对于某些进一步的实施方案,志贺毒素效应子多肽能够表现出从内体区室到高尔基体、内质网和/或细胞质区室的显著细胞内发送。对于某些进一步的实施方案,志贺毒素效应子多肽能够表现出核糖体抑制活性(IC_{50}值为10,000皮摩尔或更低)和/或显著水平的志贺毒素催化活性。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽通过异位氨基酸残基与异源分子连接。在某些进一步的实施方案中,异源分子选自:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。对于某些进一步的实施方案,异源分子能够特异性结合物理偶联于细胞表面的至少一个细胞外靶生物分子。在某些进一步实施方案中,异源分子包含细胞靶向多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向多肽包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。对于某些进一步的实施方案,异源分子能够结合选自由以下组成的组的细胞外靶生物分子:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂

GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、SAIL、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将志贺毒素效应子多肽施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于本发明的志贺毒素效应子多肽的某些实施方案,将志贺毒素效应子多肽施用于表达靶标的细胞,该细胞靶向分子能够导致细胞死亡,即杀死细胞。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含相对于志贺毒素家族成员的天然存在的A亚基的突变,其改变志贺毒素效应子多肽的酶活性,所述突变选自至少一个氨基酸残基缺失、插入或置换,比如例如,SEQ IDNO:1,SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4中的A231E、N75A、Y77S、Y114S、E167D、R170A、R176K和/或W203A。在某些进一步的实施方案中,突变选自至少一个氨基酸残基缺失、插入或置换,其降低或消除催化活性但保留至少一种其他志贺毒素效应子功能,比如例如,诱导细胞内化和/或指导亚细胞发送。在某些进一步的实施方案中,突变降低或消除了志贺毒素效应子多肽的细胞毒性。

[0036] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽是来源于志贺毒素家族成员的A亚基的多肽,和包含具有适合于通过官能团与异源分子(其与志贺毒素异源)化学缀合的所述官能团的内部异位氨基酸残基;并且其中志贺毒素效应子多肽能够表现出志贺毒素效应子功能。内部是指异位氨基酸残基在不代表氨基末端残基和羧基末端残基的位置掺入单个连续多肽内。在某些进一步的实施方案中,异位氨基酸残基是碱性和/或强亲核性氨基酸残基,并且任选地是半胱氨酸、组氨酸、赖氨酸、硒代半胱氨酸或吡咯啉-羧基-赖氨酸。在某些进一步的实施方案中,异位氨基酸残基是非天然的-意指该氨基酸不是二十种常见氨基酸之一。在某些进一步的实施方案中,异位氨基酸残基能够通过核酸翻译掺入志贺毒素效应子多肽中。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:5-84、830,、832和1109-1140中任一个所示的多肽或基本上由其组成。对于某些进一步的实施方案,志贺毒素效应子多肽能够表现出从内体区室到高尔基体、内质网和/或细胞质区室的显著细胞内发送。对于某些进一步的实施方案,志贺毒素效应子多肽能够表现出核糖体抑制活性(IC_{50}值为10,000皮摩尔或更低)和/或显著水平的志贺毒素催化活性。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽通过异位氨基酸残基与异源分子连接。在某些进一步的实施方案中,异源分子选自:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。对于某些进一步的实施方案,异源分子能够特异性结合物理偶联于细胞表面的至少一个细胞外靶生物分子。在某些进一步实施方案中,异源分子包含细胞靶向多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向多肽包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。对于某些进一步的实施方案,异源分子能够结合选自由以下组成的组的细胞外靶生物分子:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、SAIL、CD38、CD15、

CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含SEQ ID NO:844-1100中任一个所示的肽或多肽。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将志贺毒素效应子多肽施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于本发明的志贺毒素效应子多肽的某些实施方案,将志贺毒素效应子多肽施用于表达靶标的细胞,志贺毒素效应子多肽能够导致细胞死亡,即杀死细胞。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含相对于志贺毒素家族成员的天然存在的A亚基的突变,其改变志贺毒素效应子多肽的酶活性,所述突变选自至少一个氨基酸残基缺失、插入或置换,比如例如,SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4中的A231E、N75A、Y77S、Y114S、E167D、R170A、R176K和/或W203A。在某些进一步的实施方案中,突变选自至少一个氨基酸残基缺失、插入或置换,其降低或消除催化活性但保留至少一种其他志贺毒素效应子功能,比如例如,诱导细胞内化和/或指导亚细胞发送。在某些进一步的实施方案中,突变降低或消除了志贺毒素效应子多肽的细胞毒性。

[0037] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽与技术人员已知的接头融合。

[0038] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽直接或间接融合至能够特异性结合细胞外靶生物分子的结合区。

[0039] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含具有羧基末端的志贺毒素A1片段衍生区,并且还包含在A1片段区的羧基末端处的破坏的弗林蛋白酶切割基序(参见例如WO 2015/191764;WO 2016/126950)。在某些进一步的实施方案中,本发明的志贺毒

素效应子多肽还包含位于志贺毒素A1片段区的羧基末端的羧基端的分子部分(参见例如WO 2015/191764;WO 2016/126950)。

[0040] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含至少一个插入的或嵌入的异源T细胞表位(参见例如WO 2015/113005;WO 2016/126950)。

[0041] 在某些实施方案中,将本发明的志贺毒素效应子多肽去免疫化。在某些实施方案中,与参照分子(比如例如,野生型志贺毒素效应子多肽)相比,本发明的志贺毒素效应子多肽在施用于脊索动物后表现出降低的抗原性和/或免疫原性潜力(参见例如SEQ ID NO:1-3)。

[0042] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含至少一个、两个或三个破坏的内源B细胞和/或CD4+T细胞表位区域。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽还包含至少一个破坏的内源B细胞和/或CD4+T细胞表位区,其不与至少一个插入的或嵌入的异源表位重叠(参见例如WO 2016/126950)。在某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含选自由以下组成的天然定位的志贺毒素A亚基区的组的B细胞和/或T细胞表位区域中的破坏:SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1-15;SEQ ID NO:3的3-14;SEQ ID NO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205和SEQ ID NO:3的210-218;SEQ ID NO:3的240-260;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的243-257;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的254-268;SEQ ID NO:3的262-278;SEQ ID NO:3的281-297;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的285-293;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的4-33;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的34-78;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的77-103;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的128-168;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的160-183;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的236-258;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的274-293;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域。在某些进一步的实施方案中,没有以下破坏:与至少一个破坏的内源B细胞和/或T细胞表位和/或表位区的部分或全部重叠的氨基酸残基的羧基端截短。

[0043] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应多肽还相对于野生型志贺毒素A亚基在选自下组的B细胞免疫原性氨基酸残基中包含突变:天然定位的志贺毒素A亚基氨基酸残基:L49、D197、D198、R204和R205。

[0044] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含嵌入的或插入的异源T细胞表位,其破坏选自由以下组成的志贺毒素A亚基区的组的内源B细胞和/或T细胞表位区:(i)SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1-15;SEQ ID NO:3的3-14;SEQ ID NO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;和SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66;或者志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的表位区的部分或全部重叠的序列的氨基端截短;(ii)SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;和SEQ ID NO:3

的210-218;(iii)SEQ ID NO:3的240-260;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的243-257;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的254-268;SEQ ID NO:3的262-278;SEQ ID NO:3的281-297;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的285-293;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域。

[0045] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还相对于野生型志贺毒素A亚基在选自由以下组成的天然定位的志贺毒素A亚基区的组的B细胞和/或T细胞表位区中包含突变:(i)SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1-15;SEQ ID NO:3的3-14;SEQ ID NO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;和SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66;或者志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的表位区的部分或全部重叠的序列的氨基端截短;(ii)SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;和SEQ ID NO:3的210-218;(iii)SEQ ID NO:3的240-260;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的243-257;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的254-268;SEQ ID NO:3的262-278;SEQ ID NO:3的281-297;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的285-293;或者志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的表位区的部分或全部重叠的序列的氨基端截短。

[0046] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还在选自由以下组成的天然定位的志贺毒素A亚基的组的至少一个内源表位区中包含破坏:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;或SEQ ID NO:3的210-218。

[0047] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含至少四个、五个、六个、七个、八个或更多个内源B细胞和/或T细胞表位区的破坏(参见例如WO 2015/113007;WO 2016/126950)。

[0048] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含一个或多个内源B细胞和/或T细胞表位区,其包含相对于野生型志贺毒素A亚基的多个氨基酸残基置换(参见例如WO 2015/113007;WO 2016/126950)。

[0049] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含至少一个、两个、三个或四个破坏,所述破坏包含相对于野生型志贺毒素A亚基在内源B细胞和/或T细胞表位区中的多个氨基酸残基置换(参见例如WO 2015/113007;WO 2016/126950)。

[0050] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含至少一个破坏,所述破坏包含相对于野生型志贺毒素A亚基的至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或更多个氨基酸残基置换,并且任选地其中至少一个置换发生在选自下组的天然定位的志贺毒素A亚基氨基酸残基处,该组由以下组成:SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的4;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的6;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的8;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的9;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的11;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的12;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的33;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的43;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的44;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的45;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3

的46;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的47;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的48;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的49;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的50;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的51;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的53;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的54;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的55;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的56;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的57;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的58;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的59;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的60;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的61;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的62;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的84;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的88;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的96;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的104;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的105;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的107;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的108;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的109;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的110;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的111;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的112;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的141;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的147;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的154;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的179;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的180;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的181;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的183;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的184;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的185;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的186;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的187;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的188;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的189;SEQ ID NO:3的197;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的198;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的247;SEQ ID NO:3的247;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的248;SEQ ID NO:3的250;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的251;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的264;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的265;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的286;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同氨基酸残基。在某些进一步的实施方案中,相对于野生型志贺毒素A亚基,至少两个破坏各自包含至少一个选自下组的氨基酸残基置换,该组由以下组成:SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的4;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的8;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的9;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的11;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的33;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的43;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的45;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的47;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的48;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的49;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的53;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的55;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的58;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的59;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的60;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的61;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的62;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的96;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的109;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的110;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的112;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的147;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的179;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的180;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的181;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的183;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的184;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的185;SEQ ID

NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的186;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的187;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的188;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的189;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的247;SEQ ID NO:3的247;SEQ ID NO:3的250;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的264;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的265;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的286;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同氨基酸残基。

[0051] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含至少三个内源B细胞和/或T细胞表位区的破坏,所述表位区选自由以下组成的组:(i)SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1-15;SEQ ID NO:3的3-14;SEQ ID NO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;和SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66,或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的内源B细胞和/或T细胞表位区的部分或全部重叠的氨基酸残基的氨基端截短;(ii)SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;和SEQ ID NO:3的210-218;(iii)SEQ ID NO:3的240-260;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的243-257;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的254-268;SEQ ID NO:3的262-278;SEQ ID NO:3的281-297;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的285-293;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的内源B细胞和/或T细胞表位和/或表位区的部分或全部重叠的氨基酸残基的羧基端截短。

[0052] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含至少两个内源B细胞和/或T细胞表位区的破坏,其中每个破坏包含一个或多个氨基酸残基置换,并且其中所述内源B细胞和/或T细胞表位区选自由以下组成的天然定位的志贺毒素A亚基区的组:SEQ ID NO:3的3-14;SEQ IDNO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域。

[0053] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含至少一个破坏,其相对于野生型志贺毒素A亚基包含一个或多个选自下组的氨基酸残基置换,该组由以下组成:D到A,D到G,D到V,D到L,D到I,D到F,D到S,D到Q,D到M,D到R,E到A,E到G,E到V,E到L,E到I,E到F,E到S,E到Q,E到N,E到D,E到M,E到R,F到A,F到G,F到V,F到L,F到I,G到A,G到P,H到A,H到G,H到V,H到L,H到I,H到F,H到M,I到A,I到V,I到G,I到C,K到A,K到G,K到V,K到L,K到I,K到M,K到H,L到A,L到V,L到G,L到C,N到A,N到G,N到V,N到L,N到I,N到F,P到A,P到G,P到F,R到A,R到G,R到V,R到L,R到I,R到F,R到M,R到Q,R到S,R到K,R到H,S到A,S到G,S到V,S到L,S到I,S到F,S到M,T到A,T到G,T到V,T到L,T到I,T到F,T到M,T到S,V到A,V到G,Y到A,Y到G,Y到V,Y到L,Y到I,Y到F,Y到M和Y到T。在某些进一步的实施方案中,相对于野生型志贺毒素A亚基的一个或多个氨基酸残基置换选自由以下组成的组:D到A,D到G,D到V,D到L,D到I,D到F,D到S,D到Q,E到A,E到G,E到V,E到L,E到I,E到F,E到S,E到Q,E到N,E到D,E到M,E到R,G到A,H到A,H到G,H到V,H到L,H到I,H到F,H到M,K到A,K到G,K到V,K到L,K到I,K到M,K到H,L到A,L到G,N到A,N到G,N到V,N到L,N到I,N到F,P到A,P到G,P到F,R到A,R到G,R到V,R到L,R到I,R到F,R到M,R到

Q,R到S,R到K,R到H,S到A,S到G,S到V,S到L,S到I,S到F,S到M,T到A,T到G,T到V,T到L,T到I,T到F,T到M,T到S,Y到A,Y到G,Y到V,Y到L,Y到I,Y到F和Y到M。

[0054] 在某些实施方案中,所述至少一个破坏相对于野生型志贺毒素A亚基包含选自下组的一个或多个氨基酸残基置换,该组由以下组成:K1到A、G、V、L、I、F、M和H;T4到A、G、V、L、I、F、M和S;D6到A、G、V、L、I、F、S、Q和R;S8到A、G、V、I、L、F和M;T9到A、G、V、I、L、F、M和S;S9到A、G、V、L、I、F和M;K11到A、G、V、L、I、F、M和H;T12到A、G、V、I、L、F、M、S和K;S12到A、G、V、I、L、F和M;S33到A、G、V、L、I、F、M和C;S43到A、G、V、L、I、F和M;G44到A或L;S45到A、G、V、L、I、F和M;T45到A、G、V、L、I、F和M;G46到A和P;D47到A、G、V、L、I、F、S、M和Q;N48到A、G、V、L、M和F;L49到A、V、C和G;

[0055] Y49到A、G、V、L、I、F、M和T;F50到A、G、V、L、I和T;A51;D53到A、G、V、L、I、F、S和Q;V54到A、G、I和L;R55到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;G56到A和P;I57到A、G、V和M;L57到A、V、C、G、M和F;D58到A、G、V、L、I、F、S和Q;P59到A、G和F;E60到A、G、V、L、I、F、S、Q、N、D、M、T和R;E61到A、G、V、L、I、F、S、Q、N、D、M和R;G62到A;R84到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;V88到A和G;I88到A、V、C和G;D94到A、G、V、L、I、F、S和Q;S96到A、G、V、I、L、F和M;T104到A、G、V、L、I、F、M;和N;A105到L;T107到A、G、V、L、I、F、M和P;S107到A、G、V、L、I、F、M和P;L108到A、V、C和G;S109到A、G、V、I、L、F和M;T109到A、G、V、I、L、F、M和S;G110到A;S112到A、G、V、L、I、F和M;D111到A、G、V、L、I、F、S、Q和T;S112到A、G、V、L、I、F和M;D141到A、G、V、L、I、F、S和Q;G147到A;V154到A和G。R179到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;T180到A、G、V、L、I、F、M和S;T181到A、G、V、L、I、F、M和S;D183到A、G、V、L、I、F、S和Q;D184到A、G、V、L、I、F、S和Q;L185到A、G、V和C;S186到A、G、V、I、L、F和M;G187到A;R188到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K、和H;S189到A、G、V、I、L、F和M;D197到A、G、V、L、I、F、S、和Q;D198到A、G、V、L、I、F、S、和Q;R204到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K、和H;R205到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;S247到A、G、V、I、L、F和M;Y247到A、G、V、L、I、F和M;R248到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K、和H;R250到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;R251到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;D264到A、G、V、L、I、F、S和Q;G264到A;和T286到A、G、V、L、I、F、M和S。

[0056] 对于某些进一步的实施方案,在将本发明的志贺毒素效应子多肽作为细胞靶向分子的组分施用于表达细胞外靶生物分子的表达靶标的细胞时,志贺毒素效应子多肽能够导致细胞死亡。对于某些进一步的实施方案,细胞是靶生物分子阳性细胞。对于某些进一步的实施方案,细胞与大量细胞外靶生物分子物理偶联。对于某些进一步的实施方案,本发明的志贺毒素效应子多肽作为细胞靶向分子的组分,当引入细胞时能够表现出300nM或更低的半最大抑制浓度(CD_{50})值的细胞毒性,和/或能够表现出显著水平的志贺毒素细胞毒性。

[0057] 实施方案组#2-志贺毒素效应子多肽支架

[0058] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽支架包含i)志贺毒素效应子多肽和ii)另外的蛋白质结构,其中所述另外的蛋白质结构包含志贺毒素效应子多肽中不存在的氨基酸残基,例如独特氨基酸残基和/或氨基酸残基,其具有志贺毒素效应子多肽支架的志贺毒素效应子多肽组分独特的官能团(在本文中也称为志贺毒素效应子多肽区或志贺毒素效应子区)。志贺毒素效应子多肽来源于志贺毒素家族的至少一个成员的A亚基,并且不需要包含志贺全毒素的任何细胞靶向结构域或志贺毒素B亚基的任何部分。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽支架能够表现出一种或多种志贺毒素效应子功能。对于某些进一步的实施方案,志贺毒素效应子多肽支架能够表现出显著水平的一种或多种

选自以下的志贺毒素效应子功能:促进细胞内化,在进入细胞后指导至胞质溶胶的亚细胞发送,核糖体的催化失活和细胞毒性。

[0059] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽支架包含(i)具有独特氨基酸且不包含志贺毒素效应子多肽的蛋白质结构和(ii)不包含所述独特氨基酸并且能够表现出一种或多种志贺毒素效应子功能的志贺毒素效应子多肽;其中所述蛋白质结构和所述志贺毒素效应子多肽共价连接在一起。

[0060] 在某些进一步的实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽支架能够表现出选自下组的一种或多种志贺毒素效应子功能,该组由以下组成:指导存在所述多肽支架的细胞的细胞内发送至高尔基体,指导存在所述多肽支架的细胞的细胞内发送至内质网,指导存在所述多肽支架的细胞的细胞内发送至胞质溶胶,在直接或间接与所述多肽支架连接的货物情况下指导细胞内发送,抑制核糖体功能,酶促灭活核糖体和细胞毒性。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽支架能够表现出核糖体抑制活性,IC_{50}值为10,000皮摩尔或更低。

[0061] 在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基是非天然氨基酸残基。

[0062] 在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基能够通过多核苷酸翻译掺入志贺毒素效应子多肽支架,例如通过核糖体的体外作用或通过核糖体在活细胞中的作用。

[0063] 在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基位于志贺毒素效应子多肽支架的内部。

[0064] 在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基选自由以下组成的组:半胱氨酸、组氨酸、赖氨酸、硒代半胱氨酸和吡咯啉-羧基-赖氨酸。

[0065] 在某些进一步的实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽支架包含SEQ ID NO:762-767中的任一个或基本上由其组成。

[0066] 在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些实施方案中,独特氨基酸残基是半胱氨酸、组氨酸、赖氨酸或非常见/非天然氨基酸残基。在某些进一步的实施方案中,独特氨基酸残基能够通过核酸翻译过程掺入志贺毒素效应子多肽支架中。

[0067] 在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些实施方案中,另外的蛋白质结构与志贺毒素效应子多肽融合。在某些进一步实施方案中,志贺毒素效应子多肽支架可以通过核酸翻译产生。

[0068] 在某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽支架通过独特氨基酸残基的官能团共价连接至异源分子,比如例如,细胞靶向结合区、接头、另外的外源物质、货物、细胞靶向改变剂。在某些进一步的实施方案中,异源分子选自:抗生素、抗原、抗原物质、细胞毒性剂、放射性核素、细胞靶向分子改变剂、检测促进剂、染料、T细胞表位、荧光团、免疫原、免疫原性物质、酶、zymoxin、脂质、聚合物、聚乙二醇、血清白蛋白结合剂、小分子化学治疗剂、前药、肽、蛋白质、核酸和/或蛋白质-核酸复合物。

[0069] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽支架包含本发明的志贺毒素效应子多肽。在某些进一步实施方案中,志贺毒素效应子多肽选自SEQ ID NO:233-756中的任一个。

[0070] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽支架包含i)本发明的志贺毒素效应子多肽和ii)接头。在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些进一步实施方案中,所

述支架的志贺毒素效应子多肽组分选自SEQ ID NO:233-756中的任一个,并且志贺毒素效应子多肽还包含接头。在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些进一步实施方案中,所述支架的志贺毒素效应子多肽组分选自SEQ ID NO:233-756中的任一个,并且志贺毒素效应子多肽支架还包含选自SEQ ID NO:757-761中的任一个的接头。

[0071] 在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些实施方案中,接头包含与志贺毒素效应子多肽的羧基末端融合的肽或多肽。

[0072] 在某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽支架仅包含一个半胱氨酸、赖氨酸、硒代半胱氨酸和/或吡咯啉-羧基-赖氨酸。在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些进一步实施方案中,所述支架的志贺毒素效应子多肽组分选自SEQ ID NO:233-756中的任一个,并且志贺毒素效应子多肽支架还包含选自SEQ ID NO:757-761中的任一个的接头,只要在志贺毒素效应子多肽之外的支架中存在单个独特半胱氨酸或赖氨酸残基。在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽支架包含SEQ ID NO:762-767中的任一个或基本上由其组成。

[0073] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽支架与技术人员已知的接头融合。

[0074] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽支架直接或间接融合至能够特异性结合细胞外靶生物分子的结合区。在某些进一步的实施方案中,结合区与志贺毒素效应子多肽支架的羧基末端融合。

[0075] 对于某些实施方案,本发明的志贺毒素效应子多肽支架能够表现出从内体区室到高尔基体、内质网和/或细胞质区室的显著细胞内发送。

[0076] 对于某些实施方案,本发明的志贺毒素效应子多肽支架能够表现出核糖体抑制活性(IC_{50}值为10,000皮摩尔或更低)和/或显著水平的志贺毒素催化活性。

[0077] 对于本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些实施方案,异源分子选自由以下组成的组:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。对于某些进一步的实施方案,异源分子能够特异性结合物理偶联于细胞表面的至少一个细胞外靶生物分子。在某些进一步实施方案中,异源分子包含细胞靶向多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向多肽包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。对于某些进一步的实施方案,异源分子能够结合选自由以下组成的组的细胞外靶生物分子:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特

异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。对于某些进一步的实施方案,将志贺毒素效应多肽支架施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应多肽支架亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,将本发明的志贺毒素效应子多肽支架施用于表达生物分子靶标的细胞,志贺毒素效应子多肽支架能够导致细胞死亡,即杀死细胞。

[0078] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽支架的志贺毒素效应子多肽组分包含相对于志贺毒素家族成员的天然存在的A亚基的突变,其改变志贺毒素效应子多肽支架的酶活性,所述突变选自至少一个氨基酸残基缺失、插入或置换,比如例如,SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4中的A231E、N75A、Y77S、Y114S、E167D、R170A、R176K和/或W203A。在某些进一步的实施方案中,突变选自至少一个氨基酸残基缺失、插入或置换,其降低或消除催化活性但保留至少一种其他志贺毒素效应子功能,比如例如,诱导细胞内化和/或指导亚细胞发送。在某些进一步的实施方案中,突变降低或消除了志贺毒素效应子多肽支架的细胞毒性。

[0079] 实施方案组#3-细胞靶向分子

[0080] 在某些实施方案中,本发明的和/或如上所述的细胞靶向分子包含(1)本发明的志贺毒素效应子多肽;和(2)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的细胞靶向剂或细胞靶向结合区。在某些进一步实施方案中,细胞靶向分子包含缀合的部分。在某些进一步的实施方案中,所述缀合的部分选自由以下组成的组:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、

犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10th纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。在某些进一步的实施方案中,结合区能够结合选自下组的细胞外靶生物分子,该组由以下组成:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、SAIL、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些实施方案中,结合区包含SEQ ID NO:844-1100中任一个所示的肽或多肽。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含SEQ ID NO:773-817、835-837和1105-1108中任一个所示的多肽或基本上由其组成。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将细胞靶向分子施

用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,本发明的细胞靶向分子能够杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,在将本发明的细胞靶向分子施用给与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞后,所述细胞靶向分子能够导致细胞死亡,即杀死细胞。

[0081] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含(1)毒素效应子蛋白和(2)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的细胞靶向剂或细胞靶向结合区。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含SEQ ID NO:757-761和768-772中任一个的接头。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含缀合的分子,所述缀合的分子包含选自由以下组成的组的部分:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。在某些进一步的实施方案中,结合区能够结合选自下组的细胞外靶生物分子,该组由以下组成:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、SAIL、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含SEQ ID NO:773-817、835-837和844-1108中任一个所示的多肽。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子

包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,本发明的细胞靶向分子能够杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,在将本发明的细胞靶向分子施用给与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞后,所述细胞靶向分子能够导致细胞死亡,即杀死细胞。

[0082] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含(1)蛋白质组分,其包含SEQ ID NO:1-92、830、832和1109-1140中任一个所示的多肽;和(2)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的细胞靶向剂或细胞靶向结合区。在某些进一步实施方案中,细胞靶向分子包含缀合的部分。在某些进一步的实施方案中,所述缀合的部分选自由以下组成的组:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。在某些进一步的实施方案中,结合区能够结合选自下组的细胞外靶生物分子,该组由以下组成:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、

CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、SAIL、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些进一步的实施方案中,结合区包含SEQ ID NO:844-1100中任一个所示的肽或多肽。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子基本上由SEQ ID NO:773-817、835-837和1105-1108中任一个所示的多肽组成。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,本发明的细胞靶向分子能够杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,在将本发明的细胞靶向分子施用给与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞后,所述细胞靶向分子能够导致细胞死亡,即杀死细胞。

[0083] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含(1)不包含任何半胱氨酸残基的

志贺毒素效应子多肽;(2)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的细胞靶向结合区;和(3)蛋白质接头,其在志贺毒素效应子多肽和细胞靶向结合区之间融合,形成连续多肽。在某些进一步实施方案中,接头包含一个或多个半胱氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,接头选自由以下组成的组:SEQ ID NO:757-760中的任一个。在某些其他实施方案中,细胞靶向结合区包含一个或多个半胱氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向结合区包含选自由以下组成的组的多肽:SEQ ID NO:807-808和812-813中任一个的氨基酸269-499,SEQ ID NO:814-815和818-829中任一个的氨基酸269-519,或SEQ ID NO:816-817中任一个的氨基酸268-386。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:721-756中的任一个或基本上由其组成。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子仅包含一个游离半胱氨酸残基(即,可用于与异源分子缀合的独特半胱氨酸残基)。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含直接或间接与半胱氨酸残基共价连接的异源分子。在某些进一步的实施方案中,异源分子选自:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。在某些进一步的实施方案中,结合区能够结合选自下组的细胞外靶生物分子,该组由以下组成:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、SAIL、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、

CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些实施方案中,结合区包含SEQ ID NO:844-1100中任一个所示的肽或多肽。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,本发明的细胞靶向分子能够杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,在将本发明的细胞靶向分子施用给与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞后,所述细胞靶向分子能够导致细胞死亡,即杀死细胞。

[0084] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含(1)不包含任何半胱氨酸和/或硒代半胱氨酸残基的志贺毒素效应子多肽;(2)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的细胞靶向结合区;和(3)蛋白质接头,其在志贺毒素效应子多肽和细胞靶向结合区之间融合,形成连续多肽。在某些进一步实施方案中,接头包含一个或多个硒代半胱氨酸残基。在某些其他实施方案中,细胞靶向结合区包含一个或多个硒代半胱氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:721-756中的任一个或基本上由其组成。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子仅包含一个硒代半胱氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含直接或间接与硒代半胱氨酸残基共价连接的异源分子。在某些进一步的实施方案中,异源分子选自:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段

(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10th纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。在某些进一步的实施方案中,结合区能够结合选自下组的细胞外靶生物分子,该组由以下组成:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、SAIL、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些实施方案中,结合区包含SEQ ID NO:844-1100中任一个所示的肽或多肽。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的

志贺毒素效应多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,本发明的细胞靶向分子能够杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,在将本发明的细胞靶向分子施用给与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞后,所述细胞靶向分子能够导致细胞死亡,即杀死细胞。

[0085] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含(1)不包含任何半赖氨酸残基的志贺毒素效应子多肽;(2)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的细胞靶向结合区;和(3)蛋白质接头,其在志贺毒素效应子多肽和细胞靶向结合区之间融合,形成连续多肽。在某些进一步实施方案中,接头包含一个或多个赖氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,接头选自由以下组成的组:SEQ ID NO:757-761和771-772中的任一个。在某些其他实施方案中,细胞靶向结合区包含一个或多个赖氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向结合区包含选自由以下组成的组的多肽:SEQ ID NO:807-808和812-813中任一个的氨基酸269-499,SEQ ID NO:814-815和818-829中任一个的氨基酸269-519,或SEQ ID NO:816-817中任一个的氨基酸268-386。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:233-720中的任一个或基本上由其组成。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子仅包含一个赖氨酸残基(可用于与异源分子缀合的独特赖氨酸残基)。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含直接或间接与赖氨酸残基共价连接的异源分子。在某些进一步的实施方案中,异源分子选自:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。在某些进一步的实施方案中,结合区能够结合选自下组的细胞外靶生物分子,该组由以下组成:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋

白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、SAIL、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些实施方案中,结合区包含SEQ ID NO:844-1100中任一个所示的肽或多肽。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,本发明的细胞靶向分子能够杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,在将本发明的细胞靶向分子施用给与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞后,所述细胞靶向分子能够导致细胞死亡,即杀死细胞。

[0086] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含(1)不包含任何赖氨酸和/或吡咯啉-羧基-赖氨酸残基的志贺毒素效应子多肽;(2)能够特异性结合至少一个细胞外靶生物分子的细胞靶向结合区;和(3)蛋白质接头,其在志贺毒素效应子多肽和细胞靶向结合区之间融合,形成连续多肽。在某些进一步实施方案中,接头包含一个或多个吡咯啉-羧基-赖氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,接头选自由以下组成的组:SEQ ID NO:757-761和771-772中的任一个。在某些其他实施方案中,细胞靶向结合区包含一个或多个吡咯啉-羧基-赖氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向结合区包含选自由以下组成的组的多肽:SEQ ID NO:807-808和812-813中任一个的氨基酸269-499,SEQ ID NO:814-815和818-829中任一个的氨基酸269-519,或SEQ ID NO:816-817中任一个的氨基酸268-386。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含SEQ ID NO:233-720中的任一个或基本上由其组成。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子仅包含一个吡咯啉-羧

基-赖氨酸残基(可用于与异源分子缀合的独特吡咯啉-羧基-赖氨酸残基)。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含直接或间接与吡咯啉-羧基-赖氨酸残基共价连接的异源分子。在某些进一步的实施方案中,异源分子选自:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和检测促进剂。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含多肽。在某些进一步实施方案中,细胞靶向结合区包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。在某些进一步的实施方案中,结合区能够结合选自下组的细胞外靶生物分子,该组由以下组成:CD20、PD-L1、CD22、CD40、CD79、CD25、CD30、HER2/neu/ErbB2、EGFR、EpCAM、EphB2、前列腺特异性膜抗原、Cripto、内皮糖蛋白、成纤维细胞活化蛋白、Lewis-Y、CD19、CD21、CS1/SLAMF7、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、黏蛋白、TAG-72、碳酸酐酶IX、叶酸结合蛋白、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2、神经节苷脂Lewis-Y2、VEGFR、αVβ3、α5β1、ErbB1/EGFR、Erb3、c-MET、IGF1R、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2、RANKL、FAP、肌腱蛋白、CD64、间皮素、BRCA1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-联蛋白、MUM-1、胱天蛋白酶-8、KIAA0205、HPVE6、SART-1、PRAME、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、前列腺干细胞抗原、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶、EphA2、HER3/ErbB-3、MUC1、MART-1/MelanA、gp100、酪氨酸酶相关抗原、人酪氨酸酶相关蛋白1、HPV-E7、EB病毒抗原、Bcr-Abl、甲胎蛋白抗原、17-A1、膀胱肿瘤抗原、SAIL、CD38、CD15、CD23、CD53、CD88、CD129、CD183、CD191、CD193、CD244、CD294、CD305;C3AR、FceRIa、半乳凝素-9、mrp-14、siglec-8、siglec-10、CD49d、CD13、CD44、CD54、CD63、CD69、CD123、TLR4、FceRIa、IgE、CD107a、CD203c、CD14、CD68、CD80、CD86、CD105、CD115、F4/80、ILT-3、半乳凝素-3、CD11a-c、GITRL、II型MHC、CD284-TLR4、CD107-Mac3、CD195-CCR5、HLA-DR、CD16/32、CD282-TLR2、和任何前述的任何免疫原性片段。在某些实施方案中,结合区包含SEQ ID NO:844-1100中任一个所示的肽或多肽。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子包含KDEL家族成员的羧基末端内质网保留/回收信号基序。在某些进一步的实施方案中,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ ID NO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:

1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ IDNO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。对于某些进一步的实施方案,将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,本发明的细胞靶向分子能够杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,在将本发明的细胞靶向分子施用给与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞后,所述细胞靶向分子能够导致细胞死亡,即杀死细胞。

[0087] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽具有志贺毒素A1片段来源的区(其具有羧基末端)并且还在A1片段区的羧基末端包含破坏的弗林蛋白酶切割基序。

[0088] 在实施方案组#1和#3的某些实施方案中,该分子包含位于志贺毒素A1片段区的羧基末端的羧基端的分子部分。

[0089] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子或其多肽组分包含KDEL家族成员的羧基端内质网保留/回收信号基序。对于某些进一步的实施方案,羧基末端内质网保留/回收信号基序选自由以下组成的组:KDEL(SEQ ID NO:1142)、HDEF(SEQ ID NO:1143)、HDEL(SEQ ID NO:1144)、RDEF(SEQ ID NO:1145)、RDEL(SEQ ID NO:1146)、WDEL(SEQ ID NO:1147)、YDEL(SEQ ID NO:1148)、HEEF(SEQ ID NO:1149)、HEEL(SEQ ID NO:1150)、KEEL(SEQ ID NO:1151)、REEL(SEQ ID NO:1152)、KAEL(SEQ ID NO:1153)、KCEL(SEQ ID NO:1154)、KFEL(SEQ ID NO:1155)、KGEL(SEQ IDNO:1156)、KHEL(SEQ ID NO:1157)、KLEL(SEQ ID NO:1158)、KNEL(SEQ ID NO:1159)、KQEL(SEQ ID NO:1160)、KREL(SEQ ID NO:1161)、KSEL(SEQ ID NO:1162)、KVEL(SEQ ID NO:1163)、KWEL(SEQ ID NO:1164)、KYEL(SEQ ID NO:1165)、KEDL(SEQ ID NO:1166)、KIEL(SEQ ID NO:1167)、DKEL(SEQ ID NO:1168)、FDEL(SEQ ID NO:1169)、KDEF(SEQ ID NO:1170)、KKEL(SEQ ID NO:1171)、HADL(SEQ ID NO:1172)、HAEL(SEQ ID NO:1173)、HIEL(SEQ ID NO:1174)、HNEL(SEQ ID NO:1175)、HTEL(SEQ ID NO:1176)、KTEL(SEQ ID NO:1177)、HVEL(SEQ ID NO:1178)、NDEL(SEQ ID NO:1179)、QDEL(SEQ ID NO:1180)、REDL(SEQ ID NO:1181)、RNEL(SEQ ID NO:1182)、RTDL(SEQ ID NO:1183)、RTEL(SEQ ID NO:1184)、SDEL(SEQ ID NO:1185)、TDEL(SEQ ID NO:1186)、SKEL(SEQ ID NO:1187)、STEL(SEQ ID NO:1188)、和EDEL(SEQ ID NO:1189)。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子在引入细胞时能够表现出大于参照分子(由细胞靶向分子组成的参考细胞靶向分子,除了所述参考细胞靶向分子不包含KDEL家族的任何羧基末端内质网保留/回收信号基序)的细胞毒性。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子能够表现出具有更好的优化的细胞毒性效力的细胞毒性,比如例如与参考

分子例如参考细胞靶向分子相比,4倍、5倍、6倍、9倍或者更大的细胞毒性。在某些进一步的实施方案中,如通过CD_{50}值测定,本发明的细胞靶向分子对靶标阳性细胞群的细胞毒性是参考细胞靶向分子对第二靶标阳性细胞群的细胞毒性的3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或更高。

[0090] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽还包含至少一个插入的或嵌入的异源表位。

[0091] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽还包含至少一个、两个或三个破坏的内源B细胞和/或CD4+T细胞表位区。在某些进一步实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含至少一个、两个或三个内源B细胞和/或T细胞表位和/或表位区的破坏。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽还包含至少一个破坏的内源B细胞和/或CD4+T细胞表位区,其不与至少一个插入的或嵌入的异源表位重叠。

[0092] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽还包含选自由以下组成的天然定位的志贺毒素A亚基区的组的B细胞和/或T细胞表位区的破坏:SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1-15;SEQ ID NO:3的3-14;SEQ ID NO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205和SEQ ID NO:3的210-218;SEQ ID NO:3的240-260;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的243-257;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的254-268;SEQ ID NO:3的262-278;SEQ ID NO:3的281-297;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的285-293;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的4-33;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的34-78;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的77-103;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的128-168;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的160-183;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的236-258;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的274-293;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域。在某些进一步的实施方案中,没有以下破坏:与至少一个破坏的内源B细胞和/或T细胞表位和/或表位区的部分或全部重叠的氨基酸残基的羧基端截短。

[0093] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽还相对于野生型志贺毒素A亚基在选自下组的B细胞免疫原性氨基酸残基中包含突变:天然定位的志贺毒素A亚基氨基酸残基:L49、D197、D198、R204和R205。

[0094] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,嵌入的或插入的异源T细胞表位破坏选自由以下组成的天然定位的志贺毒素A亚基的组的内源B细胞和/或T细胞表位区:(i)SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1-15;SEQ IDNO:3的3-14;SEQ ID NO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;和SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66;或者志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的表位区的部分或全部重叠的序列的氨基端截短;(ii)SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;和SEQ ID NO:3的210-218;(iii)SEQ ID NO:3的240-260;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的243-257;SEQ ID NO:1或

SEQ ID NO:2的254-268;SEQ ID NO:3的262-278;SEQ ID NO:3的281-297;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的285-293;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域。

[0095] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽还相对于野生型志贺毒素A亚基在选自由以下组成的天然定位的志贺毒素A亚基区的组的B细胞和/或T细胞表位区中包含突变:(i)SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1-15;SEQ ID NO:3的3-14;SEQ ID NO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;和SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66;或者志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的表位区的部分或全部重叠的序列的氨基端截短;(ii)SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;和SEQ ID NO:3的210-218;(iii)SEQ ID NO:3的240-260;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的243-257;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的254-268;SEQ ID NO:3的262-278;SEQ ID NO:3的281-297;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的285-293;或者志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的表位区的部分或全部重叠的序列的氨基端截短。

[0096] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含选自由以下组成的天然定位的志贺毒素A亚基的组的至少一个内源表位区的破坏:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;或SEQ ID NO:3的210-218。

[0097] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽不包含异源的MHC I类限制性T细胞表位。MHC I类限制性T细胞表位是本领域已知的或可由技术人员预测。术语异源是指MHC I类限制性T细胞表位,其不是天然存在于野生型志贺毒素A亚基中,比如例如,与目的志贺毒素效应子多肽最密切相关的野生型志贺毒素A亚基。

[0098] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含至少四个、五个、六个、七个、八个或更多个内源B细胞和/或T细胞表位区域的破坏。

[0099] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,一个或多个破坏包含相对于野生型志贺毒素A亚基的氨基酸残基置换。

[0100] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,一个或多个内源B细胞和/或T细胞表位区包含相对于野生型志贺毒素A亚基的多个氨基酸残基置换。

[0101] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,至少一个、两个、三个或四个破坏包含内源B细胞和/或T细胞表位区中相对于野生型志贺毒素A亚基的多个氨基酸残基置换。

[0102] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽还包含至少一个破坏,所述破坏包含相对于野生型志贺毒素A亚基的至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或更多个氨基酸残基置换,并且任选地其中至少一个置换发生在选自下组的天然定位的志贺毒素A亚基氨基酸残基处,该组由以下组成:SEQ ID NO:1或SEQ IDNO:2的1;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的4;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的6;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的8;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:

2或SEQ ID NO:3的9;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的11;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的12;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的33;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的43;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的44;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的45;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的46;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的47;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的48;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的49;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的50;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的51;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的53;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的54;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的55;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的56;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的57;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的58;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的59;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的60;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的61;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的62;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的84;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的88;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的96;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的104;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的105;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的107;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的108;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的109;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的110;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的111;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的112;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的141;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的147;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的154;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的179;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的180;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的181;SEQ ID NO:1、SEQ IDNO:2或SEQ ID NO:3的183;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的184;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的185;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的186;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的187;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的188;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的189;SEQ ID NO:3的197;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的198;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的247;SEQ ID NO:3的247;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的248;SEQ ID NO:3的250;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的251;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的264;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的265;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的286;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同氨基酸残基。在某些进一步的实施方案中,相对于野生型志贺毒素A亚基,至少两个破坏各自包含至少一个选自下组的氨基酸残基置换,该组由以下组成:SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的4;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的8;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的9;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的11;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的33;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的43;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的45;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的47;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的48;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的49;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的53;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的55;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的58;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的59;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的60;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的61;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的62;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的96;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的109;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的110;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的112;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或

SEQ ID NO:3的147;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的179;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的180;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的181;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的183;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的184;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的185;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的186;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的187;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的188;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的189;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的247;SEQ ID NO:3的247;SEQ ID NO:3的250;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的264;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的265;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的286;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同氨基酸残基。

[0103] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含选自下组的至少三个内源B细胞和/或T细胞表位区的破坏,该组由以下组成:(i)SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的1-15;SEQ ID NO:3的3-14;SEQ ID NO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;和SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66,或者志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的内源的B细胞和/或T细胞表位区的部分或全部重叠的氨基酸残基的氨基端截短;(ii)SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的94-115;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的141-153;SEQ ID NO:3的140-156;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的179-190;SEQ ID NO:3的179-191;SEQ ID NO:3的204;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的205;和SEQ ID NO:3的210-218;(iii)SEQ ID NO:3的240-260;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的243-257;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的254-268;SEQ ID NO:3的262-278;SEQ ID NO:3的281-297;和SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的285-293;或者志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域,其中没有以下破坏:与至少一个破坏的内源B细胞和/或T细胞表位和/或表位区的部分或全部重叠的氨基酸残基的羧基端截短;

[0104] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含至少两个内源B细胞和/或T细胞表位区的破坏,其中每个破坏包含一个或多个氨基酸残基置换,并且其中所述内源B细胞和/或T细胞表位区选自由以下组成的天然定位的志贺毒素A亚基区的组:SEQ ID NO:3的3-14;SEQ ID NO:3的26-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的27-37;SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的39-48;SEQ ID NO:3的42-48;SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3的53-66;或志贺毒素A亚基或其衍生物中的等同区域。

[0105] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,嵌入的或插入的异源T细胞表位不破坏本文所述的任何内源B细胞和/或CD4+T细胞表位区。

[0106] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,至少一个破坏相对于野生型志贺毒素A亚基包含选自下组的一个或多个氨基酸残基置换,该组由以下组成:D到A,D到G,D到V,D到L,D到I,D到F,D到S,D到Q,D到M,D到R,E到A,E到G,E到V,E到L,E到I,E到F,E到S,E到Q,E到N,E到D,E到M,E到R,F到A,F到G,F到V,F到L,F到I,G到A,G到P,H到A,H到G,H到V,H到L,H到I,H到F,H到M,I到A,I到V,I到G,I到C,K到A,K到G,K到V,K到L,K到I,K到M,K到H,L到A,L到V,L到G,L到C,N到A,N到G,N到V,N到L,N到I,N到F,P到A,P到G,P到F,R到A,R到G,R到V,R到L,R到I,R到F,R到M,R到Q,R到S,R到K,R到H,S到A,S到G,S到V,S到L,S到I,S到F,S到M,T到A,T到G,T到V,T到L,T到I,T到F,T到M,T到S,V到A,V到G,Y到A,Y到G,Y到V,Y到L,Y到I,Y到F,Y到M和Y

到T。在某些进一步的实施方案中,相对于野生型志贺毒素A亚基的一个或多个氨基酸残基置换选自由以下组成的组:D到A,D到G,D到V,D到L,D到I,D到F,D到S,D到Q,E到A,E到G,E到V,E到L,E到I,E到F,E到S,E到Q,E到N,E到D,E到M,E到R,G到A,H到A,H到G,H到V,H到L,H到I,H到F,H到M,K到A,K到G,K到V,K到L,K到I,K到M,K到H,L到A,L到G,N到A,N到G,N到V,N到L,N到I,N到F,P到A,P到G,P到F,R到A,R到G,R到V,R到L,R到I,R到F,R到M,R到Q,R到S,R到K,R到H,S到A,S到G,S到V,S到L,S到I,S到F,S到M,T到A,T到G,T到V,T到L,T到I,T到F,T到M,T到S,Y到A,Y到G,Y到V,Y到L,Y到I,Y到F和Y到M。

[0107] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,所述破坏中的至少一个相对于野生型志贺毒素A亚基包含选自下组的一个或多个氨基酸残基置换,该组由以下组成:K1到A、G、V、L、I、F、M和H;T4到A、G、V、L、I、F、M和S;D6到A、G、V、L、I、F、S、Q和R;S8到A、G、V、I、L、F和M;T9到A、G、V、I、L、F、M和S;S9到A、G、V、L、I、F和M;K11到A、G、V、L、I、F、M和H;T12到A、G、V、I、L、F、M、S和K;S12到A、G、V、I、L、F和M;S33到A、G、V、L、I、F、M和C;S43到A、G、V、L、I、F和M;G44到A或L;S45到A、G、V、L、I、F和M;T45到A、G、V、L、I、F和M;G46到A和P;D47到A、G、V、L、I、F、S、M和Q;N48到A、G、V、L、M和F;L49到A、V、C和G;Y49到A、G、V、L、I、F、M和T;F50到A、G、V、L、I和T;A51;D53到A、G、V、L、I、F、S和Q;V54到A、G、I和L;R55到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;

[0108] G56到A和P;I57到A、G、V和M;L57到A、V、C、G、M和F;D58到A、G、V、L、I、F、S和Q;P59到A、G和F;E60到A、G、V、L、I、F、S、Q、N、D、M、T和R;E61到A、G、V、L、I、F、S、Q、N、D、M和R;G62到A;R84到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;V88到A和G;I88到A、V、C和G;D94到A、G、V、L、I、F、S和Q;S96到A、G、V、I、L、F和M;T104到A、G、V、L、I、F、M;和N;A105到L;T107到A、G、V、L、I、F、M和P;S107到A、G、V、L、I、F、M和P;L108到A、V、C和G;S109到A、G、V、I、L、F和M;T109到A、G、V、I、L、F、M和S;G110到A;S112到A、G、V、L、I、F和M;D111到A、G、V、L、I、F、S、Q和T;S112到A、G、V、L、I、F和M;D141到A、G、V、L、I、F、S和Q;G147到A;V154到A和G。R179到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;T180到A、G、V、L、I、F、M和S;T181到A、G、V、L、I、F、M和S;D183到A、G、V、L、I、F、S和Q;D184到A、G、V、L、I、F、S和Q;L185到A、G、V和C;S186到A、G、V、I、L、F和M;G187到A;R188到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K、和H;S189到A、G、V、I、L、F和M;D197到A、G、V、L、I、F、S、和Q;D198到A、G、V、L、I、F、S、和Q;R204到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K、和H;R205到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;S247到A、G、V、I、L、F和M;Y247到A、G、V、L、I、F和M;R248到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K、和H;R250到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;R251到A、G、V、L、I、F、M、Q、S、K和H;D264到A、G、V、L、I、F、S和Q;G264到A;和T286到A、G、V、L、I、F、M和S。

[0109] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,结合区和志贺毒素效应子多肽直接或间接连接在一起。

[0110] 对于实施方案组#1至#3的某些实施方案,本发明的分子和/或其志贺毒素效应子多肽能够表现出与包含野生型志贺毒素A1片段或野生型志贺毒素效应子多肽的参考细胞靶向分子相当的亚细胞发送效率,和/或能够表现出显著水平的从细胞的内体起始位置至内质网和/或胞质溶胶的细胞内发送活性。

[0111] 对于实施方案组#1至#3的某些实施方案,本发明的分子能够表现出(i)与野生型志贺毒素A1片段或野生型志贺毒素效应子多肽相当的催化活性水平,(ii)核糖体抑制活性,半最大抑制浓度(IC_{50})值为10,000皮摩尔或更低,和/或(iii)显著水平的志贺毒素催化活性。

[0112] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,该分子包含与志贺毒素效应子多肽的羧基末端相关联的分子部分。在某些实施方案中,所述分子部分包含结合区或由结合区组成。在某些实施方案中,所述分子部分包含至少一个氨基酸,并且志贺毒素效应子多肽与所述分子部分的至少一个氨基酸残基连接。在某些进一步的实施方案中,所述分子部分和志贺毒素效应子多肽融合形成连续多肽。

[0113] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,破坏的弗林蛋白酶切割基序相对于野生型志贺毒素A亚基在最小的弗林蛋白酶切割位点包含一个或多个突变。在某些实施方案中,破坏的弗林蛋白酶切割基序不是与最小弗林蛋白酶切割位点的至少一个氨基酸残基的部分或全部重叠的序列的氨基端截短。在某些实施方案中,最小的弗林蛋白酶切割位点中的突变是R/Y-x-x-R弗林蛋白酶切割基序中的至少一个氨基酸残基的氨基酸缺失、插入和/或置换。在某些进一步的实施方案中,破坏的弗林蛋白酶切割基序包含相对于野生型志贺毒素A亚基的至少一个突变,所述突变改变天然定位1)在志贺样毒素1的A亚基(SEQ ID NO:1)或志贺毒素(SEQ ID NO:2)的248-251处,或2)在志贺样毒素2的A亚基(SEQ ID NO:3)的247-250处,或在任何志贺毒素A亚基中的等同氨基酸序列位置处的区域中的至少一个氨基酸残基。在某些进一步的实施方案中,突变是具有非带正电荷的氨基酸残基对精氨酸残基的氨基酸残基置换。

[0114] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,所述分子部分包含来源于天然存在的志贺毒素的志贺毒素A2片段的肽和/或多肽。

[0115] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含相对于志贺毒素家族成员的天然存在的A亚基的一个或多个突变,所述突变改变志贺毒素效应子多肽的酶活性,选自至少一个氨基酸残基缺失、插入或置换。在某些进一步的实施方案中,相对于天然存在的A亚基的突变降低或消除志贺毒素效应子多肽的细胞毒性活性,但志贺毒素效应子多肽保留其他至少一种志贺毒素效应子功能,比如例如促进细胞内化和/或指导细胞内发送至某一个或多个亚细胞区室。在某些进一步的实施方案中,相对于天然存在的A亚基的突变选自至少一个氨基酸残基置换,比如例如SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3中的A231E、R75A、Y77S、Y114S、E167D、R170A、R176K和/或W203A。

[0116] 对于实施方案组#1至#3的某些实施方案,志贺毒素效应子多肽能够:(i)定位至存在志贺毒素效应子多肽的细胞的选自以下的亚细胞区室:胞质溶胶、内质网和溶酶体;(ii)在其中存在志贺毒素效应子多肽的细胞中使表位从早期内体区室细胞内递送至蛋白酶体;和/或(iii)在其中存在志贺毒素效应子多肽的细胞中使表位从早期内体区室细胞内递送至MHC I类分子。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽能够细胞内递送CD8+T细胞表位,以通过MHC I类分子在其中存在志贺毒素效应子多肽的细胞表面上呈递。

[0117] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含结合区,所述结合区包含免疫球蛋白型结合区,所述免疫球蛋白型结合区包含选自由以下组成的组的一个或多个多肽:(a)重链可变(V_H)结构域,其包含HCDR1,所述HCDR1包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:844、850、857、863、869、875、881、885、891、897、903、909、915、921、927、933、939、948、954、960、966、972、978、984、990、996、1002、1008、1014、1020、1026、1032、1035、1041、1044、1050、1056、1062、1065、1071、1077、1083、1089、和1095;HCDR2,所述HCDR2包含或基本上由以下中所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:SEQ ID NO:845、851、

856、858、864、876、886、892、898、904、910、916、922、928、934、940、949、955、961、967、973、979、985、991、997、1003、1009、1015、1021、1027、1036、1042、1045、1051、1057、1063、1066、1072、1078、1084、1090和1096;或HCDR3,所述HCDR3包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:846、852、859、865、870、872、877、882、887、893、899、905、911、917、923、929、935、941、950、956、962、968、974、980、982、986、992、998、1004、1010、1016、1022、1028、1037、1043、1046、1064、1052、1058、1067、1073、1079、1085、1091和1097;和/或(b)轻链可变(V_L)结构域,其包含LCDR1,所述LCDR1包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:847、853、860、866、871、888、894、900、906、912、918、924、930、936、942、947、953、959、965、971、977、983、989、995、1001、1007、1013、1019、1025、1032、1038、1047、1053、1059、1068、1074、1080、1086、1092和1098;LCDR2,所述HCDR2包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:848、854、861、867、883、889、895、901、907、913、919、925、931、937、948、954、960、966、972、978、984、990、996、1002、1008、1014、1020、1026、1033、1039、1048、1054、1060、1069、1075、1081、1087、1093和1099;或HCDR3,所述HCDR3包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:849、855、862、868、884、890、896、902、908、914、920、926、932、938、949、955、961、967、973、979、985、991、997、1003、1009、1015、1021、1027、1034、1040、1049、1055、1061、1070、1076、1082、1088、1094和1100。

[0118] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含结合区,所述结合区包含SEQ ID NO:807-808和812-813中任一个的氨基酸269-499或基本上由其组成,包含SEQ ID NO:814-815和818-829中任一个的氨基酸269-519或基本上由其组成,或包含SEQ ID NO:816-817中任一个的氨基酸268-386或基本上由其组成。

[0119] 在实施方案组#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽的氨基末端位于细胞靶向分子的多肽组分的氨基末端处和/或其近端。在某些进一步的实施方案中,相对于志贺毒素效应子多肽,结合区不位于细胞靶向分子的氨基末端的近端。在某些进一步的实施方案中,结合区和志贺毒素效应子多肽在细胞靶向分子内物理排列或定向,使得结合区不位于志贺毒素效应子多肽的氨基末端的近端。在某些进一步的实施方案中,结合区位于细胞靶向分子内,相比于志贺毒素效应子多肽的氨基末端更接近志贺毒素效应子多肽的羧基末端的。对于某些进一步的实施方案,与参考分子(比如例如参考细胞靶向分子,其具有氨基末端并且包含结合区和志贺毒素效应子多肽,所述志贺毒素效应子多肽不位于参考细胞靶向分子的氨基末端处或其近端)的细胞毒性相比,本发明的细胞靶向分子不具有细胞毒性,并且当被引入细胞时能够表现出从细胞外空间到内质网和/或胞质溶胶的亚细胞区室的更高的亚细胞发送效率。对于某些进一步的实施方案,本发明的细胞靶向分子表现出具有更好的优化的细胞毒性效力的细胞毒性,比如例如与参考细胞靶向分子的细胞毒性相比,4倍、5倍、6倍、9倍或者更大的细胞毒性。对于某些进一步的实施方案,如通过CD_{50}值测定,本发明的细胞靶向分子对靶标阳性细胞群的细胞毒性是参考细胞靶向分子对第二靶标阳性细胞群的细胞毒性的3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或更高。在某些进一步的实施方案中,参考细胞靶向分子不包含KDEL家族的任何羧基端内质网保留/回收信号基序。

[0120] 对于实施方案组#3的某些实施方案,本发明的细胞靶向分子在引入脊索动物中时与参考分子(比如例如,参考细胞靶向分子,其由所述细胞靶向分子组成,除了其所有志贺毒素效应子多肽组分每个包含野生型志贺毒素A1片段和/或其A1片段区的羧基末端的野生

型志贺毒素弗林蛋白酶切割位点)相比能够表现出改善的体内耐受性和/或稳定性。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽不具有细胞毒性,并且分子部分具有细胞毒性。

[0121] 在实施方案组#3的某些实施方案中,结合区包含至少一个肽和/或多肽。在某些进一步的实施方案中,结合区是免疫球蛋白型结合区或包含免疫球蛋白型结合区。在某些进一步的实施方案中,结合区包含选自由以下组成的组的多肽:自主V_H结构域、单结构域抗体片段(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、来源于软骨鱼的重链抗体结构域(V_HH或V_H结构域片段)、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变片段(scFv)、抗体可变片段(Fv)、互补决定区3片段(CDR3)、受约束的FR3-CDR3-FR4多肽(FR3-CDR3-FR4)、Fd片段、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、抗原结合片段(Fab)、犰狳重复多肽(ArmRP)、纤连蛋白来源的10^{th}纤连蛋白III型结构域(10Fn3)、肌腱蛋白III型结构域(TNfn3)、锚蛋白重复基序结构域、低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)、脂质运载蛋白(anticalin)、Kunitz结构域、蛋白A来源的Z结构域、γ-B结晶蛋白来源的结构域、泛素来源的结构域、Sac7d来源的多肽(affitin)、Fyn来源的SH2结构域、小蛋白、C型凝集素样结构域支架、工程化的抗体模拟物、以及任何前述的保留结合官能性的经遗传操作的对应物。

[0122] 对于实施方案组#3的某些实施方案,其中将本发明的细胞靶向分子施用于与细胞靶向分子的结合区的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞,所述细胞靶向分子能够导致细胞死亡。在某些进一步的实施方案中,将本发明的细胞靶向分子施用于两种不同的细胞类型群(其在细胞外靶生物分子的存在或水平方面不同),相比于针对没有与细胞靶向分子的结合区的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞类型的CD_{50},所述细胞靶向分子能够以至少三倍或更低的CD_{50}导致与细胞毒性细胞靶向分子的结合区的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞类型的死亡。对于某些实施方案,其中将本发明的细胞靶向分子施用于第一细胞群(其成员与细胞靶向分子的结合区的细胞外靶生物分子物理偶联),以及第二细胞群(其成员不与结合区的细胞外靶生物分子物理偶联),相对于所述第二细胞群的成员,细胞靶向分子对所述第一细胞群的成员的细胞毒性作用至少3倍高。对于某些实施方案,其中将本发明的细胞靶向分子施用于第一细胞群(其成员与细胞靶向分子的结合区的大量细胞外靶生物分子物理偶联),以及第二细胞群(其成员不与结合区的大量细胞外靶生物分子物理偶联),相对于所述第二细胞群的成员,细胞靶向分子对所述第一细胞群的成员的细胞毒性作用至少3倍高。对于某些实施方案,其中将本发明的细胞靶向分子施用于第一靶生物分子阳性细胞群,和第二细胞群(其成员不在细胞表面上表达细胞靶向分子的结合区的大量靶生物分子),相对于所述第二细胞群的成员,细胞靶向分子对所述第一细胞群的成员的细胞毒性作用至少3倍高。

[0123] 对于本发明的细胞靶向分子的某些实施方案,在将细胞靶向分子施用于与靶生物分子物理偶联的第一细胞群和第二细胞群后,相对于所述第二细胞群的成员,细胞靶向分子对所述第一细胞群的成员的细胞毒性作用至少3倍高。对于某些进一步的实施方案,第一细胞群的成员是靶生物分子阳性细胞。对于某些实施方案,第一细胞群的成员在细胞表面过表达细胞外靶生物分子。对于某些实施方案,第二细胞群的成员不与细胞外靶生物分子物理偶联和/或是靶生物分子阴性。对于本发明的细胞靶向分子的某些实施方案,在将细胞靶向分子施用于第一细胞群(其成员是靶生物分子阳性的)和第二细胞群(其成员不是靶生物分子阳性的)后,相对于所述第二细胞群的成员,细胞靶向分子对所述第一细胞群的成员

的细胞毒性作用至少3倍高。

[0124] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子能够比由没有任何志贺毒素效应子多肽组分的细胞靶向分子组成的参考分子更有效地诱导细胞内化。对于某些进一步的实施方案,将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞产生以下中的一种或多种:(1)将细胞靶向分子内化到细胞内,(2)细胞靶向分子的志贺毒素效应多肽亚细胞定位到细胞的胞质溶胶,(3)破坏细胞的核糖体功能,和(4)杀死细胞。对于某些进一步的实施方案,内化在适合于细胞的生理温度下和/或约37摄氏度下在约5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或更短时间内发生。对于某些进一步的实施方案,细胞靶向分子诱导分子复合物的细胞内化,所述分子复合物包含与靶生物分子结合的细胞靶向分子。对于某些进一步的实施方案,细胞是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,细胞与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0125] 对于实施方案组#3的某些实施方案,本发明的细胞靶向分子在引入细胞时能够表现出300nM或更低的半最大抑制浓度(CD_{50})值的细胞毒性,和/或能够表现出显著水平的志贺毒素细胞毒性。

[0126] 对于实施方案组#3的某些实施方案,本发明的细胞靶向分子能够将嵌入的或插入的异源CD8+T细胞表位递送至细胞的MHC I类呈递途径以用于由MHC I类分子结合的表位的细胞表面呈递。

[0127] 在实施方案组#3的某些实施方案中,细胞靶向分子还包含与志贺毒素效应子多肽的羧基末端相关联的细胞毒性分子部分。对于某些实施方案,细胞毒性分子部分是细胞毒性剂,比如例如,本领域技术人员已知的和/或本文所述的小分子化学治疗剂、抗肿瘤剂、细胞毒性抗生素、烷化剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂和/或微管蛋白抑制剂。对于某些进一步的实施方案,细胞毒性分子部分在小于10,000、5,000、1,000、500或200pM的浓度下具有细胞毒性。

[0128] 在实施方案组#3的某些实施方案中,结合区通过至少一个不是二硫键的共价键直接或间接连接到志贺毒素效应子多肽。在某些进一步的实施方案中,结合区直接或间接地融合到志贺毒素效应子多肽的羧基末端,以形成单个连续多肽。在某些进一步实施方案中,结合区是免疫球蛋白型结合区。

[0129] 在实施方案组#3的某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子在引入细胞中时能够表现与参考分子(比如例如,参考细胞靶向分子,其由所述细胞靶向分子组成,除了其所有志贺毒素效应子多肽组分每个包含野生型志贺毒素A1片段)的细胞毒性相当的细胞毒性。

[0130] 在实施方案组#3的某些实施方案中,结合区在空间上覆盖A1片段区的羧基末端。

[0131] 在实施方案组#3的某些实施方案中,分子部分在空间上覆盖A1片段区的羧基末端。在某些进一步实施方案中,分子部分包含结合区。

[0132] 在实施方案组#3的某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含位于志贺毒素A1片段区的羧基末端的羧基端的结合区和/或分子部分。在某些进一步的实施方案中,结合区和/或分子部分的质量为至少4.5kDa、6、kDa、9kDa、12kDa、15kDa、20kDa、25kDa、28kDa、30kDa、41kDa、50kDa、100kDa或更高。

[0133] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,细胞靶向分子包含质量为至少4.5kDa、6、kDa、9kDa、12kDa、15kDa、20kDa、25kDa、28kDa、30kDa、41kDa、50kDa、100kDa或更高的结合

区,只要细胞靶向分子保留适当水平的本文所述的志贺毒素生物活性(例如,细胞毒性和/或细胞内发送)。

[0134] 在实施方案组#3的某些实施方案中,结合区包含在相对大的分子部分内,所述分子部分包含比如例如,质量为至少4.5kDa、6、kDa、9kDa、12kDa、15kDa、20kDa、25kDa、28kDa、30kDa、41kDa、50kDa、100kDa或更高的分子部分,只要细胞靶向分子保留适当水平的本文所述的志贺毒素生物活性。

[0135] 对于实施方案组#3的某些实施方案,本发明的细胞靶向分子表现出低细胞毒性效力(即当引入某些阳性靶细胞类型时在1000nM、500nM、100nM、75nM或50nM的细胞靶向分子浓度下不能表现出细胞群大于1%细胞死亡的细胞毒性),并且与参考分子(比如例如参考细胞靶向分子,其具有氨基末端并且包含结合区和志贺毒素效应子多肽,所述志贺毒素效应子多肽不位于参考细胞靶向分子的氨基末端处或其近端)的细胞毒性相比,当被引入细胞时能够表现出从细胞外空间到内质网和/或胞质溶胶的亚细胞区室的更高的亚细胞发送效率。在某些进一步的实施方案中,参考细胞靶向分子不包含KDEL家族的任何羧基端内质网保留/回收信号基序。

[0136] 在本发明的某些实施方案中是药物组合物,其包含本发明的上述志贺毒素效应子多肽中的任一种,本发明的上述志贺毒素效应子多肽支架中的任一种,和/或本发明的上述细胞靶向分子中的任一种;和至少一种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0137] 在本发明的某些实施方案中是诊断组合物,其包含本发明的上述志贺毒素效应子多肽中的任一种,本发明的上述志贺毒素效应子多肽支架中的任一种,和/或本发明的细胞靶向分子和检测促进剂。某些进一步实施方案是本发明的细胞靶向分子,其中检测促进剂是异源表位,并且细胞靶向分子包含异源表位。

[0138] 对于某些实施方案,本发明的细胞靶向分子能够表现出CD_{50}值为1,000纳摩尔或更低的细胞毒性活性和/或显著水平的志贺毒素细胞毒性。

[0139] 对于本发明的细胞靶向分子的某些实施方案,将细胞靶向分子施用于表达靶标的细胞,细胞靶向分子能够导致细胞死亡,即杀死细胞。对于本发明的细胞靶向分子的某些实施方案,在将细胞靶向分子施用于表达细胞外靶生物分子的表达靶标的细胞后,细胞靶向分子能够导致细胞死亡。对于某些进一步的实施方案,细胞是靶生物分子阳性细胞。对于某些进一步的实施方案,细胞与大量细胞外靶生物分子物理偶联。该细胞杀死活性可以依赖于或可以不依赖于细胞靶向分子的一个或多个志贺毒素效应子多肽的催化活性。

[0140] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子仅包含缺乏游离半胱氨酸残基的那些免疫球蛋白区域。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子仅包含那些不包含任何半胱氨酸残基的免疫球蛋白区域。

[0141] 本发明的实施方案不旨在涵盖任何天然存在的志贺全毒素或志贺毒素A亚基。在实施方案组#1-3的某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子不包含天然存在的志贺毒素B亚基。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子不包含任何包含天然志贺毒素B亚基的功能性结合结构域或基本上由其组成的多肽。相反,在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,志贺毒素A亚基来源的区域在功能上与异源结合区域相关联以实现细胞靶向。

[0142] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含至少两个嵌入

的或插入的异源表位。

[0143] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽不包含相对于野生型志贺毒素A亚基的选自以下组的氨基酸残基取代组:(1)R248H和R251H;(2)R248G和R251G;(3)A246G、S247A、A253G和S254A;和(4)A246G、S247A、R248G、R251G、A253G和S254A。

[0144] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽不包含天然位于野生型志贺毒素A亚基中247-252的区域的缺失。在实施方案组#2-11的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽不包含天然位于野生型志贺毒素A亚基中245-247和253-255的区域的缺失。

[0145] 在某些实施方案中,本发明的分子在志贺毒素效应子多肽的羧基端位置和/或志贺毒素A1片段区的羧基末端不包含代表抗原和/或异源的CD8+T细胞表位-肽的任何另外的外源物质。

[0146] 在实施方案组#3的某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子不包含羧基端结合区(其包含免疫细胞表面受体的片段)。

[0147] 在实施方案组#3的某些实施方案中,结合区不包含对应于氨基酸残基19-183的人CD4片段。在某些进一步的实施方案中,结合区不包含人CD4的片段,I型跨膜糖蛋白。在某些进一步的实施方案中,结合区不包含人免疫细胞表面共同受体的片段。

[0148] 在实施方案组#3的某些实施方案中,结合区不包含配体。在实施方案组#3的某些实施方案中,结合区不包含趋化因子或TNF相关的凋亡诱导配体(TRAIL),也不包含其受体结合片段。在实施方案组#3的某些实施方案中,结合区不包含人趋化因子或人TRAIL,也不包含其受体结合片段。在实施方案组#3的实施方案中,免疫球蛋白型结合区不包含配体或其受体结合片段。在实施方案组#3的某些实施方案中,免疫球蛋白型结合区不包含趋化因子或TNF相关的凋亡诱导配体(TRAIL),也不包含其受体结合片段。在实施方案组#3的某些实施方案中,结合区不包含人CC趋化因子或其受体结合片段。在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,结合区不包含人CC趋化因子CCL2(参见Bose S,Cho J等人,Arch Pharm Res 36:1039-50(2013))。在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,结合区不包含人CC趋化因子CCL2,也不包含其受体结合片段,以及由StxA的氨基酸75-247组成的羧基端志贺毒素效应子多肽。在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,结合区不包含与由StxA(SEQ ID NO:2)的氨基酸75-247组成的羧基端志贺毒素效应子多肽融合的人CC趋化因子CCL2,也不包含其受体结合片段。在实施方案组#3的实施方案中,结合区不包含人TRAIL或其受体结合片段。

[0149] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽不包含SLT-1A(SEQ ID NO:1)或StxA(SEQ ID NO:2)的天然位置242处或来源于SLT-1A(SEQ ID NO:1)和/或StxA(SEQ ID NO:2)的志贺毒素效应子多肽中的等同位置处的氨基酸置换。在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽不包含以下的任何组合:C242A、C261A、C242S和/或C261S。在某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽包含的所有内源天然半胱氨酸残基其天然位置或在来源于SLT-1A(SEQ ID NO:1)、StxA(SEQ ID NO:2)、或SLT-2(SEQ ID NO:3)的志贺毒素效应子多肽中的等同位置。

[0150] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,其中本发明分子的志贺毒素效应子多肽和/或志贺毒素效应子多肽支架与异源分子(例如货物或细胞靶向分子)连接,所述异源分

子不与本发明分子的多肽的氨基末端的游离胺基连接。

[0151] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,其中本发明分子的志贺毒素效应子多肽和/或志贺毒素效应子多肽支架与异源分子(例如货物或细胞靶向分子)连接,所述异源分子不与本发明分子的多肽的羧基末端的游离羧基连接。

[0152] 在实施方案组#1至#3的某些实施方案中,其中本发明分子的志贺毒素效应子多肽和/或志贺毒素效应子多肽支架通过独特氨基酸残基的官能团与异源分子连接,所述官能团不是胺基或羧基。

[0153] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子不包含保留Fc区功能(比如例如,涉及细胞外信号传导至免疫系统因子、细胞和/或组织)的免疫球蛋白Fc区或Fc区效应子。Fc区功能的非限制性实例包括激活T细胞、刺激炎性介质如TNF-α等细胞因子的释放、启动补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和由包含Fc区的分子细胞外结合的细胞的吞噬作用。

[0154] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子不包含任何免疫球蛋白重链恒定区、免疫球蛋白轻链恒定区、免疫球蛋白C_L结构域、免疫球蛋白C_H1结构域、免疫球蛋白C_H2结构域和/或免疫球蛋白C_H3结构域。在某些进一步的实施方案中,细胞靶向分子不包含除选自以下的免疫球蛋白结构域之外的任何免疫球蛋白结构域:(1)CDR,(2)ABR和/或(3)存在于自主V_H结构域中的任何免疫球蛋白结构域、单结构域抗体结构域(sdAb)、重链抗体结构域片段(V_HH片段或V_H结构域片段)和单链可变片段(scFv)。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子不包含任何免疫球蛋白结构域或来源于免疫球蛋白的任何多肽。

[0155] 对于细胞靶向分子的某些实施方案,细胞靶向分子可用于将另外的外源物质递送到细胞中。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含代表另外的外源物质的缀合分子。对于本发明的细胞靶向分子(其包含另外的外源物质)的某些实施方案;在将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的一个或多个细胞后,细胞靶向分子在适合细胞的生理温度下和/或约37摄氏度在约5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或更短时间内内化到一个或多个细胞中。对于某些进一步的实施方案,一个或多个细胞是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,一个或多个细胞与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0156] 对于本发明的细胞靶向分子(其包含另外的外源物质)的某些实施方案;在将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的一个或多个细胞后,细胞靶向分子在适合细胞的生理温度下和/或约37摄氏度在约5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或更短时间内内化到一个或多个细胞中并将所述另外的外源物质递送到细胞内部。对于某些进一步的实施方案,一个或多个细胞是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,一个或多个细胞与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0157] 对于本发明的细胞靶向分子(其包含另外的外源物质)的某些实施方案;因此,在以相当于百分之五或百分之三十八到百分之五十的细胞表面占有率的细胞靶向分子浓度将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的多个细胞后,大多数细胞靶向分子在适合细胞的生理温度下和/或约37摄氏度在约5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或更短时间内内化到所述多个细胞中。对于某些进一步的实施方案,所述多个细胞的成员是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,所述多个细胞的成员与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0158] 对于本发明的细胞靶向分子(其包含另外的外源物质)的某些实施方案;因此,在以相当于百分之五或百分之三十八到百分之五十的细胞表面占有率的细胞靶向分子浓度将细胞靶向分子施用于与细胞外靶生物分子物理偶联的多个细胞后,大多数细胞靶向分子在适合细胞的生理温度下和/或约37摄氏度在约5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或更短时间内内化到所述多个细胞中并将所述另外的外源物质递送到细胞内部。对于某些进一步的实施方案,所述多个细胞的成员是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,所述多个细胞的成员与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0159] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含缀合分子,所述缀合分子代表选自由以下组成的组的另外的外源物质:抗生素、细胞毒性剂、检测促进剂、肽、多肽、蛋白质、多核苷酸和/或蛋白质-核酸复合物。在某些进一步的实施方案中,另外的外源物质是包含酶的蛋白质。在某些其他实施方案中,另外的外源物质是充当小抑制RNA(siRNA)或微RNA(miRNA)的多核苷酸。在某些实施方案中,另外的外源物质是肽,其是来自比如例如病原体的抗原。在某些实施方案中,抗原来源于选自由以下组成的组的分子:细菌蛋白质、癌症中突变的蛋白质,癌症中异常表达的蛋白质、T细胞互补决定区多肽和/或病毒蛋白质。在某些实施方案中,细胞毒剂是化学治疗剂、细胞毒性抗生素、烷化剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂和/或微管蛋白抑制剂。

[0160] 本发明还提供药物组合物,其包含本发明的志贺毒素效应子多肽和/或本发明的细胞靶向分子,并且包含至少一种药学上可接受的赋形剂或载体;以及提供这种细胞靶向分子或包含它的组合物在制备这种药物组合物中和在本发明的方法中的用途,如本文进一步描述的。本发明的某些实施方案是包含本发明的任何细胞靶向分子和至少一种药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物。

[0161] 在本发明的某些实施方案中是包含本发明的细胞靶向分子的诊断组合物,其进一步包含用于收集关于细胞、细胞类型、组织、器官、疾病、障碍、病症、受试者和/或患者的信息的检测促进剂。

[0162] 除了本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子及其组合物之外,能够编码志贺毒素效应子多肽和/或本发明的细胞靶向分子或其多肽组分的多核苷酸在本发明的范围,以及包含本发明的多核苷酸的表达载体和包含本发明的表达载体的宿主细胞。包含本发明的表达载体的宿主细胞可以用于例如通过重组表达产生本发明的细胞靶向分子或多肽组分或其片段的方法中。类似地,包含本发明表达载体的宿主细胞可以用于例如产生本发明组合物或其多肽组分的方法中。

[0163] 本发明还包括固定在固体基质上的本发明物质的任何组合物。本发明物质组合物的这种排列可以用于例如如本文所述的筛选分子的方法中。

[0164] 另外,本发明提供杀死细胞的方法,所述方法包括使一个或多个细胞与本发明的细胞靶向分子和/或本发明的药物组合物接触的步骤。对于某些实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体外发生。对于某些其他实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体内发生。对于本发明的杀死细胞的方法的某些实施方案,当接触包含不同细胞(其在细胞靶向分子的结合区结合的细胞外靶生物分子的细胞表面存在和/或表达水平方面不同)的细胞混合物时,所述方法能够优先于其他一个或多个细胞和/或细胞类型选择性地杀死一个或多个细胞和/或细胞类型。

[0165] 此外,本发明提供了诱导细胞靶向分子细胞内化进入与细胞外靶生物分子物理偶联的一个或多个细胞的方法,所述方法包括使所述一个或多个细胞与本发明的细胞靶向分子、本发明的药物组合物和/或本发明的诊断组合物接触的步骤。对于诱导细胞内化方法的某些进一步的实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体外发生。对于某些其他实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体内比如例如在患者体内发生。对于诱导细胞内化方法的某些进一步的实施方案,细胞靶向分子的细胞内化在适合于细胞的生理温度下和/或约37摄氏度下在约5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或更短时间内发生。对于某些进一步的实施方案,细胞是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,细胞与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0166] 对于某些实施方案,本发明提供了诱导细胞靶向分子细胞内化进入与细胞外靶生物分子物理偶联的多个细胞的方法,所述方法包括使所述多个细胞与本发明的细胞靶向分子、本发明的药物组合物和/或本发明的诊断组合物接触的步骤。对于诱导细胞内化方法的某些进一步的实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体外发生。对于某些其他实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体内比如例如在患者体内发生。对于诱导细胞内化方法的某些进一步的实施方案,细胞靶向分子的细胞内化在适合于细胞的生理温度下和/或约37摄氏度下在约5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或更短时间内发生。对于某些实施方案,所述多个细胞的成员与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0167] 类似地,本发明提供了内化由本发明的细胞靶向分子结合的细胞表面定位的靶的方法,所述方法包括使具有细胞表面定位的靶生物分子的一个或多个细胞与本发明的靶向分子、本发明的药物组合物和/或本发明的诊断组合物接触的步骤。对于内化细胞表面定位的靶的方法的某些进一步的实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体外发生。对于某些其他实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体内比如例如在患者体内发生。对于内化细胞表面定位的靶的方法的某些进一步的实施方案,细胞表面定位的靶生物分子的内化在适合于细胞的生理温度下和/或约37摄氏度下在约5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或更短时间内发生。对于某些进一步的实施方案,细胞是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,细胞与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0168] 对于某些实施方案,本发明提供了内化由本发明的细胞靶向分子结合的细胞表面定位的靶生物分子的方法,所述方法包括使具有细胞表面定位的靶生物分子的多个细胞与本发明的靶向分子、本发明的药物组合物和/或本发明的诊断组合物接触的步骤。对于内化细胞表面定位的靶生物分子的方法的某些进一步的实施方案,使多个细胞接触的步骤在体外发生。对于某些其他实施方案,使多个细胞接触的步骤在体内比如例如在患者体内发生。对于内化细胞表面定位的靶生物分子的方法的某些进一步的实施方案,在多个细胞的多数细胞中,细胞表面定位的靶生物分子的内化在适合于细胞的生理温度下和/或约37摄氏度下在约5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟或更短时间内发生。对于某些进一步的实施方案,所述多个细胞的成员是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,所述多个细胞的成员与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0169] 对于某些实施方案,本发明提供诱导受试者中由细胞靶向分子结合的细胞表面定位的靶生物分子的细胞内化的方法,所述方法包括给受试者施用本发明的细胞靶向分子、本发明的药物组合物和/或本发明的诊断组合物的步骤。

[0170] 另外,本发明提供了将外源物质递送到细胞内部的方法,所述方法包括使一个或多个细胞与本发明的包含另外的外源物质的细胞靶向分子、本发明的药物组合物(其包含:本发明的包含另外的外源物质的细胞靶向分子)和/或本发明的诊断组合物(其包含:本发明的包含另外的外源物质的细胞靶向分子)体外或体内接触的步骤。对于某些进一步的实施方案,细胞与细胞外靶生物分子物理偶联。对于某些进一步的实施方案,细胞是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,细胞与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0171] 对于某些实施方案,本发明提供了将外源物质递送到细胞内部的方法,所述方法包括向受试者施用本发明的包含另外的外源物质的细胞靶向分子、本发明的药物组合物(其包含:本发明的包含另外的外源物质的细胞靶向分子)和/或本发明的诊断组合物(其包含:本发明的包含另外的外源物质的细胞靶向分子)的步骤。对于某些进一步的实施方案,细胞与细胞外靶生物分子物理偶联。对于某些进一步的实施方案,细胞是靶标阳性细胞。对于某些实施方案,细胞与大量细胞外靶生物分子物理偶联。

[0172] 对于某些进一步的实施方案,细胞、多个细胞和细胞群称为(1)“细胞”;(2)“与靶生物分子物理偶联的细胞”;(3)“在细胞表面表达靶生物分子的细胞”;(4)“靶标阳性细胞”;(5)“多个细胞”;(6)“与靶生物分子物理偶联的多个细胞”;(7)“细胞群”;(8)“靶标阳性细胞群”;或(9)“一个或多个细胞”是细胞、多个细胞或细胞群,其(a)与细胞外靶生物分子物理偶联;(b)在细胞表面表达靶生物分子,所述靶生物分子(i)具有由细胞靶向分子的结合区结合的细胞外部分,(ii)具有跨膜结构域,和(iii)保持与一个或多个细胞物理偶联;(c)是靶标阳性的;和/或(d)与大量细胞外靶生物分子物理偶联,所述细胞外靶生物分子具有由细胞靶向分子的结合区结合的细胞外部分。

[0173] 本发明的任何组合物用于疾病、障碍和/或病症的诊断、预后和/或表征的用途在本发明的范围内。在本发明的某些实施方案中是本发明的一种或多种物质组合物(例如,本发明的药物组合物)在治疗或预防癌症、肿瘤、异常生长病症和/或免疫障碍中的用途。在本发明的某些实施方案中是本发明的一种或多种物质组合物(例如,本发明的药物组合物)在制备用于治疗或预防癌症、肿瘤、异常生长病症和/或免疫障碍的药物中的用途。

[0174] 本发明进一步提供治疗受试者的疾病,病症和/或障碍的方法,所述方法包括给有需要的受试者施用治疗有效量的本发明的细胞靶向分子和/或本发明的药物组合物的步骤。对于本发明的这些治疗方法的某些实施方案,使用本发明的方法治疗的疾病、病症或障碍涉及在细胞表面表达靶生物分子的细胞、癌细胞、肿瘤细胞和/或免疫细胞。对于本发明的这些治疗方法的某些实施方案,使用本发明的方法治疗的疾病、病症或障碍是癌症、肿瘤、异常生长病症和/或免疫障碍。对于本发明的这些治疗方法的某些实施方案,待治疗的疾病选自由以下组成的组:骨癌(例如多发性骨髓瘤或尤文氏肉瘤)、乳腺癌、中枢/外周神经系统癌症(如脑癌、神经纤维瘤病、或胶质母细胞瘤)、胃肠癌(如胃癌或结直肠癌)、生殖细胞癌(如卵巢癌和睾丸癌、腺癌(如胰腺癌、甲状旁腺癌、嗜铬细胞瘤、唾液腺癌、或甲状腺癌)、头颈癌(如鼻咽癌、口腔癌、或咽癌)、,血液学癌症(如白血病、淋巴瘤、或骨髓瘤)、肾泌尿系统癌症(如肾癌和膀胱癌)、肝癌、肺/胸膜癌(如间皮瘤、小细胞肺癌、或非小细胞肺癌)、前列腺癌、肉瘤(如血管肉瘤、纤维肉瘤、卡波氏肉瘤、或滑膜肉瘤)、皮肤癌(如基底细胞癌、鳞状细胞癌、或黑色素瘤)、子宫癌、AIDS、淀粉样变性、强直性脊柱炎、哮喘、孤独症、心脏发育、克罗恩病、糖尿病、红斑狼疮、胃炎、移植物排斥、移植物抗宿主病(GVHD)、格雷夫

斯病、桥本氏甲状腺炎、溶血性尿毒症综合症、HIV相关疾病、红斑狼疮、淋巴组织增生性疾病、多发性硬化、重症肌无力、神经炎症、多动脉炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、感染性休克、舍格伦综合征、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、血管炎、细胞增生、炎症、白细胞激活、白细胞粘附、白细胞趋化性、白细胞成熟、白细胞迁移、神经元分化、急性淋巴细胞白血病(ALL)、T急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤(ALL)、急性髓细胞白血病、急性髓性白血病(AML)、B细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)、B细胞幼淋巴细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(BL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓细胞白血病(CML-BP)、慢性髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病(HCL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、血管内大B-细胞淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤(MM)、自然杀伤细胞白血病、淋巴结边缘B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、浆细胞白血病、浆细胞瘤、原发性积液淋巴瘤、幼淋巴细胞白血病、早幼粒细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤(TCL)、重链疾病、单克隆丙种球蛋白病、单克隆免疫球蛋白沉积病、骨髓增生异常综合征(MDS)、抑制型多发性骨髓瘤和华氏巨球蛋白血症。对于本发明的这些治疗方法的某些实施方案,待治疗的疾病选自由以下组成的组:血液癌、白血病、淋巴瘤、黑色素瘤和骨髓瘤。对于本发明的这些治疗方法的某些实施方案,待治疗的免疫障碍选自由以下组成的组:淀粉样变性、强直性脊柱炎、哮喘、克罗恩病、糖尿病、移植物排斥、移植物抗宿主病、格雷夫斯病、格雷夫斯眼病、桥本氏甲状腺炎、溶血性尿毒综合征、HIV相关疾病、红斑狼疮、多发性硬化、视神经脊髓炎谱系障碍、N-甲基D-天冬氨酸(NMDA)受体脑炎、斜视眼肌阵挛综合征(OMS)、阵发性睡眠性血红蛋白尿、结节性多动脉炎、多关节炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、巩膜炎、硬皮病、感染性休克、舍格伦(Sjorgren)综合征、溃疡性溃疡结肠炎和血管炎。对于本发明的这些治疗方法的某些实施方案,待治疗的癌症选自由以下组成的组:急性髓性白血病(急性髓细胞白血病或AML)、急性非淋巴细胞白血病、B细胞慢性淋巴细胞白血病(B细胞CLL)、B细胞淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤(B细胞NHL)、B细胞前体急性淋巴细胞白血病(BCP-ALL或B-ALL)、B细胞淋巴细胞白血病(B-PLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL或DLBL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、毛细胞白血病(HCL)、霍奇金淋巴瘤(HL或HD)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、多发性骨髓瘤(MM)、结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、浆母细胞淋巴瘤、浆细胞肿瘤、浆细胞性骨髓瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤(B-LBL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)、T细胞淋巴瘤(TCL)、T细胞淋巴细胞白血病(T-PLL)和华氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia,WM)。

[0175] 在本发明的某些实施方案中是产生本发明的细胞靶向分子和/或志贺毒素效应子多肽缀合物的方法,所述方法包括使本发明的细胞靶向分子或志贺毒素效应子多肽与异源分子和/或另外的外源物质缀合的步骤。

[0176] 在本发明的某些实施方案中是使用本发明的细胞靶向分子的方法,所述方法包含检测促进剂,用于收集可用于疾病、障碍或病症的诊断、预后或表征的信息。在本发明的某些实施方案中是使用本发明的细胞靶向分子和/或诊断组合物检测细胞的方法,所述方法包括使细胞与细胞靶向分子和/或本发明的诊断组合物接触并检测细胞靶向分子和/或诊断组合物的存在的步骤。对于某些实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体外和/或离

体发生。对于某些实施方案,使一个或多个细胞接触的步骤在体内发生。对于某些实施方案,检测一个或多个细胞的步骤在体外和/或离体发生。对于某些实施方案,检测一个或多个细胞的步骤在体内发生。对于某些进一步的实施方案,该信息可用于以下一种或多种的诊断、预后或表征:骨癌(例如多发性骨髓瘤或尤文氏肉瘤)、乳腺癌、中枢/外周神经系统癌症(如脑癌、神经纤维瘤病、或胶质母细胞瘤)、胃肠癌(如胃癌或结直肠癌)、生殖细胞癌(如卵巢癌和睾丸癌、腺癌(如胰腺癌、甲状旁腺癌、嗜铬细胞瘤、唾液腺癌、或甲状腺癌)、头颈癌(如鼻咽癌、口腔癌、或咽癌)、,血液学癌症(如白血病、淋巴瘤、或骨髓瘤)、肾泌尿系统癌症(如肾癌和膀胱癌)、肝癌、肺/胸膜癌(如间皮瘤、小细胞肺癌、或非小细胞肺癌)、前列腺癌、肉瘤(如血管肉瘤、纤维肉瘤、卡波氏肉瘤、或滑膜肉瘤)、皮肤癌(如基底细胞癌、鳞状细胞癌、或黑色素瘤)、子宫癌、AIDS、淀粉样变性、强直性脊柱炎、哮喘、孤独症、心脏发育、克罗恩病、糖尿病、红斑狼疮、胃炎、移植物排斥、移植物抗宿主病、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、溶血性尿毒症综合症、HIV相关疾病、红斑狼疮、淋巴组织增生性疾病、多发性硬化、重症肌无力、神经炎症、多动脉炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、感染性休克、舍格伦综合征、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、血管炎、细胞增生、炎症、白细胞激活、白细胞粘附、白细胞趋化性、白细胞成熟、白细胞迁移、神经元分化、急性淋巴细胞白血病(ALL)、T急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤(ALL)、急性髓细胞白血病、急性髓性白血病(AML)、B细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)、B细胞幼淋巴细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(BL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓细胞白血病(CML-BP)、慢性髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病(HCL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、血管内大B-细胞淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤(MM)、自然杀伤细胞白血病、淋巴结边缘B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、浆细胞白血病、浆细胞瘤、原发性积液淋巴瘤、幼淋巴细胞白血病、早幼粒细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤(TCL)、重链疾病、单克隆丙种球蛋白病、单克隆免疫球蛋白沉积病、骨髓增生异常综合征(MDS)、抑制型多发性骨髓瘤和华氏巨球蛋白血症。

[0177] 在本发明的某些实施方案中是试剂盒,其包含本发明的物质组合物,和任选的使用说明书,其他一种或多种试剂和/或一种或多种药物递送装置。试剂盒可以进一步包含用于检测样品或受试者中的细胞类型(例如肿瘤细胞)的试剂和其他工具。

[0178] 参考以下描述、所附权利要求和附图,将更好地理解本发明的这些和其他特征、方面和优点。本发明的上述要素可以单独地组合或自由地移除,以产生本发明的其他实施方案,而无需在下文中有反对这种组合或移除的任何陈述。

附图说明

[0179] 图1描绘了本发明的示例性志贺毒素A亚基效应子多肽;包含其的细胞靶向分子;包含本发明的接头和/或细胞靶向结合区的细胞靶向分子;和本发明的缀合物连接的细胞靶向分子。图1中示例性分子的描述是出于对本发明的一组有限实施方案的结构特征的某些一般排列的说明性目的。应理解,这些示例性分子并不意图也不应被解释为完全确定本发明分子的任何结构特征和/或组分的排列。简化了图1的示意图中所示的相对尺寸、位置或特征数量。例如,X、Y和Z特征的相对位置不固定。类似地,X、Y和Z特征的总数不固定。图1中的示意图不旨在准确地描绘关于本发明的任何实施方案中的分子结构的相对大小的任

何信息,例如,Y或Z与志贺毒素效应子多肽和/或细胞靶向分子的相对大小或志贺毒素效应子结构域的接头与细胞靶向结合结构域的相对大小。图1-A描绘了志贺毒素A亚基效应子结构域,其具有一个或多个用于位点特异性缀合的工程化氨基酸残基,比如例如,一个或多个半胱氨酸、赖氨酸和/或组氨酸残基。在图1-A中,“X”代表相对于野生型志贺毒素的位置异位氨基酸残基和/或独特氨基酸残基,其已被工程化到志贺毒素效应结构域中但不损害志贺毒素效应子结构域的所需一种或多种功能。图1-A还描绘了与一个或多个分子(标记为“Y”或“Z”)缀合的志贺毒素A亚基效应结构域,比如例如,一个或多个货物如药物或一个或多个性质改变剂如血清白蛋白和/或一个或多个聚乙二醇分子。图1-B描绘了本发明的示例性细胞靶向分子,每个分子包含用于位点特异性缀合的一个或多个氨基酸残基,例如其中所述残基位于志贺毒素效应子结构域、接头和/或细胞靶向结构域中。如图1-A所示,图1-B还描绘了与一个或多个标记为“Y”或“Z”的其他分子(比如例如,一个或多个货物如药物或一个或多个性质改变剂如血清白蛋白和/或一个或多个聚乙二醇分子)缀合的分子。图1-B中的“X”表示已经工程化到分子中用于位点特异性缀合的氨基酸残基和/或相同类型的其他氨基酸残基已经针对独特性从分子中工程化,比如例如,位点特异性半胱氨酸、赖氨酸、组氨酸或硒代半胱氨酸残基,但不损害细胞靶向分子的所需一种或多种功能。

[0180] 图2图示了本发明的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Cys(p)::scFv1表现出有效和特异性的细胞靶向细胞毒性。相对于给予各细胞的细胞靶向分子浓度(单位为nM)的以10为底的对数,对每个细胞系的细胞生存力百分比作图。图2显示本发明的细胞靶向分子SLT-1A-Cys(p)::scFv1在测试浓度下对靶标阴性细胞类型没有表现出细胞毒性。还显示了该测定对非靶向的野生型志贺毒素A1片段的细胞毒性结果。

[0181] 图3图示了本发明的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Cys(p)-D1::scFv2表现出强力的细胞毒性,其与参考分子SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)的细胞毒性效力相当。相对于给予细胞的细胞靶向分子浓度(单位为nM)的以10为底的对数,对细胞生存力百分比作图。还显示了该测定对具有零半胱氨酸残基的非靶向去免疫的志贺毒素A1片段的细胞毒性结果。

[0182] 图4图示了本发明的示例性细胞靶向分子SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2(SEQ ID NO:803)、SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1(SEQ ID NO:807)和SLT-1A-D1::scFv2-结合结构域-Cys2(SEQ ID NO:812)对靶标阳性细胞类型表现出与参考细胞靶向分子SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)相当的细胞毒性。相对于给予细胞的细胞靶向分子浓度(单位为nM)的以10为底的对数,对细胞生存力百分比作图。还显示了该测定对具有零半胱氨酸残基的非靶向去免疫的志贺毒素A1片段的细胞毒性结果。

[0183] 图5-6显示了在还原或未还原样品电泳后重复的考马斯染色的十二烷基硫酸钠(SDS)聚丙烯酰胺凝胶的图片,以分析各种样品中非共价还原物质相比于共价还原物质的存在。在图5-6中,左侧显示在还原和变性条件下运行的考马斯染色的SDS-PAGE凝胶,右侧显示在非还原性变性条件下运行的重复的考马斯染色的SDS-PAGE凝胶。图例列出了加载的样品并在重复凝胶的每个泳道中运行。标记为“MW标志物”的第一泳道显示蛋白质分子量阶梯的迁移模式,并且每个阶梯蛋白质条带的近似大小以千道尔顿(kDa)标记。代表在非还原凝胶中可见而在还原凝胶中不可见的较大分子的分子量带表明样品中蛋白质种类之间形成可还原的二硫键。这表明一个分子的独特半胱氨酸残基可用于与第二分子的另一个独特

半胱氨酸残基分子间键合以形成同二聚体和多聚体复合物。

[0184] 图5显示了通过存在于本发明的不同示例性组合物中的蛋白质分子的凝胶电泳分析的本发明的示例性细胞靶向分子组合物中存在的不同蛋白质种类的大小。在图5中,加载并在编号为2-6的泳道中运行的样品在图例(泳道编号#n)中显示细胞靶向分子名称-x的制备:#2)SLT-1A-D1::scFv3(SEQ ID NO:839),#3)SLT-1A-D1-C242::scFv3(SEQ ID NO:837),#4)SLT-1A-Cys5-D1::scFv3(SEQ ID NO:778),#5)SLT-1A-Cys3-D1::scFv3(SEQ ID NO:779),和#6)SLT-1A-Cys2-D1::scFv3(SEQ ID NO:780)。

[0185] 图6显示了通过存在于本发明的不同示例性组合物中的蛋白质分子的凝胶电泳分析的本发明的示例性细胞靶向分子组合物中存在的不同蛋白质种类的大小。在图6中,加载并在编号为2-10的泳道中运行的样品在图例(泳道编号#n)中显示细胞靶向分子名称-x的制备:#2)SLT-1A-Cys2-D1::scFv2(SEQ ID NO:773),#3)SLT-1A-Cys6-D1::scFv2(SEQ ID NO:774),#4)SLT-1A-Cys8-D1::scFv2(SEQ ID NO:776),#5)SLT-1A-Cys9-D1::scFv2(SEQ ID NO:777),#6)SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2(SEQ ID NO:803),#7)SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1(SEQ ID NO:807),#8)SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2(SEQ ID NO:812),#9)SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:775),和#10)SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)。图6显示分析的SLT-1A-Cys2-D1::scFv2(SEQ ID NO:773)样品主要由非共价二聚体复合物组成,并且SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:775)样品中的蛋白质主要由氧化还原敏感性组成。

[0186] 图7图示了本发明的示例性组合物样品(其包含本发明的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Cys2-D1::scFv2(SEQ ID NO:773))中存在的不同分子种类的大小,如通过尺寸排阻色谱(SEC)分析。图7显示了相比于洗脱体积(mL)(由在x轴下的标记表示)绘制的流过SEC柱后洗脱的材料在280纳米(nm)处的紫外线的以毫吸光度单位(mAU)的吸光度。x轴上方的编号表示分数。另外,图7显示了通过SEC分析的本发明的该示例性组合物的细胞靶向分子纯度。

[0187] 图8图示了本发明的示例性组合物样品(其包含本发明的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:775))中存在的不同分子种类的大小,如通过尺寸排阻色谱(SEC)分析。图7显示了相比于洗脱体积(mL)(由在x轴下的标记表示)绘制的流过SEC柱后洗脱的材料在280纳米(nm)处的紫外线的以毫吸光度单位(mAU)的吸光度。x轴上方的编号表示分数。另外,图8显示了通过SEC分析的本发明的该示例性组合物的细胞靶向分子纯度。

[0188] 图9-11图示显示用本发明的示例性的货物连接的细胞靶向分子或对照分子处理的细胞样品的荧光激活细胞分选(FACS)谱覆盖图。将细胞计数或“事件”(y轴)相对于通过FACS FL1-A通道检测的以相对荧光单位(RFU)(x轴)的作为平均荧光强度(MFI)测量的荧光强度作图。黑线显示来自用货物连接的细胞靶向分子或抗体对照处理的细胞的数据,灰线显示来自阴性细胞群(同种型对照样品)的数据。图9-10显示货物连接的SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:789)的变体,无论是催化活性的还是受损的,与两种不同细胞类型的靶-2阳性细胞结合。此外,图9-10显示货物连接的SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:789)的变体,无论是催化活性的还是受损的,与靶标-2阳性细胞结合,具有与单克隆抗体阳性对照“抗靶2mAb-FITC”类似的特征。图11显示货物连接的SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:789)的变体,无论是催化活性的还是受损的,与靶-2阴性细胞结合,与同种型阴性对照相

当,即这些分子没有显示出与这种细胞类型的特异性结合。

[0189] 图12-14显示给予不同细胞类型后本发明的染料连接的细胞靶向分子SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555和IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555的定位的显微镜图像。图像是两个荧光信号的合并图像,一个用于检测蓝色显示的4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)的发射,另一个用于检测红色显示AlexaFluor®555(Alexa-555)的发射。在图12中,测试的细胞是细胞系C的靶-2阳性细胞。在图13中,测试的细胞是细胞系G的靶-2阳性细胞。图12-13中的图像显示在施用两种靶-2阳性细胞类型(细胞系C和细胞系G的细胞)的一小时内两种细胞靶向分子进入靶细胞。在图14中,测试的细胞是细胞系H的靶-2阴性细胞。图14显示这些细胞靶向分子在测试条件下以可检测量既不结合也不进入靶标阴性细胞。

[0190] 图15显示了在货物分子缀合之前和之后本发明的示例性细胞靶向分子(SLT-1A-Cys5-D1::scFv2)电泳后的考马斯染色的SDS聚丙烯酰胺凝胶的照片。图例列出了加载的样品并在凝胶的每个泳道中运行。第一个和最后一个泳道显示蛋白质分子量阶梯的迁移模式,并且每个阶梯蛋白质条带的近似大小在左侧以kDa标记。泳道#4仅显示细胞靶向分子,泳道#3和#5显示与两种不同的货物连接的相同细胞靶向分子。

[0191] 图16图解地显示本发明的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:789),无论是否与货物连接,表现出有效和特异性的细胞靶向细胞毒性,与参考分子SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)的细胞毒性效力和特异性相当。相对于给予各细胞的细胞靶向分子浓度(单位为ng/mL)的以10为底的对数,对每个细胞系的细胞生存力百分比作图。图16显示本发明的细胞靶向分子SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:789),无论是否与货物连接,在测试浓度均未对靶标阴性细胞类型表现出细胞毒性,类似于参考分子SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)。

[0192] 图17图示了本发明的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Lys1-D3-变体-1::scFv4(SEQ ID NO:818)、SLT-1A-Lys1-D3-变体-2::scFv4(SEQ ID NO:819)、SLT-1A-Lys1-D3-变体::scFv4(SEQ ID NO:820)、SLT-1A-Lys2-D3-变体-1::scFv4(SEQ ID NO:821)、SLT-1A-Lys2-D3-变体::scFv4(SEQ IDNO:822)、和SLT-1A-Lys2-D3-变体-5::scFv4(SEQ ID NO:823)表现出有效的和特异性的细胞靶向细胞毒性,与参考分子SLT-1A-D3::scFv4(SEQ ID NO:828)的细胞毒性效力和特异性相当。另外,图17图示了本发明的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-21::scFv4(SEQ ID NO:824)、SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-27::scFv4(SEQ ID NO:825)、和SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-40::scFv4(SEQ ID NO:826)表现出有效的和特异性的细胞靶向细胞毒性,与参考分子SLT-1A-D3::scFv4(SEQ ID NO:828)的细胞毒性效力和特异性相当。相对于给予各细胞的细胞靶向分子浓度(单位为ng/mL)的以10为底的对数,对每个细胞系的细胞生存力百分比作图。

[0193] 图18显示本发明的细胞靶向分子SLT-1A-Lys1-D3-变体-1::scFv4(SEQ ID NO:818)、SLT-1A-Lys1-D3-变体-2::scFv4(SEQ ID NO:819)、SLT-1A-Lys1-D3-变体4::scFv4(SEQ ID NO:820)、SLT-1A-Lys2-D3-变体-1::scFv4(SEQ ID NO:821)、SLT-1A-Lys2-D3-变体2::scFv4(SEQ ID NO:822)、SLT-1A-Lys2-D3-变体-5::scFv4(SEQ ID NO:823)、SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-21::scFv4(SEQ ID NO:824)、SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-27::scFv4(SEQ ID NO:825)、和SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-40::scFv4(SEQ ID NO:826)在测试的浓度下对靶标阴性细胞类型没有表现出细胞毒性,类似于参考分子SLT-1A-D3::scFv4(SEQ

ID NO:828)。相对于给予各细胞的细胞靶向分子浓度(单位为ng/mL)的以10为底的对数,对每个细胞系的细胞生存力百分比作图。

[0194] 图19图示了本发明的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Lys(无效)-D4-变体-42::scFv4(SEQ ID NO:827)表现出有效和特异性细胞靶向细胞毒性,与参考分子SLT-1A-D3::scFv4(SEQ ID NO:828)和SLT-1A-D5::scFv4(SEQ ID NO:829)的细胞毒性效力和特异性相当。相对于给予各细胞的细胞靶向分子浓度(单位为ng/mL)的以10为底的对数,对每个细胞系的细胞生存力百分比作图。

具体实施方式

[0195] 在下文中使用说明性非限制性实施方案和对附图的参考更全面地描述本发明。然而,本发明可以以许多不同的形式实施,并且不应该被解释为限于下面阐述的实施方案。相反,提供这些实施方案是为了使本公开彻底并且向本领域技术人员传达本发明的范围。

[0196] 为了更容易理解本发明,下面定义某些术语。可以在本发明的详细描述中找到另外的定义。

[0197] 如说明书和所附权利要求中所使用的,术语“一种”,“一个”和“所述”包括单数和复数指示物,除非上下文另有明确规定。

[0198] 如说明书和所附权利要求中所使用的,当提及两个种类A和B时,术语“和/或”表示A和B中的至少一者。如说明书和所附权利要求中所使用的,术语“和/或”当提及超过两个种类,例如A、B和C时,意指A、B或C中的至少一者,或A、B或C的任何组合中的至少一种(其中每个种类以单个或多个可能性)。

[0199] 在整个说明书中,词语“包括”或诸如“包含”或“含有”的变体将被理解为暗示包含所述整数(或组分)或整数(或组分)组,但不排除任何其他整数(或组分)或整数(或组分)组。

[0200] 在整个说明书中,术语“包括”用于表示“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

[0201] 术语“氨基酸残基”或“氨基酸”包括指掺入蛋白质、多肽或肽中的氨基酸。术语“多肽”包括氨基酸或氨基酸残基的任何聚合物。术语“多肽序列”是指物理组成多肽的一系列氨基酸或氨基酸残基。“蛋白质”是包含一个或多个多肽或多肽“链”的大分子。“肽”是尺寸小于约15至20个氨基酸残基的小多肽。术语“氨基酸序列”是指一系列氨基酸或氨基酸残基,其根据长度物理地包含肽或多肽。除非另有说明,否则本文公开的多肽和蛋白质序列从左到右书写,代表它们从氨基末端到羧基末端的顺序。

[0202] 出于要求保护的发明的目的并且关于志贺毒素蛋白质序列或志贺毒素来源的多肽,术语“野生型”通常是指在活的物种(比如例如病原细菌)中发现的天然存在的志贺毒素蛋白质序列,其中志贺毒素蛋白质序列是最常发生的变体之一。这与偶然发生的志贺毒素蛋白质序列形成对比,这些序列虽然仍然是天然存在的,但在对统计学上有效数量的包含至少一种志贺毒素蛋白质变体的物种的天然存在个体生物进行取样时,在同一物种的个体生物中的特定物种的个体生物的不到1%中发现。天然分离物在其天然环境之外的克隆扩增(无论分离物是否是包含生物序列信息的生物或分子)不会改变天然存在的需求,只要克隆扩增不引入物种的自然存在的群体中不存在新序列变体和/或不改变序列变体相对于彼

此的比例。

[0203] 术语“氨基酸”、“氨基酸残基”、“氨基酸序列”或多肽序列包括天然存在的氨基酸(包括L和D异构体),并且除非另有限制,还包括能以类似的方式起作用的二十种常见天然氨基酸的已知类似物,比如例如,硒代半胱氨酸、吡咯赖氨酸、N-甲酰基甲硫氨酸、γ-羧基谷氨酸,羟基脯氨酸尾下素、吡咯谷氨酸和硒代甲硫氨酸(参见例如Nagata K等人,Bioinformatics 30:1681-9(2014))。本文提及的氨基酸通过表A中的简写名称描述如下:

[0204] 表A.氨基酸命名法

[0205]

名称	3-字母	1-字母
丙氨酸	Ala	A
精氨酸	Arg	R
天冬酰胺	Asn	N
天冬氨酸(Aspartic Acid)或天冬氨酸(Aspartate)	Asp	D
半胱氨酸	Cys	C
谷氨酸(Glutamic Acid)或谷氨酸(Glutamate)	Glu	E
谷氨酰胺	Gln	Q
甘氨酸	Gly	G
组氨酸	His	H
异亮氨酸	Ile	I
亮氨酸	Leu	L
赖氨酸	Lys	K
甲硫氨酸	Met	M
苯丙氨酸	Phe	F
脯氨酸	Pro	P
吡咯啉-羧基-赖氨酸	Pcl	
硒代半胱氨酸	Sec	
丝氨酸	Ser	S
苏氨酸	Thr	T
色氨酸	Trp	W
酪氨酸	Tyr	Y
缬氨酸	Val	V

[0206] 关于蛋白质、多肽或多肽区域的术语“保守置换”是指多肽的氨基酸组成的变化,其基本上不改变整个蛋白质、多肽或多肽区域的功能和结构(参见Creighton,Proteins:Structures and Molecular Properties(W.H.Freeman and Company,New York(2nd ed.,1992))。

[0207] 如本文所用,术语“表达的”,“进行表达”或“表达”及其语法变体是指多核苷酸或核酸翻译成蛋白质。表达的蛋白质可以保留在细胞内,成为细胞表面膜的组分或分泌到细胞外空间。

[0208] 如本文所用,短语“表达靶标的细胞”包括在细胞表面表达由本发明的细胞靶向分子的结合区结合的靶生物分子的任何细胞。

[0209] 如本文所用,在至少一个细胞表面表达大量细胞外靶生物分子的细胞是“靶标阳性细胞”或“靶+细胞”,并且是与指定的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞。

[0210] 如本文所用,在至少一个细胞表面表达大量靶生物分子的细胞是“靶标阳性细胞”或“靶+细胞”,并且是与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞。下面定义了大量目标生物分子。

[0211] 如本文所用,符号“α”是能够与符号后的生物分子结合的免疫球蛋白型结合区的简写。符号“α”用于指免疫球蛋白型结合区的功能特征,其基于其与符号后的生物分子结合的能力,其中结合亲和力由10^{-5}或更低的解离常数(K_D)描述。

[0212] 关于要求保护的发明的术语“相关联的”,“进行关联”,“连接的”或“进行连接”是指分子的两个或更多个组分被接合、附接、连接或以其他方式偶联以形成单个分子或通过在两个分子之间产生关键、键合、附接和/或任何其他连接而使两个分子彼此关联以形成单个分子的行为。例如,术语“连接的”可以指通过一个或多个原子相互作用关联的两个或更多个组分,使得形成单个分子,并且其中原子相互作用可以是共价的和/或非共价的。两个组分之间共价关联的非限制性实例包括肽键和半胱氨酸-半胱氨酸二硫键。两个分子组分之间的非共价关联的非限制性实例包括离子键。

[0213] 出于本发明的目的,术语“连接的”是指通过一个或多个原子相互作用关联的两个或更多个分子组分,使得形成单个分子,并且其中原子相互作用包括至少一个共价键。出于本发明的目的,术语“进行连接”是指产生如上所述的连接分子的行为。

[0214] 出于本发明的目的,术语“融合”是指两个或更多个蛋白质组分通过至少一个共价键关联,所述共价键是肽键,无论肽键是否涉及羧酸基团的碳原子参与或涉及另一个碳原子,比如例如,α-碳、β-碳、γ-碳、σ-碳等。融合在一起的两个蛋白质组分的非限制性实例包括例如,通过肽键与多肽融合的氨基酸、肽或多肽,使得所得分子是单个连续多肽。出于本发明的目的,术语“融合”是指产生如上所述融合分子的行为,比如例如,由遗传区的重组融合产生的融合蛋白,其在翻译时产生单个蛋白质分子。

[0215] 符号“::”表示符号之前和之后的蛋白质分子物理连接在一起形成连续多肽。

[0216] 关于细胞靶向分子的符号“_”表示符号之前和之后的分子直接或间接共价连接在一起。

[0217] 出于本发明的目的,术语“效应子”意指提供生物活性,例如细胞毒性、生物信号传导、酶促催化、亚细胞发送和/或分子间结合,导致一个或多个因子的募集和/或变构效应。例如,志贺毒素效应子多肽提供志贺毒素、志贺毒素组分和/或其片段中存在的一种或多种生物活性。

[0218] 如本文所用,短语“多价靶结合分子”是指靶结合分子或多个靶结合分子,其包含两个或更多个高亲和力结合区,比如例如包含两个或更多个结合区的蛋白质,其中每个单独的结合区具有针对靶生物分子的细胞外部分的10^{-5}至10^{-12}摩尔/升的解离常数。

[0219] 出于本发明的目的,当提及多肽或多肽区时,短语“来源于”意指多肽或多肽区包含最初在“亲本”蛋白质中发现的氨基酸序列,并且其现在相对于原始多肽或多肽区可包含某些氨基酸残基添加、缺失、截短、重排或其他改变,只要“亲本”分子的某一个或多个功能和一个或多个结构基本上是保守的。技术人员将能够使用本领域已知的技术,例如蛋白质序列比对软件鉴定来源的多肽或多肽区的亲本分子。

[0220] 出于本发明的目的,志贺毒素效应子功能是由来源于志贺毒素A亚基的多肽区赋予的生物学活性。志贺毒素效应子功能的非限制性实例包括细胞内化、亚细胞发送、催化活性和细胞毒性。志贺毒素催化活性包括例如核糖体失活、蛋白质合成抑制、N-糖苷酶活性、多核苷酸:腺苷糖苷酶活性、RNA酶活性和DNA酶活性。志贺毒素是核糖体失活蛋白(RIP)。RIP可以使核酸、多核苷、多核苷酸、rRNA、ssDNA、dsDNA、mRNA(和polyA)和病毒核酸(参见例如Brigotti M等人,Toxicon 39:341-8(2001);Brigotti M等人,FASEB J 16:365-72(2002))脱嘌呤化。一些RIP显示出抗病毒活性和超氧化物歧化酶活性。已经在体外和体内观察到志贺毒素催化活性。用于志贺毒素效应子活性的测定的非限制性实例测量蛋白质合成抑制活性、脱嘌呤活性、细胞生长抑制、细胞毒性、超螺旋DNA松弛活性和核酸酶活性。

[0221] 如本文所用,志贺毒素效应子功能的保留是指在相同条件下如通过具有可重复性的适当定量测定法测量,能够表现出与野生型志贺毒素效应子多肽对照(例如志贺毒素A1片段)或包含野生型志贺毒素效应子多肽对照(例如志贺毒素A1片段)的细胞靶向分子相当的志贺毒素功能活性水平。对于核糖体失活或核糖体抑制的志贺毒素效应子功能,比如例如,通过使用本领域技术人员已知的和/或本文描述的测定,保留的志贺毒素效应子功能在体外环境中表现出10,000皮摩尔(pM)或更低的IC_{50}。对于志贺毒素效应子细胞毒性在靶标阳性细胞杀死试验中的功能,如所示,例如通过使用技术人员已知的和/或本文所述的测定,保留的志贺毒素效应子功能表现出1,000纳摩尔(nM)或更低的CD_{50},这取决于细胞类型及其适当的细胞外靶生物分子的表达。

[0222] 如本文所用,“显著的”志贺毒素效应子功能的保留是指如通过具有再现性的适当的定量测定法测量,与野生型志贺毒素效应子多肽对照相当的志贺毒素功能活性的水平。对于体外核糖体抑制,显著的志贺毒素效应子功能表现出300pM或更低的IC_{50},这取决于核糖体的来源(例如细菌、古细菌或真核生物(藻类、真菌、植物或动物))。与催化失活的SLT-1A 1-251双突变体(Y77S/E167D)的100,000pM的近似IC_{50}相比,这是显著更大的抑制。对于在实验室细胞培养中的靶标阳性细胞杀死测定中的细胞毒性,显著的志贺毒素效应子功能表现出100、50或30nM或更低的CD_{50},这取决于细胞系及其适当的细胞外靶生物分子的表达。与没有细胞靶向结合区的单独的SLT-1A亚基相比,这对于合适的靶细胞系是显著更大的细胞毒性,其具有100-10,000nM的CD_{50},这取决于细胞系。

[0223] 对于某些样本,IC_{50}或CD_{50}的准确值可能无法获得,因为无法收集所需的数据点以获得准确的曲线拟合。例如,理论上,如果在给定样品的浓度系列中分别不发生超过50%的核糖体抑制或细胞死亡,则不能确定IC_{50}和CD_{50}。如来自示例性志贺毒素效应子功能测定(例如实施例中描述的测定)的数据分析中所述的数据不足以精确拟合曲线,不应被视为实际志贺毒素效应子功能的代表。

[0224] 未能检测志贺毒素效应子功能中的活性可能是由于表达不当、多肽折叠和/或多肽稳定性而不是缺乏细胞进入、亚细胞发送和/或酶活性。对志贺毒素效应子功能的测定可能不需要本发明的太多细胞靶向分子来测量大量志贺毒素效应子功能活性。如果根据经验确定效应子功能低或无效的潜在原因与蛋白质表达或稳定性有关,本领域技术人员可以使用本领域已知的蛋白质化学和分子工程技术来补偿这些因子,这样可以恢复和测量志贺毒素功能效应子活性。例如,通过使用不同的表达控制序列可以补偿不适当的基于细胞的表达;不适当的多肽折叠和/或稳定性可受益于稳定末端序列,或非效应子区中稳定蛋白质的

三维结构的补偿性突变等。当针对各个志贺毒素功能的新测定可用时,可以针对那些志贺毒素效应子功能的任何水平(例如在野生型志贺毒素效应子多肽的特定倍数活性内)分析志贺毒素效应子区或多肽。有意义的活性差异的实例是例如,具有野生型志贺毒素效应子多肽活性的1000倍或100倍或更低的志贺毒素效应子区;或者与功能性敲低或敲除的志贺毒素效应子多肽相比具有3倍至30倍或更高活性的志贺毒素效应子区。

[0225] 某些志贺毒素效应子功能不容易测量,例如亚细胞发送功能。目前没有常规的定量分析来区分志贺毒素效应子多肽的细胞毒性失败是否是由于亚细胞发送不当引起的,但是在可以进行测试的时候,可以与适当的野生型志贺毒素效应区相比针对亚细胞发送的任何显著水平分析志贺毒素效应子多肽。

[0226] 应该注意的是,即使志贺毒素效应子多肽的细胞毒性相对于野生型降低,实际上,使用减毒的志贺毒素效应子多肽的应用可能与使用野生型志贺毒素效应子多肽的那些相同或更有效。因为最高效力变体可能表现出不良效应,这些不良效应在效力降低的变体中被最小化或降低。野生型志贺毒素效应子多肽是非常有效的,能够在仅一个分子到达胞质溶胶或者可能40个分子被内化的情况下进行杀死(Tam P,Lingwood C,Microbiology 153:2700-10(2007))。与野生型志贺毒素效应子多肽相比,具有甚至显著降低的志贺毒素效应子功能(比如例如,亚细胞发送或细胞毒性)的志贺毒素效应子多肽对于涉及靶向细胞杀死和/或检测特定细胞类型的某些亚细胞区室的实际应用可能仍然足够有效。并且这种效应子多肽也可用于将货物(例如另外的外源物质)递送到某些细胞内位置或亚细胞区室。

[0227] 关于细胞毒性的细胞靶向分子的细胞毒性活性的术语“选择性细胞毒性”是指靶向细胞群和非靶向旁观者细胞群之间的细胞毒性的相对水平,其可以表示靶向细胞类型的半最大细胞毒性浓度(CD_{50})相比于非靶向细胞类型的CD_{50}的比率,以作为选择性的度量显示对靶向细胞类型的细胞杀死的优先性。

[0228] 如本说明书和权利要求书中所用,短语“适合于细胞的生理温度”是指本领域已知的和/或技术人员可识别的温度,其落入适于特定细胞或细胞类型的健康生长、繁殖和/或功能的范围内。对应于细胞来源的物种的核心温度;和/或对应于包含细胞的健康的活生物体。例如,取决于物种,大约37℃的温度适合于许多哺乳动物细胞。

[0229] 出于本发明的目的,短语“包含与靶生物分子结合的细胞靶向分子的分子复合物的内化”意指细胞靶向分子的细胞内化是靶介导的,因为内化开始于细胞靶向分子和细胞表面靶生物分子在细胞外位置形成复合物,并且结束于细胞靶向分子和靶生物分子都进入细胞,之后细胞靶向分子从细胞靶向分子已经结合的靶生物分子解离。

[0230] 出于本发明的目的,短语“天然存在于细胞表面上的靶生物分子”意指细胞使用其自身的内部机制表达靶生物分子,并使用其自身的内部机器将靶生物分子定位于细胞表面,使得靶生物分子物理上与所述细胞偶联,并且靶生物分子的至少一部分在细胞外空间可及,即在细胞表面。

[0231] 出于本发明的目的,短语“细胞靶向分子改变剂”是指技术人员已知和/或本文所述的许多不同类型的原子或分子中的任何一种,其可以与本发明的分子缀合以改变本发明分子的一种或多种性质。

[0232] 出于本发明某些实施方案的目的,如果与在相同温度下使用相同细胞类型通过相同测定法测定的在相同百分比靶生物分子占据率下现有技术参考分子的内化的时间相比,

由于本发明的细胞靶向分子的结合而发生内化的时间减少,则认为细胞内化是快速的。

[0233] 如本说明书和权利要求书中所用,短语“快速细胞内化”是指通过本领域已知的或本文描述的许多细胞内化测定中的任何一种测量,与细胞外靶抗原或细胞表面定位靶生物分子的细胞内化所需的平均时间相比,本发明的细胞靶向分子减少细胞外靶抗原或细胞表面定位靶生物分子的细胞内化的平均时间的能力。

[0234] 如本说明书和权利要求书中所使用的,短语“快速内化”包括内化,其可以与基础靶生物分子内化速率和/或施用本领域已知的结合靶生物分子的细胞外部分的免疫球蛋白型结合分子(例如单克隆抗体)后分子结合诱导的靶生物分子内化速率相比较进行测定。短语“快速细胞内化”的范围旨在包括比用Fc区测试靶特异性抗体或免疫球蛋白来源的蛋白分子时观察到的更快的平均内化速率。通常,内化速率常数可定义为将目标靶特异性结合分子给予靶标阳性细胞后的时间,其中50%的细胞表面靶抗原、靶生物分子和/或靶特异性结合分子以给定的施用浓度、质量、摩尔浓度或靶生物分子占有率调节的浓度和特定温度内化进入特定细胞类型。细胞表面靶生物分子内化,无论是基础还是响应于靶结合分子的施用,可以通过技术人员已知的各种方法进行测定。

[0235] 出于本发明某些实施方案的目的,如果与识别细胞外靶生物分子抗原的充分表征的抗体的结合的情况下靶生物分子的内化的时间相比,由于本发明的细胞靶向分子的结合而发生内化的时间减少,则认为细胞内化是快速的。在整个本说明书中使用的术语“快速”旨在表示本发明的细胞靶向分子在少于6小时内进入一个或多个表达靶标的细胞和/或靶标阳性细胞。在某些实施方案中,快速可以快至小于约30分钟,但也可以包括约1小时至约2小时、至约3小时、至约4小时、至约5小时;约2小时至约3小时、至约4小时、至约5小时;约3小时至约4小时、至约5小时;以及约4小时至约5小时。

[0236] 出于本发明的目的,关于包含连接在一起的两个或更多个组分的分子,短语“一个或多个非共价键合”包括连接组分的键合类型,在某些分子中当将分子从天然蛋白质折叠条件改变为蛋白质变性条件时可以观察到这些键合被消除(即“不再连接两个或更多个组分)。例如,当使用本领域已知和/或本文所述的技术(比如例如,电泳和/或色谱测定)测定蛋白质分子的大小时,在天然蛋白质折叠条件(例如旨在与真核细胞的内质网的腔或与生物体内的细胞外环境相似的pH缓冲环境)下表现为单一大小的种类的多组分分子也可以被观察为由在变性条件下和/或在经历变性条件后的两个或更多个更小尺寸的蛋白质分子构成。蛋白质变性条件是技术人员已知的并且包括与天然蛋白质折叠条件明显不同的条件,比如例如,具有高温(例如大于50摄氏度)的环境和/或其特征在于存在化学变性剂和/或洗涤剂(例如例如,1-10%十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯、Triton®X-100、sarkosyl和其他洗涤剂,无论是离子的、非离子的、两性离子的和/或离液序列高的)的那些。

[0237] 如本文所用,关于描述蛋白质和/或蛋白质分子的术语“单体”是指仅包含一个由单个连续多肽(无论二级或三级结构如何,,其可通过核糖体从单个多核苷酸模板合成,包括随后形成环状结构的连续线性多肽)组成的多肽组分的分子。相反,多聚体分子包含两个或更多个多肽(例如亚基),它们不一起形成可以通过核糖体从单个多核苷酸模板合成的单个连续多肽。

[0238] 如本文所用,关于描述蛋白质和/或蛋白质分子的术语“多聚体”是指包含两个或更多个单独的相关联在一起和/或连接在一起的多肽组分的分子,比如例如,由两个组分组

成的分子,每个组分其自身是连续多肽。例如,分子的组分之间的关联或键合可包括1)一个或多个非共价相互作用;2)一个或多个翻译后共价相互作用;3)一个或多个共价化学缀合;和/或4)一个或多个共价相互作用,产生包含非线性多肽(例如,支链或环状多肽结构,由两个或更多个多肽组分的排列产生)的单个分子。包含由核糖体从单个多核苷酸模板合成的单个连续多肽中的一个或多个肽键的蛋白水解切割产生的两个不连续多肽的分子是"多聚体"而不是"单体"。

[0239] 如本文所用,关于多肽内的多肽区或特征,术语"破坏的","破坏"或"进行破坏"及其语法变体是指该区内的或构成该破坏特征的至少一个氨基酸的改变。氨基酸改变包括各种突变,比如例如,缺失、倒位、插入或置换,其改变多肽的氨基酸序列。氨基酸改变还包括化学变化,比如例如,氨基酸官能团中一个或多个原子的改变或氨基酸官能团中一个或多个原子的添加。

[0240] 如本文所用,"去免疫"意指与参考分子(比如例如,野生型肽区、多肽区或多肽)相比,在施用于脊索动物后降低的抗原性和/或免疫原性潜力。这包括与参考分子相比,尽管引入了一个或多个从头抗原性和/或免疫原性表位,但总抗原性和/或免疫原性潜力降低。对于某些实施方案,"去免疫"是指分子与其来源于的"亲本"分子(比如例如,野生型志贺毒素A1片段)相比,在施用给哺乳动物后表现出降低的抗原性和/或免疫原性。在某些实施方案中,与参考分子相比,本发明的去免疫的志贺毒素效应子多肽能够表现出相对抗原性,其在相同条件下通过相同测定法(例如,技术人员已知的和/或本文所述的测定,如定量ELISA或Western印迹分析)测量比参考分子的抗原性降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。在某些实施方案中,与参考分子相比,本发明的去免疫的志贺毒素效应子多肽能够表现出相对免疫原性,其通在相同条件下过相同测定法(比如例如本领域技术人员已知的和/或本文所述的测定,如在给定时间点接受肠胃外施用分子后在哺乳动物中产生的抗分子抗体的定量测量)测量比参考分子的免疫原性降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%或更高。示例性细胞靶向分子的相对免疫原性可以使用在许多时期内重复肠胃外施用后对细胞靶向分子的体内抗体应答的测定来确定。

[0241] 出于本发明的目的,关于细胞靶向分子的术语"末端"、"氨基末端"或"羧基末端"通常是指细胞靶向分子(例如单个连续多肽链)的多肽链的最后氨基酸残基。细胞靶向分子可以包含一个以上的多肽或蛋白质,因此,本发明的细胞靶向分子可以包含多个氨基末端和羧基末端。例如,细胞靶向分子的"氨基末端"可以由代表多肽氨基末端的多肽链的第一个氨基酸残基限定,其通常以起始氨基酸残基为特征,所述始氨基酸残基不与任何氨基酸残基具有肽键,所述肽键涉及起始氨基酸残基的伯氨基或涉及起始氨基酸残基(其是N-烷基化α氨基酸残基类的成员)的等价氮。类似地,细胞靶向分子的"羧基末端"可以由代表多肽的羧基末端的多肽链的最后一个氨基酸残基定义,其通常以最终的氨基酸残基为特征,其任何氨基酸残基不通过肽键与其主要羧基的α-碳连接。

[0242] 出于本发明的目的,关于多肽区域的术语"末端","氨基末端"或"羧基末端"是指该区域的区域边界,无论其他氨基酸残基是否通过该区域之外的肽键连接。换句话说,多肽区的末端无论该区是否与其他肽或多肽融合。例如,包含两个蛋白质区(例如,包含肽或多肽的结合区和志贺毒素效应子多肽)的融合蛋白可具有志贺毒素效应子多肽区,其羧基末

端在志贺毒素效应子多肽区的氨基酸残基251处结束,尽管肽键参与残基251与位置252处的氨基酸残基(代表另一个蛋白质区例如结合区的开始)的肽键。在该实施例中,志贺毒素效应子多肽区的羧基末端是指残基251,其不是融合蛋白的末端,而是代表内部区域边界。因此,对于多肽区域,术语"末端","氨基末端"和"羧基末端"用于指多肽区的边界,无论边界是物理末端还是嵌入在更大多肽链内的内部位置。

[0243] 出于本发明的目的,短语"弗林蛋白酶切割抗性"是指其分子或其特定多肽区相比于(i)野生型志贺毒素A亚基中的志贺毒素A1片段的羧基末端或(ii)构建体的志贺毒素A1片段衍生区的羧基末端,其中天然存在的位于A1和A2片段之间的连接处的弗林蛋白酶切割位点未被破坏,表现出可重复地更少的弗林蛋白酶切割。通过技术人员可用的任何方法进行测定,包括使用本文所述的方法。

[0244] 出于本发明的目的,短语"破坏的弗林蛋白酶切割基序"是指(i)如本文I-B部分中所述的特异性弗林蛋白酶切割基序,(ii)其包含突变和/或截短,所述突变和/或截短可赋予分子相比于参考分子的弗林蛋白酶切割减少,比如例如,相比于在相同条件下在相同测定中观察到的参比分子的弗林蛋白酶切割,可重复地观察到的弗林蛋白酶切割减少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或更少(包括100%不进行切割)。与参考分子相比,弗林蛋白酶切割的百分比可以表示为目标分子的切割的:未切割的材料除以参考分子的切割的:未切割的材料的比率(参见例如WO 2015/191764)。合适的参考分子的非限制性实例包括某些分子,所述分子包含WO 2015/191764和WO 2016/196344中描述的野生型志贺毒素弗林蛋白酶切割基序和/或弗林蛋白酶切割位点。

[0245] 介绍

[0246] 本发明提供志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子,其包含用于缀合其他分子的特异性附接位点。志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子支架中具有独特的可溶剂接触的官能团的独特氨基酸残基和/或一个或多个位置异位残基为各种原子的位点特异性连接提供了附接点。原子或分子可以作为以下起作用(1)设计用于细胞内递送的货物,包括用于一旦在靶细胞内的受控释放,和/或(2)具有一种或多种细胞外功能的试剂,比如例如,生物惰性的部分,其延长脊椎动物半衰期,掩盖支架的免疫原性部分和/或阻断蛋白水解切割。本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子可以使用常规方法以受控和方便的方式与多种原子和分子缀合,以获得同质产物。

[0247] 本发明还提供了与其他分子缀合的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子,比如例如,用于细胞内递送的分子货物或细胞靶向分子改变剂。本发明的某些细胞靶向分子及其组合物可用于在存在一种或多种其他细胞类型的情况下基于其细胞靶向和细胞内化活性选择性地将缀合的一个或多个货物递送至一个或多个表达靶标的细胞类型,比如例如,具有所需细胞内功能的货物。另外,本发明的某些细胞靶向分子及其组合物可用于在存在一种或多种其他细胞类型的情况下基于其细胞靶向和细胞内化活性选择性地杀死表达靶标的细胞,比如例如,通过向靶向的表达靶标的细胞的内部递送细胞靶向分子(其在细胞内位置具有细胞毒性)的组分。预期适用于本发明的缀合的原子、分子、货物和/或细胞靶向分子改变剂包括接头、细胞靶向部分、抗生素、肽、核酸、蛋白质、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性药剂、溶解度改变剂、药代动力学改变剂、免疫原性改变剂和药效动力学改变剂。

[0248] 本发明的分子及其组合物具有例如用于将货物选择性递送至表达靶标的细胞的

用途,以及用作治疗多种疾病、障碍和病症的治疗剂。

[0249] I.本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子的一般结构

[0250] 本发明的某些实施方案是志贺毒素A亚基效应子多肽,比如例如,(1)与异源分子缀合的志贺毒素效应子多肽;和(2)志贺毒素效应子多肽,其包含相对于野生型志贺毒素多肽的一个或多个异位氨基酸残基。本发明提供细胞靶向分子,其包含(1)细胞靶向部分(例如,细胞靶向剂和/或结合区)和(2)毒素效应子多肽区。某些进一步实施方案是包含本发明的志贺毒素效应子多肽的细胞靶向分子。此外,本发明提供了缺乏任何志贺毒素效应子多肽但包含接头或结合区的细胞靶向分子(例如,免疫球蛋白型多肽),所述接头或结合区包含用于其他分子的位点特异性附接的一个或多个官能团。本发明的所有分子可任选地与另一分子缀合,比如例如,用于细胞靶向递送的货物,细胞靶向分子改变剂和/或另外的外源物质。

[0251] A.本发明的志贺毒素效应子A亚基多肽

[0252] 本发明的志贺毒素效应子多肽是来源于志贺毒素家族的至少一个成员的志贺毒素A亚基的多肽,其中志贺毒素效应子区能够表现出至少一种志贺毒素功能。志贺毒素功能包括例如,促进细胞进入,使脂质膜变形,刺激网格蛋白介导的内吞作用,指导逆行运输,指导亚细胞发送,避免细胞内降解,催化地灭活核糖体,实现细胞毒性和实现细胞抑制作用。

[0253] 本领域技术人员已知有许多志贺毒素效应子多肽(参见例如,Cheung M等人.,Mol Cancer 9:28(2010);WO 2014/164693;WO 2015/113005;WO 2015/113007;US20150259428;WO 2015/191764;US20160177284;WO 2016/126950),其适用于本发明或用作使用本领域已知技术修饰成本发明的志贺毒素效应子多肽的亲本多肽。

[0254] 本发明的志贺毒素效应子多肽包含来源于与其天然志贺毒素B亚基的任何形式解离的志贺毒素A亚基的多肽或基本上由其组成。此外,本发明的细胞靶向分子不需要包含任何包含天然志贺毒素B亚基的功能性结合结构域或基本上由其组成的多肽。相反,本发明的志贺毒素效应子多肽可以与异源结合区功能性关联以实现细胞靶向。

[0255] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽可包含全长志贺毒素A亚基(例如SLT-1A(SEQ ID NO:1)、StxA(SEQ ID NO:2)或者SLT-2A(SEQ ID NO:3))或基本上由其组成,注意到天然存在的志贺毒素A亚基可以包含在其氨基末端含有约22个氨基酸的信号序列(其被去除以产生成熟的志贺毒素A亚基并且技术人员可以识别)的前体形式。在其他实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽包含截短的志贺毒素A亚基或基本上由其组成,其短于全长志贺毒素A亚基,比如例如,本领域已知的截短(参见例如WO 2014/164693;WO 2015/113005;WO 2015/113007;WO 2015/138452;WO 2015/191764;US20160177284;WO 2016/126950)。

[0256] 尽管来源于野生型志贺毒素A亚基多肽,但对于本发明分子的某些实施方案,志贺毒素效应子多肽与天然存在的志贺毒素A亚基差异多达1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40或更多个氨基酸残基(但不超过保留至少85%、90%、95%、99%或更多氨基酸序列同一性的数量)。

[0257] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽仅包含一个赖氨酸残基。SLT-1全毒素的细胞毒性活性不受A亚基中所有赖氨酸残基的去除影响(McCluskey,AJ,“Shiga-like Toxin 1:Molecular Mechanism of Toxicity and Discovery of Inhibitors”,

thesis,University of Toronto,(2012),Appendix B)。此外,去除SLT-1A亚基的两个氨基端赖氨酸并不影响其细胞毒性(McCluskey,AJ,“Shiga-like Toxin 1:Molecular Mechanism of Toxicity and Discovery of Inhibitors”,thesis,University of Toronto,(2012),Appendix B)。因此,SLT-1A、StxA和/或SLT-2A中除了一个天然存在的赖氨酸残基之外的所有天然存在的赖氨酸残基都可以通过氨基酸残基置换除去,从而在志贺毒素效应子多肽中仅留下一个天然存在的赖氨酸残基。备选地,可以通过氨基酸残基置换从志贺毒素效应子多肽中去除SLT-1A、StxA和/或SLT-2A中的所有天然存在的赖氨酸残基,并且可以将异位赖氨酸残基工程化到适合位点特异性缀合和一种或多种志贺毒素功能的保留的的位置。

[0258] B.本发明的细胞靶向分子

[0259] 本发明的细胞靶向分子均包含细胞靶向剂或部分,例如本文所述的结合区。本发明的细胞靶向分子的细胞靶向剂或部分包含分子结构,当与本发明的多肽连接时,每个分子结构能够使细胞靶向分子基于这些特定细胞表面的分子相互作用与特定细胞紧密接近。细胞靶向部分包括与细胞表面靶标结合的配体和多肽。

[0260] 一种类型的细胞靶向部分是蛋白质结合区。本发明的细胞靶向分子的结合区包含一个或多个能够选择性和特异性结合细胞外靶生物分子的多肽。结合区可包含一个或多个不同多肽部分,例如配体(无论是合成的还是天然存在的及其衍生物)、免疫球蛋白来源的结构域、合成地工程化支架(作为免疫球蛋白结构域的备选物)等。在本发明的细胞靶向分子中使用蛋白质结合区允许产生细胞靶向分子,其是单链细胞靶向蛋白。

[0261] 本发明的细胞靶向分子的某些实施方案包含能够与物理偶联于细胞的靶生物分子的细胞外部分特异性结合的细胞靶向结合区。本发明的细胞靶向分子的结合区包含能够与靶生物分子特异性结合的肽或多肽区。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子的结合区包含一个或多个能够选择性和特异性结合细胞外靶生物分子的多肽。结合区可包含一个或多个不同肽或多肽部分,例如随机产生的肽序列、天然存在的配体或其衍生物、免疫球蛋白来源的结构域、合成地工程化支架(作为免疫球蛋白结构域的备选物)等。

[0262] 本领域已知有许多结合区域可用于使多肽(例如配体、单克隆抗体、工程化抗体衍生物和抗体的工程化备选物)通过其结合特征靶向特定细胞类型(参见例如,Cheung M等人.,Mol Cancer 9:28(2010);WO 2014/164680;WO 2014/164693;WO 2015/113005;WO 2015/113007;WO 2015/138435;WO 2015/138452;US20150259428;WO 2015/191764;US20160177284;WO 2016/126950)。

[0263] 根据一个具体但非限制性的方面,本发明分子的结合区包含天然存在的配体或其衍生物,其保留与细胞外靶生物分子(通常是细胞表面受体)的结合功能。例如,可以使用本领域已知的各种细胞因子、生长因子和激素将细胞靶向分子靶向表达同源细胞因子受体、生长因子受体或激素受体的特定细胞类型的细胞表面。

[0264] 根据某些其他实施方案,结合区包含能够结合细胞外靶生物分子的合成配体。

[0265] 根据一个具体但非限制性的方面,结合区可包含免疫球蛋白型结合区。如本文所用的术语“免疫球蛋白型结合区”是指能够结合一个或多个靶生物分子(例如抗原或表位)的多肽区。结合区可以通过它们结合靶分子的能力在功能上定义。免疫球蛋白型结合区通常来源于抗体或抗体样结构;然而,在该术语的范围内考虑来自其他来源的备选支架。

[0266] 免疫球蛋白(Ig)蛋白质具有称为Ig结构域的结构域。Ig结构域的长度范围为约70-110个氨基酸残基并具有特征性的Ig折叠,其中通常7至9个反平行β链排列成两个β折叠,形成夹心状结构。Ig折叠通过夹心的内表面上的疏水氨基酸相互作用和链中半胱氨酸残基之间的高度保守的二硫键来稳定。Ig结构域可以是可变的(IgV或V-组),恒定的(IgC或C-组)或中间的(IgI或I-组)。一些Ig结构域可以与互补性决定区或互补决定区(CDR)(其对于结合其表位的抗体的特异性是重要的)相关联。Ig样结构域也存在于非免疫球蛋白中,并且在此基础上被分类为蛋白质Ig超家族的成员。HUGO基因命名委员会(HGNC)提供了含Ig家族的家族成员列表。

[0267] 如本文所用,术语“重链可变(V_H)结构域”或“轻链可变(V_L)结构域”分别指任何抗体V_H或V_L结构域(例如人V_H或V_L结构域)及其任何衍生物(例如来源于天然鼠V_H或V_L结构域的人源化V_H或V_L结构域),所述衍生物至少保留相应天然抗体的定性抗原结合能力。V_H或V_L结构域由被三个CDR或ABR中断的“框架”区组成。框架区用于使CDR与抗原表位特异性结合。从氨基末端到羧基末端,V_H和V_L结构域都包含以下框架(FR)和CDR区:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、和FR4。对于骆驼科V_HH片段,软骨鱼的IgNAR,V_{NAR}片段及其衍生物,存在包含相同基本排列的单个重链可变结构域:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、和FR4。

[0268] 免疫球蛋白型结合区可以是抗体或其抗原结合片段的多肽序列,其中氨基酸序列由于分子工程或文库筛选选择而不同于天然抗体或非免疫球蛋白蛋白的Ig样结构域的氨基酸序列。由于重组DNA技术和体外文库筛选在免疫球蛋白型结合区的产生中的相关性,可以重新设计抗体以获得所需的特征,例如更小的尺寸,细胞进入或其他治疗改进。可能的变化很多,并且可以从仅仅一个氨基酸的变化到例如可变区的完全重新设计。通常,将进行可变区的改变以改善抗原结合特征,改善可变区稳定性或降低免疫原性应答的可能性。

[0269] 有许多免疫球蛋白型结合区域被认为是本发明分子的组分,比如例如,本发明的细胞靶向分子..免疫球蛋白结合区通常包含一个或多个CDR。在某些实施方案中,免疫球蛋白型结合区来源于免疫球蛋白结合区,例如能够结合细胞外靶生物分子的抗体互补位。在某些其他实施方案中,免疫球蛋白型结合区包含不是来源于任何免疫球蛋白结构域但通过提供与细胞外靶生物分子的高亲和力结合而起免疫球蛋白结合区起作用的工程化多肽。该工程化多肽可任选地包括多肽支架,其包含或基本上由来自如本文所述的免疫球蛋白的互补决定区组成。

[0270] 现有技术中还存在许多结合区,其可用于通过其高亲和力结合特征将多肽靶向特定细胞类型。在某些实施方案中,本发明蛋白质的结合区选自下组,该组包括单结构域抗体结构域(sdAb)、纳米抗体、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH片段)、二价纳米抗体、来源于软骨鱼类的重链抗体结构域、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变(scFv)片段、自主V_H结构域、单结构域抗体结构域(sdAb)、来源于骆驼科的重链抗体结构域(V_HH片段或V_H结构域片段)、来源于骆驼科V_HH片段或V_H结构域片段的重链抗体结构域、来源于软骨鱼类的重链抗体结构域、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、V_{NAR}片段、单链可变(scFv)片段、纳米抗体、由重链和C_H1结构域组成的Fd片段、单链Fv-C_H3微抗体、二聚体C_H2结构域片段(C_H2D)、Fc抗原结合结构域(Fcab)、分离的互补决定区3(CDR3)片段、受约束的框架区3、CDR3、框架区4(FR3-CDR3-FR4)多肽、小模块化免疫药物(SMIP)结构域、多聚化V_HH片段、scFv-Fc融合体、多聚化scFv片段(双抗体、三抗体、四抗体)、二硫键稳定的抗体可变(Fv)片

段、二硫键稳定的抗原结合(Fab)片段(由V_L、V_H、C_L和C_H1结构域组成)、二价纳米抗体、二价微抗体、二价F(ab')$_2$片段(Fab二聚体)、双特异性串联V_HH片段、双特异性串联scFv片段、双特异性纳米抗体、双特异性微抗体以及任何前述的保留其互补位和结合功能的任何经遗传操作的对应物(参见例如Ward E等人,Nature 341:544-6(1989);Davies J,Riechmann L,Biotechnology(NY)13:475-9(1995);Reiter Y等人,Mol Biol 290:685-98(1999);Riechmann L,Muyldermans S,J Immunol Methods 231:25-38(1999);Tanha J等人,J Immunol Methods 263:97-109(2002);Vranken W等人,Biochemistry41:8570-9(2002);Dottorini T等人,Biochemistry 43:622-8(2004);Jespers L等人,J Mol Biol 337:893-903(2004);Jespers L等人,Nat Biotechnol 22:1161-5(2004);To R等人,J Biol Chem 280:41395-403(2005);Spinelli S等人,FEBS Lett 564:35-40(2004);Saerens D等人,Curr Opin Pharmacol 8:600-8(2008);Dimitrov D,MAbs 1:26-8(2009);Baral T等人,PLoS One 7:e30149(2012);Ahmad Z等人,Clin Dev Immunol 2012:980250(2012);Weiner L,Cell 148:1081-4(2012);Richard G等人,PLoS One 8:e69495(2013))。存在多种结合区,其包含来源于免疫球蛋白恒定区的多肽,比如例如,工程化的二聚体Fc结构域、单体Fcs(mFcs)、V_HH-Fc融合体、scFv-Fc融合体、C_H2结构域、单体C_H3s结构域(mC_H3s)、合成地重编程的免疫球蛋白结构域、和/或免疫球蛋白结构域与配体的杂合融合体(Hofer T等人,Proc Natl Acad Sci USA 105:12451-6(2008);Xiao J等人.,J Am Chem Soc 131:13616-13618(2009);Xiao X等人.,Biochem Biophys Res Commun 387:387-92(2009);Wozniak-Knopp G等人.,Protein Eng Des Sel 23 289-97(2010);Gong R等人.,PLoS ONE 7:e42288(2012);Wozniak-Knopp G等人.,PLoS ONE 7:e30083(2012);Ying T等人.,J Biol Chem 287:19399-408(2012);Ying T等人.,J Biol Chem 288:25154-64(2013);Chiang M等人.,J Am Chem Soc 136:3370-3(2014);Rader C,Trends Biotechnol 32:186-97(2014);Ying T等人.,Biochimica Biophys Acta 1844:1977-82(2014)。

[0271] 根据某些其他实施方案,结合区包括针对免疫球蛋白结构域的工程化的备选支架,其表现相似的功能特征,例如靶标生物分子的高亲和力和特异性结合,并且能够进行工程化以改进特征,例如更高的稳定性或降低的免疫原性。对于本发明的本发明的细胞靶向分子的某些实施方案,结合区选自下组,该组包括工程化的犰狳重复多肽(ArmRP)、工程化的纤连蛋白来源的10th纤连蛋白III型(10Fn3)结构域(单体,AdNectins™或AdNexins™);工程化的肌腱蛋白来源的的肌腱蛋白III型结构域(Centryns TM);工程化的含锚蛋白重复基序的多肽(DARPins™);工程化的低密度脂蛋白受体来源的A结构域(LDLR-A)(Avimers™);脂质运载蛋白(anticalins);工程化的蛋白酶抑制剂来源的Kunitz结构域;工程化的蛋白A来源的Z结构域(Affibodies™);工程化的γ-B晶体来源的支架或工程化的泛素来源的支架(Affilins);Sac7d来源的多肽(Nanoffitins®或affitins);工程化的Fyn来源的SH2结构域(Fynomers®);以及工程化的抗体模拟物以及前述保留其结合功能的任何遗传操作的对应物(Wörn A,Plückthun A,J Mol Biol 305:989-1010(2001);Xu L等人,Chem Biol 9:933-42(2002);Wikman M等人,Protein Eng Des Sel 17:455-62(2004);Binz H等人,Nat Biotechnol 23:1257-68(2005);Holliger P,Hudson P,Nat Biotechnol 23:1126-36(2005);Gill D,Damle N,Curr Opin Biotech 17:653-8(2006);Koide A,Koide S,Methods Mol Biol 352:95-109(2007);Byla P等人,J Biol Chem 285:12096(2010);

Zoller F等人,Molecules 16:2467-85(2011);Alfarano P等人,Protein Sci 21:1298-314(2012);Madhurantakam C等人,Protein Sci 21:1015-28(2012);Varadamsetty G等人,J Mol Biol 424:68-87(2012))。

[0272] 在本发明的某些实施方案中,免疫球蛋白型结合区来源于纳米抗体或单结构域免疫球蛋白衍生区V_HH。通常,纳米抗体由在骆驼科动物和软骨鱼(软骨鱼类)中发现的天然存在的单一、单体可变结构域抗体(sdAb)的片段构建。通过截短单一、单体可变结构域从这些天然存在的抗体改造纳米抗体,以产生更小和更稳定的分子,比如例如,IgNAR、V_HH和V_{NAR}构建体。由于它们的小尺寸,纳米抗体能够结合完整抗体不可及的抗原。

[0273] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,结合区包含选自下组的一个或多个多肽,该组由以下组成:a)重链可变(V_H)结构域,其包含(i)HABR1或HCDR1,(ii)HABR2或HCDR2,和(iii)HABR3或HCDR3;和/或b)轻链可变(V_L)结构域,其包含(i)LABR1或LCDR1,(ii)LABR2或LCDR2,和(iii)LABR3或LCDR3;其中每个上述ABR和/或CDR选自包含SEQ ID NO:844-1100所示氨基酸序列之一或基本上由其组成的多肽。在某些进一步的实施方案中,结合区包含SEQ ID NO:807-808和812-813中任一个的269-499或基本上由其组成,包含SEQ ID NO:814-815和818-829中任一个的269-519的氨基酸或基本上由其组成,或包含SEQ ID NO:816-817中任一个的氨基酸268-386或基本上由其组成。

[0274] 在本发明的某些实施方案中,结合区多肽包含适于缀合至另一分子的游离半胱氨酸残基,其中半胱氨酸位于结合区多肽的羧基末端处或其近端。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子的结合区包含由(X)n-C-X或(X)n-C表示的一系列氨基酸残基,其中X指任何氨基酸,(X)n指对于包含结合结构域的多肽,C指半胱氨酸残基。

[0275] 在本发明的某些实施方案中,结合区多肽包含适于缀合至另一分子的游离半胱氨酸残基,其中半胱氨酸位于结合区多肽的氨基末端处或其近端。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子的结合区包含由C-(X)n或M-C-(X)n表示的一系列氨基酸残基,其中X指任何氨基酸,(X)n是指包含结合结构域的多肽,C是指半胱氨酸残基,M是指起始甲硫氨酸。

[0276] 在本发明的某些实施方案中,本发明的分子包含缺少半胱氨酸残基的免疫球蛋白结合区。这种免疫球蛋白结合区结构是技术人员已知的和/或可以使用常规方法产生(参见例如Proba K,J Mol Biol 275:245-53(1998))。

[0277] 任何上述结合区可用作本发明细胞靶向分子的组分,只要结合区组分针对细胞外目标生物分子的解离常数为10^{-5}至10^{-12}摩尔/升,优选小于200纳摩尔(nM)。

[0278] 细胞特异性靶向可以通过将本发明的分子附接于细胞靶向载体来实现,例如脂质体、聚合物、纳米载体、微球、纳米球、树枝状大分子、聚合物胶束、硅或碳材料、比如例如、纳米管、纳米棒和纳米角、磁性纳米颗粒、微乳液和其他纳米结构(Sinha R等人.,Molecular Cancer Therapeutics 5:1909-17(2006);L Brinton等人.,Journal of the National Cancer Institute 100:1643-8(2008);Tanaka T等人.,Biomed Micro Devices 11:49-63(2009))。可以使用一个或多个共价键和/或包封来完成附接。

[0279] 细胞外靶生物分子

[0280] 本发明分子的结合区包含能够特异性结合细胞外靶生物分子的多肽区,优选所述细胞外靶生物分子与目的细胞类型(例如癌细胞、肿瘤细胞、浆细胞、感染的细胞或携带细

胞内病原体的宿主细胞)的表面物理偶联。

[0281] 术语“靶生物分子”是指生物分子,通常是蛋白质或通过翻译后修饰(例如糖基化)修饰的蛋白质,其能够被结合区结合以将蛋白质靶向特定细胞类型或生物体内的位置。细胞外靶生物分子可包括各种表位,包括未修饰的多肽、通过添加生化功能基团修饰的多肽、和糖脂。

[0282] 本领域技术人员已知有众多细胞外靶生物分子,其可以被本发明的细胞靶向分子的结合区和已知结合这种靶生物分子的多肽结合结构域靶向(参见例如,WO 2014/164680;WO 2014/164693;WO 2015/113005;WO 2015/113007;WO 2015/138435;WO 2015/138452;US20150259428;WO 2015/191764;US20160177284;WO 2016/126950)。

[0283] 出于本发明的目的,关于修饰靶生物分子的术语“细胞外”是指其结构的至少一部分暴露于细胞外环境的生物分子。细胞外靶生物分子包括细胞膜组分、跨膜跨越蛋白、细胞膜锚定的生物分子、细胞表面结合的生物分子和分泌的生物分子。

[0284] 关于本发明,当用于描述目标生物分子时,短语“物理偶联的”是指将靶生物分子或其一部分偶联到细胞外部的共价和/或非共价分子间相互作用,例如靶生物分子与细胞之间的多个非共价相互作用,其中每个单一相互作用的能量约为1-5千卡路里(例如静电键、氢键、范德华相互作用、疏水力等)。可以发现所有完整的膜蛋白与细胞膜以及外周膜蛋白物理偶联。例如,细胞外靶生物分子可以包含跨膜跨越区、脂质锚、糖脂锚,和/或与包括前述任何一种的因子非共价关联(例如通过非特异性疏水相互作用和/或脂质结合相互作用)。

[0285] 可以基于许多标准设计或选择本发明的细胞靶向分子的结合区,例如其靶生物分子的细胞类型特异性表达和/或其靶生物分子关于特定细胞类型的物理定位。例如,本发明的某些细胞靶向分子包含能够结合细胞表面靶标的结合结构域,所述细胞表面靶标仅由细胞表面的一个细胞类型表达。

[0286] 在本发明的某些实施方案中,细胞靶向分子包含来源于免疫球蛋白型多肽的结合区,所述免疫球蛋白型多肽被选择用于特异性和高亲和力地结合癌细胞的细胞表面上的表面抗原,其中抗原的表达被限制在癌细胞上(参见Glokler J等人.,Molecules 15:2478-90(2010);Liu Y等人.,Lab Chip9:1033-6(2009))。根据其他实施方案,选择结合区用于特异性和高亲和力地结合癌细胞的细胞表面上的表面抗原,其中与非癌细胞相比,抗原被癌细胞过表达或优先表达。一些代表性的靶生物分子包括但不限于以下列举的与癌症和/或特定免疫细胞类型相关的靶标。

[0287] 现有技术中存在许多识别与癌细胞相关的表位的免疫球蛋白型结合区,例如靶向以下的结合区:膜联蛋白AI、B3黑素瘤抗原、B4黑素瘤抗原、B7-H3(CD276、B7RP-2)、B细胞成熟抗原(BCMA、BCM、TNRSF17、CD269)、CD2、CD3、CD4、CD19、CD20(B淋巴细胞抗原蛋白CD20)、CD22、CD25(白细胞介素-2受体IL2R)、CD30(TNFRSF8)、CD37、CD38(环状ADP核糖水解酶)、CD40、CD44(透明质酸受体)、蛋白酪氨酸磷酸酶受体C型(CD45、PTPRC、LCA)、ITGAV(CD51)、CD56、CD66、CD70、CD71(转铁蛋白受体)、CD73、CD74(HLA-DR抗原相关恒定链)、CD79(例如CD79a或CD79b)、CD98、内皮糖蛋白(END、CD105)、CD106(VCAM-1)、CD138、趋化因子受体4型(CDCR-4、融合蛋白、CD184)、CD200、胰岛素样生长因子1受体(CD221)、黏蛋白1(MUC1、CD227、CA6、CanAg)、基底细胞粘附分子(B-CAM、CD239)、CD248(内皮唾液酸蛋白、TEM1)、肿

瘤坏死因子受体10b(TNFRSF10B、CD262)、肿瘤坏死因子受体13B(TNFRSF13B、TACI)、血管内皮生长因子受体2(KDR、CD309)、上皮细胞粘附分子(EpCAM、CD326)、人表皮生长因子受体2(HER2、Neu、ErbB2、CD340)、癌抗原15-3(CA15-3)、癌抗原19-9(CA 19-9)、癌抗原125(CA125、MUC16)、CA242、癌胚抗原相关细胞粘附分子(例如CEACAM3(CD66d)和CEACAM5)、癌胚抗原蛋白(CEA)、胆碱转运蛋白样蛋白4(SLC44A4)、硫酸软骨素蛋白多糖4(CSP4、MCSP、NG2)、CTLA4、δ样蛋白(例如DLL3、DLL4)、外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶蛋白(例如ENPP3)、内皮素受体(ETBR)、表皮生长因子受体(EGFR、ErbB1)、Epstein-Barr病毒潜伏膜蛋白1(LMP1)、叶酸受体(FOLR,例如FRα)、G-28、神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、HLA-Dr10、HLA-DRB、人表皮生长因子受体1(HER1)、HER3/ErbB-3、肝配蛋白B型受体2(EphB2)、上皮细胞粘附分子(EpCAM)、成纤维细胞活化蛋白(FAP/seprase)、鸟苷酸环化酶c(GCC)、胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)、白细胞介素2受体(IL-2R)、白细胞介素6受体(IL-6R)、整合素α-Vβ-3(αVβ3)、整合素α-Vβ-5(αvβ5)、整合素α-5β-1(α5β1)、L6、锌转运蛋白(LIV-1)、MPG、黑素瘤相关抗原1蛋白(MAGE-1)、黑素瘤相关抗原3(MAGE-3)、间皮素(MSLN)、金属还原酶STEAP1、MPG、MS4A、NaPi2b、连接素(例如连接素-4)、p21、p97、脊髓灰质炎病毒受体样4(PVRL4)、蛋白酶激活受体(如PAR1)、前列腺特异性膜抗原蛋白(PSMA)、SAIL(C16orf54)、SLIT和NTRK样蛋白(例如SLITRK6)、Thomas-Friedenreich抗原、跨膜糖蛋白(GPNMB)、滋养层糖蛋白(TPGB、5T4、WAIF1)和肿瘤相关钙信号转导物(TACSTD,例如Trop-2,EGP-1等)(参见例如LuiB等人.,Cancer Res 64:704-10(2004);Novellino L等人.,Cancer Immunol Immunother 54:187-207(2005);Bagley R等人.,Int J Oncol 34:619-27(2009);Gerber H等人.,mAbs 1:247-53(2009);Beck A等人.,Nat Rev Immunol 10:345-52(2010);Andersen J等人.,J Biol Chem 287:22927-37(2012);Nolan-Stevaux O等人.,PLoS One 7:e50920(2012);Rust S等人.,Mol Cancer 12:11(2013);Kim S等人.,Blood Cancer Journal 5:e316(2015))。该靶生物分子列表旨在是非限制性的。本领域技术人员将理解,与癌细胞或其他所需细胞类型相关联的任何所需靶生物分子可用于设计或选择与毒素效应子多肽偶联的结合区以产生本发明的细胞靶向分子。

[0288] 与癌细胞密切相关的其他靶生物分子和已知与其结合的免疫球蛋白型结合区的实例包括BAGE蛋白(B黑素瘤抗原)、基底细胞粘附分子(BCAM或Lutheran血型糖蛋白)、膀胱肿瘤抗原(BTA)、癌症-睾丸抗原NY-ESO-1、癌症-睾丸抗原LAGE蛋白、CD19(B淋巴细胞抗原蛋白CD19)、CD21(补体受体-2或补体3d受体)、CD26(二肽基肽酶-4、DPP4、或腺苷脱氨酶复合蛋白2)、CD33(唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素-3)、CD52(CAMPATH-1抗原)、CD56、CS1(SLAM家族编号7或SLAMF7)、细胞表面A33抗原蛋白(gpA33)、Epstein-Barr病毒抗原蛋白、GAGE/PAGE蛋白(黑素瘤相关癌/睾丸抗原)、肝细胞生长因子受体(HGFR或c-Met)、MAGE蛋白、T细胞1蛋白识别的黑素瘤抗原(MART-1/MelanA)、MARTI)、粘蛋白、优先表达的黑色素瘤抗原(PRAME)蛋白、前列腺特异性抗原蛋白(PSA)、前列腺干细胞抗原蛋白(PSCA)、晚期糖基化终产物受体(RAGE)、肿瘤相关糖蛋白72(TAG-72)、血管内皮生长因子受体(VEGFR))和威尔姆斯(Wilms)的肿瘤抗原。

[0289] 与癌细胞强烈相关联的其他靶生物分子的实例是碳酸酐酶IX(CA9/CAIX)、密封蛋白(CLDN3、CLDN4)、肝配蛋白A型受体3(EphA3)、叶酸结合蛋白(FBP)、神经节苷脂GM2、胰岛素样生长因子受体、整合素(如CD11a-c)、核因子κB受体激活因子(RANK)、受体酪氨酸蛋白

激酶erB-3、SAIL(C16orf54)、肿瘤坏死因子受体10A(TRAIL-R1/DR4)、肿瘤坏死因子受体10B(TRAIL-R2)、肌腱蛋白C和CD64(Fcγ RI)(参见Hough C等人.,Cancer Res 60:6281-7(2000);Thepen T等人.,Nat Biotechnol 18:48-51(2000);Pastan I等人.,Nat Rev Cancer 6:559-65(2006);Pastan,Annu Rev Med 58:221-37(2007);Fitzgerald D等人.,Cancer Res 71:6300-9(2011);Scott A等人.,Cancer Immun 12:14-22(2012);Kim S等人.,Blood Cancer Journal 5:e316(2015))。该靶生物分子列表旨在是非限制性的。

[0290] 此外,还有许多其他预期的靶生物分子的例子,如ADAM金属蛋白酶(例如ADAM-9、ADAM-10、ADAM-12、ADAM-15、ADAM-17)、ADP-核糖基转移酶(ART1、ART4)、抗原F4/80、骨髓基质抗原(BST1、BST2)、断点簇区-c-abl致癌基因(BCR-ABL)蛋白、C3aR(补体成分3a受体)、CD7、CD13、CD14、CD15(Lewis X或阶段特异性胚胎抗原1)、CD23(FCεRII)、CD49d、CD53、CD54(细胞间粘附分子1)、CD63(四跨膜蛋白)、CD69、CD80、CD86、CD88(补体成分5a受体1)、CD115(集落刺激因子1受体)、IL-1R(白细胞介素-1受体)、CD123(白细胞介素-3受体)、CD129(白细胞介素9受体)、CD183(趋化因子受体CXCR3)、CD191(CCR1)、CD193(CCR3))、CD195(趋化因子受体CCR5)、CD203c、CD225(干扰素诱导的跨膜蛋白1)、CD244(自然杀死细胞受体2B4)、CD282(Toll样受体2)、CD284(Toll样受体4)、CD294(GPR44)、CD305(白细胞相关免疫球蛋白样受体1)、肝配蛋白A型受体2(EphA2)、FceRIa、半乳凝素-9、甲胎蛋白抗原17-A1蛋白、人天冬氨酰(天冬酰胺酰)β-羟化酶(HAAH)、免疫球蛋白样转录物ILT-3、溶血磷脂酰甘油酰基转移酶1(LPGAT1/IAA0205)、溶酶体相关膜蛋白(LAMP、如CD107)、黑素细胞蛋白PMEL(gp100))、髓样相关蛋白-14(mrp-14)、NKG2D配体(例如、MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、UL-16结合蛋白、H-60、Rae-1、及其同源物)、受体酪氨酸蛋白激酶erbB-3、SART蛋白、清道夫受体(如CD64和CD68)、Siglecs(唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素)、多配体聚糖(如SDC1或CD138)、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白1(TRP-1)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP-2)、酪氨酸酶相关抗原(TAA)、APO-3、BCMA、CD2、CD3、CD4、CD8、CD18、CD27、CD28、CD29、CD41、CD49、CD90、CD95(Fas)、CD103、CD104、CD134(OX40)、CD137(4-1BB)、CD152(CTLA-4)、趋化因子受体、补体蛋白、细胞因子受体、组织相容性蛋白、ICOS、干扰素-α、干扰素-β、c-myc、骨保护素、PD-1、RANK、TACI、TNF受体超家族成员(TNF-R1、TNFR-2)、Apo2/TRAIL-R1、TRAIL-R2、TRAIL-R3和TRAIL-R4(参见Scott A等人,Cancer Immunity 12:14(2012);Cheever M等人.,Clin Cancer Res 15:5323-37(2009)),对于靶生物分子并注意其中描述的靶分子是非限制性实例)。本领域技术人员将理解,任何所需靶生物分子可用于设计或选择与毒素效应子多肽偶联的结合区以产生本发明的细胞靶向分子。

[0291] 在某些实施方案中,结合区包含免疫球蛋白型多肽或基本上由其组成,所述免疫球蛋白型多肽被选择用于特异性和高亲和力地结合免疫系统细胞类型的细胞表面。例如,已知免疫球蛋白型结合结构域结合程序性死亡配体1(PD-L1)、CD1、CD2、CD3、CD4、CD5、CD6、CD7、CD8、CD9、CD10、CD11、CD12、CD13、CD14、CD15、CD16、CD17、CD18、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD27、CD28、CD29、CD30、CD31、CD33、CD34、CD35、CD36、CD37、CD38、CD40、CD41、CD56、CD61、CD62、CD66、CD95、CD117、CD123、CD235、CD146、CD326、白细胞介素-2受体(IL-2R)、核因子κB受体激活因子(RANKL)、SLAM相关蛋白(SAP)、和TNFSF18(肿瘤坏死因子配体18或GITRL)。

[0292] 本发明的细胞靶向分子的结合区的细胞外靶生物分子可以包括过量或专门存在

于癌细胞、免疫细胞和被细胞内病原体(例如病毒、细菌、真菌、朊病毒、或原生动物)感染的细胞上的生物标志物。

[0293] 该一般结构是模块化的,因为任何数量的不同细胞靶向结合区可以与一个或多个毒素效应子多肽连接以产生本发明的细胞靶向分子及其组合物。

[0294] C.来源于毒素的毒素效应子多肽

[0295] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含来源于除志贺毒素之外的蛋白质毒素的毒素效应子多肽区。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子不包含志贺毒素效应子多肽。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含来源于除志贺毒素家族成员之外的毒素的毒素效应子区,比如例如,来自除志贺毒素之外的ABx毒素,除志贺毒素之外的核糖体失活蛋白毒素、相思豆毒素、炭疽毒素、Aspf1、bouganin、异株泻根毒蛋白、cholix毒素、密封蛋白、白喉毒素、多花白树毒蛋白、热不稳定肠毒素、丝裂菌褶素、百日咳毒素、商陆抗病毒蛋白、天人菊灵(pulchellin)、假单胞菌外毒素A、局限曲菌素、蓖麻毒素、皂草素、八叠球菌素(sarcin)和枯草蛋白酶细胞毒素(参见例如,WO 2015/113005;WO 2015/120058)。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子不包含毒素效应子区或来源于毒素的任何多肽。

[0296] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含不是志贺毒素效应子多肽的毒素效应子多肽。本发明考虑了来源于毒素的各种多肽作为毒素效应多肽的用途。例如,许多毒素代表细胞毒性多肽和/或蛋白酶体递送效应子多肽的最佳来源,因为关于其细胞内发送行为的知识丰富(参见例如,WO 2015/113005)。具有从早期内体区室到胞质溶胶或ER的细胞内发送的内在能力的任何蛋白质毒素代表蛋白酶体递送效应子多肽的来源,其可以用于本发明的目的,例如作为起始组分用于修饰,或作为在其中定位更小蛋白酶体递送效应子区的来源。

[0297] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含缺乏任何赖氨酸残基或包含恰好一个用于位点特异性缀合的赖氨酸残基的毒素效应子。许多毒素的催化结构域,尤其是通过内质网使用逆行发送途径的毒素,没有赖氨酸残基(DeLange R等人.,Proc Natl Acad Sci USA 73:69-72(1976);London E,Luongo C,Biochem Biophys Res Commun 160:333-9(1989);Hazes B,Read R,Biochemistry 36:11051-4(1997);Deeks E等人.,Biochemistry 41:3405-13(2002);Worthington Z,Carbonetti N,Infect Immun 75:2946-53(2007))。

[0298] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含作为志贺毒素效应子多肽的毒素效应子多肽。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽是SLT-1A-Cys1-变体(例如SEQ ID NO:5、15、25、35、45、55、65、和75)。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽是在细胞靶向分子的另一各蛋白质组分的羧基端(例如细胞靶向结合区或起始甲硫氨酸),使得志贺毒素效应多肽的位置1(C1)处的半胱氨酸残基通过其氨基形成肽键。

[0299] 本发明的细胞靶向分子的一般结构是模块化的,因为各种不同的结合区可以与相同的毒素效应子多肽(例如,本发明的志贺毒素效应子多肽)一起使用以提供各种细胞外靶生物分子的不同靶向,从而将细胞毒性物质、细胞生长抑制物质和/或外源物质靶向递送至各种不同细胞类型。在本发明的细胞靶向分子中,结合区和志贺毒素效应子多肽可以通过本领域熟知的一个或多个接头彼此直接连接和/或适当地相互连接。出于本发明的细胞靶向分子的目的,对于毒素效应子多肽和细胞靶向结合区彼此相关的特定顺序或方向不固定

(参见例如图1-B)。没有细胞毒性的毒素效应子多肽仍可用于将外源物质递送到细胞中、某些亚细胞区室中,和/或提供到细胞溶质的有效亚细胞发送。任选地,本发明的细胞靶向分子可以进一步包含羧基端内质保留/回收信号基序,比如例如,在细胞靶向分子的蛋白质组分的羧基末端的氨基酸KDEL(SEQ ID NO:1142)(参见例如WO 2015/138435)。

[0300] D.顺应位点特异性缀合的氨基酸残基和结构

[0301] 具有生物正交反应性部分(例如,侧链或官能团)的任何氨基酸残基可适合作为本发明分子中的缀合位点。技术人员可以从现有技术中选择顺应的和合适的氨基酸,或者使用常规技术可以通过实验鉴定顺应和合适用于本发明分子的新氨基酸。在某些实施方案中,本发明的分子包含具有独特氨基酸残基的志贺毒素效应子多肽,其可以在该位置被异位定位或天然存在。在某些其他实施方案中,本发明可以包括独特氨基酸或非独特氨基酸残基,其是唯一可及的,即不像所有其他相同氨基酸类型的残基一样埋没在蛋白质结构的内部。

[0302] 在本发明的某些实施方案中,将单个赖氨酸、组氨酸或半胱氨酸工程化进入细胞靶向分子,以提供用于缀合另一分子的特定残基位点。通常,氨基酸赖氨酸、组氨酸和半胱氨酸的强亲核官能团使这三个氨基酸残基成为原子或分子与蛋白质化学缀合的最顺应的附接点。然而,赖氨酸、组氨酸和/或半胱氨酸的数量因蛋白质而异,这会影响位点特异性附接的适合性和/或缀合化学计量的控制。在下面的实施例中,从亲本志贺毒素A亚基多肽中除去所有半胱氨酸残基。然后,将异位半胱氨酸残基工程化到多肽中以提供用于受控缀合的独特附接位置。在不同位置重复该过程以提供一组半胱氨酸工程化的志贺毒素效应子多肽,并测试这些多肽的志贺毒素效应子功能保留和将缀合的分子递送至细胞内部的能力。

[0303] 在本发明的某些实施方案中,将单个非天然氨基酸残基工程化到细胞靶向分子中以提供用于缀合另一分子的特定残基位点(参见例如Liu W等人.,Nat Methods 4:239-44(2007);Liu C,Schultz P,Annu Rev Biochem 79:413-44(2010);Young T等人.,J Mol Biol 395:361-74(2010);Young T,Schultz P,J Biol Chem 285:11039-44(2010);Young D等人.,Biochemistry 501894-900(2011);Hoesl M,Budisa N,Curr Opin Biotechnol 23:751-7(2012);Ozawa K等人.,Biochem Biophys Res Commun 418:652-6(2012);Chin J,Annu Rev Biochem 83:379-408(2014);Ozawa K,Loh C,Methods Mol Biol1118:189-203(2014))。例如,非天然氨基酸残基如硒代半胱氨酸和对乙酰基苯丙氨酸在本领域中是已知的可提供有用的缀合位点。类似地,具有叠氮基的氨基酸残基可用于位点特异性缀合。

[0304] 在本发明的某些实施方案中,位点特异性附接位点是本发明的细胞靶向分子的多肽组分的伯胺或羧基端。

[0305] 在本发明的某些实施方案中,将短多肽基序工程化到细胞靶向分子中以提供用于缀合另一分子的特定残基位点。例如,某些基序如CxPxR中的半胱氨酸残基可以通过甲酰甘氨酸产生酶修饰成甲酰甘氨酸,然后所得的醛官能团可以使用hydrozino-Pictet-Spengler化学与另一分子缀合(参见例如Carrico I等人.,Nat Chem Biol 3:321-2(2007);Rabuka D,等人.,Nat Protoc7:1052-67(2012))。

[0306] 重要的是要注意工程化的残基的溶剂可及性可能影响其提供合适的缀合位点的能力;然而,适合性可随缀合分子和所得缀合物的特定应用而变化。例如,缀合分子的大小和空间位阻可影响最终缀合产物的稳定性,使得某些工程化的位点和/或异位残基适合于

某些缀合分子但不适合其它分子。虽然可以预测高度溶剂可及的氨基酸残基以提供更好的缀合位点,但重要的是要注意具有最大治疗效用的志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子可能需要比其他可能的缀合位点的溶剂可及性更低的缀合位点(参见例如Shen B等人.,Nat Biotechnol 30:184-9(2012))。

[0307] 存在几种常见的缀合策略用于将蛋白质分子与另一分子连接,比如例如,通过蛋白质中的赖氨酸连接至胺反应性接头或分子,通过蛋白质中的半胱氨酸连接至巯基反应性接头或分子(例如,涉及活化的马来酰亚胺基团),通过酶介导的缀合,和/或通过掺入非天然氨基酸如对乙酰基苯丙氨酸(参见例如Kline T等人.,Pharm Res 32:3480-93(2015))。例如,巯基反应性化学基团非常适合于缀合化学,例如通过烷基化(通常形成硫醚键)或二硫键交换(形成二硫键)。巯基反应性基团的非限制性实例包括卤代乙酰基、马来酰亚胺、氮丙啶、丙烯酰基、芳基化剂、乙烯基砜、吡啶基二硫化物、TNB-硫醇和二硫化物还原剂。例如,半胱氨酸残基可以与另一分子缀合,例如,使用接头或货物上的马来酰亚胺或溴乙酰胺基团和/或使用点击化学。可以使用接头或货物上的肟基团和/或通过点击化学来缀合非天然氨基酸残基。例如,对乙酰基苯丙氨酸可通过肟连接与包含烷氧基-胺的另一分子缀合。例如,可以使用马来酰亚胺基团和/或点击化学将硒代半胱氨酸与另一分子缀合(参见例如Hofer T等人.,Biochemistry 48:12047-57(2009);Young T等人.,J Mol Biol 395:361-74(2010);Kiick K等人.,Proc Natl Acad Sci USA 99:19-24(2002))。

[0308] 对于某些实施方案,本发明的分子使用存在于货物或接头中的卤代烷基衍生物(比如例如,碘乙酰胺或马来酰亚胺)以将货物连接至存在于本发明分子的多肽组分中的一个或多个半胱氨酸、蛋氨酸和/或组氨酸残基。在某些实施方案中,马来酰亚胺试剂特别用于避免与酪氨酸、组氨酸和/或甲硫氨酸残基的缀合。

[0309] 可以使用已经存在于本发明分子的多肽组分中的半胱氨酸残基,比如例如,在还原反应后,使其硫醇基团游离并使其可用于缀合。技术人员可以使用本领域已知的方法,比如例如,使用TCEP(三(2-羧乙基)膦盐酸盐、二硫苏糖醇(DTT)和/或β-巯基乙醇(BME))来还原硫醇键合。

[0310] 对于某些实施方案,本发明的分子使用存在于货物或接头中的亚硝基化的硫醇衍生物(比如例如,硫代硫酸盐)以将货物连接至存在于本发明分子的多肽组分中的一个或多个半胱氨酸、蛋氨酸和/或组氨酸残基。

[0311] 对于某些实施方案,同型双官能马来酰亚胺,同型双官能巯基反应性马来酰亚胺,异型双官能马来酰亚胺和/或异型双官能胺-巯基马来酰亚胺交联剂。

[0312] 对于某些实施方案,使用卤代乙酰基试剂(比如例如,卤代乙酰基交联剂含有碘乙酰基或溴乙酰基)和/或使用NHS酯胺-巯基交联剂。对于某些实施方案,碘乙酰基反应性基团用于与巯基化学缀合,比如例如,同型双官能或异型双官能的碘乙酰基交联剂。对于某些实施方案,溴乙酰基反应性基团用于与巯基化学缀合,比如例如,同型双官能或异型双官能的溴乙酰基交联剂。

[0313] 对于某些实施方案,使用化学反应,比如例如,使用2-亚氨基四氢噻吩、SATA、SATP、$SAT(PEG)_4$或吡啶基二硫化物添加巯基。在某些实施方案中,用Traut试剂(2-亚氨基四氢噻吩,2-IT)或SATA处理细胞靶向分子,以将巯基加到伯胺位点上。

[0314] 在某些实施方案中,与志贺毒素效应子多肽的连接涉及化学反应,所述化学反应

涉及巯基,比如例如,志贺毒素效应子多肽的半胱氨酸、甲硫氨酸、N-甲酰基甲硫氨酸、高半胱氨酸或牛磺酸残基的巯基,连接志贺毒素效应子多肽与细胞靶向结合区的接头,或缀合的货物。

[0315] 适用于将原子或分子与本发明的多肽或多肽组分缀合的化学反应包括:碳二亚胺介导的反应、EDC介导的酰胺键形成、酰肼活化反应、吡啶基二硫化物反应、碘乙酰基反应和/或曼尼希反应。

[0316] 例如,本发明的多肽或多肽组分的羧基可以通过碳二亚胺介导的反应(比如例如使用水溶性碳二亚胺交联剂)与货物连接,所述反应产生与货物的氨基、胺和/或肼基团形成的酰胺键。多肽的羧基可以是表面可及的氨基酸残基的一部分,比如例如,羧基端残基、天冬氨酸和/或谷氨酸。

[0317] 例如,EDC介导的酰胺键形成可用于连接货物的羧酸酯基团与本发明的多肽或多肽组分的氨基端胺基的伯胺基团。或者,EDC介导的酰胺键形成可用于连接货物的胺基与本发明的多肽或多肽组分的羧基端羧酸酯基团。然后,技术人员可以使用纯化步骤进一步分离和纯化所需的缀合物分子。

[0318] 例如,曼尼希反应(Mannich reaction)可用于使货物的醛基与氨基酸残基的胺基的活性氢的缩合,比如例如,精氨酸、组氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、脯氨酸或色氨酸残基的胺基,和/或本发明多肽或多肽组分的氨基端胺基。然后,技术人员可以使用纯化步骤进一步分离和纯化所需的缀合物分子。

[0319] 例如,货物或接头的吡啶基二硫化物可用于与本发明的多肽或多肽组分的巯基反应。在货物与本发明的蛋白质或多肽组分之间的偶联反应之前,吡啶基二硫化物可以通过其他化学反应预活化。

[0320] 例如,货物的碘乙酰基可用于与本发明的多肽或多肽组分的巯基反应。在货物与本发明的蛋白质或多肽组分之间的偶联反应之前,吡啶基二硫化物可以通过其他化学反应预活化。

[0321] 在某些实施方案中,本发明的货物和志贺毒素效应子多肽通过二琥珀酰亚胺基辛二酸酯(DSS)接头连接。

[0322] E.用于将本发明的多肽组分与异源分子、货物和/或另外的外源物质缀合的接头

[0323] 在某些实施方案中,本发明的分子包含缀合的分子,比如例如,异源分子、货物、另外的外源物质和/或细胞靶向分子改变剂。在某些进一步的实施方案中,本发明的分子通过一个或多个在本文中称为“缀合接头”的接头间接缀合。技术人员可以选择来自现有技术的缀合接头,或者使用常规技术可以通过实验鉴定适用于本发明分子的新型缀合接头。在某些实施方案中,缀合键合包括胺反应性化合物和/或巯基反应性化合物,例如硫醇。

[0324] 缀合接头通常是允许缀合物分子与本发明的细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽和/或蛋白质组分稳定键合的那些。在这种意义上的稳定性是指在储存期间和在脊椎动物的循环系统中;然而,在某些实施方案中,缀合接头允许缀合物分子从接头和/或细胞靶向分子的其余部分选择性解离,和/或接头降解,从而破坏缀合物分子和细胞靶向分子的其余部分之间的键合。

[0325] 例如,技术人员已知的合适的缀合接头包括或涉及腙键合、硫醚键合、二硫键合、蛋白水解切割的接头、缬氨酸-瓜氨酸接头、β-葡糖苷酸接头、自杀式接头、可逆氨基-硫醇

键合和SpaceLink接头(参见例如Højfeldt J等人.,J Org Chem 71:9556-9(2006);Ducry L,Stump B,Bioconjugate Chem 21:5-13(2010))。

[0326] 在某些实施方案中,本发明的分子包含同型双官能的缀合接头,而在其他实施方案中,缀合接头是异型双官能的。适用于本发明某些实施方案的同型双官能接头的实例包括NHS酯、卤代乙酰基、芳基叠氮化物、二氮杂萘、亚氨酸酯、碳二亚胺、马来酰亚胺、酰肼、吡啶基二硫醇、异氰酸酯、补骨脂素。在某些实施方案中,缀合接头包含聚乙二醇(PEG)间隔基。适用于本发明某些实施方案的同型双官能和/或异型双官能接头的实例包括双(磺基琥珀酰亚胺基)辛二酸酯、二琥珀酰亚胺基辛二酸酯、双(琥珀酰亚胺基)五(乙二醇)、双(琥珀酰亚胺基)壬(乙二醇)、m-马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基磺基琥珀酰亚胺酯、2-吡啶基二硫醇-四氧杂四十烷-N-氢琥珀酰亚胺、和琥珀酰亚胺基-[(N-马来酰亚胺基丙酰胺基)-二十四烷基乙二醇]酯。

[0327] 在某些实施方案中,本发明的分子包含马来酰亚胺型缀合接头。在某些进一步的实施方案中,本发明的分子包含二苯并环辛炔(DBCO)马来酰亚胺接头,其比如例如通过蛋白质组分中的半胱氨酸残基将货物分子与细胞靶向分子的蛋白质组分连接。

[0328] 在某些实施方案中,缀合接头通过在硫原子附近具有空间位阻碳的二硫键与另一分子缀合(参见例如Erickson H等人.,Cancer Res 66:4426-33(2006))。

[0329] 在某些实施方案中,缀合接头是二硫键型接头(参见例如Hamilton G,Biologicals 43:318-32(2015))。

[0330] 在本发明的某些实施方案中,志贺毒素效应子多肽的组分(例如,至志贺毒素效应子多肽的货物)或细胞靶向分子的组分(例如,至毒素效应子多肽的结合区)可通过本领域熟知和/或本文所述的一个或多个接头适当地相互连接,比如例如,能够在本发明的细胞靶向分子的其他蛋白质组分之间遗传融合的蛋白质接头。

[0331] 合适的接头通常是允许本发明的每种多肽组分以三维结构折叠的那些,所述三维结构非常类似于单独产生而没有任何接头或其他组分的多肽组分。合适的接头包括单个氨基酸、肽、多肽和缺少任何前述物质的接头,例如各种非蛋白质碳链,无论是支链的还是环状的(参见例如Alley S等人.,Bioconjug Chem 19:759-65(2008)Ducry L,Stump B,Bioconjug Chem 21:5-13(2010);Chen X等人.,Adv Drug Deliv Rev 65:1357-69(2013))。

[0332] 合适的接头可以是蛋白质的并且包含一个或多个氨基酸、肽和/或多肽。蛋白质接头适用于重组融合蛋白和化学地连接的缀合物。蛋白质接头通常具有约2至约50个氨基酸残基,比如例如,约5至约30个氨基酸残基或约6至约25个氨基酸残基。所选择的接头的长度将取决于多种因素,比如例如,选择接头时所需的一个或多个性质(参见例如Chen X等,Adv Drug Deliv Rev65:1357-69(2013))。

[0333] 合适的接头可以是非蛋白质的,比如例如。化学接头(参见例如Dosio F等人.,Toxins 3:848-83(2011);Feld J等人,Oncotarget 4:397-412(2013))。本领域已知的各种非蛋白质接头可用于将细胞靶向部分与毒素效应子多肽和其他组分连接以形成本发明的细胞靶向分子,例如通常用于将免疫球蛋白来源的多肽与异源多肽缀合的接头。例如,本发明的细胞靶向分子的多肽区可以使用其氨基酸残基的功能侧链和碳水化合物部分(比如例如,羧基、胺、巯基、羧酸、羰基、羟基和/或环状环基团)连接。例如,二硫键和硫醚键可用于

连接两个或多个多肽(参见例如Fitzgerald D等人,Bioconjugate Chem 1:264-8(1990);Pasqualucci L等人,Haematologica80:546-56(1995))。另外,非天然氨基酸残基可以与其他功能侧链一起使用,例如酮基(参见例如Axup J等人,Proc Natl Acad Sci U.S.A.109:16101-6(2012);Sun S等人,Chembiochem Jul 18(2014);Tian F等人,Proc Natl Acad Sci USA 111:1766-71(2014))。非蛋白质化学接头的实例包括但不限于N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)-氨基苯甲酸酯、S-(N-琥珀酰亚胺基)硫代乙酸酯(SATA)、N-琥珀酰亚胺基-氧基羰基-铜-甲基-α-(2-吡啶基二硫代)甲苯(SMPT)、N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶基二硫代)-戊酸酯(SPP)、琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷甲酸酯(SMCC或MCC)、磺基琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)-氨基苯甲酸酯、4-琥珀酰亚胺基-氧基羰基-α-(2-吡啶基二硫代)甲苯、磺基琥珀酰亚胺基-6-(α-甲基-α-(吡啶基二硫醇)-甲苯酰胺基)己酸酯、N-琥珀酰亚胺基-3-(-2-吡啶基二硫代))-丙酸酯(SPDP)、琥珀酰亚胺基6(3-(-(-2-吡啶基二硫代)-丙酰胺基)己酸酯、磺基琥珀酰亚胺基6(3-(-(-2-吡啶基二硫代)-丙酰胺基)己酸酯、马来酰亚胺己酰基(MC)、马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸-p-氨基苄氧基羰基(MC-vc-PAB)、3-马来酰亚胺基苯甲酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBS)、α-烷基衍生物、磺基-NHS-ATMBA(磺基琥珀酰亚胺基N-[3-(乙酰基硫代)-3--甲基丁酰基-β-丙氨酸、磺基氯苯酚、2-亚氨基四氢噻吩、3-(2-吡啶基二硫代)-丙酰肼、Ellmans试剂、二氯三嗪酸和S-(2-硫代吡啶基)-L-半胱氨酸“(参见例如Thorpe P等人,Eur J Biochem 147:197-206(1985);Thorpe P等人,Cancer Res 47:5924-31(1987);Thorpe P等人,Cancer Res 48:6396-403(1988);Grossbard M等人,Blood 79:576-85(1992);Lui C等人,Proc Natl Acad Sci USA 93:8618-23(1996);Doronina S等人,Nat Biotechnol 21:778-84(2003);Feld J等人,Oncotarget 4:397-412(2013))。

[0334] 合适的接头,无论是蛋白质的还是非蛋白质的,可包括例如,蛋白酶敏感的、环境氧化还原电位敏感的、pH敏感的、酸可切割的、光可切割的和/或热敏的接头(参见例如Dosio F等人,Toxins 3:848-83(2011);Chen X等人,Adv Drug Deliv Rev 65:1357-69(2013);Feld J等人,Oncotarget 4:397-412(2013))。

[0335] 可以选择蛋白质接头用于掺入本发明的重组体、融合蛋白、细胞靶向分子中。对于本发明的重组融合细胞靶向蛋白,接头通常包含约2至50个氨基酸残基,优选约5至30个氨基酸残基(Argos P,J Mol Biol 211:943-58(1990);Williamson M,Biochem J 297:240-60(1994);George R,Heringa J,Protein Eng 15:871-9(2002);Kreitman R,AAPS J 8:E532-51(2006))。通常,蛋白质接头中包含的大多数是具有极性、不带电荷和/或带电荷的残基的氨基酸残基,例如苏氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸和丙氨酸(参见例如Huston J等人Proc Natl Acad Sci U.S.A.85:5879-83(1988);Pastan I等人,Annu Rev Med 58:221-37(2007);Li J等人,Cell Immunol 118:85-99(1989);Cumber A等人Bioconj Chem 3:397-401(1992);Friedman P等人,Cancer Res 53:334-9(1993);Whitlow M等人,Protein Engineering 6:989-95(1993);Siegall C等人,J Immunol 152:2377-84(1994);Newton等人Biochemistry 35:545-53(1996);Ladurner等人J Mol Biol 273:330-7(1997);Kreitman R等人,Leuk Lymphoma 52:82-6(2011);U.S.4,894,443)。蛋白质接头的非限制性实例包括丙氨酸-丝氨酸-甘氨酸-甘氨酸-脯氨酸-谷氨酸(ASGGPE)(SEQ ID NO:1190)、缬氨酸-蛋氨酸(VM)、丙氨酸-甲硫氨酸(AM)、AM($G_{2至4}S$)$_x$AM(SEQ ID NO:1191),其中G是甘氨

酸,S是丝氨酸,x是1至10的整数。

[0336] 可以基于所需的性质选择蛋白质接头。本领域技术人员可以选择具有特定特征的蛋白质接头,例如以优化以下中的一种或多种:融合蛋白的折叠、稳定性、表达、溶解度、药代动力学性质、药效动力学性质和/或在融合构建体的上下文中融合的结构域与本身的相同结构域活性相比的活性。例如,可以基于柔性、刚性和/或可切割性来选择蛋白质接头(参见例如Chen X等人,Adv Drug Deliv Rev 65:1357-69(2013))。技术人员在选择接头时可以使用数据库和接头设计软件工具。可以选择某些接头来优化表达(参见例如Turner D等人,J Immunol Methods 205:43-54(1997))。可以选择某些接头以促进相同多肽或蛋白质之间的分子间相互作用以形成同多聚体或促进不同的多肽或蛋白质之间的分子间相互作用以形成异多聚体。例如,可以选择蛋白质接头,其允许本发明的细胞靶向蛋白的多肽组分之间所需的非共价相互作用,比如例如,与形成二聚体和其他更高级多聚体相关的相互作用(参见例如U.S.4,946,778)。

[0337] 柔性蛋白质接头通常长于12个氨基酸残基且富含小的非极性氨基酸残基、极性氨基酸残基和/或亲水性氨基酸残基,比如例如,甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸(参见例如Bird R等人,Science 242:423-6(1988);Friedman P等人,Cancer Res 53:334-9(1993);Siegall C等人,J Immunol 152:2377-84(1994))。可以选择柔性蛋白质接头以增加组分之间的空间分离和/或允许组分之间的分子内相互作用。例如,各种"GS"接头是技术人员已知的并且由多个甘氨酸和/或一个或多个丝氨酸组成,有时以重复单元组成,比如例如,$(G_xS)_n$(SEQ ID NO:1192)、$(S_xG)_n$(SEQ ID NO:1193)、$(GGGGS)_n$(SEQ ID NO:1194)、混合$(G)_n$(SEQ ID NO:1195),其中x为1至6,n为1至30(参见例如,WO 96/06641)。柔性蛋白质接头的非限制性实例包括GKSSGSGSESKS(SEQ ID NO:1196)、GSTSGSGKSSEGKG(SEQ ID NO:1197)、GSTSGSGKSSEGSGSTKG(SEQ ID NO:1198)、GSTSGSGKPGSGEGSTKG(SEQ ID NO:1199)、EGKSSGSGSESKEF(SEQ ID NO:1200)、SRSSG(SEQ ID NO:1201)、和SGSSC(SEQ ID NO:1202)。

[0338] 刚性蛋白质接头通常是刚性α-螺旋结构并且富含脯氨酸残基和/或一个或多个策略性放置的脯氨酸(参见Chen X等人,Adv Drug Deliv Rev 65:1357-69(2013))。可以选择刚性接头以防止连接的组分之间的分子内相互作用。

[0339] 可以选择合适的接头以允许组分的体内分离,比如例如,由于切割和/或环境特异性不稳定性(参见Dosio F等人,Toxins 3:848-83(2011);Chen X等人,Adv Drug Deliv Rev 65:1357-69(2013))。技术人员知道如何制造和使用设计的接头,所述接头特别是在脊索动物循环系统的血浆类似的细胞外环境中稳定,但是在具有独特特征的某些细胞内环境中被切割,比如例如在某些细胞类型和/或细胞内区室中,由于存在某些蛋白水解活性、氧化还原环境和/或pH环境,从而使本发明分子的连接组分分离。

[0340] 体内可切割的蛋白质接头能够通过通常在生物体内的特定位点或某种细胞类型内的蛋白水解加工和/或还原环境被分开(参见例如Doronina S等人,Bioconjug Chem 17:144-24(2006);Erickson H等人.,Cancer Res 66:4426-33(2006))。体内可切割的蛋白质接头通常包含蛋白酶敏感基序和/或由一个或多个半胱氨酸对形成的二硫键(参见例如Pietersz G等人,Cancer Res 48:4469-76(1998);The J等人,J Immunol Methods 110:101-9(1998);参见Chen X等人,Adv Drug Deliv Rev 65:1357-69(2013))。体内可切割的蛋白质接头可以设计成对仅存在于生物体中的某些位置、细胞内的区室的蛋白酶敏感,和/

或仅在某些生理或病理条件下(比如例如具有异常高水平的蛋白酶,在某些疾病部位过表达的蛋白酶,以及由病原微生物特异性表达的蛋白酶)变得有活性。例如,本领域存在已知的蛋白质接头,其被仅在细胞内存在的蛋白酶切割,被仅在特定细胞类型内存在的蛋白酶切割,以及仅在癌症或炎症等病理条件下存在的蛋白酶切割,比如例如,RxxR基序和AMGRSGGGCAGNRVGSSLSCGGLNLQAM(SEQ ID NO:1203)。

[0341] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,可以使用包含一个或多个蛋白酶敏感位点的接头,以提供靶细胞内存在的蛋白酶的切割。在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,可以使用接头,其在施用给脊椎动物生物体后不可切割以减少不需要的毒性(参见例如Polson等人,Cancer Res 69:2358-(2009))。

[0342] 合适的接头可包括例如,蛋白酶敏感的、环境氧化还原电位敏感的、pH敏感的、酸可切割的、光可切割的和/或热敏感的接头,无论是蛋白质的还是非蛋白质的(参见Chen X等人,Adv Drug Deliv Rev 65:1357-69(2013))。

[0343] 合适的可切割接头可包括包含本领域已知的可切割基团的接头,比如例如,以下文献中所述的接头,Zarling D等人,J Immunol 124:913-20(1980);Jung S,Moroi M,Biochem Biophys Acta 761:152-62(1983);Bouizar Z等人,Eur J Biochem 155:141-7(1986);Park L等人,J Biol Chem 261:205-10(1986);Browning J,Ribolini A,J Immunol 143:1859-67(1989);Joshi S,Burrows R,J Biol Chem 265:14518-25(1990);Choi W等人,J Bioact Compat Polym 14:447-56(1999);Jensen K等人,Bioconjug Chem 13:975-84(2002);Christie R,Grainger,D,Adv Drug Deliv Rev 55:421-37(2003))。

[0344] 合适的接头可包括pH敏感的接头。例如,可以选择某些合适的接头,因为它们在较低pH环境中不稳定,以提供在靶细胞亚细胞区室内的解离。例如,包含一个或多个三苯甲基基团、来源的三苯甲基基团、双马来酰亚胺基乙氧基丙烷基团、己二酸二酰肼基团和/或酸不稳定转铁蛋白基团的接头可以在具有特定pH范围的环境中提供本发明的细胞靶向分子的组分的释放,例如多肽组分(参见例如Welhöner H等人,J Biol Chem 266:4309-14(1991);Fattom A等人,Infect Immun 60:584-9(1992))。可以选择在对应于组织之间的生理pH差异的pH范围内切割的某些接头,比如例如,肿瘤组织的pH低于健康组织中的pH(参见例如U.S.5,612,474)。

[0345] 可光切割的接头是在暴露于某些波长范围的电磁辐射后被切割的接头,例如可见光范围内的光(参见例如Goldmacher V等人,Bioconj Chem 3:104-7(1992))。可光切割的接头可用于在暴露于某些波长的光后释放本发明的细胞靶向分子的组分,例如多肽组分。光可切割接头的非限制性实例包括作为半胱氨酸的光可切割保护基的硝基苄基、硝基苄氧基羰基氯交联剂、羟丙基甲基丙烯酰胺共聚物、甘氨酸共聚物、荧光素共聚物和甲基罗丹明共聚物(Hazum E等人,Pept Proc Eur Pept Symp,16th,Brunfeldt K,ed.,105-110(1981);Senter等人,Photochem Photobiol 42:231-7(1985);Yen等人,Makromol Chem 190:69-82(1989);Goldmacher V等人,Bioconj Chem 3:104-7(1992))。可光裂解的接头可以特别用于连接组分以形成本发明的细胞靶向分子,所述细胞靶向分子设计用于治疗可以暴露于使用光纤的光的疾病、障碍和病症。

[0346] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,使用本领域技术人员已知的任何数量的手段(包括共价和非共价连接)将细胞靶向结合区与毒素效应子多肽连接(参见例如

Chen X等人,Adv Drug Deliv Rev 65:1357-69(2013);Behrens C,Liu B,MAbs 6:46-53(2014))。

[0347] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,蛋白质包含结合区,其是scFv,其中接头连接重链可变(V_H)结构域和轻链可变(V_L)结构域。本领域已知有许多适用于此目的的接头,比如例如,15残基$(Gly4Ser)_3$肽(SEQ ID NO:1204)。可用于形成非共价多价结构的合适的scFv接头包括GGS、GGGS(Gly3Ser或G3S)(SEQ ID NO:1205)、GGGGS(Gly4Ser或G4S)(SEQ ID NO:1206)、GGGGSGGG(SEQ ID NO:1207)、GGSGGGG(SEQ ID NO:1208)、GSTSGGGSGGGSGGGGSS(SEQ IDNO:1209)、和GSTSGSGKPGSSEGSTKG(SEQ ID NO:1210)(Plückthun A,Pack P,Immunotechnology 3:83-105(1997);Atwell J等人,Protein Eng 12:597-604(1999);Wu A等人,Protein Eng 14:1025-33(2001);Yazaki P等人,JImmunol Methods 253:195-208(2001);Carmichael J等人,J Mol Biol 326:341-51(2003);Arndt M等人,FEBS Lett 578:257-61(2004);Bie C等人,World J Hepatol 2:185-91(2010))。

[0348] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,该分子包含志贺毒素效应子多肽和结合区之间的接头,其中接头具有一个或多个半胱氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,存在通过其巯基官能团与半胱氨酸残基共价连接的分子。

[0349] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,细胞靶向分子包含接头,所述接头包含SEQ ID NO:757-761和768-772中的任一个或基本上由其组成。

[0350] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,所述分子包含接头,所述接头包含多肽GGGC(SEQ ID NO:1211),比如例如,所述接头包含GGGGCGG(SEQ ID NO:1212)、GGGGSGGGGCGG(SEQ ID NO:1213)、GGGGCGGGGSGG(SEQ ID NO:1214)、GGGGSGGGGSGGGGC(SEQ ID NO:1215)、GGGGSGGGGCGGGGS(SEQ ID NO:1216)、GGGGCGGGGCSGGGS(SEQ ID NO:1217)、GGGGSGGGGCGGGGSSGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:1218)、GGGGCGGGGSGGGGSSGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:1219)、GGGGSGGGGSGGGGCSGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:1220)、GGGGSGGGGSGGGGSCGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:1221)、GGGGSGGGGSGGGGSSGGGGCSGGGGS(SEQ ID NO:1222)、GGGGSGGGGSGGGGSSGGGGSCGGGGS(SEQ ID NO:1223)、或GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGGGC(SEQ ID NO:1224)或基本上由其组成。

[0351] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,所述分子包含接头,所述接头包含多肽GGGK(SEQ ID NO:1225),比如例如,所述接头包含GGGGKGG(SEQ ID NO:1226)、GGGGSGGGGKGG(SEQ ID NO:1227)、GGGGKGGGGSGG(SEQ ID NO:1228)、GGGGSGGGGSGGGGK(SEQ ID NO:1229)、GGGGSGGGGKGGGGS(SEQ ID NO:1230)、GGGGKGGGGCSGGGS(SEQ ID NO:1231)、GGGGCGGGGKSGGGS(SEQ ID NO:1232)、GGGGSGGGGKGGGGSSGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:1233)、GGGGKGGGGSGGGGSSGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:1234)、GGGGSGGGGSGGGGKSGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:1235)、GGGGSGGGGSGGGGSKGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:1236)、GGGGSGGGGSGGGGSSGGGGKSGGGGS(SEQ ID NO:1237)、GGGGSGGGGSGGGGSSGGGGSKGGGGS(SEQ ID NO:1238)、或GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGGGK(SEQ ID NO:1239)或基本上由其组成。

[0352] 用于本发明的细胞靶向分子的组分的键合的合适方法可以通过本领域目前已知的用于实现这些的任何方法,只要该附接基本上不阻碍细胞靶向剂或结合区的结合能力,细胞靶向分子的细胞内化,货物向亚细胞区室或特定位置的细胞内递送,和/或毒素效应子多肽的亚细胞发送,其中每一种都可以通过适当的测定来确定,包括本文所述的测定。

[0353] F.货物、异源物质、缀合部分、细胞靶向分子改变剂和其他外源物质

[0354] 在某些实施方案中,本发明的分子包含与志贺毒素异源的物质,比如例如,货物、缀合的分子、另外的外源物质和/或细胞靶向分子改变剂。与细胞靶向分子缀合的分子代表缀合的部分。与志贺毒素效应子多肽连接的这种异源物质(例如原子或分子)可以是对靶细胞是外源的和/或不以期望的量存在于预期的靶细胞中的物质。在某些实施方案中,缀合的物质是原子或分子货物、异源分子、另外的外源物质和/或细胞靶向分子改变剂,比如例如,CD8+T细胞表位和/或抗原、放射性核素、肽、检测促进剂、蛋白质、小分子化学治疗剂和/或多核苷酸。

[0355] 在某些实施方案中,缀合的物质是或包含原子,例如放射性核素。在某些实施方案中,放射性核素是^{211}At、^{131}I、^{125}I、^{90}Y、^{111}In、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Sm、^{212}Bi、^{32}P、^{60}C和/或镥的放射性同位素。

[0356] 在某些实施方案中,缀合的物质是脂质、血清白蛋白结合分子、抗生素、细胞毒性剂、检测促进剂、肽、蛋白质、酶、核酸和/或蛋白质-核酸复合物(参见例如Liu B,Brief Funct Genomic Proteomic 6:112-9(2007);Endoh T,Ohtsuki T,Adv Drug Deliv Rev 61:704-9(2009))。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含缀合的物质,其是意图在细胞靶向分子的靶细胞内化之前或期间起作用的分子改变剂。在某些其他实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含缀合的物质,其是意图在细胞靶向分子的靶细胞内化后起作用的货物(例如另外的外源物质)。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含缀合的物质,其是另外的外源物质或货物,例如包含促凋亡效应子的多肽,比如例如,胱天蛋白酶-3、胱天蛋白酶-6、颗粒酶B、tBid和细胞凋亡诱导因子(AIF)的片段(参见例如,Jia L等人,Cancer Res 63:3257-62(2003);Xu Y等人,J Immunol 173:61-7(2004);Wang T等人,Cancer Res 67:11830-9(2007);Shan L等人,Cancer Biol Ther 11:1717-22(2008);Qiu X等人,Mol Cancer Ther 7:1890-9(2008))。在某些实施方案中,缀合的物质是包含CD8+T细胞表位和/或抗原或基本上由其组成的肽。

[0357] 细胞靶向分子改变剂的非限制性实例包括各种聚乙二醇分子、脂质和脂质体,因为这些试剂可以改变例如细胞靶向分子的免疫原性和/或药代动力学。

[0358] 在某些实施方案中,缀合的物质是非蛋白质聚合物,例如,聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯(参见例如,US 4,179,337;4,301,144;4,640,835;4,670,417;4,791,192;以及4,496,689)。这些中的任何一种都可以作为细胞靶向分子改变剂起作用。

[0359] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含与细胞靶向分子的蛋白质组分中的氨基酸残基共价缀合的货物分子。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含与细胞靶向分子中的半胱氨酸、赖氨酸或组氨酸残基共价缀合的货物分子。在某些进一步的实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含通过志贺毒素效应子多肽中的半胱氨酸、赖氨酸或组氨酸残基与细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分共价缀合的货物分子。在某些进一步的实施方案中,货物通过其巯基官能团与半胱氨酸残基共价连接。在某些进一步的实施方案中,由于货物和志贺毒素效应子多肽之间的二硫键的还原,货物分子在到达内质网或具有还原环境的另一个区室后从细胞靶向分子释放(参见例如El Alaoui A等人,Angew Chem Int Ed Engl46:6469-72(2007))。

[0360] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含通过二硫键与细胞靶向分子的蛋

白质组分缀合的核酸货物(参见例如Muratovska A,Eccles M,FEBS Lett 558:63-8(2004);Ishihara T等人,Drug Deliv 16:153-9(2009))。

[0361] 在某些实施方案中,货物是包含酶的蛋白质或多肽。在某些其他实施方案中,货物是核酸,比如例如核糖核酸,其作为小抑制RNA(siRNA)或微小RNA(miRNA)起作用。在某些实施方案中,货物是抗原,例如来源于病原体、细菌蛋白质、病毒蛋白质、癌症中突变的蛋白质、癌症中异常表达的蛋白质或T细胞互补决定区的抗原。例如,货物可包括抗原,例如由细菌感染的抗原呈递细胞呈递的那些抗原,以及能够作为外源抗原起作用的T细胞互补决定区。无论技术人员是已知的还是未知的,包含多肽或蛋白质的货物分子可任选地包含一个或多个抗原。

[0362] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,与志贺毒素效应子多肽相关联的所有异源抗原和/或表位排列在细胞靶向分子中的志贺毒素效应子多肽的志贺毒素A1片段区的羧基末端的氨基端。在某些进一步的实施方案中,与志贺毒素效应子多肽相关联的所有异源抗原和/或表位直接或间接与志贺毒素效应子多肽在志贺毒素效应子多肽的志贺毒素A1片段区的羧基末端的氨基端相关联。在某些进一步的实施方案中,作为抗原的所有另外的外源物质被排列在志贺毒素效应子多肽的氨基端,比如例如,直接或间接地融合到志贺毒素效应子多肽的氨基末端。

[0363] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含通过二硫键与细胞靶向分子的蛋白质组分缀合的蛋白质-核酸复合物。

[0364] 在某些实施方案中,货物和/或检测促进剂是荧光团,比如例如,Alexa Fluor®荧光团的马来酰亚胺衍生物,用于缀合至本发明的分子的氨基酸残基的硫醇官能团。

[0365] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子包含zymoxin,其是可以通过蛋白水解切割活化的无活性病毒酶(参见例如Shapira A等人,PLoS One 6:e15916(2011))。

[0366] 在某些实施方案中,货物是促凋亡肽、多肽或蛋白质,比如例如,BCL-2,胱天蛋白酶(例如胱天蛋白酶-3或胱天蛋白酶-6的片段)、细胞色素、颗粒酶B、凋亡诱导因子(AIF)、BAX、tBid(截短的Bid)和促凋亡片段或其衍生物(参见例如,Ellerby H等人,Nat Med 5:1032-8(1999);Mai J等人,Cancer Res 61:7709-12(2001);Jia L等人,Cancer Res 63:3257-62(2003);Liu Y等人,Mol Cancer Ther 2:1341-50(2003);Perea S等人,Cancer Res 64:7127-9(2004);Xu Y等人,J Immunol 173:61-7(2004);Dälken B等人,Cell Death Differ 13:576-85(2006);Wang T等人,Cancer Res 67:11830-9(2007);Kwon M等人,Mol Cancer Ther 7:1514-22(2008);Qiu X等人,Mol Cancer Ther 7:1890-9(2008);Shan L等人,Cancer Biol Ther 11:1717-22(2008);Wang F等人,Clin Cancer Res 16:2284-94(2010);Kim J等人,J Virol 85:1507-16(2011))。

[0367] 在某些实施方案中,货物是细胞毒性剂,比如例如,小分子化学治疗剂、抗肿瘤剂、细胞毒性抗生素、烷基化剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂和/或微管蛋白抑制剂。适用于本发明的细胞毒性剂的非限制性实例包括氮丙啶、顺铂、四嗪、丙卡巴肼、六甲嘧胺、长春花生物碱、紫杉烷、喜树碱、依托泊苷、多柔比星、米托蒽醌、替尼泊苷、新生霉素、阿柔比星、蒽环霉素、放射菌素、鹅膏蕈碱、毒伞素、博来霉素、centanamycin(吲哚甲酰胺)、普利霉素、丝裂霉素、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、多拉司他汀、美坦辛、maytansionoid、duromycin、多西紫杉醇、多西紫杉醇、阿霉素、加利车霉素、奥瑞他汀、吡咯苯并二氮杂环庚三烯、吡咯苯

并二氮杂环庚三烯二聚体(PBD)、卡铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨、丝裂霉素C、紫杉醇、1,3-双(2-氯乙基)-1-亚硝基脲(BCNU)、利福平、顺铂、甲氨蝶呤、吉西他滨、醋葡醛内酯、acetogenins(例如布拉他辛和bullatacinone)、aclacinomysins、AG1478、AG1571、醛磷酰胺配糖体、烷基磺酸酯(例如白消安、英丙舒凡、和哌泊舒凡)、烷化剂(例如硫柳汞和环磷酰胺)、氨基乙酰丙酸、氨基喋呤、安吖啶、安西他滨、氨茴霉素、阿拉伯糖苷、阿扎胞苷、重氮丝氨酸、氮丙啶(例如苯并二噻嗪(benzodopa)、卡波醌、meturedopa、和uredopa)、氮杂尿苷、bestrabucil、比生群、二膦酸盐(例如氯膦酸盐)、博来霉素、硼替佐米、苔藓抑素、放线菌素、callystatin、carabicin、洋红霉素、卡莫氟、卡莫司汀、嗜癌菌素、CC-1065、瘤可宁、苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯脲霉素、chromomycinis、色蛋白烯二炔抗生素发色团、CPT-11、念珠藻素(例如念珠藻素1和念珠藻素8、环磷酰胺、阿糖孢苷、达卡巴嗪、更生霉素、道诺霉素、defofamine、秋水仙胺、地托比星、亚丝醌、6-偶氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、二脱氧尿苷、二氟甲基鸟氨酸(DMFO)、去氧氟尿苷、多柔比星(例如吗啉代多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯烷基柔红霉素、和脱氧多柔比星)、dynemicins、edatraxate、依达曲沙、eleutherobins、elformithine、依利醋铵、烯二炔类抗生素(例如卡利奇霉素)、恩尿嘧啶、依诺他滨、表柔比星、埃博霉素、依索比星、埃斯佩拉霉素、estamustine、乙烯亚胺、2-乙酰肼、依托格鲁、氟达拉滨、叶酸类似物(例如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、和三甲曲沙)、叶酸补充剂(例如亚叶酸)、福莫司汀、氟维司群、gacytosine、硝酸镓、吉非替尼、吉西他滨、羟基脲、伊班膦酸钠、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、厄洛替尼、氟维司群、来曲唑、PTK787/ZK 222584(Novartis、Basel、CH)、奥沙利铂、甲酰四氢叶酸、雷帕霉素、拉帕替尼、洛那法尼、索拉非尼、甲基蜜胺类(例如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺)、pancratistatins、sarcodictyins、软海绵素(spongistatin)、氮芥(例如瘤可宁、萘氮芥、环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、二氯甲基二乙胺氧化物盐酸盐、美法仑、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼氮芥、曲磷胺、和尿嘧啶氮芥)、亚硝基脲类(例如卡莫司汀、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、和ranimnustine)、dynemicins、新抑癌蛋白生色团、antholycin、地托比星、表柔比星、marcellomycins、丝裂霉素(例如丝裂霉素C)、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、potfiromycin、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁、佐柔比星、嘌呤类似物(例如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、和硫鸟嘌呤)、嘧啶类似物(例如环胞苷、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、和氟尿苷)、醋葡醛内酯、香菇多糖、lonidainine、美登木素生物碱(例如maytansins和安丝菌素)、米托胍腙、米托蒽醌、mopidanmol、nitraerine、喷司他丁、苯来美特、吡柔比星、鬼臼酸、2-乙酰肼、根胆酸、sizofuran、锗螺胺、细交链孢菌酮酸、三亚胺醌、2,2',2″三氯三乙胺、单端孢霉烯族毒素(例如T-2毒素、verracurin A、漆斑菌素A、和anguidine)、乌拉坦、长春地辛、甘露莫司汀、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、哌泊溴烷、阿拉伯糖苷、环磷酰胺、类毒素(例如紫杉醇和多西紫杉醇)、6-硫鸟嘌呤、巯基嘌呤、铂、铂类似物(例如顺铂和卡铂)、依托泊苷(VP-16)、米托蒽醌、长春瑞滨、诺万通(novantrone)、道诺霉素、希罗达(xeloda)、拓扑异构酶抑制剂RFS2000、类视黄醇(例如维甲酸)、卡培他滨、洛莫司汀、洛索蒽醌、巯嘌呤、尼莫司汀、硝胺嘧啶(nitraerine)、雷帕霉素、丙亚胺、漆斑菌素A、软海绵素(spongistatins)、链黑菌素、链脲佐菌素、索坦(sutent)、T-2毒素、硫咪嘌呤、噻替派、类毒素(例如紫杉醇和多西紫杉醇)、杀结核菌素、verracurin A、长春碱、长春新碱和任

何上述的结构类似物(例如合成类似物)和/或任何上述的衍生物(参见例如,Lindell T等人,Science 170:447-9(1970);Remillard S等人,Science 189:1002-5(1975);Ravry M等人,Am JClin Oncol 8:148-50(1985);Ravry M等人,Cancer Treat Rep 69:1457-8(1985);Sternberg C等人,Cancer 64:2448-58(1989);Bai R等人,Biochem Pharmacol 39:1941-9(1990);Boger D,Johnson D,Proc Natl Acad Sci USA 92:3642-9(1995);Beck J等人,Leuk Lymphoma 41:117-24(2001);Cassady J等人,Chem Pharm Bull(Tokyo)52:1-26(2004);Sapra P等人,Clin Cancer Res11:5257-64(2005);Okeley N等人,Clinc Cancer Res 16:888-97(2010);Oroudjev E等人,Mol Cancer Ther 9:2700-13(2010);Ellestad G,Chirality 23:660-71(2011);Kantarjian H等人,Lancet Oncol 13:403-11(2012);Moldenhauer G等人,J Natl Cancer Inst 104:622-34(2012);Gromek S,Balunas M,Curr Top Med Chem 14:2822-34(2015);Meulendijks D等人,Invest New Drugs 34:119-28(2016))。

[0368] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,另外的外源物质是特征在于高效率地将各种分子递送到细胞中的多肽,这种多肽也称为“细胞穿透肽”(CPP)或“蛋白质转导结构域”(PTD)(参见Futaki S等人,Biochemistry 41:7925-30(2002);Wender P等人,J Am Chem Soc 124:13382-3(2002);Dietz G,Bahr M,Mol Cell Neurosci 27:85-131(2004);Vives E,JControl Release 109:77-85(2005);Vivès E等人,Biochim Biophys Acta 17866:126-38(2008);van den Berg A,Dowdy S,Curr Opin Biotechnol 22:888-93(2011);Copolovici D等人,ACS Nano 8:1972-94(2014);Kauffman W等人,Trends Biochem Sci 40:749-64(2015);WO 2003106491;US 7,579,318;US 7,943,581;US 8,242,081)。在某些实施方案中,另外的外源物质包含CPP和/或PTD以及核酸和任选的阳离子肽(参见例如Lehto T等人,Expert Opin Drug Deliv 9:823-36(2012);Shukla R等人,Mol Pharm 11:3395-408(2014);Beloor J等人,Ther Deliv 6:491-507(2015);Chuah J等人,Biomacromolecules 10.1021/acs.biomac.6b01056(2016);Cerrato C等人,Expert Opin Drug Deliv 1-11(2016);Tai W,Gao X,Adv Drug Deliv Rev pii:S0169-409X:30236-8(2016);Wada S等人,Bioorg Med Chem 15:4478-85(2016))。在某些实施方案中,另外的外源物质包含CPP和/或PTD,用于细胞内另一个另外的外源物质的靶向(参见例如Sakhrani N,Padh H,Drug Des Devel Ther 7:585-99(2013);Li H等人,Int J Mol Sci 16:19518-36(2015);Cerrato C等人,Expert Opin Drug Deliv 1-11(2016))。

[0369] II.本发明的细胞靶向分子的结构变体的实例

[0370] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,已经描述了许多分子组分,例如结合区、接头和/或毒素效应子多肽(参见例如WO 2005/092917、WO 2007/033497、US2009/0156417、JP4339511、EP1727827、DE602004027168、EP1945660、JP4934761、EP2228383、US2013/0196928、WO 2014/164680、WO 2014/164693、WO 2015/138435、WO 2015/138452、WO 2015/113005、WO 2015/113007、US20150259428、WO 2015/191764、WO 2016/126950)。

[0371] 可以对本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子以及编码任何前者的多核苷酸进行变化而不会降低它们的生物学活性,这是例如通过维持志贺毒素效应子多肽的整体结构和功能,比如与以下的一项或多项结合:1)内源性表位破坏,其降低抗原性和/或免疫原性潜力,2)弗林蛋白酶切割基序破坏,其减少蛋白水解切割,和/或3)嵌入的或插入的

表位,其降低抗原性和/或免疫原性潜力和/或能够被递送至MHC I分子以呈递在细胞表面上。例如,一些修饰可以有利于表达,有利于纯化,改善药代动力学性质和/或改善免疫原性。这些修饰是本领域技术人员公知的,包括例如在氨基末端添加甲硫氨酸以提供起始位点,在任一末端添加额外的氨基酸以产生方便定位的限制性位点或终止密码子,以及在任一末端融合生化亲和标签以提供方便的检测和/或纯化。用于改善使用非脊索动物系统(例如原核细胞)产生的多肽的免疫原性的常见修饰是在产生多肽后除去起始甲硫氨酸残基,其可在产生过程中被甲酰化,比如例如,在细菌宿主系统中,因为例如,N-甲酰甲硫氨酸(fMet)的存在可能在脊索动物中诱导不希望的免疫应答。

[0372] 本文还考虑在本发明的志贺毒素效应子多肽,本发明的细胞靶向分子或本发明的细胞靶向分子的蛋白质组分的氨基和/或羧基末端包含另外的氨基酸残基,例如表位标签或其他部分的序列。另外的氨基酸残基可用于各种目的,包括例如,有利于克隆,有利于表达、翻译后修饰,有利于合成、纯化,有利于检测和施用。表位标签和部分的非限制性实例是几丁质结合蛋白结构域、肠肽酶切割位点、因子Xa切割位点、FIAsH标签、FLAG标签、绿色荧光蛋白(GFP)、谷胱甘肽-S-转移酶部分、HA标签、麦芽糖结合蛋白结构域、myc标签、多组氨酸标签、ReAsH标签、strep标签、strep-标签II、TEV蛋白酶位点、硫氧还蛋白结构域、凝血酶切割位点和V5表位标签。

[0373] 在某些上述实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽和/或细胞靶向分子的多肽序列通过引入多肽区的一个或多个保守氨基酸置换而变化,只要所有需要的结构特征仍然存在,并且志贺毒素效应子多肽能够单独或作为细胞靶向分子的组分表现出任何所需的一种或多种功能。如本文所用,术语“保守置换”表示一个或多个氨基酸被另一个生物学上相似的氨基酸残基替代。实例包括具有相似特征的氨基酸残基的置换,例如小氨基酸、酸性氨基酸、极性氨基酸、碱性氨基酸、疏水性氨基酸和芳香族氨基酸(参见例如,表B)。用通常在内源哺乳动物肽和蛋白质中未发现的残基进行保守置换的实例是用例如鸟氨酸、刀豆氨酸,氨基乙基半胱氨酸或另一种碱性氨基酸保守置换精氨酸或赖氨酸残基。关于肽和蛋白质中表型沉默置换的进一步信息,参见例如,Bowie J等人,Science 247:1306-10(1990)。

[0374] 表B.保守氨基酸置换的实例

[0375]

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
A G P S T	D E Q N	H K R	C I L M V	F W Y	N Q S T	A G I L V	C M P	F H W Y	A C F G H I L M R T V W Y	C D E H K N Q R S T	A C D G N P S T V	A C D E G H K N Q R S P T	D E G K P Q R S T

[0376] 在表B中的保守置换方案中,氨基酸的示例性保守置换按物理化学性质分组-I:中

性,亲水;II:酸性和酰胺;III:碱性;IV:疏水性;V:芳香族的大体积氨基酸,VI亲水不带电荷,VII脂肪族不带电荷,VIII非极性不带电荷,IX环烯基关联的,X疏水,XI极性,XII小,XIII允许转角,和XIV柔性。例如,保守氨基酸置换包括以下:1)S可以置换C;2)M或L可以置换F;3)Y可以置换M;4)Q或E可以置换K;5)N或Q可以置换H;6)H可以置换N。

[0377] 其他保守氨基酸置换包括以下:1)S可以置换C;2)M或L可以置换F;3)Y可以置换M;4)Q或E可以置换K;5)N或Q可以置换H;6)H可以置换N。

[0378] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子可包含本文所述的本发明多肽区的功能片段或变体,其与本文所述的多肽序列相比具有至多20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸置换,只要其(1)包含至少一个嵌入的或插入的异源T细胞表位和至少一个氨基酸在实施例中提供的内源B细胞和/或CD4+T细胞表位区中被破坏(参见,例如表1-7和/或12),其中被破坏的氨基酸不与嵌入的或插入的表位重叠;(2)在志贺毒素A1片段衍生区的羧基末端包含至少一个嵌入的或插入的异源T细胞表位和破坏的弗林蛋白酶切割基序;或(3)在志贺毒素A1片段衍生区的羧基末端包含破坏的弗林蛋白酶切割基序,并且包含至少一个氨基酸在实施例中提供的内源B细胞和/或CD4+T细胞表位区中被破坏(参见例如表1-7和/或12),其中破坏的氨基酸不与破坏的弗林蛋白酶切割基序重叠。本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子的变体作为改变本文所述的多肽(改变一个或多个氨基酸残基或缺失或插入一个或多个氨基酸残基,例如在结合区或志贺毒素效应子多肽区内,以获得所需的性质,例如改变的细胞毒性、改变的细胞抑制作用、改变的免疫原性,和/或改变血清半衰期)的结果而属于本发明的范围。本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子可以进一步具有或不具有信号序列。

[0379] 因此,在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽包含与天然存在的志贺毒素A亚基或其片段(比如例如,志贺毒素A亚基,例如SLT-1A(SEQ ID NO:1),StxA(SEQ ID NO:2)和/或SLT-2A(SEQ ID NO:3))具有至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%或99%总体序列同一性的氨基酸序列或基本上由其组成,其中志贺毒素效应子多肽(1)包含至少一个嵌入的或插入的异源T细胞表位和至少一个氨基酸在实施例中提供的内源B细胞和/或CD4+T细胞表位区中被破坏(参见,例如表1-7和/或12),并且其中被破坏的氨基酸与嵌入的或插入的表位不重叠;(2)在志贺毒素A1片段衍生区的羧基末端包含至少一个嵌入的或插入的异源T细胞表位和破坏的弗林蛋白酶切割基序;或(3)在志贺毒素A1片段衍生区的羧基末端包含破坏的弗林蛋白酶切割基序,并且包含至少一个氨基酸在实施例中提供的内源B细胞和/或CD4+T细胞表位区中被破坏(参见例如表1-7和/或12),其中破坏的氨基酸不与破坏的弗林蛋白酶切割基序重叠。

[0380] 在本发明的志贺毒素效应子多肽的某些实施方案中,可以突变、插入或缺失一个或多个氨基酸残基,以增加志贺毒素效应子多肽的酶活性。在本发明的志贺毒素效应子多肽的某些实施方案中,可以突变或缺失一个或多个氨基酸残基,以降低或消除志贺毒素效应子多肽的催化和/或细胞毒性活性。例如,可通过突变或截短降低或消除志贺毒素家族成员的A亚基的催化和/或细胞毒性活性。

[0381] 可以通过突变和/或截短来改变、降低或消除志贺毒素家族成员的A亚基的细胞毒性。标记为酪氨酸-77、谷氨酸-167、精氨酸-170、酪氨酸-114和色氨酸-203的位置已显示对Stx、Stx1和Stx2的催化活性是重要的(Hovde C等人,Proc Natl Acad Sci USA 85:2568-

72(1988);Deresiewicz R等人,Biochemistry 31:3272-80(1992);Deresiewicz R等人,Mol Gen Genet241:467-73(1993);Ohmura M等人,Microb Pathog 15:169-76(1993);Cao C等人,Microbiol Immunol 38:441-7(1994);Suhan M,Hovde C,Infect Immun66:5252-9(1998))。突变谷氨酸-167和精氨酸-170在无细胞核糖体失活测定中消除了Slt-1 A1的酶活性(LaPointe P等人,J Biol Chem 280:23310-18(2005))。在使用内质网中Slt-1 A1的从头表达的另一种方法中,突变谷氨酸-167和精氨酸-170消除了该表达水平的Slt-1 A1片段细胞毒性(LaPointe P等人,J Biol Chem 280:23310-18(2005))。截短分析证明来自残基75至268的StxA片段仍保留显著的体外酶活性(Haddad J等人,JBacteriol 175:4970-8(1993))。含有残基1-239的Slt-1 A1的截短片段在细胞质中通过从头表达显示出显著的体外酶活性和细胞毒性(LaPointe P等人,J Biol Chem 280:23310-18(2005))。截短至残基1-239的Slt-1 A1片段在内质网中的表达没有细胞毒性,因为它不能逆转位到胞质溶胶中(LaPointe P等人,J Biol Chem 280:23310-18(2005))。

[0382] 志贺毒素A亚基中酶活性和/或细胞毒性的最关键残基被定位到以下残基位置:天冬酰胺-75、酪氨酸-77、酪氨酸-114、谷氨酸-167、精氨酸-170、精氨酸-176和色氨酸-203等(Di R等人,Toxicon 57:525-39(2011))。特别是,含有谷氨酸-E167-至-赖氨酸和精氨酸-176-至-赖氨酸突变的Stx2A双突变构建体完全失活;然而,Stx1和Stx2中的许多单突变显示细胞毒性降低10倍。此外,将Stx1A截短至1-239或1-240降低了其细胞毒性,并且类似地,将Stx2A截短为保守的疏水性残基降低了其细胞毒性。在志贺毒素A亚基中结合真核生物核糖体和/或真核核糖体抑制的最关键残基已经定位于以下残基位置:精氨酸-172、精氨酸-176、精氨酸-179、精氨酸-188、酪氨酸-189、缬氨酸-191和亮氨酸-233等(McCluskey A等人,PLoS One 7:e31191(2012)。然而,某些修饰可以增加本发明的志贺毒素效应子多肽表现出的志贺毒素功能活性。例如,体外将Stx1A中的残基-位置丙氨酸-231突变为谷氨酸增加Stx1A酶活性(Suhan M,Hovde C,Infect Immun 66:5252-9(1998))。

[0383] 在来源于SLT-1A(SEQ ID NO:1)或StxA(SEQ ID NO:2)的本发明的志贺毒素效应子多肽的某些实施方案中,突变的一个或多个氨基酸残基包括在位置75处天冬酰胺、位置77处酪氨酸、位置114处酪氨酸、位置167处谷氨酸、位置170处精氨酸、位置176处精氨酸、和/或位置203处色氨酸的置换。基于现有技术,技术人员已知这种置换的实例,例如位置75处天冬酰胺至丙氨酸;位置77处酪氨酸至丝氨酸;位置114处酪氨酸至丝氨酸的置换;位置167处谷氨酸至谷氨酸、谷氨酰胺或赖氨酸的置换;位置170处精氨酸至丙氨酸、甘氨酸或赖氨酸的置换;位置176处精氨酸至赖氨酸的置换;位置203处色氨酸至丙氨酸的置换;和/或用谷氨酸置换位置231处的丙氨酸。增强或降低志贺毒素酶活性和/或细胞毒性的其他突变也在本发明的范围内,并且可以使用本文公开的熟知技术和测定来确定。

[0384] 在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些实施方案中,支架的志贺毒素效应子多肽组分选自SEQ ID NO:233-756中的任一个。在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些进一步实施方案中,所述支架的志贺毒素效应子多肽组分选自SEQ ID NO:233-756中的任一个,并且志贺毒素效应子多肽还包含接头。在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些进一步实施方案中,所述支架的志贺毒素效应子多肽组分选自SEQ ID NO:233-756中的任一个,并且志贺毒素效应子多肽支架还包含选自SEQ ID NO:757-761中的任一个的接头。在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些进一步实施方案中,所述支架的志贺毒素效应

子多肽组分选自SEQ ID NO:233-756中的任一个,并且志贺毒素效应子多肽支架还包含选自SEQ ID NO:757-761中的任一个的接头,只要在志贺毒素效应子多肽之外的支架中存在单个独特半胱氨酸或赖氨酸残基。在本发明的志贺毒素效应子多肽支架的某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽支架包含SEQ ID NO:762-767中的任一个或基本上由其组成。

[0385] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,细胞靶向分子包含选自SEQ ID NO:5-756中任一个的志贺毒素效应子多肽组分。

[0386] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,细胞靶向分子包含本发明的志贺毒素效应子多肽支架。在某些进一步实施方案中,志贺毒素效应子多肽支架仅包含一个半胱氨酸和/或赖氨酸残基。在某些进一步的实施方案中,志贺毒素效应子多肽支架选自SEQ ID NO:762-767中的任一个。

[0387] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,细胞靶向分子包含SEQ ID NO:757-761和768-772中的一个或多个。

[0388] 本发明的细胞靶向分子的某些实施方案包含SEQ ID NO:773-829中的任一个或基本上由其组成。

[0389] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,细胞靶向分子包含含有免疫球蛋白结构域的结合区。在本发明的细胞靶向分子的某些进一步实施方案中,结合区包含选自由以下组成的组的多肽:(a)重链可变(V_H)结构域,其包含HCDR1,所述HCDR1包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:844、850、857、863、869、875、881、885、891、897、903、909、915、921、927、933、939、948、954、960、966、972、978、984、990、996、1002、1008、1014、1020、1026、1032、1035、1041、1044、1050、1056、1062、1065、1071、1077、1083、1089、和1095;HCDR2,所述HCDR2包含或基本上由以下中所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:SEQ ID NO:845、851、856、858、864、876、886、892、898、904、910、916、922、928、934、940、949、955、961、967、973、979、985、991、997、1003、1009、1015、1021、1027、1036、1042、1045、1051、1057、1063、1066、1072、1078、1084、1090和1096;和HCDR3,所述HCDR3包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:846、852、859、865、870、872、877、882、887、893、899、905、911、917、923、929、935、941、950、956、962、968、974、980、982、986、992、998、1004、1010、1016、1022、1028、1037、1043、1046、1064、1052、1058、1067、1073、1079、1085、1091和1097;和(b)轻链可变(V_L)结构域,其包含LCDR1,所述LCDR1包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:847、853、860、866、871、888、894、900、906、912、918、924、930、936、942、947、953、959、965、971、977、983、989、995、1001、1007、1013、1019、1025、1032、1038、1047、1053、1059、1068、1074、1080、1086、1092和1098;LCDR2,所述HCDR2包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:848、854、861、867、883、889、895、901、907、913、919、925、931、937、948、954、960、966、972、978、984、990、996、1002、1008、1014、1020、1026、1033、1039、1048、1054、1060、1069、1075、1081、1087、1093和1099;和HCDR3,所述HCDR3包含或基本上由以下中任一所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:849、855、862、868、884、890、896、902、908、914、920、926、932、938、949、955、961、967、973、979、985、991、997、1003、1009、1015、1021、1027、1034、1040、1049、1055、1061、1070、1076、1082、1088、1094和1100。

[0390] 本发明的志贺毒素效应子多肽、志贺毒素效应子多肽支架和细胞靶向分子可任选地与一个或多个另外的试剂缀合,所述试剂可包括治疗剂、诊断剂和/或在本领域中已知的另外的外源物质,包括本文所述的这些试剂。在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽、志贺毒素效应子多肽支架或细胞靶向分子是PEG化的或白蛋白化的,比如例如,以提供去免疫,通过掩蔽志贺毒素A1片段衍生区的羧基末端处延伸的环和/或弗林蛋白酶切割基序而破坏弗林蛋白酶切割,改善药代动力学性质和/或改善免疫原性(参见例如,Wang Q等人,Cancer Res 53:4588-94(1993);Tsutsumi Y等人,Proc Natl Acad Sci USA 97:8548-53(2000);Buse J,El-Aneed A,Nanomed 5:1237-60(2010);Lim S等人,J Control Release 207-93(2015))。

[0391] III.本发明的细胞靶向分子的一般功能

[0392] 本发明的分子可用于涉及细胞靶向分子的各种应用(参见例如WO 2014/164680、WO 2014/164693、WO 2015/113005、WO 2015/113007、WO 2015/120058、WO 2015/138435、WO 2015/138452、US2015/0259428、WO 2015/191764、US2016/177284、WO 2016/126950、WO 2016/196344、和WO 2017/019623)。本发明的志贺毒素效应子多肽,结合区多肽和接头可用作产生具有改善性质的细胞靶向分子的组分(参见例如WO 2014/164680、WO 2014/164693、WO 2015/113005、WO 2015/113007、WO 2015/120058、WO 2015/138435、WO 2015/138452、US2015/0259428、WO 2015/191764、US2016/177284、WO 2016/126950、WO 2016/196344、和WO 2017/019623)。本发明的志贺毒素效应子多肽,结合区多肽和接头可用作各种治疗和/或诊断分子的组分,比如例如配体-毒素融合物,免疫毒素和/或免疫缀合物(参见例如.WO 2015/113005、WO 2015/113007、WO 2015/138435、US2015/0259428、WO 2015/191764、US2016/177284、WO 2016/126950、WO 2016/196344和WO 2017/019623)。志贺毒素效应子多肽与细胞靶向结合区的功能性关联使得能够产生细胞靶向分子,其选择性地杀死特定细胞类型,抑制特定细胞类型的生长,递送外源物质至特定细胞类型和/或检测特定细胞类型。例如,本发明的某些细胞靶向分子可以通过它们有效地将具有催化活性的志贺毒素效应子多肽(其有效地规划至胞质溶胶的发送)递送至表达靶标的细胞的内部的能力而对表达靶标的细胞具有强力的细胞毒性。

[0393] 本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子可用于涉及以下的各种应用:例如细胞杀死;细胞生长抑制;细胞内货物递送;生物信息收集;免疫应答刺激,和/或健康状况的补救。本发明的细胞靶向分子可用作治疗和/或诊断分子,比如例如,作为细胞靶向的细胞毒性治疗性分子;细胞靶向的无毒递送工具;和/或细胞靶向的诊断分子;例如,涉及以下应用:体内靶向特定细胞类型用于诊断或治疗多种疾病(包括癌症、免疫障碍和微生物感染)。

[0394] 本发明的志贺毒素效应子多肽允许分子货物的受控和位点特异性缀合,以形成能够细胞靶向递送其货物的细胞靶向分子。例如,可以化学地限制在单个氨基酸残基或与其附接的接头处发生缀合,以使用诸如工程化的半胱氨酸残基、非天然氨基酸残基和/或酶促缀合的策略产生具有确定的缀合物化学计量的均质产物。类似地,本发明的细胞靶向分子允许异源分子的受控和位点特异性缀合,以形成有用的细胞靶向分子缀合物,比如例如,涉及治疗分子的缀合物、免疫原性降低剂、半衰期延长剂和其他各种货物。

[0395] 本发明的细胞靶向分子及其组合物具有例如以下用途:用于将货物选择性递送至

表达靶标的细胞,以及用作治疗多种疾病,障碍和病症(包括遗传障碍、遗传易感性、感染、癌症、肿瘤、生长异常和/或免疫障碍)的治疗剂。本发明的某些细胞靶向分子及其组合物可用于在存在一种或多种其他细胞类型的情况下基于其细胞靶向和细胞内化活性选择性地将缀合的一个或多个货物递送至一个或多个表达靶标的细胞类型,比如例如,具有所需细胞内功能的货物。另外,本发明的某些细胞靶向分子及其组合物可用于在存在一种或多种其他细胞类型的情况下基于其细胞靶向和细胞内化活性选择性地杀死表达靶标的细胞,比如例如,向靶向的表达靶标的细胞的内部递送细胞靶向分子的组分,其在细胞内位置具有细胞毒性。

[0396] 根据实施方案,本发明的志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子可具有或提供以下一种或多种特征或官能性:(1)去免疫(见例.WO 2015/113005;WO 2015/113007),(2)蛋白酶切割抗性(参见例如WO 2015/191764),(3)在某些浓度下的有效细胞毒性,(4)由另外的材料(例如,异源的T-细胞表位)组成的货物的细胞内递送(参见例如WO 2015/113005),(4)选择性细胞毒性,(6)在某些剂量或用量下多细胞生物体中的低脱靶毒性(参见例如WO 2015/191764),(7)将异源T细胞表位递送至靶细胞的MHC I类呈递途径(参见例如WO 2015/113005),和/或(8)CD8+T细胞免疫应答的刺激。本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子的某些实施方案是多功能的,因为所述分子具有本文所述的两种或更多种特征或官能性。

[0397] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子能够结合与特定细胞类型的细胞表面相关联的细胞外靶生物分子并进入那些细胞。一旦内化在靶细胞类型中,本发明的细胞靶向分子的某些实施方案能够将酶活性的细胞毒性志贺毒素效应子多肽片段定位在靶细胞的胞质溶胶中并最终杀死细胞。备选地,本发明的细胞靶向分子的无毒或毒性降低的变体可用于将另外的外源物质递送到靶细胞中,例如B细胞或T细胞表位、肽、蛋白质、多核苷酸和检测促进剂。该系统是模块化的,因为任何数量的不同结合区可用于将本发明的志贺毒素效应子多肽靶向各种不同的细胞类型。

[0398] A.通过志贺毒素A亚基细胞毒性的细胞杀死

[0399] 本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子的某些实施方案是细胞毒性的。仅由于存在一种或多种志贺毒素效应子多肽组分,本发明的细胞靶向分子的某些进一步实施方案具有细胞毒性。志贺毒素家族成员的A亚基各自包含酶活性多肽区,其能够在细胞的胞质溶胶中时杀死真核细胞。因为志贺毒素家族的成员适于杀死真核细胞,所以来源于志贺毒素的分子,比如例如,包含本发明的志贺毒素效应子多肽的某些实施方案的分子可以表现出有效的细胞杀死活性。

[0400] 对于本发明的细胞靶向分子的某些实施方案,在接触与细胞靶向分子的结合区的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞(例如靶标阳性细胞)后,细胞靶向分子能够导致细胞死亡。对于某些进一步的实施方案,细胞靶向分子的CD_{50}值小于5、2.5、1、0.5或0.25nM,其比非靶向的野生型志贺毒素效应子多肽(例如SEQ ID NO:830)更有效。

[0401] 细胞杀死可以在靶细胞(比如例如,离体操作的靶细胞,体外培养的靶细胞,体外培养的组织样品中的靶细胞,或像多细胞生物体内的体内环境中的靶细胞)的不同条件下使用本发明的分子完成。

[0402] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子包含(1)去免

疫的志贺毒素效应子区,(2)靠近志贺毒素A1片段衍生区的羧基末端的蛋白酶切割抗性区域,(3)羧基端的内质网保留/回收信号基序;和/或(4)嵌入的或插入的异源T细胞表位区域;然而,对于某些进一步的实施方案,与包含野生型志贺毒素A亚基多肽的参考分子(例如野生型志贺毒素A1片段)相比,这些结构修饰不会显著改变志贺毒素细胞毒性的效力。因此,去免疫的蛋白酶切割抗性的和/或携带嵌入的或插入的异源表位的本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子可以保持强力的细胞毒性,同时提供一种或多种其他官能性或性质。

[0403] 包含志贺毒素效应子多肽的细胞毒性细胞靶向分子可以由技术人员使用本文提供的信息和方法进行工程改造,以通过完全不同的机制进行更具有细胞毒性和/或具有冗余的备用细胞毒性。这些多种细胞毒性机制可以通过其功能的多样性相互补充(例如通过直接和间接细胞杀死的两种机制以及对局部区域进行免疫刺激的机制提供有效杀死),相互冗余备用(例如通过在没有一种细胞杀死机制的情况下提供另一细胞杀死机制-如果靶细胞对先前活性机制的子集具有抗性或获得某些免疫力),和/或防止发展的抗性(通过限制恶性或感染细胞的以下不太可能的情况的抗性:同时阻断多种不同的细胞杀死机制)。

[0404] B.递送T细胞表位用于MHC I类呈递在细胞表面上

[0405] 在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子包含T细胞表位,其能够用几乎无限制的表位-肽货物工程改造“T细胞表位递送”分子,用于递送和由有核的脊索细胞细胞表面呈递。对于某些实施方案,本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子各自能够将与志贺毒素效应子多肽和/或细胞靶向分子相关联的一个或多个T细胞表位递送至细胞的蛋白酶体。然后将递送的T细胞表位进行蛋白水解加工,并通过MHC I类途径呈递在细胞表面上。通过将MHC I类表位与细胞靶向分子缀合,可以实现免疫刺激抗原的靶向递送和呈递,以便利用和指导脊索动物免疫系统的有益功能。

[0406] 对于某些实施方案,本发明的志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子能够将T细胞表位递送至细胞表面MHC I类分子用于细胞表面呈递。在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子包含异源T细胞表位,无论是作为另外的外源物质还是嵌入或插入在志贺毒素效应子多肽中。对于某些进一步的实施方案,本发明的志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子能够将嵌入的或插入的T细胞表位递送至MHC I类分子用于细胞表面呈递。

[0407] 对于某些实施方案,本发明的志贺毒素效应子多肽能够将与志贺毒素效应子多肽缀合的T细胞表位递送至细胞(其中存在志贺毒素效应子多肽用于通过MHC I类分子在细胞表面上呈递T细胞表位)的MHC I类分子。对于某些进一步的实施方案,T细胞表位是异源T细胞表位。对于某些进一步的实施方案,T细胞表位作为CD8+T细胞表位起作用,无论是已知的还是将来使用本领域技术人员常规的方法鉴定。

[0408] 对于某些实施方案,本发明的细胞靶向分子能够将与细胞靶向分子相关联的T细胞表位递送至细胞的MHC I类分子以通过MHC I类分子在细胞表面上呈递T细胞表位。对于某些进一步的实施方案,T细胞表位是与志贺毒素效应子多肽缀合的异源T细胞表位。对于某些进一步的实施方案,T细胞表位作为CD8+T细胞表位起作用,无论是已知的还是将来使用本领域技术人员常规的方法鉴定。

[0409] 对于某些实施方案,在使细胞与本发明的细胞靶向分子接触后,细胞靶向分子能

够将与细胞靶向分子相关联的T细胞表位递送至细胞的MHC I类分子,用于通过MHC I类分子在细胞表面上呈递T细胞表位-肽。对于某些进一步的实施方案,T细胞表位-肽是与志贺毒素效应子多肽缀合的异源表位。对于某些进一步的实施方案,T细胞表位-肽作为CD8+T细胞表位起作用,无论是已知的还是将来使用本领域技术人员常规的方法鉴定。

[0410] 在本发明的细胞靶向分子中添加异源表位或存在异源表位,无论是作为另外的外源物质还是嵌入或插入在志贺毒素效应子多肽中,都能够实现使用这种细胞靶向分子的方法,用于细胞靶向递送所选择的表位,通过脊索动物内的有核靶细胞呈递在细胞表面。

[0411] 本发明的某些CD8+T细胞超免疫的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子的一个功能是将一个或多个T细胞表位-肽递送至MHC I类分子用于细胞的MHC I类呈递。将外源T细胞表位-肽递送至靶细胞的MHC I类系统可用于诱导靶细胞呈递与细胞表面上的MHC I类分子相关联的T细胞表位-肽,这随后导致CD8+效应子T细胞的活化以攻击靶细胞。

[0412] 技术人员使用本领域已知的技术,可以将本发明的某些志贺毒素效应子多肽与各种其他细胞靶向结合区关联、偶联和/或连接,以产生本发明的细胞靶向分子,其靶向与细胞物理偶联的特异性细胞外靶生物分子细胞并促进这些细胞靶向分子的靶细胞内化。据信所有有核脊椎动物细胞都能够使用MHC I类系统呈递细胞内表位。因此,本发明的细胞靶向分子的细胞外靶生物分子原则上可以靶向任何有核脊椎动物细胞,以将T细胞表位递送至这种细胞的MHC I类呈递途径。

[0413] 本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子的表位递送功能可以通过本领域技术人员已知的和/或本文所述的各种标准方法检测和监测(参见例如WO 2015/113005)。

[0414] 监测本发明多肽和分子的这种功能的某些测定包括体外或离体直接检测特异性MHC I类/肽抗原复合物。用于肽-MHC I类复合物的直接可视化和定量的常用方法涉及技术人员已知的各种免疫检测试剂。例如,可以开发特异性单克隆抗体以识别特定的MHC/I类/肽抗原复合物。类似地,可溶性多聚体T细胞受体,例如TCR-STAR试剂(Altor Bioscience Corp.,Mirmar,FL,U.S.)可用于直接观察或定量特异性MHC I/抗原复合物(Zhu X等人,J Immunol 176:3223-32(2006))。这些特异性mAb或可溶性多聚体T细胞受体可以与各种检测方法一起使用,包括例如免疫组织化学,流式细胞术和酶联免疫测定(ELISA)。

[0415] 用于直接鉴定和定量MHC I/肽复合物的备选方法涉及质谱分析,比如例如,ProPresent抗原呈递测定(ProPresent Antigen Presentation Assay)(ProImmune,Inc.,Sarasota,FL,U.S.),其中肽-MCH I类复合物从细胞表面提取,然后通过测序质谱法纯化和鉴定这些肽(Falk K等人,Nature 351:290-6(1991))。

[0416] 在监测T细胞表位递送和MHC I类的某些测定中,本发明的多肽和分子的MHC I类呈递功能涉及监测MHC I类和肽结合和稳定性的计算和/或实验方法。本领域技术人员可使用若干软件程序来预测肽对MHC I类等位基因的结合应答,比如例如,免疫表位数据库和分析资源(Immune Epitope Database and Analysis Resource,IEDB)分析资源MHC-I结合预测共有工具(Analysis Resource MHC-I binding prediction Consensus tool)(Kim Y等人,Nucleic Acid Res 40:W525-30(2012))。已经常规应用了若干种实验测定,比如例如,细胞表面结合测定法和/或表面等离子体共振测定,以量化和/或比较结合动力学(Miles K等人,Mol Immunol 48:728-32(2011))。另外,已经开发了基于测量肽稳定给定MHC I类等位基因的三元MHC-肽复合物的能力(作为与已知对照的比较)的其他MHC-肽结合测定(例

如,来自ProImmmune,Inc.的MHC-肽结合测定)。

[0417] 备选地,可以通过监测对特定复合物的细胞毒性T细胞(CTL)应答来测量细胞表面上MHC I类/肽抗原复合物呈递的结果。这些测量包括用MHC I类四聚体或五聚体试剂直接标记CTL。四聚体或五聚体直接结合具有特定特异性(由主要组织相容性复合体(MHC)等位基因和肽复合物确定)的T细胞受体。另外,通常例如通过ELISA或酶联免疫斑点(ELIspot)测定释放的细胞因子比如干扰素γ或白细胞介素的定量以鉴定特异性CTL应答。CTL的细胞毒性能力可以使用许多测定来测量,包括经典的51铬(Cr)释放测定或备选的非放射性细胞毒性测定(例如CytoTox96®非-放射性试剂盒和CellTox™CellTiter-GLO®试剂盒,可从Promega Corp.,Madison,WI,U.S.获得),颗粒酶B ELISpot,胱天蛋白酶活性测定或LAMP-1易位流式细胞术测定。为了特异性地监测靶细胞的杀死,羧基荧光素二乙酸琥珀酰亚胺酯(CFSE)可用于容易和快速地标记感兴趣的用于体外或体内研究的细胞群,以监测表位特异性CSFE标记的靶细胞的杀死(Durward M等人,J Vis Exp 45pii 2250(2010))。

[0418] 对MHC I类呈递的体内应答之后可以施用MHC I类/抗原促进剂(例如,免疫原性肽,蛋白质或灭活/减毒病毒疫苗),然后用活性剂进行激发(例如病毒)并监测对该药剂的应答,通常与未接种的对照相比较。可以用类似于先前描述的方法(例如CTL细胞毒性测定和细胞因子释放的定量)监测离体样品的CTL活性。

[0419] 裂解后使用免疫亲和力(例如,抗MHC抗体“下拉”纯化)从中毒细胞中分离HLA-A、HLA-B和/或HLA-C分子并且从纯化的复合物中回收相关肽(即由分离的MHC分子呈递的肽)。通过测序质谱分析回收的肽。将质谱数据与蛋白质数据库文库进行比较,所述蛋白质数据库文库由人的外源(非自身)肽(T细胞表位X)的序列和国际蛋白质指数(代表“自身”或非免疫原性肽)组成。根据概率数据库按重要性对肽进行排序。列出了所有检测到的抗原(非自身)肽序列。通过搜索杂乱的诱饵数据库来验证数据以减少错误命中(参见例如Ma B,Johnson R,Mol Cell Proteomics 11:O111.014902(2012))。结果将证明来自T细胞表位X的肽存在于中毒靶细胞表面的MHC复合物中。

[0420] 由于表达的抗原特异性HLA分子,所呈递的肽-抗原-MHC复合物组可在细胞之间变化。然后,T细胞可以使用具有不同抗原特异性的不同TCR分子识别细胞表面上展示的特异性肽-抗原-MHC复合物。

[0421] 因为多个T细胞表位可以通过本发明的细胞靶向分子递送,比如例如,通过在单个蛋白酶体递送效应子多肽中嵌入两个或更多个不同的T细胞表位,本发明的单个细胞靶向分子在具有不同MHC类变体的相同物种的脊索动物(比如例如具有不同HLA等位基因的人中)中有效。这可以允许基于MHC复合蛋白多样性和多态性在不同T细胞表位(在不同受试者亚群中具有不同的有效性)的单个分子内组合。例如,人MHC复合蛋白HLA蛋白在人类中基于遗传祖先而变化,例如非洲(撒哈拉以南)、美洲印第安人、高加索人、蒙古人、新几内亚人和澳大利亚人、或太平洋岛民。

[0422] 涉及递送T细胞表位的本发明的多肽和分子的应用是巨大的。哺乳动物生物体中的每个有核细胞都能够实现在其细胞外表面上与MHC I类分子复合的免疫原性T细胞表位-肽的MHC I类途径呈递。此外,T细胞表位识别的敏感性非常精确,只需要提供少量MHC-I肽复合物就可以产生免疫应答,例如,即使单个复合物的呈递对于效应子T细胞的识别也是足够的(Sykulev Y等人,Immunity 4:565-71(1996))。

[0423] T细胞应答的激活是某些抗癌、抗赘生物、抗肿瘤和/或抗微生物生物药物的所需特征,以刺激患者自身针对靶细胞的免疫系统。稳健且强烈的T细胞应答的激活也是许多疫苗的期望特征。生物体内靶细胞呈递T细胞表位可导致对靶细胞和/或其在生物体内的一般位置的稳健免疫应答的激活。因此,用于呈递的T细胞表位的靶向递送可用作在治疗方案期间激活T细胞应答的机制。

[0424] 通过MHC I类系统呈递T细胞免疫原性表位-肽靶向呈递细胞以通过CTL介导的裂解并且还引发局部微环境中的免疫刺激而杀死。通过在靶细胞内化治疗分子的志贺毒素效应子多肽组分内工程改造免疫原性表位序列,可以实现免疫刺激性抗原的靶向递送和呈递。靶细胞对免疫刺激性非自身抗原(比如例如已知的具有高免疫原性的病毒抗原)的呈递向其他免疫细胞发出信号以破坏靶细胞以及向该区域募集更多免疫细胞。

[0425] MHC I类复合物对免疫原性T细胞表位-肽的呈递靶向呈递细胞以通过CTL介导的细胞裂解杀死。靶向细胞呈递免疫刺激性非自身抗原(例如已知的具有高免疫原性的已知病毒表位-肽)可向其他免疫细胞发出信号,以破坏靶细胞并向脊索动物内的靶细胞部位募集更多免疫细胞。

[0426] 因此,细胞毒性分子(比如例如。包含志贺毒素效应子多肽的治疗性或潜在治疗性分子)可以使用本发明的方法工程改造成更具有细胞毒性的分子和/或具有通过递送T细胞表位、呈递和效应子T细胞刺激而起作用的另外细胞毒性机制。这些多种细胞毒性机制可以相互补充(例如通过提供直接靶细胞杀死和间接(CTL介导的)细胞杀死,相互冗余备用(例如通过在没有一种细胞杀死机制的情况下提供另一细胞杀死机制),和/或防止发展治疗抗性(通过限制恶性或感染细胞的以下不太可能的情况的抗性:进化以同时阻断两种不同的细胞杀死机制)。

[0427] 此外,本领域技术人员可以使用常规方法将包含表现出基于催化的细胞毒性的志贺毒素效应子多肽组分的细胞毒性分子工程改造成酶失活的变体。例如,细胞毒性分子的细胞毒性志贺毒素效应子多肽组分可以通过引入一个或多个突变和/或截短而赋予活性降低和/或无活性,使得所得分子通过其递送T细胞表位至靶细胞的MHC I类系统并且随后呈递给靶细胞的表面的能力仍然可以具有细胞毒性。在另一个实施例中,可以将T细胞表位插入或嵌入志贺毒素效应子多肽中,使得志贺毒素效应子多肽被添加的表位灭活(参见例如,WO 2015/113005)。该方法除去一种细胞毒性机制,同时保留或添加另一种细胞毒性机制,并且还可以提供能够通过递送的T细胞表位呈递或“抗原接种”对生物体内的靶细胞的局部区域表现出免疫刺激的分子。此外,包含嵌入的或插入的异源T细胞表位的本发明的细胞靶向分子的非细胞毒性变体可用于涉及以下的应用:脊索动物内的免疫刺激和/或用MHC I类分子展示的表位标记脊索动物内的靶细胞。

[0428] 递送本发明的某些志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子的T细胞表位的能力可以在各种条件下和在非靶向旁观者细胞(比如例如,离体操作的靶细胞,体外培养的靶细胞,体外培养的组织样品中的靶细胞,或像多细胞生物体内的体内环境中的靶细胞)存在下完成。

[0429] C.通过靶向的细胞毒性和/或细胞毒性T细胞的参与的细胞杀死

[0430] 对于某些实施方案,本发明的细胞靶向分子可以提供1)递送T细胞表位用于靶细胞的MHC I类呈递和/或2)强力的细胞毒性。对于本发明的细胞靶向分子的某些实施方案,

在接触与细胞靶向结合区的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞,本发明的细胞靶向分子能够引起细胞死亡。细胞杀死的机制可以是直接的,例如通过毒素效应子多肽区的酶活性,或间接通过CTL介导的细胞裂解。

[0431] 1.通过T细胞表位递送和MHC I类呈递的间接细胞杀死

[0432] 本发明的细胞靶向分子的某些实施方案是细胞毒性的,因为它们包含能够递送至靶细胞的MHC I类呈递途径并呈递在靶细胞的细胞表面上的CD8+T细胞表位。例如,在有或没有内源性表位去免疫的情况下,T细胞表位递送本发明的志贺毒素效应子多肽可用作细胞靶向分子的组分,用于涉及间接细胞杀死的应用(参见例如WO 2015/113005)。

[0433] 在本发明的细胞靶向分子的某些实施方案中,在接触与细胞靶向结合区的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞后,本发明的细胞靶向分子能够比如例如通过靶细胞呈递一个或多个T细胞表位并随后募集杀死靶细胞的CTL而间接地导致细胞死亡。

[0434] 通过细胞呈递与MHC I类分子复合的抗原肽使呈递细胞致敏而被细胞毒性T细胞(CTL)通过诱导细胞凋亡、裂解和/或坏死靶向杀死。此外,识别靶细胞的CTL可释放免疫刺激细胞因子,比如例如,干扰素γ(IFN-γ)、肿瘤坏死因子α(TNF)、巨噬细胞炎性蛋白-1β(MIP-1βa)和白细胞介素如IL-17,IL-4和IL-22。此外,通过识别呈递的表位激活的CTL可以不加选择地杀死接近呈递细胞的其他细胞,而不管那些接近细胞呈递的肽-MHC I类复合物库(Wiedemann A等人,Proc Natl Acad Sci USA 103:10985-90(2006))。

[0435] 由于不同物种内的MHC等位基因多样性,仅包含单个表位的本发明的细胞靶向分子可以对不同的患者或相同物种的受试者表现出不同的有效性。然而,本发明的细胞靶向分子的某些实施方案可各自包含多个T细胞表位,其能够同时递送至靶细胞的MHC I类系统。因此,对于本发明的细胞靶向分子的某些实施方案,细胞靶向分子用于治疗不同的受试者,其中MHC分子的表位-肽结合亲和力存在显著差异(即它们的MHC等位基因和/或MHC基因型有相当大的差异)。此外,本发明的细胞靶向分子的某些实施方案通过同时使用多种细胞杀死机制(例如同时通过多种不同的T细胞表位直接杀死和间接杀死)减少或防止靶细胞适应逃避杀死(例如靶癌细胞突变以逃避治疗有效性或"突变体逃逸")。

[0436] 2.通过细胞靶向的志贺毒素细胞毒性的直接细胞杀死

[0437] 本发明的细胞靶向分子的某些实施方案是细胞毒性的,因为它们包含催化活性的志贺毒素效应子多肽,并且不管分子中是否存在任何细胞毒性剂或免疫原性CD8+T细胞表位。例如,具有或不具有内源表位去免疫的本发明的志贺毒素效应子多肽可用作细胞靶向分子的组分,用于涉及以下的应用:直接细胞杀死,比如例如,通过志贺毒素效应子多肽的核糖体毒性的酶活性或由于非催化机制的核糖体结合并干扰核糖体功能。对于CD8+T细胞超免疫的本发明的细胞靶向分子的某些实施方案,在接触与细胞靶向结合区的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞后,本发明的细胞靶向分子能够直接引起细胞死亡,比如例如,而不涉及非靶向的细胞毒性T细胞(参见III-D部分,如上述)。

[0438] D.细胞类型中的选择性细胞毒性

[0439] 本发明的某些细胞靶向分子可用于在非靶向的旁观者细胞存在下选择性杀死特定靶细胞。通过经由细胞靶向结合区靶向递送本发明的志贺毒素效应子多肽至特定细胞,本发明的细胞靶向分子可以表现出细胞类型特异性,受限制的细胞杀死活性,这导致在存在非靶向的细胞的情况下专门或优先杀死选择的细胞类型。类似地,通过靶向递送免疫原

性T细胞表位至靶细胞的MHC I类途径,随后由本发明的细胞靶向分子诱导靶细胞呈递T细胞表位和CTL介导的细胞裂解可以是限制性的以在非靶向的细胞存在下专门或优先杀死选择的细胞类型。此外,细胞毒性志贺毒素效应子多肽区和免疫原性T细胞表位的细胞靶向递送均可通过本发明的单一细胞靶向分子实现,使得两种潜在细胞毒性组分的递送是限制性的,在非靶向的细胞存在下专门或优先递送至靶向细胞。

[0440] 对于某些实施方案,本发明的细胞靶向分子在某些浓度下具有细胞毒性。在某些实施方案中,在将本发明的细胞靶向分子施用于细胞类型的混合物后,与不与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞类型相比,细胞毒性细胞靶向分子能够选择性地杀死与细胞外靶生物分子物理偶联的那些细胞。对于某些实施方案,本发明的细胞毒性细胞靶向分子能够选择性地或优先地在两种或更多种不同细胞类型的混合物中引起特定细胞类型的死亡。这使得能够相比于不表达靶生物分子的"旁观者"细胞类型以高优先性将细胞毒性活性靶向特异性细胞类型,例如3倍细胞毒性效应。备选地,如果靶生物分子以足够低的量表达和/或以低量与非靶向的细胞类型物理偶联,则结合区的靶生物分子的表达可以对一种细胞类型是非专门性的。这使得能够相比于不表达大量的靶生物分子或不与大量的靶生物分子物理偶联的"旁观者"细胞类型以高优先性(例如3倍细胞毒性效应)地靶向地细胞杀死特定细胞类型。

[0441] 对于某些进一步的实施方案,在将细胞毒性细胞靶向分子施用于两种不同的细胞类型群体后,细胞毒性细胞靶向分子能够导致细胞死亡,如对靶细胞群(其成员表达细胞毒性细胞靶向分子结合区的细胞外靶生物分子)的半最大细胞毒性浓度(CD_{50})所定义,其剂量比相同细胞毒性细胞靶向分子对成员不表达细胞毒性细胞靶向分子的结合区的细胞外靶生物分子的细胞群的CD_{50}剂量低至少三倍。

[0442] 对于某些实施方案,本发明的细胞靶向分子对与细胞外靶生物分子物理偶联的细胞类型的群体的细胞毒性活性比对不与结合区的任何细胞外靶生物分子物理偶联的细胞类型的群体的细胞毒性活性相比至少3倍高。根据本发明,选择性细胞毒性可以根据(a)对与结合区的靶生物分子物理偶联的特定细胞类型的细胞群的细胞毒性与(b)对不与结合区的靶生物分子物理偶联的特定细胞类型的细胞群的细胞毒性的比率(a/b)来量化。在某些实施方案中,细胞毒性比率指示选择性细胞毒性,对与结合区的靶生物分子物理偶联的细胞群或细胞类型的选择性细胞毒性比对不与结合区的靶生物分子物理偶联的细胞群或细胞类型的选择性细胞毒性高至少3倍,5倍,10倍,15倍,20倍,25倍,30倍,40倍,50倍,75倍,100倍,250倍,500倍,750倍或1000倍。

[0443] 对于某些实施方案,本发明的细胞靶向分子的优先细胞杀死功能或选择性细胞毒性是由于另外的外源物质(例如,细胞毒性物质)和/或存在于本发明的志贺毒素效应子多肽中的异源T细胞表位并且不必须是志贺毒素效应子多肽的催化活性的结果。

[0444] 这种优先的细胞杀死功能允许靶向的细胞在不同条件下和在非靶向的旁观者细胞(离体操纵的细胞类型的混合物,体外培养的组织与细胞类型的混合物,或在多种细胞类型存在下体内(例如原位或在多细胞生物体内的天然位置))存在下被本发明的某些细胞毒性细胞靶向分子杀死。

[0445] E.将分子货物递送到靶细胞的内部区室

[0446] 除细胞毒性,细胞抑制和免疫刺激应用外,本发明的细胞靶向分子任选地可用于

靶向细胞内递送功能,比如例如,涉及信息收集和诊断功能的应用。

[0447] 因为本发明的细胞靶向分子(包括降低的细胞毒性和/或其无毒形式)能够进入与被细胞靶向分子结合区识别的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞,本发明的细胞靶向分子的某些实施方案可用于将另外的外源物质或"货物"(例如缀合的分子)递送到靶细胞类型的内部。例如,本发明的细胞毒性的细胞靶向分子或任选的细胞毒性变体的无毒变体可用于将另外的外源物质递送至和/或标记与细胞靶向分子的结合区的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞的内部。向至少一个细胞表面表达靶生物分子的各种类型的细胞和/或细胞群可以通过本发明的细胞靶向分子靶向用于接收外源物质。本发明的功能组分是模块化的,因为各种志贺毒素效应子多肽,另外的外源物质和结合区可以彼此关联以提供适合于涉及货物递送的多种应用(比如例如非侵入性体内肿瘤细胞成像)的细胞靶向分子。

[0448] 本发明的某些细胞靶向分子的外源物质功能的这种递送可以在各种条件下和在非靶向旁观者细胞(比如例如,离体操作的靶细胞,体外培养的靶细胞,体外培养的组织样品中的靶细胞,或像多细胞生物体内的体内环境中的靶细胞)存在下完成。此外,通过本发明的某些细胞靶向分子将外源物质选择性递送至某些细胞可以在不同条件下和在非靶向的旁观者细胞(离体操纵的细胞类型的混合物,体外培养的组织与细胞类型的混合物,或在多种细胞类型存在下体内(例如原位或在多细胞生物体内的天然位置))存在下完成。

[0449] 志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子(其例如在一定浓度范围不能杀死靶细胞和/或递送嵌入的或插入的表位以供靶细胞的MHC分子呈递细胞表面)仍然可能可用于将外源物质例如检测促进剂递送到细胞中。

[0450] 对于某些实施方案,本发明的志贺毒素效应子多肽表现出低至零的细胞毒性,因此在本文中称为"非细胞毒性和/或降低的细胞毒性"。对于某些实施方案,本发明的细胞靶向分子表现出低至零的细胞毒性,并且可以称为"非细胞毒性"和/或"细胞毒性降低的变体"。例如,本发明分子的某些实施方案没有表现出显著水平的基于志贺毒素的细胞毒性,其中在小于1,000nM、500nM、100nM、75nM、50nM的剂量下,与合适的参考分子相比没有大量的细胞死亡,例如通过技术人员已知和/或本文所述的测定法测量。对于某些进一步的实施方案,本发明的分子在1-100微克(μg)/千克(kg)哺乳动物受体的剂量下不表现出任何毒性。细胞毒性降低的变体在某些浓度或剂量下仍可具有细胞毒性,但表现出降低的细胞毒性,比如例如,在某些情况下不能表现出显著水平的志贺毒素细胞毒性。

[0451] 通过添加技术人员已知的一个或多个氨基酸置换(比如例如以灭活志贺毒素A亚基和/或志贺毒素效应子多肽,包括本文所述的示例性置换),可以使本发明的志贺毒素效应子多肽和包含其的某些细胞靶向分子具有非细胞毒性。本发明的细胞靶向分子的非细胞毒性的和细胞毒性降低的变体在某些情况下可能比更具细胞毒性的变体更适合于递送另外的外源物质。

[0452] F.诊断功能的信息收集

[0453] 本发明的某些细胞靶向分子可用于特定细胞、细胞类型和/或细胞群以及任何前述的特定亚细胞区室的体外和/或体内检测。与检测促进剂缀合的本发明细胞毒性的细胞靶向分子的细胞毒性降低形式和/或无毒形式任选地可用于诊断功能,例如用于与包含其或相关结合区(比如例如,具有与相同靶生物分子、重叠表位和/或相同表位的高亲和力结合的结合区)的治疗方案联合使用的伴随诊断。

[0454] 在某些实施方案中,本文所述的细胞靶向分子用于诊断和治疗,或单独用于诊断。当相同的细胞毒性细胞靶向分子用于诊断和治疗时,对于本发明的某些实施方案,掺入用于诊断的检测促进剂的细胞靶向分子变体可以降低其细胞毒性或可以通过一个或多个氨基酸置换(包括本文所述的示例性置换)通过其志贺毒素效应子多肽区的催化失活使其无毒。例如,在施用小于1mg/kg的剂量后,本发明的细胞靶向分子的某些无毒变体表现出小于5%、4%、3%、2%或1%的靶细胞死亡。细胞毒性降低的变体在某些浓度或剂量下仍可具有细胞毒性,但表现出降低的细胞毒性,比如例如,不能表现出如本文所述的显著水平的志贺毒素细胞毒性。

[0455] 将本领域已知的检测促进剂与本发明的各种细胞靶向分子偶联的能力提供了用于检测某些细胞(比如例如癌细胞、肿瘤细胞、免疫细胞和/或感染的细胞)的有用组合物。本发明的细胞靶向分子的这些诊断实施方案可用于通过本领域已知的各种成像技术和测定收集信息。例如,本发明的细胞靶向分子的诊断实施方案可用于通过对患者或活组织检查样品中的个体癌细胞,免疫细胞和/或感染的细胞的细胞内细胞器(例如内吞、高尔基体、内质网和细胞质区室)的成像进行信息收集。

[0456] 可以使用本发明的细胞靶向分子的诊断实施方案收集各种类型的信息,无论是用于诊断用途还是其他用途。这些信息可能有用,例如,诊断肿瘤细胞类型,确定患者疾病的治疗易感性,测定抗肿瘤治疗随时间的进展,测定免疫调节治疗随时间的进展,测定抗微生物治疗的随时间的进展,评估移植材料中感染细胞的存在,评估移植材料中不需要的细胞类型的存在,和/或在手术切除肿瘤块后评估残留肿瘤细胞的存在。

[0457] 例如,可以使用利用本发明的细胞靶向分子的诊断变体收集的信息来确定患者的亚群,并且然后可以基于使用那些诊断实施方案揭示的其独特特征将个体患者进一步分类为亚群。例如,特定药物或疗法的有效性可能是用于定义患者亚群的标准。例如,本发明的特定细胞毒性细胞靶向分子的无毒诊断变体可用于区分哪些患者属于预测对本发明细胞靶向分子的细胞毒性变体呈阳性应答的患者的类别或亚群。因此,使用本发明的细胞靶向分子(包括本发明的细胞毒性的细胞靶向分子的无毒变体)的患者鉴定、患者分层和诊断的相关方法被认为是在本发明的范围内。发明。

[0458] 细胞对靶生物分子的表达不需要是天然的,以便通过本发明的细胞靶向分子进行细胞靶向,比如例如,用于直接细胞杀死,间接细胞杀死,递送外源物质如T细胞表位和/或信息收集。靶生物分子的细胞表面表达可以是感染、病原体的存在和/或细胞内微生物病原体的存在的结果。靶生物分子的表达可以是人工的,例如,通过用病毒表达载体(参见例如腺病毒、腺相关病毒和逆转录病毒系统)感染后强制的或诱导的表达。诱导靶生物分子表达的一个例子是暴露于类视黄醇的细胞CD38表达的上调,如全反式视黄酸和各种合成类视黄醇,或任何视黄酸受体(RAR)激动剂(Drach J等人,Cancer Res 54:1746-52(1994);Uruno A等人,J Leukoc Biol90:235-47(2011))。通过有丝分裂原、植物血凝素(PHA)、葡萄球菌蛋白A、EBV病毒、人T细胞白血病病毒1或2(HTLV-1或HTLV-2)暴露,可以在B细胞和T细胞中诱导CD30的表达(参见例如Stein H等人,Blood 66:848-58(1985))。在另一个实施例中,可以通过将细胞暴露于电离辐射来诱导CD20、HER2和EGFR表达(Wattenberg M等人,Br JCancer 110:1472-80(2014))。此外,响应雄激素剥夺,PSMA表达上调(参见例如Chang S等人,Cancer 88:407-15(2000);Meller B等人,EJNMMI Res 5:66(2015))。

[0459] 在某些实施方案中,本发明的分子可用于追踪惰性志贺毒素效应子多肽和/或细胞靶向分子的行为,比如例如,体内、组织培养和/或通过实验室传感器。例如,本发明的染料缀合的志贺毒素效应子多肽可以在实验期间例如在抗志贺毒素抗体孵育步骤之前和之后使用光传感器跟踪。

[0460] IV.包含本发明的细胞靶向分子的药物和诊断组合物

[0461] 本发明提供志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子,其在药物组合物中单独使用或与一种或多种另外的治疗剂组合使用,用于治疗或预防以下更详细描述的病症、疾病、障碍或症状(例如癌症、恶性肿瘤、非恶性肿瘤、生长异常、免疫障碍和微生物感染)。本发明进一步提供药物组合物,其包含根据本发明的本发明的志贺毒素多肽或细胞靶向分子或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。在某些实施方案中,本发明的药物组合物可包含本发明的志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子的同源多聚体和/或异源多聚体形式。本发明的药物组合物可用于治疗、改善或预防下文进一步详细描述的疾病、病症,障碍或症状的方法中。考虑到根据本发明的药物组合物的用途,每种这样的疾病、病症,障碍或症状被设想为单独的实施方案。本发明进一步提供了用于至少一种根据本发明的治疗方法的药物组合物,如下文更详细描述的。

[0462] 如本文所用,术语“患者”和“受试者”可互换使用,指任何生物,通常是脊椎动物,例如人和动物,其呈现至少一种疾病、障碍或病症的症状、体征和/或适应症。这些术语包括哺乳动物,例如灵长类动物、家畜动物(例如牛、马、猪、绵羊、山羊等)、伴侣动物(例如猫、狗等等)和实验室动物(例如小鼠、兔子、大鼠等)的非限制性实例。

[0463] 如本文所用,“治疗(treat,treating,treatment)”及其语法变体是指用于获得有益或期望的临床结果的方法。该术语可以指减缓病症、障碍或疾病的发作或发展速度,减少或缓解与其相关的症状,产生病症的完全或部分消退,或上述任何一种的某种组合。出于本发明的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于减轻或缓解症状,降低疾病程度,稳定(例如不恶化)疾病状态,延迟或减缓疾病进展,改善或缓和疾病状态,以及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。如果不接受治疗,“治疗”还意味着相对于如果不接受治疗的预期存活时间延长存活。因此,需要治疗的受试者(例如人)可能是已经患有所述疾病或障碍的受试者。术语“治疗”包括相对于不存在治疗抑制或减少病理状态或症状的严重性的增加,并且不一定意味着暗示相关疾病、障碍或病症的完全停止。关于肿瘤和/或癌症,治疗包括减少总肿瘤负荷和/或个体肿瘤大小。

[0464] 如本文所用,术语“预防(prevent,preventing,prevention)”及其语法变体是指用于预防病症、疾病或障碍的发展或改变病症、疾病或障碍的病理学的方法。因此,“预防”可以指防备或预防措施。出于本发明的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于预防或减缓疾病(无论是可检测的还是不可检测的)的症状、进展或发展。因此,需要预防的受试者(例如人)可能是尚未患有所述疾病或病症的受试者。术语“预防”包括相对于不存在治疗而减缓疾病的发作,并且不一定意味着暗示对相关疾病、障碍或病症的永久性预防。因此,在某些情况下,“预防”病症可以指减少发展病症的风险,或预防或延迟与病症相关的症状的发展。

[0465] 如本文所用,“有效量”或“治疗有效量”是在受试者中产生至少一种所需治疗效果(例如预防或治疗目标病症或有益地缓解与该病症相关的症状)的组合物(例如治疗组合

物,化合物或药剂)的量或剂量。最理想的治疗有效量是对于有此需要的给定受试者,将产生本领域技术人员选择的特定治疗的所需功效的量。该量将根据技术人员理解的各种因素而变化,包括但不限于治疗组合物的特征(包括活性、药代动力学、药效动力学和生物利用度),受试者的生理状况(包括年龄、性别、疾病类型、疾病阶段、一般身体状况、对给定剂量的应答性和药物类型),制剂中药学上可接受的一种或多种载体的性质,和施用途径。临床和药理学领域的技术人员将能够通过常规实验确定治疗有效量,即通过监测受试者对组合物施用的应答并相应地调整剂量(参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro A,ed.,Mack Publishing Co.,Easton,PA,U.S.,19th ed.,1995))。

[0466] 本发明的诊断组合物包含本发明的细胞靶向分子和一种或多种检测促进剂。当制备或制造本发明的诊断组合物时,本发明的细胞靶向分子可以直接或间接地与一种或多种检测促进剂连接。本领域技术人员已知有许多标准技术用于将各种检测促进剂掺入、附缀和/或缀合到分子的蛋白质或蛋白质组分,尤其是免疫球蛋白和免疫球蛋白来源的结构域。

[0467] 本领域技术人员已知有许多检测促进剂(例如同位素,染料,比色剂,对比增强剂,荧光剂,生物发光剂和磁性剂)可与本发明的多肽或细胞靶向分子可操作地连接用于信息收集方法,例如用于生物体的疾病、障碍或病症的诊断和/或预后应用(参见例如Cai W等人,J Nucl Med 48:304-10(2007);Nayak T,Brechbiel M,Bioconjug Chem 20:825-41(2009);Paudyal P等人,Oncol Rep 22:115-9(2009);Qiao J等人,PLoS ONE 6:e18103(2011);Sano K等人,Breast Cancer Res 14:R61(2012))。这些试剂可以在任何合适的位置与本发明的多肽或细胞靶向分子关联、连接和/或掺入其中。例如,检测促进剂的连接或掺入可以通过本发明分子的氨基酸残基或通过本领域已知的某种类型的连接,包括通过接头和/或螯合剂。以这种方式掺入试剂使得能够在筛选、测定、诊断程序和/或成像技术中检测诊断组合物的存在。

[0468] 类似地,技术人员已知有许多成像方法,例如医学领域中常用的非侵入性体内成像技术,例如:计算机断层扫描成像(CT扫描)、光学成像(包括直接、荧光和生物发光成像)、磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、超声和x-射线计算机断层扫描成像。

[0469] V.固定在固体基质上的本发明的分子

[0470] 本发明的某些实施方案包括固定在固体基质上的本发明的分子(例如志贺毒素效应子多肽、志贺毒素效应子多肽支架、细胞靶向分子、融合蛋白或本发明的多核苷酸),或任何效应子片段。本文考虑的固体基质包括但不限于微珠、纳米颗粒、聚合物、基质材料、微阵列、微量滴定板或本领域已知的任何固体表面(参见例如US 7,771,955)。根据这些实施方案,本发明的分子可以使用技术人员已知的技术共价或非共价连接至固体基质,比如例如,珠子、颗粒或平板(参见例如Jung Y等人,Analyst 133:697-701(2008))。本发明的固定化分子可以使用本领域已知的技术用于筛选应用(参见例如Bradbury A等人,Nat Biotechnol 29:245-54(2011);Sutton C,Br JPharmacol 166:457-75(2012);Diamante L等人,Protein Eng Des Sel 26:713-24(2013);Houlihan G等人,J Immunol Methods 405:47-56(2014))。

[0471] 可以固定本发明分子的固体基质的非限制性实例包括:微珠、纳米颗粒、聚合物、纳米聚合物、纳米管、磁珠、顺磁珠、超顺磁珠、链霉抗生物素蛋白包被珠、反相磁珠、羧基封

端珠、肼终止珠、二氧化硅(二氧化硅钠)珠和亚氨基二乙酸(IDA)-修饰珠、醛修饰珠、环氧活化珠、二氨基二丙胺(DADPA)修饰珠(具有伯胺表面基团的珠)、可生物降解的聚合物珠、聚苯乙烯基质、氨基-聚苯乙烯颗粒、羧基-聚苯乙烯颗粒、环氧-聚苯乙烯颗粒、二甲氨基-聚苯乙烯颗粒、羟基-聚苯乙烯颗粒、有色颗粒、流式细胞术颗粒、磺酸盐-聚苯乙烯颗粒、硝化纤维素表面、增强硝化纤维素膜、尼龙膜、玻璃表面、活化玻璃表面、活性石英表面、聚偏二氟乙烯(PVDF)膜、基于聚丙烯酰胺的基质、聚氯乙烯基质、聚甲基丙烯酸甲酯基质、聚(二甲基硅氧烷)基质、和含有能够形成共价键的光反应性物质(如氮烯、碳烯和羰自由基)的光聚合物。可固定本发明分子的固体基质的其它实例通常用于分子展示系统,例如细胞表面、噬菌体和病毒颗粒。

[0472] VI.制备或制造包含本发明的细胞靶向分子的药物和/或诊断组合物

[0473] 本发明的任何志贺毒素效应子多肽、志贺毒素效应子多肽支架和细胞靶向分子的药学上可接受的盐或溶剂化物都在本发明的范围内。此外,包含本发明的细胞靶向分子的盐或溶剂化物的药物组合物也在本发明的范围内。

[0474] 在本发明的上下文中,术语“溶剂化物”是指在溶质(这里指的是根据本发明的蛋白质化合物或其药学上可接受的盐)和溶剂之间形成的限定化学计量的络合物。在这方面,溶剂可以是例如水、乙醇或另一种药学上可接受的通常是小分子的有机物质,例如但不限于乙酸或乳酸。当所述溶剂是水时,这种溶剂化物通常称为水合物。

[0475] 本发明的多肽和蛋白质或其盐可以配制成制备用于储存或给药的药物组合物,其通常在药学上可接受的载体中包含治疗有效量的本发明分子或其盐。术语“药学上可接受的载体”包括任何标准药物载体。用于治疗性分子的药学上可接受的载体在制药领域中是公知的,并且描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.(A.Gennaro,ed.,1985)中。如本文所用,“药学上可接受的载体”包括任何和所有生理学上可接受的,即相容的溶剂、分散介质、包衣、抗微生物剂、等渗剂和吸收延迟剂等。药学上可接受的载体或稀释剂包括用于适于口服、直肠、鼻或肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内、皮内和透皮)给药的制剂中的那些。示例性的药学上可接受的载体包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。可用于本发明药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物,植物油,如橄榄油和可注射的有机酯,如乙酸乙酯。例如可以通过使用包衣材料,比如卵磷脂,在分散液的情况下通过维持所需要的颗粒大小,以及通过使用表面活性剂,来维持适当的流动性。在某些实施方案中,载体适用于静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用(例如通过注射或输注)。取决于所选择的施用途径,蛋白质或其他药物组分可以涂覆以旨在保护化合物免受低pH作用和当通过特定的施用途径给予患者时活性蛋白质可能遇到其他天然灭活条件的材料。

[0476] 本发明的治疗组合物通常在制造和储存条件下是无菌和稳定的。组合物可以配制成溶液、溶剂化物、盐、粉末、微乳液、脂质体或适于高药物浓度的其他有序结构。载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、醇如乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇),或任何合适的混合物。例如,通过使用诸如卵磷脂的涂层,通过在分散的情况下保持所需的粒度和通过使用根据本领域公知的配方化学的表面活性剂,可以保持适当的流动性。在某些实施方案中,本发明的药物组合物可包含一种或多种等渗剂,比如例如,糖、多元醇

和/或离子诸如甘露醇、山梨醇和氯化钠。

[0477] 本发明的药物组合物任选包含药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括精氨酸、精氨酸硫酸盐、甘油、甘露醇、甲硫氨酸、聚山梨醇酯、氯化钠、山梨醇、蔗糖和/或海藻糖。在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含含水载体和至少一种药学上可接受的赋形剂。在某些其他实施方案中,本发明的药物组合物包含盐和/或粉末,比如例如冷冻干燥的、冻干的、脱水的、和/或冷干的组合物,其包含至少一种药学上可接受的赋形剂。在本发明药物组合物的某些实施方案中,赋形剂在比如例如施用给和/或重复施用给哺乳动物后起降低和/或限制细胞靶向分子的免疫原性和/或免疫原性潜力的作用。

[0478] 本发明的药物组合物可包含一种或多种佐剂,例如缓冲液、张力调节剂(等渗剂)、抗氧化剂、表面活性剂、稳定剂、防腐剂、乳化剂、冷冻保护剂、润湿剂和/或分散剂或本领域技术人员熟知的其他添加剂,比如例如结合剂。在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含含水载体和药学上可接受的佐剂或其他添加剂。在某些其他实施方案中,本发明的药物组合物包含盐和/或粉末,比如例如冷冻干燥的、冻干的、脱水的、和/或冷干的组合物,其包含药学上可接受的佐剂或其他添加剂。药学上合适的稳定剂的非限制性实例是人白蛋白。

[0479] 本发明的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的缓冲液。合适的缓冲液的非限制性实例包括乙酸盐、柠檬酸盐、组氨酸、磷酸盐和琥珀酸盐缓冲液。在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含含水载体,其包含药学上可接受的缓冲液。在某些其他实施方案中,本发明的药物组合物包含盐和/或粉末,比如例如冷冻干燥的、冻干的、脱水的、和/或冷干的组合物,其包含药学上可接受的缓冲液。

[0480] 本发明的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的等渗剂或张力调节剂。合适的等渗剂的非限制性实例包括糖(例如右旋糖)、糖醇、氯化钠等。合适的糖的其他实例包括二糖如蔗糖和海藻糖。示例性的药学上可接受的糖醇包括甘油、甘露醇和山梨醇。在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含含水载体和药学上可接受的等渗剂。在某些其他实施方案中,本发明的药物组合物包含盐和/或粉末,比如例如冷冻干燥的、冻干的、脱水的、和/或冷干的组合物,其包含药学上可接受的等渗剂。

[0481] 本发明的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的抗氧化剂。示例性的药学上可接受的抗氧化剂包括水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、甲硫氨酸、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠,亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂、比如例如,抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、α-生育酚等;以及金属螯合剂,比如例如,柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含含水载体和药学上可接受的抗氧化剂。在某些其他实施方案中,本发明的药物组合物包含盐和/或粉末,比如例如冷冻干燥的、冻干的、脱水的、和/或冷干的组合物,其包含药学上可接受的抗氧化剂。

[0482] 本发明的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的表面活性剂和/或乳化试剂(乳化剂)。合适的表面活性剂和/或乳化剂的非限制性实例包括聚山梨醇酯,比如例如,聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯(聚山梨醇酯20),聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(聚山梨醇酯40),聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(聚山梨醇酯60)和聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯(聚山梨醇酯80)。在某些实施方案中,本发明的药物组合物

包含含水载体和药学上可接受的表面活性剂和/或乳化剂。在某些其他实施方案中,本发明的药物组合物包含盐和/或粉末,比如例如冷冻干燥的、冻干的、脱水的、和/或冷干的组合物,其包含药学上可接受的表面活性剂和/或乳化剂。在本发明的药物组合物中还可能需要一种或多种表面活性剂和/或乳化剂,以帮助防止本发明的细胞靶向分子的聚集。

[0483] 本发明的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的防腐剂。例如,可以通过灭菌程序和通过在本发明的组合物中包含各种抗细菌和抗真菌剂,比如例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保防止微生物的存在。

[0484] 本发明的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的冷冻保护试剂(冷冻保护剂)。合适的冷冻保护剂的非限制性实例包括乙二醇、甘油、蔗糖和海藻糖。在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含含水载体和药学上可接受的冷冻保护剂。在某些其他实施方案中,本发明的药物组合物包含盐和/或粉末,比如例如冷冻干燥的、冻干的、脱水的、和/或冷干的组合物,其包含药学上可接受的冷冻保护剂。

[0485] 另外,可以通过包含延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸盐、单硬脂酸铝和/或明胶,来延长可注射药物形式的吸收。

[0486] 另一方面,本发明提供药物组合物,其包含本发明的不同多肽和/或细胞靶向分子中的一种或组合,或任何前述物质的酯、盐或酰胺,和至少一种药学上可接受的载体。

[0487] 本发明药物组合物的pH可以用酸或碱如盐酸或氢氧化钠调节,或用乙酸盐、柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐、磷酸盐等缓冲液调节。用于本发明药物组合物的药学上可接受的溶剂或载体的非限制性实例包括含有本发明的细胞靶向分子和缓冲液如例如,柠檬酸盐、组氨酸、磷酸盐或琥珀酸盐(分别调节至pH 5.0、6.0、7.0或4.0)的水溶液。本发明的某些实施方案包括含有本发明的上述溶剂和/或载体之一的组合物。

[0488] 作为用于皮内或皮下应用的溶液或悬浮液的本发明的药物组合物通常包括以下一种或多种:无菌稀释剂,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,例如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、甲硫氨酸、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠和亚硫酸钠;螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸、山梨醇、酒石酸和磷酸;表面活性剂,例如聚山梨醇酯;缓冲液,例如乙酸盐、柠檬酸盐、组氨酸和磷酸盐缓冲液;和张力调节剂,比如例如,右旋糖、甘油、甘露醇、氯化钠、山梨醇、蔗糖和海藻糖。这些制剂可以封装在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[0489] 无菌可注射溶液可以通过将本发明的蛋白质或细胞靶向分子以所需的量掺入适当的溶剂(具有上述成分中的一种或组合)中,根据需要然后进行灭菌微滤来制备。可以通过将活性化合物掺入无菌载体中来制备分散体,所述无菌载体含有分散介质和其他成分,例如上述那些。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法是真空干燥和冷冻干燥(冻干),其从活性成分和任何其他所需成分的无菌过滤溶液产生活性成分和任何其他所需成分的粉末。在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含含有山梨醇、海藻糖、柠檬酸钠和聚山梨醇酯-20的粉末,并且任选地,还包含甘油和/或甲硫氨酸。在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含柠檬酸钠、海藻糖和聚山梨醇酯-20,并且任选地,还包含甘油和/或甲硫氨酸。

[0490] 当治疗有效量的本发明的多肽和/或细胞靶向分子被设计为通过例如静脉内、皮肤或皮下注射给药时,结合剂将是无热原的肠胃外可接受的水溶液的形式。考虑到适当的

pH、等渗性、稳定性等,制备肠胃外可接受的蛋白质溶液的方法在本领域技术范围内。用于静脉内、皮肤或皮下注射的优选药物组合物除了结合剂外还含有等渗媒介物,例如氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液、乳酸林格氏注射液或本领域已知的其它媒介物。

[0491] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含山梨醇、柠檬酸钠和聚山梨醇酯-20,并且任选地,还包含白蛋白、甘油和/或甲硫氨酸。在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含山梨醇、组氨酸和聚山梨醇酯-20,并且任选地,还包含白蛋白、甘油和/或甲硫氨酸。

[0492] 本发明的药物组合物的制剂可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。在这种形式中,将组合物分成含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,该包装含有离散量的制剂,例如包装的片剂、胶囊和小瓶或安瓿中的粉末。单位剂型也可以是胶囊、扁囊剂或片剂本身,或者它可以是适当数量的任何这些包装形式。它可以以单剂量可注射形式提供,例如以自动注射器或笔的形式提供。可以配制本发明的组合物用于任何合适的途径和给药方式。皮下或透皮给药方式可特别适用于本文所述的治疗分子。

[0493] 如本文其他地方所述,本发明的多肽和/或细胞靶向分子可以用载体制备,所述载体将保护活性治疗剂免于快速释放,例如控释制剂,包括植入物、透皮贴剂和微囊化递送系统。可以使用生物可降解、生物相容的聚合物,如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯、以及聚乳酸。用于制备此类制剂的许多方法是专利的或本领域技术人员通常已知的(参见例如Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems(Robinson J,ed.,Marcel Dekker,Inc.,NY,U.S.,1978))。

[0494] 在某些实施方案中,可以配制本发明的组合物(例如药物和/或诊断组合物)以确保本发明的细胞靶向分子的所需体内分布。例如,血脑屏障排除了许多大的和/或亲水的化合物。为了将本发明的治疗分子或组合物靶向特定的体内位置,它们可以配制在例如脂质体中,所述脂质体可以包含一个或多个选择性转运到特定细胞或器官中的部分,从而增强靶向性药物递送。示例性靶向部分包括叶酸或生物素、甘露糖苷、抗体、表面活性剂蛋白A受体、p120联蛋白等。

[0495] 药物组合物包括设计用作植入物或颗粒系统的肠胃外制剂。植入物的实例是由聚合物或疏水组分如乳液、离子交换树脂和可溶性盐溶液组成的贮库制剂。颗粒系统的实例是微球、微粒、纳米胶囊、纳米球和纳米颗粒(参见例如Honda M等人,Int J Nanomedicine 8:495-503(2013);Sharma A等人,Biomed Res Int 2013:960821(2013);Ramishetti S,Huang L,Ther Deliv3:1429-45(2012))。控释制剂可以使用对离子敏感的聚合物制备,比如例如脂质体、polaxamer 407和羟基磷灰石。

[0496] VII.本发明的多核苷酸、表达载体和宿主细胞

[0497] 除了本发明的多肽和细胞靶向分子之外,编码本发明的多肽、蛋白质和细胞靶向分子或其功能部分的多核苷酸也包括在本发明的范围内。术语“多核苷酸”等同于术语“核酸”,其中每者包括以下一个或多个:脱氧核糖核酸(DNA)的聚合物、核糖核酸(RNA)的聚合物,这些DNA的类似物或使用核苷酸类似物产生的RNA,及其衍生物、片段和同系物。本发明的多核苷酸可以是单链、双链或三链。这些多核苷酸具体公开为包括能够编码示例性蛋白

质的所有多核苷酸,例如,考虑已知在RNA密码子的第三位置耐受的摆动,但编码与不同RNA密码子相同的氨基酸(参见Stothard P,Biotechniques 28:1102-4(2000))。

[0498] 一方面,本发明提供了编码本发明的志贺毒素效应子多肽和/或细胞靶向分子或其片段或衍生物的多核苷酸。多核苷酸可包括例如编码多肽的核酸序列,所述多肽与包含本发明的多肽或细胞靶向分子的氨基酸序列之一的多肽至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或者更高地相同。本发明还包括多核苷酸,其包含在严格条件下与编码本发明的志贺毒素效应子多肽和/或细胞靶向分子的多核苷酸或其片段或衍生物杂交的核苷酸序列,或任何此类序列的反义或互补序列。

[0499] 本发明分子的衍生物或类似物(例如,本发明的志贺毒素效应子多肽和包含其的细胞靶向分子)尤其包括,具有与多核苷酸(或本发明的志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子)基本上同源的区域的多核苷酸(或多肽)分子,例如相对于相同大小的多核苷酸(或多肽)序列或与通过本领域已知的计算机同源程序进行比对的比对序列相比至少约45%、50%、70%、80%、95%、98%或甚至99%同一性(优选同一性为80-99%)。示例性程序是GAP程序(Wisconsin Sequence Analysis Package,Version 8for UNIX,Genetics Computer Group,University Research Park,Madison,WI,U.S.),使用默认设置,其使用Smith T,Waterman M,Adv Appl Math 2:482-9(1981)的算法。还包括能够在严格条件下与编码本发明的细胞靶向蛋白的序列的互补序列杂交的多核苷酸(参见例如Ausubel F et al.,Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley&Sons,New York,NY,U.S.,1993)及以下)。严格条件是本领域技术人员已知的,并且可以在Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley&Sons,NY,U.S.,Ch.Sec.6.3.1-6.3.6(1989))中找到。

[0500] 本发明进一步提供了包含本发明范围内的多核苷酸的表达载体。能够编码本发明的志贺毒素效应子多肽和/或细胞靶向分子的多核苷酸可以使用本领域熟知的材料和方法插入已知载体,包括细菌质粒、病毒载体和噬菌体载体,以产生表达载体。此类表达载体将包括支持在任何选择的宿主细胞或无细胞表达系统(例如pTxb1和pIVEX2.3)内产生本发明的预期的志贺毒素效应子多肽和/或细胞靶向分子所必需的多核苷酸。包含用于特定类型的宿主细胞或无细胞表达系统的表达载体的特定多核苷酸是本领域普通技术人员所熟知的,可以使用常规实验来确定,和/或可以购买。

[0501] 如本文所用的术语“表达载体”是指包含一个或多个表达单元的线性或环状多核苷酸。术语“表达单元”表示多核苷酸片段,所述多核苷酸片段编码目的多肽,并且能够在宿主细胞中提供核酸片段的表达。表达单元通常包含转录启动子、编码目的多肽的开放阅读框和转录终止子,全部为可操作的构型。表达载体包含一个或多个表达单元。因此,在本发明的上下文中,编码本发明的志贺毒素效应子多肽和/或细胞靶向分子(包含单多肽链)的表达载体包括至少一个用于单多肽链的表达单元,而包含两个或更多个多肽链(一条链包含V_L结构域并且第二条链包含与毒素效应子多肽连接的V_H结构域)的蛋白质包含至少两个表达单元,所述蛋白质的两条多肽链各自一个。为了表达本发明中多链的细胞靶向蛋白,每条多肽链的表达单元也可以分别包含在不同的表达载体上(例如表达可以用单个宿主细胞实现,其中每条多肽链的表达载体都被引入该宿主细胞中)。

[0502] 能够指导多肽和蛋白质的瞬时或者稳定表达的表达载体是本领域所熟知的。表达载体通常包含但不限于以下一种或多种:异源信号序列或信号肽,复制起点,一个或多个标

记基因,增强子元件,启动子和转录终止序列,它们各自是本领域所熟知的。可以使用的任选的调节控制序列,整合序列和有用的标志物是本领域所熟知的。

[0503] 术语“宿主细胞”是指可以支持表达载体复制或表达的细胞。宿主细胞可以是原核细胞(例如大肠杆菌),或真核细胞(例如酵母、昆虫细胞、两栖动物细胞、鸟类细胞或哺乳动物细胞)。包含本发明多核苷酸或能够产生本发明多肽和/或细胞靶向分子的宿主细胞系的产生和分离可以使用本领域已知的标准技术完成。

[0504] 本发明范围内的志贺毒素效应子多肽和/或蛋白质可以是本文所述多肽和分子的变体或衍生物,所述变体或衍生物如下产生:通过改变一个或多个氨基酸或缺失或插入一个或多个氨基酸,使其更适合实现所需的特性(如宿主细胞更优化的表达),而对编码细胞靶向分子的多肽和/或蛋白质组分的多核苷酸进行修饰。

[0505] VIII.递送装置和试剂盒

[0506] 在某些实施例中,本发明涉及一种装置,所述装置包含本发明物质的一种或多种组合物,例如药物组合物或诊断组合物,用于递送至需要所述组合物的受试者。因此,包含一个或多个本发明组合物的递送装置可用于通过各种递送方法向患者施用本发明的物质组合物,包括:静脉注射、皮下注射、肌肉注射或腹腔注射;口服;透皮施用;肺部或经粘膜施用;植入、渗透泵、药筒或微型泵施用;或者通过本领域技术人员认可的其他方式。

[0507] 同样在本发明范围内的是试剂盒(包含至少一种本发明的物质组合物),以及任选的包装和使用说明书。试剂盒可用于药物施用和/或诊断信息收集。本发明的试剂盒可任选地包含至少一种另外的试剂(例如,标准品,标志物等)。试剂盒通常包括标签,该标签指示试剂盒内容物的预期用途。试剂盒可以进一步包含试剂和其他工具,所述试剂和工具用于检测样品或受试者中的细胞类型(例如肿瘤细胞),或用于诊断患者是否属于治疗策略应答组,这些治疗策略利用本发明的化合物、组合物或相关方法,例如本文所述的方法。

[0508] IX.使用本发明的细胞靶向分子和/或药学和/或诊断组合物的方法

[0509] 通常,本发明的目的是提供药理学活性剂,以及包含其的组合物,所述活性剂和组合物可用于预防和/或治疗疾病、障碍和病症,例如本文提到的某些癌症、肿瘤、生长异常、免疫障碍或其它病理状况。因此,本发明提供了使用本发明的多肽、细胞靶向分子和药物组合物用于以下的方法:用于靶向杀死细胞,用于将另外的外源物质递送到靶细胞中,用于标记靶细胞内部,用于收集诊断信息,用于将T细胞表位递送至靶细胞的MHC I类呈递途径,以及用于治疗如本文所述的疾病、障碍和病症。例如,本发明的方法可用于预防或治疗癌症、癌症起始、肿瘤起始、转移和/或疾病复发。

[0510] 特别地,本发明的目的是提供药理学活性剂、组合物和/或方法,所述药剂、组合物和/或方法与本领域目前已知的药剂、组合物和/或方法相比具有某些优点。因此,本发明提供了使用志贺毒素效应子多肽和细胞靶向分子(具有特定的蛋白序列)及其药物组合物的方法。例如,SEQ ID NOs:4-1140中的任何氨基酸序列可以特异性地用作细胞靶向分子的组分,在以下方法中或任何使用技术人员已知的细胞靶向分子的方法中使用,例如,WO 2014/164680、WO 2014/164693、WO 2015/138435、WO 2015/138452、WO 2015/113005;WO 2015/113007、WO 2015/138435、WO 2015/138452、US20150259428、WO 2015/191764、US20160177284和WO 2016/126950中描述的各种方法。

[0511] 本发明提供杀死细胞的方法,包括使细胞体外或体内地与本发明的志贺毒素效应

子多肽、细胞靶向分子或药物组合物接触的步骤。本发明的志贺毒素效应多肽、细胞靶向分子和药物组合物可以用于在将一个细胞或多个细胞与要求保护的物质组合物相接触后杀死特定细胞类型。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子或药物组合物可用于杀死不同细胞类型的混合物中的特定细胞类型,例如包含癌细胞、感染的细胞和/或血液细胞的混合物。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子或药物组合物可用于杀死不同细胞类型的混合物中的癌细胞。在某些实施方案中,本发明的细胞毒性志贺细胞靶向分子或药物组合物可用于杀死不同细胞类型的混合物例如移植前组织中的特定细胞类型。在某些实施方案中,本发明的志贺毒素效应子多肽、细胞靶向分子或药物组合物可用于杀死细胞类型混合物(例如用于治疗目的的预施用组织材料)中的特定细胞类型。在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子或药物组合物可用于选择性杀死被病毒或微生物感染的细胞,或以其他方式选择性杀死表达特定细胞外靶生物分子例如细胞表面生物分子的细胞。本发明的志贺毒素效应子多肽、细胞靶向分子和药物组合物具有多种应用,包括例如,用于从体外或体内组织中消耗不需要的细胞类型,用于调节用于治疗移植物抗宿主的免疫应答,用作抗病毒剂,用作抗寄生虫剂,以及用于清除移植组织的不需要的细胞类型。

[0512] 在某些实施方案中,本发明的某些志贺毒素效应子多肽、细胞靶向分子和药物组合物单独或与其他化合物或药物组合物组合,当施用于细胞群时可在受试者例如在需要治疗的患者中体外或体内地显示出有效的细胞杀伤活性。通过靶向递送具有酶活性的志贺毒素A亚基效应子多肽和或T细胞表位(使用高亲和力结合区)至特定细胞类型,细胞杀伤活性可以被限制于进行特异性和选择性地杀死生物体内的某些细胞类型,例如某些癌细胞、肿瘤细胞、恶性细胞、非恶性肿瘤细胞和/或感染的细胞。

[0513] 本发明提供了在有需要的患者中杀死细胞的方法,杀伤方法包括给患者施用至少一种本发明的细胞靶向分子或其药物组合物的步骤。

[0514] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子或其药物组合物可用于通过靶向细胞外生物分子(与癌症或肿瘤细胞物理偶联)杀死患者的癌细胞。术语“癌症细胞”或“癌细胞”是指各种肿瘤细胞,它们以异常加速和/或不受调节的方式生长和分裂,并且对于技术人员来说是清楚的。术语“肿瘤细胞”包括恶性和非恶性细胞。通常,癌症和/或肿瘤可以定义为易于治疗和/或预防的疾病、障碍或病症。由可受益于本发明的方法和组合物的癌细胞和/或肿瘤细胞组成的癌症和肿瘤(恶性或非恶性)对于技术人员来说是清楚的。肿瘤细胞通常与以下一种或多种相关:不受控制的生长、缺乏分化、局部组织侵袭、血管生成和转移。可以受益于本发明的靶向某些癌细胞和/或肿瘤细胞的方法和组合物的癌症和/或肿瘤(恶性或非恶性)引起的疾病、障碍和病症对于技术人员是清楚的。

[0515] 本发明的细胞靶向分子和组合物的某些实施方案可用于杀死癌症干细胞、肿瘤干细胞、恶变前的癌症起始细胞和肿瘤起始细胞,这些细胞通常缓慢分裂并且对于癌症治疗方法如化疗和放射疗法具有抵抗性。例如,急性髓性白血病(AML)可以用本发明通过杀死AML干细胞和/或休眠的AML祖细胞来治疗(参见例如Shlush L等人,Blood 120:603-12(2012))。癌症干细胞通常过表达细胞表面靶标,例如CD44,CD200和本文列出的其他靶标,这些靶标可以是本发明的细胞靶向分子的某些实施方案的某些结合区域的靶标(参见例如Biochem Biophys Res Commun 364:778-82(2007);Reim F等人,CancerRes 69:8058-66(2009))。

[0516] 由于基于志贺毒素A亚基的作用机制,本发明的物质的组合物可以更有效地用于涉及它们与其他疗法组合或与其他疗法互补方式的方法,比如例如,化学疗法、免疫疗法、放射、干细胞移植和免疫检查点抑制剂,和/或有效对抗化学抗性/抗放射和/或静息肿瘤细胞/肿瘤起始细胞/干细胞。类似地,本发明的物质的组合物可以更有效地用于涉及与针对相同疾病、障碍或病症的非重叠或不同靶标上相同表位以外的其他细胞靶向疗法组合的方法。

[0517] 本发明的细胞靶向分子或其药物组合物的某些实施方案可用于通过靶向与免疫细胞物理偶联发现的细胞外生物分子来杀死患者的免疫细胞(无论是健康的还是恶性的)。

[0518] 以下目的在本发明的范围内:利用本发明的细胞靶向分子或其药物组合物来清除恶性、肿瘤或其他不需要T细胞和/或B细胞的患者细胞群(例如,骨髓)然后将T细胞和/或B细胞耗尽的物质再输注入患者体内(参见例如van Heeckeren W等人,Br J Haematol 132:42-55(2006);(参见例如Alpdogan O,van den Brink M,Semin Oncol 39:629-42(2012))。

[0519] 将本发明的细胞靶向分子或其药物组合物用于离体耗尽来自患者的分离的细胞群的T细胞和/或B细胞的目的在本发明的范围内。在一个非限制性实施例中,本发明的细胞靶向分子可用于预防器官和/或组织移植排斥的方法,其中在移植前用本发明的细胞毒性细胞靶向分子或其药物组合物灌注供体器官或组织,用于清除器官的供体T细胞和/或B细胞(参见例如Alpdogan O,van den Brink M,Semin Oncol 39:629-42(2012))。

[0520] 利用本发明的细胞靶向分子或其药物组合物以从供体细胞群中耗尽T细胞和/或B细胞作为在进行骨髓和/或干细胞移植的患者中预防移植物抗宿主疾病和诱导耐受性的目的也在本发明的范围内(参见例如van Heeckeren W等人,Br J Haematol 132:42-55(2006);(参见例如Alpdogan O,van den Brink M,Semin Oncol 39:629-42(2012))。

[0521] 在本发明的志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子或其药物组合物的某些实施方案中,可以通过靶向与感染细胞物理偶联发现的细胞外生物分子杀死患者中的感染细胞。

[0522] 在本发明的细胞靶向分子或其药物组合物的某些实施方案中,可用于对具有非自身T细胞表位肽呈递细胞的脊索动物内的位置“接种”以激活免疫系统,加强对所述位置的监管。在本发明的这种“接种”方法的某些进一步的实施方案中,所述位置是肿瘤块或感染的组织部位。在本发明的这种“接种”方法的优选实施方案中,非自身T细胞表位肽选自由以下组成的组:细胞靶向分子的靶细胞尚未呈递的肽,靶细胞表达的任何蛋白质中不存在的肽,靶细胞的蛋白质组或转录组内不存在的肽,有待接种的部位的细胞外微环境中不存在的肽,以及有待靶向的肿瘤块或感染组织部位中不存在的肽。

[0523] 该“接种”方法用于标记脊索动物内的一个或多个靶细胞,其具有一个或多个MHC I类呈递的T细胞表位,用于被效应T细胞识别和下游免疫应答的激活。通过利用本发明的细胞靶向分子的细胞内化、细胞内发送和T细胞表位递送功能,利用显示递送的T细胞表位的靶细胞诱导宿主T细胞识别呈递靶细胞和诱导进一步免疫应答,包括CTL杀死靶细胞。这种使用本发明的细胞靶向分子的“接种”方法可以通过诱导适应性免疫应答来攻击接种的微环境内的细胞(比如例如,肿瘤块或感染的组织部位,无论是否呈递细胞靶向分子递送的T细胞表位)从而提供临时疫苗接种效果。这种“接种”方法还可以诱导对脊索动物内的靶细胞群、肿瘤块和/或感染组织部位的免疫耐受性的破坏。

[0524] 涉及用一个或多个抗原性和/或免疫原性表位对脊索动物中的位置进行接种的本

发明的某些方法可以与免疫佐剂的施用组合,无论是局部还是全身施用,以刺激对某些抗原的免疫应答,比如例如,本发明的组合物与一种或多种免疫佐剂如细胞因子、细菌产物或植物素的共同施用。可适用于本发明方法的免疫佐剂的其它实例包括铝盐和油,例如明矾、氢氧化铝、矿物油、角鲨烯、石蜡油、花生油和硫柳汞。

[0525] 另外,本发明提供治疗患者的疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的至少一种本发明的细胞靶向分子或其药物组合物的步骤。可以使用该方法治疗的预期疾病、障碍和病症包括癌症、恶性肿瘤、非恶性肿瘤、生长异常、免疫障碍和微生物感染。施用本发明组合物的"治疗有效剂量"可导致疾病症状严重程度降低,疾病无症状期的频率和持续时间增加,或预防由于疾病引起的损伤或残疾。

[0526] 本发明组合物的治疗有效量将取决于施用途径、所治疗的生物的类型和所考虑的特定患者的身体特征。这些因素及其与确定该量的关系是医学领域的技术人员所熟知的。可以调整该量和施用方法以获得最佳功效,并且可以取决于诸如体重、饮食、同时用药的因素和其他因素,这些因素是医学领域技术人员公知的。最适合人类使用的剂量大小和给药方案可以由本发明获得的结果指导,并且可以在适当设计的临床试验中确认。有效剂量和治疗方案可以通过常规方法确定,从实验动物中的低剂量开始,然后在监测效果的同时增加剂量,并且还系统地改变剂量方案。当确定给定受试者的最佳剂量时,临床医生可以考虑许多因素。这些考虑因素是技术人员已知的。

[0527] 可接受的施用途径可以指本领域已知的任何施用途径,包括但不限于气溶胶、肠内、鼻、眼、口服、肠胃外、直肠、阴道或透皮(例如局部施用乳膏、凝胶或软膏,或通过透皮贴剂)。"肠胃外施用"通常与在预期作用部位或与预期作用部位通讯的注射有关,包括眶下、输注、动脉内、囊内、心内、皮内、肌肉内、腹膜内、肺内、脊柱内、胸骨内、鞘内、子宫内、静脉内、蛛网膜下腔、包膜下、皮下、透粘膜或经气管内施用。

[0528] 对于本发明药物组合物的施用,剂量范围通常为0.001至10毫克/千克(mg/kg),更多地通常为0.001至0.5mg/kg受试者体重。示例性剂量可以是0.01mg/kg体重,0.03mg/kg体重,0.07mg/kg体重,0.9mg/kg体重或0.1mg/kg体重或0.01至0.1mg/kg。示例性治疗方案是每日一次或两次施用,或每周一次或两次施用,每两周一次,每三周一次,每四周一次,每月一次,每两个月或三个月一次或每三个至6个月一次。可根据需要由熟练的医疗保健专业人员选择和重新调整剂量,以使特定患者的治疗益处最大化。

[0529] 通常将本发明的药物组合物多次施用给同一患者。单剂量之间的间隔可以是例如2至5天,每周,每月,每两或三个月,每六个月或每年。基于调节受试者或患者中的血液水平或其他标志物,施用之间的间隔也可以是不规则的。本发明组合物的剂量方案包括静脉内施用1mg/kg体重或3mg/kg体重(其中组合物每两到四周施用六个剂量),然后每三个月以3mg/kg体重或1mg/kg体重施用。

[0530] 本发明的药物组合物可以使用本领域已知的多种方法中的一种或多种通过一种或多种施用途径施用。如本领域技术人员所理解的,施用途径和/或方式将根据所需结果而变化。本发明的细胞靶向分子和药物组合物的施用途径包括例如静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其它肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。对于其他实施方案,本发明的细胞靶向分子或药物组合物可以通过非肠胃外途径施用,例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如,鼻内、口服、阴道、直肠、舌下、或局部。

[0531] 本发明的治疗性细胞靶向分子或药物组合物可以与本领域已知的多种医疗装置中的一种或多种一起施用。例如,在一个实施方案中,本发明的药物组合物可以与无针皮下注射装置一起施用。可用于本发明的众所周知的植入物和模块的实例是本领域的,包括例如,用于受控速率递送的可植入微输注泵;用于通过皮肤施用的装置;用于以精确的输液速度递送的输注泵;用于连续药物递送的可变流量植入式输注装置;和渗透药物递送系统。这些和其他这样的植入物、递送系统和模块是本领域技术人员已知的。

[0532] 本发明的细胞靶向分子或药物组合物可以单独施用或与一种或多种其他治疗剂或诊断剂组合施用。组合疗法可包括本发明的细胞靶向分子或其药物组合物,其与基于待治疗的特定患者、疾病或病症选择的至少一种其他治疗剂组合。其他此类药剂的实例尤其包括细胞毒性抗癌或化学治疗剂、抗炎剂或抗增殖剂、抗微生物剂或抗病毒剂、生长因子、细胞因子、镇痛剂、治疗活性小分子或多肽、单链抗体、经典抗体或其片段、或调节一种或多种信号传导途径的核酸分子、以及可在治疗或预防性治疗方案中补充或有益的类似调节性治疗分子。

[0533] 用本发明的细胞靶向分子或药物组合物治疗患者优选导致靶细胞的细胞死亡和/或靶细胞生长的抑制。因此,本发明的细胞毒性细胞靶向分子和包含它们的药物组合物将有用于治疗多种病理性障碍的方法,其中杀死或消耗靶细胞可能是有益的,尤其例如癌症、肿瘤、其他生长异常、免疫障碍和感染的细胞。本发明提供抑制细胞增殖和治疗细胞障碍(包括瘤形成、过度激活的B细胞和过度激活的T细胞)的方法。

[0534] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子和药物组合物可用于治疗或预防癌症、肿瘤(恶性和非恶性)、生长异常,免疫障碍和微生物感染。另一方面,上述离体方法可与上述体内方法组合,以提供治疗或预防骨髓移植受体排斥和实现免疫耐受的方法。

[0535] 在某些实施方案中,本发明提供了治疗哺乳动物受试者例如人的恶性肿瘤或赘生物和其他血细胞相关癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本发明的细胞毒性细胞靶向分子或药物组合物的步骤。

[0536] 本发明的细胞靶向分子和药物组合物具有多种应用,包括例如,用于去除不需要的T细胞,用于调节免疫应答以治疗移植物抗宿主,用作抗病毒剂,用作抗微生物剂,用于清除不需要的细胞类型的移植组织。本发明的细胞靶向分子和药物组合物通常是抗肿瘤剂-意味着它们能够通过抑制癌症或肿瘤细胞生长和/或引起癌症或肿瘤细胞死亡来治疗和/或预防肿瘤或恶性细胞的发育、成熟或扩散。

[0537] 在某些实施方案中,本发明的细胞靶向分子或药物组合物用于治疗B细胞、浆细胞或抗体介导的疾病或障碍,例如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、人免疫缺陷、病毒相关疾病、淀粉样变性、溶血性尿毒症综合征、多动脉炎、感染性休克、克罗恩病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、银屑病、哮喘、舍格伦(Sjörgrens)综合征、移植物抗宿主病、移植物排斥、糖尿病、血管炎、硬皮病和系统性红斑狼疮。

[0538] 在另一个方面,本发明的细胞靶向分子和药物组合物的某些实施方案是抗微生物剂-意味着它们能够治疗和/或预防微生物致病性感染(例如由病毒、细菌、真菌、朊病毒或原生动物引起)的获得、发展或后果。

[0539] 通过向患者施用本发明的细胞靶向分子或其药物组合物杀死患者体内T细胞或B细胞来提供对由T细胞或B细胞介导的疾病或病症的预防或治疗在本发明的范围内。该用法

与用于骨髓移植,干细胞移植,组织移植或器官移植的患者的准备或调节相容,而不管移植材料的来源,例如人或非人源。

[0540] 使用本发明的细胞毒性细胞靶向分子或药物组合物通过靶向细胞杀死宿主T细胞来提供预防或治疗宿主抗移植物疾病的骨髓受体是在本发明的范围内。

[0541] 本发明的细胞靶向分子和药物组合物的某些实施方案可用于治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明的细胞靶向分子和/或药物组合物。在本发明方法的某些实施方案中,所治疗的癌症选自由以下组成的组:骨癌(如多发性骨髓瘤或尤文氏肉瘤),乳腺癌,中枢/外周神经系统癌症(如脑癌,神经纤维瘤病或胶质母细胞瘤),胃肠癌(如胃癌或结直肠癌),生殖细胞癌(如卵巢癌和睾丸癌,腺癌(如胰腺癌,甲状旁腺癌,嗜铬细胞瘤,唾液腺癌或甲状腺癌),头颈癌(如鼻咽癌,口腔癌,或咽癌),血液学癌症(如白血病,淋巴瘤或骨髓瘤),肾泌尿系统癌症(如肾癌和膀胱癌),肝癌,肺/胸膜癌(如间皮瘤,小细胞肺癌,或非小细胞肺癌),前列腺癌,肉瘤(如血管肉瘤,纤维肉瘤,卡波氏肉瘤或滑膜肉瘤),皮肤癌(如基底细胞癌,鳞状细胞癌或黑色素瘤)以及子宫癌。

[0542] 本发明的细胞靶向分子和药物组合物的某些实施方案可用于治疗免疫障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明的细胞靶向分子和/或药物组合物。在本发明方法的某些实施方案中,免疫障碍与选自下组的疾病相关的炎症有关,该组由以下各项组成:淀粉样变性、强直性脊柱炎、哮喘、克罗恩病、糖尿病、移植排斥、移植物抗宿主病、桥本氏甲状腺炎、溶血性尿毒综合征、HIV相关疾病、红斑狼疮、多发性硬化、多动脉炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、感染性休克、舍格伦综合征、溃疡性结肠炎和血管炎。

[0543] 在本发明的某些实施方案中,使用本发明的志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子作为药物组合物或药物的组分,用于治疗或预防癌症、肿瘤、其他生长异常、免疫障碍和/或微生物感染。例如,可以用这种药物治疗存在于患者皮肤上的免疫障碍以减轻炎症。在另一个实施例中,可以用这种药物治疗皮肤肿瘤,以努力减小肿瘤大小或完全消除肿瘤。

[0544] 本发明的某些细胞毒性细胞靶向分子及其组合物可用于分子神经外科应用,例如免疫组化和神经元示踪。例如,靶向结构域可以选自或来源于各种配体,例如神经递质和神经肽,其通过结合神经元表面受体(例如神经元回路特异性G蛋白偶联受体)靶向特定神经元细胞类型。类似地,靶向结构域可以选自或来源于结合神经元表面受体的抗体。因为某些志贺毒素效应子多肽强有力地指导它们自身的逆行轴突运输,所以本发明的某些细胞靶向分子可用于杀死在远离细胞体的细胞毒性蛋白质注射部位表达细胞外靶标的神经元。这些特异性靶向神经元细胞类型的本发明的靶向细胞毒性分子在神经科学研究中具有用途,例如用于阐明感觉机制,以及产生神经变性疾病的模型系统,例如帕金森病和阿尔茨海默病。

[0545] 在本发明的某些实施方案中是使用本发明的志贺毒素效应子多肽、细胞靶向分子、药物组合物和/或诊断组合物标记或检测肿瘤细胞和/或免疫细胞类型内部的方法。该方法可以基于本发明的某些细胞靶向分子进入特定细胞类型并通过逆行细胞内转运进入细胞内定位到标记用于检测的特定细胞类型的内部区室的能力。这可以在患者体内原位细胞或从生物体移除的细胞和组织例如活检材料上进行。

[0546] 在本发明的某些实施方案中是使用本发明的志贺毒素效应子多肽、细胞靶向分子、药物组合物和/或诊断组合物来检测细胞类型的存在以便收集关于疾病、病症和/或障

碍的信息的方法。所述方法包括使细胞与诊断上足够量的本发明的细胞靶向分子接触,以通过测定或诊断技术检测分子。短语“诊断上足够的量”是指通过所使用的特定测定或诊断技术为信息收集目的提供充分检测和精确测量的量。通常,对于整个生物体体内诊断用途,诊断上足够的量将是每个受试者每kg受试者0.001至10毫克本发明的检测促进剂连接的细胞靶向分子的非累积剂量。通常,在这些信息收集方法中使用的本发明的志贺毒素效应子多肽或细胞靶向分子的量将尽可能低,只要它仍然是诊断上足够的量。例如,对于生物体中的体内检测,施用给受试者的本发明的志贺毒素效应子多肽、细胞靶向分子或药物组合物的量将尽可能低。

[0547] 本发明的细胞靶向分子的细胞类型特异性靶向与检测促进剂组合提供了对与本发明分子的结合区的细胞外靶生物分子物理偶联的细胞进行检测和成像的方法。使用本发明的细胞靶向分子对细胞进行成像可以通过本领域已知的任何合适技术体外或体内进行。可以使用本领域已知的各种方法收集诊断信息,包括生物体的全身成像或使用取自生物体的离体样品。本文使用的术语“样品”是指任何数量的物质,但不限于,诸如血液、尿液、血清、淋巴液、唾液、肛门分泌物、阴道分泌物和精液的液体,以及通过活组织检查程序获得的组织。例如,各种检测促进剂可以通过诸如磁共振成像(MRI)、光学方法(例如直接,荧光和生物发光成像)、正电子发射断层扫描(PET),单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、超声、X射线计算机断层扫描以及前述的组合(参见,Kaur S等人,Cancer Lett 315:97-111(2012),供参考)的技术用于非侵入性体内肿瘤成像。

[0548] 在本发明的某些实施方案中是在诊断组合物中使用本发明的志贺毒素效应子多肽、细胞靶向分子或药物组合物以标记或检测血液细胞、癌细胞、肿瘤细胞、感染的细胞和/或免疫细胞的内部的方法(参见例如,Koyama Y等人,Clin Cancer Res 13:2936-45(2007);Ogawa M等人,Cancer Res 69:1268-72(2009);Yang L等人,Small 5:235-43(2009))。基于本发明的某些细胞靶向分子进入特定细胞类型并通过逆行细胞内转运进入细胞内定位的能力,标记特定细胞类型的内部区室用于检测。这可以在患者体内原位细胞或从生物体移除的细胞和组织例如活检材料上进行。

[0549] 本发明的诊断组合物可用于表征可能通过本发明的相关药物组合物治疗的疾病、障碍或病症。在本发明的某些物质的组合物中,可用于确定患者是否属于对治疗策略有应答的组,该治疗策略利用本文所述的本发明的化合物、组合物或相关方法或非常适合使用本发明的递送装置。

[0550] 本发明的诊断组合物可以在检测到疾病例如癌症之后使用,以便更好地表征它,例如监测远处转移、异质性和癌症进展阶段。疾病、障碍或感染的表型评估可以在治疗决策制定期间帮助预后和预测。在疾病复发中,本发明的某些方法可用于确定局部或全身问题。

[0551] 本发明的诊断组合物可用于评估对治疗的应答,而不管治疗类型,例如小分子药物、生物药物或基于细胞的疗法。例如,本发明的诊断剂的某些实施方案可用于测量肿瘤大小的变化,抗原阳性细胞群的变化(包括数量和分布),或监测不同于已经施用于患者的疗法靶向的抗原的标志物(参见Smith-Jones P等人,Nat.Biotechnol 22:701-6(2004);Evans M等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 108:9578-82(2011))。

[0552] 在某些实施方案中,所述方法用于检测细胞类型的存在以收集关于疾病、障碍和病症信息,比如例如骨癌(例如多发性骨髓瘤或尤文氏肉瘤)、乳腺癌、中枢/外周神经系统

癌症(如脑癌、神经纤维瘤病、或胶质母细胞瘤)、胃肠癌(如胃癌或结直肠癌)、生殖细胞癌(如卵巢癌和睾丸癌、腺癌(如胰腺癌、甲状旁腺癌、嗜铬细胞瘤、唾液腺癌、或甲状腺癌)、头颈癌(如鼻咽癌、口腔癌、或咽癌)、,血液学癌症(如白血病、淋巴瘤、或骨髓瘤)、肾泌尿系统癌症(如肾癌和膀胱癌)、肝癌、肺/胸膜癌(如间皮瘤、小细胞肺癌、或非小细胞肺癌)、前列腺癌、肉瘤(如血管肉瘤、纤维肉瘤、卡波氏肉瘤、或滑膜肉瘤)、皮肤癌(如基底细胞癌、鳞状细胞癌、或黑色素瘤)、子宫癌、AIDS、淀粉样变性、强直性脊柱炎、哮喘、孤独症、心脏发育、克罗恩病、糖尿病、红斑狼疮、胃炎、移植物排斥、移植物抗宿主病、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、溶血性尿毒症综合症、HIV相关疾病、红斑狼疮、淋巴增生性疾病(包括后期移植淋巴组织增生性疾病)、多发性硬化、重症肌无力、神经炎症、多动脉炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、感染性休克、舍格伦综合征、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、血管炎、细胞增生、炎症、白细胞激活、白细胞粘附、白细胞趋化性、白细胞成熟、白细胞迁移、神经元分化、急性淋巴细胞白血病(ALL)、T急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤(ALL)、急性髓细胞白血病、急性髓性白血病(AML)、B细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)、B细胞幼淋巴细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(BL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓细胞白血病(CML-BP)、慢性髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病(HCL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、血管内大B-细胞淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤(MM)、自然杀伤细胞白血病、淋巴结边缘B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、浆细胞白血病、浆细胞瘤、原发性积液淋巴瘤、幼淋巴细胞白血病、早幼粒细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤(TCL)、重链疾病、单克隆丙种球蛋白病、单克隆免疫球蛋白沉积病、骨髓增生异常综合征(MDS)、抑制型多发性骨髓瘤和华氏巨球蛋白血症。

[0553] 通过以下非限制性实施例进一步说明本发明:1)本发明的志贺毒素效应子多肽,2)本发明的细胞靶向分子,和3)包含上述多肽并且能够特异性靶向某些细胞类型的本发明的细胞毒性细胞靶向分子。

[0554] 实施例

[0555] 以下实施例说明了本发明的某些实施方案。然而,应该理解的是,这些实施例仅用于说明目的,并不意图也不应解释为对本发明的条件和范围完全确定。以下实施例中的实验使用标准技术进行,除了另外详细描述之外,这些技术是本领域技术人员公知和常规的。

[0556] 基于独特氨基酸残基的位点特异性缀合策略可以帮助控制缀合反应的产物的同质性,比如例如,使用工程化半胱氨酸残基、非天然氨基酸残基和/或酶促缀合的策略。通过使用独特的缀合位点,可以使异质性最小化,并且所得组合物在批次之间变得更加一致并且具有可预测的性质。

[0557] 这些实施例描述了各种分子的产生和测试,每种分子包含用于与各种分子位点特异性缀合的氨基酸残基,比如例如,志贺毒素效应子多肽或志贺毒素效应子多肽支架中的独特的游离的半胱氨酸或赖氨酸残基,无论独特的游离的半胱氨酸还是赖氨酸残基位于异位或天然存在的位置。在某些实施例中,如WO 2015/113007中所述,将志贺毒素效应子多肽去免疫。在某些实例中,志贺毒素效应子多肽包含如WO 2015/113005中所述的嵌入的异源CD8+T细胞表位。在某些实施例中,志贺毒素效应子多肽在志贺毒素A1片段衍生区的羧基末端处包含破坏的弗林蛋白酶切割基序,其作为如WO 2015/191764所述的某些分子的组分赋

予对志贺毒素效应子多肽的降低的蛋白酶切割敏感性。在某些实施例中,志贺毒素效应子多肽被去免疫,包含嵌入的异源CD8+T细胞表位,并且在如WO 2016/196344所述的志贺毒素A1片段的羧基末端包含破坏的弗林蛋白酶切割基序。

[0558] 针对志贺毒素效应子功能的保留,测试作为本发明的示例性细胞靶向分子的组分的示例性志贺毒素效应子多肽。细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分对有效细胞毒性的保留意味着该志贺毒素效应子多肽保留一定的、最小水平的逆向细胞内发送至胞质溶胶。通过形成连接细胞靶向蛋白质单体的分子间二硫键证明了示例性细胞靶向分子中游离半胱氨酸残基的存在。

[0559] 在志贺毒素A亚基效应子支架中存在一个或多个异位的游离半胱氨酸残基和/或独特赖氨酸残基提供了顺应的附接点,用于以受控方式将各种分子与志贺毒素效应子多肽支架在特定残基处连接。这种连接的分子可以是(1)细胞靶向剂;(2)细胞靶向蛋白质分子;(3)设计用于细胞内递送包括用于受控释放的货物;和/或(4)具有细胞外功能的药剂,比如例如生物学惰性部分,其延长脊椎动物的半衰期和/或掩蔽支架的免疫原性部分。包含志贺毒素A亚单位效应子的细胞靶向分子与货物(例如细胞毒性“有效载荷”)的缀合允许将货物或“有效载荷”靶向递送至靶细胞的内部位置。货物的实例包括DNA、RNA、核酸复合物、酶、蛋白质、肽、荧光蛋白或肽和细胞毒性小分子。某些实施例显示包含志贺毒素效应子多肽的示例性细胞靶向分子,所述志贺毒素效应子多肽具有使用标准技术与货物(比如例如,肽、核酸、蛋白质、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂、抗生素和/或检测促进剂)缀合的异位半胱氨酸残基。

[0560] 实施例1.本发明的示例性志贺毒素效应子多肽包含用于位点特异性缀合的一个或多个半胱氨酸残基

[0561] 在该实施例中,本发明的示例性志贺毒素A亚基效应子多肽(SLT-1A-Cys(p)-变体,其中Cys(p)代表在独特位置工程化的半胱氨酸残基,每个包含一个异位半胱氨酸残基)作为本发明的示例性细胞靶向分子的组分被产生并测试。

[0562] A.通过氨基酸残基置换添加游离半胱氨酸残基来构建本发明的示例性志贺毒素效应子多肽

[0563] 该部分描述了包含志贺毒素效应子多肽(每个包含一个异位半胱氨酸残基)的各种支架的产生。将异位半胱氨酸残基作为遗传编码的置换工程化进入志贺毒素效应子多肽,其不改变多肽中氨基酸残基的总数。本发明的示例性细胞靶向分子(例如SLT-1A-Cys(p)-变体::scFv(n))使用这些志贺毒素效应子多肽来产生。

[0564] 在该实施例中,产生并测试细胞靶向分子,每个细胞靶向分子包含具有一个异位半胱氨酸残基的志贺毒素A亚基效应子多肽。这些细胞靶向分子各自包含细胞靶向的免疫球蛋白型结合区,所述结合区包含能够以高亲和力结合细胞外靶生物分子的多肽。

[0565] 该实施例的亲本志贺毒素效应子多肽是志贺样毒素(SLT-1A1)的A1片段,其包含置换C242S以除去唯一的内源半胱氨酸残基(SEQ ID NO:4)。位置242的半胱氨酸至丝氨酸(C242S)的突变对A1片段的催化活性没有明显影响。使用标准技术,亲本志贺毒素效应子多肽用于制备各种志贺毒素效应子多肽,每个具有一个异位半胱氨酸残基而没有其他半胱氨酸残基(参见例如表1)。使用标准技术制备包含仅具有表1中所述的一个异位半胱氨酸残基的志贺毒素效应子多肽(参见例如SEQ ID NO:5-84)的细胞靶向分子(参见例如SEQ ID No:

773-783)并在下面描述的一个或多个实验中进行测试。

[0566] 表1.异位半胱氨酸残基工程化进入志贺毒素效应子多肽

[0567]

示例性志贺毒素效应子多肽	半胱氨酸置换	序列变体 (SLT-1A-Cys(p)-变体))
SLT-1A-Cys1	K1C	SEQ ID NOs: 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105, 和 115
SLT-1A-Cys2	S8C	SEQ ID NOs: 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 和 116
SLT-1A-Cys3	S16C	SEQ ID NOs: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 和 117
SLT-1A-Cys4	S22C	SEQ ID NOs: 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88, 98, 108, 和 118
SLT-1A-Cys5	S33C	SEQ ID NOs: 9, 19, 29, 39, 49, 59, 69, 79, 89, 99, 109, 119, 和 1101
SLT-1A-Cys6	S43C	SEQ ID NOs: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 和 120

[0568]

SLT-1A-Cys7	S45C	SEQ ID NOs: 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 和 1102
SLT-1A-Cys8	S146C	SEQ ID NOs: 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 和 1103
SLT-1A-Cys9	S186C	SEQ ID NOs: 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 123, 和 1104
SLT-1A-Cys10	V54C	SEQ ID NOs: 14, 24, 34, 44, 54, 64, 74, 84, 94, 104, 114, 和 124

[0569] B.测试志贺毒素A亚基效应子多肽的志贺毒素功能保留

[0570] 可以使用技术人员已知的技术(参见例如WO 2014/164680、WO 2014/164693、WO 2015/113005;WO 2015/113007;WO 2015/138435、WO 2015/138452、WO 2015/191764、US20160177284;WO 2016/126950)测试志贺毒素效应子多肽和包含其的分子的志贺毒素功能。测试示例性细胞靶向分子的志贺毒素A亚基功能。分析的志贺毒素A亚基功能是:催化活性、抑制真核生物核糖体功能、细胞毒性、并通过推断自我指导亚细胞发送至胞质溶胶。

[0571] 1.测试志贺毒素催化活性和抑制核糖体功能的能力

[0572] 使用核糖体抑制测定法测试示例性细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分的催化活性。测试了包含本发明的示例性志贺毒素效应子多肽(SEQ ID NO:9、11和14)的示例性细胞靶向分子的催化活性。

[0573] 使用基于TNT®快速偶联转录/翻译试剂盒(L1170,Promega Corp.,Madison,WI,U.S.)的无细胞体外蛋白质翻译测定法测定该实施例的示例性细胞靶向分子的核糖体失活能力。根据制造商的说明制备核糖体活性反应。在合适的缓冲液中制备一系列10倍稀释的待测细胞靶向分子,并为每种稀释液产生一系列相同的TNT反应混合物。将稀释系列中的每个样品与每个TNT反应混合物以及萤光素酶T7对照DNA(L4821,Promega Corp.,Madison,WI,U.S.)组合。将测试样品在30摄氏度(℃)下孵育1.5小时。孵育后,将萤光素酶测定试剂(E1483,Promega Corp.,Madison,WI,U.S.)加入到所有测试样品中,并根据制造

商的说明书通过发光测量存在的萤光素酶蛋白的量。测试阳性对照:野生型志贺样毒素A1片段(SLT-1A1-WT)(SEQ ID NO:830)。这种无细胞的体外蛋白质翻译测定法用于确定SLT-1A-Cys5::scFv1(SEQ ID NO:781)、SLT-1A-Cys7::scFv1(SEQ ID NO:782)和SLT-1A-Cys10::scFv1(SEQ ID NO:783)的核糖体失活能力。

[0574] 通过对数转化的总蛋白质浓度相比于相对发光单位(RLU)的非线性回归分析确定翻译抑制水平。使用Prism软件(GraphPad Prism,San Diego,CA,U.S.),在标题剂量-应答-抑制下使用log(抑制剂)对比应答(三个参数)的Prism软件函数[Y=底部+((顶部-底部)/(1+10^(X-Log IC_{50})))]计算每个样品的半最大抑制浓度(IC_{50})值。计算来自一个或多个实验的每个细胞靶向分子的IC_{50}值,并以皮摩尔(pM)显示在表2中。在该测定中,蛋白质合成抑制的测量表示样品分子的核糖体失活活性,其是志贺毒素效应子多肽的催化活性的一个度量。显示参考分子的10倍内的IC_{50}的任何分子在本文中被认为显示出与参考分子相当的核糖体抑制活性。如实施例中所报道的,显示IC_{50}小于参考分子所显示的IC_{50}的10%或在其10%之内的分子被认为显示出与该参考分子等同的核糖体抑制活性。

[0575] 表2.示例性细胞靶向分子的核糖体抑制活性

[0576]

测试的分子	半胱氨酸位置	核糖体抑制 IC_{50}（pM）
SLT-1A-Cys5::scFv1（SEQ ID NO:781）	C33	190
SLT-1A-Cys7::scFv1（SEQ ID NO:782）	C45	109
SLT-1A-Cys10::scFv1（SEQ ID NO:783）	C54	78
SLT-1A1-WT（野生型）（SEQ ID NO:830）	无	185

[0577] 在细胞靶向分子的背景下测试的所有志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Cys(p)的核糖体失活活性等同于野生型志贺毒素A1片段的催化活性(表2)。如表2中所示,包含SEQ ID NO:781、782或783或由其组成的示例性细胞靶向分子表现出与由野生型志贺毒素A1片段(SEQ ID NO:830)组成的分离的志贺毒素A亚基效应子多肽的阳性对照等同的有效核糖体抑制。该测定的结果显示,本发明的多个示例性志贺毒素效应子多肽(SEQ ID NO:9、11和14)细胞靶向分子的背景下表现出与在位置242包含单个内源半胱氨酸残基的野生型志贺毒素效应子多肽的活性(表2)等同的催化活性。在其他实验中,证明了包含突变的志贺毒素效应子多肽(其不具有半胱氨酸残基或仅具有单个游离半胱氨酸残基(位置242的内源半胱氨酸残基),例如野生型SLT-1A1(SEQ ID NO:1的氨基酸1-251))的细胞靶向分子显示出彼此的活性相当的催化活性和与包含野生型志贺毒素效应子多肽(SEQ ID NO:1的氨基酸1-251)的细胞靶向分子的活性相当的催化活性。

[0578] 2.测试本发明的示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性

[0579] 测试示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性的效力和特异性,以评估其志贺毒素效应子多肽组分的功能。使用本领域技术人员已知的基于组织培养细胞的细胞毒性测定法(“细胞杀死测定法”)确定各自包含志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Cys(p)的示例性细胞靶向

分子的细胞毒性活性。使用在细胞表面表达大量的合适的细胞外靶生物分子(例如结合区scFv1、scFv2、scFv3和/或scFv4的靶)的细胞测定示例性细胞靶向分子的细胞毒性。本实施例中使用的细胞是永生化的人肿瘤细胞,可从ATCC(Manassas VA,U.S),美国国立癌症研究所(National Cancer Institute of the U.S.)(Frederick,MD,U.S.)和/或DSZM(Braunschweig,DE)获得。下面提到的细胞是HCC-1954、MDA-MB-231、H929、ST486、L1236、HCC827、Daudi、HDLM-2和U-266,或更简单的细胞系A、B、C、D、E、F、G、H和I。使用涉及靶生物分子阳性细胞和靶生物分子阴性细胞的细胞杀死测定关于每个细胞靶向分子的结合区的靶生物分子测试某些细胞靶向分子。

[0580] 细胞毒性测定如下进行。将某些人肿瘤细胞系细胞接种(通常对于贴壁细胞每孔2×10^3各细胞,在细胞靶向分子添加前一天接种,或对于悬浮细胞每孔7.5×10^3个细胞,与细胞靶向分子添加同一天接种)在384孔板中的20μL细胞培养基中。在合适的缓冲液中制备一系列10倍稀释的待测分子,并将5μL稀释液或缓冲液对照加入到铺板的细胞中。仅含有细胞培养基的对照孔用于基线校正。将细胞样品与细胞靶向分子或仅缓冲液在37℃和5%二氧化碳气氛(CO_2)中孵育3或5天。使用CellTiter-Glo®发光细胞存活力测定法或RealTime-Glo®MT细胞存活力测定法(Promega Corp.,Madison,WI,U.S.)根据制造商的说明使用发光读数测定总细胞存活或生存力百分比。

[0581] 使用以下等式计算实验孔的生存力百分比:(测试RLU-平均培养基RLU)÷(平均细胞RLU-平均培养基RLU)×100。在Prism(GraphPad Prism,San Diego,CA,U.S.)中绘制细胞靶向分子蛋白浓度的对数相比于生存力百分比,并且log(抑制剂)相比于应答(3参数)分析或和log(抑制剂)相比于归一化应答分析被用于确定测试分子的半数最大细胞毒性浓度(CD_{50})值。如果可能,计算每个测试的分子的CD_{50}值,并显示在表3中。如果无法根据测试浓度的曲线的形状计算CD_{50}值,则记录最大CD_{50}值为超出最大测试值,例如,对于在最高测试样品例如100或200纳摩尔(nM)浓度下没有杀死50%细胞的样品,大于100纳摩尔(“>100nM”)或200纳摩尔(“>200nM”)。在一些实验中,与仅缓冲液对照相比,用最大浓度的细胞靶向分子处理的生物分子靶标阴性细胞未显示出生存力的任何变化。如本文实施例中所报道的,表现出的CD_{50}在参考分子表现出的CD_{50}的10倍内的分子被认为表现出与该参考分子相当的细胞毒性活性。表现出的对生物分子靶向阳性细胞群的CD_{50}在参考分子(其包含相同结合区和缺乏任何半胱氨酸残基的相关志贺毒素效应子多肽组分)的100倍至10倍以内的细胞靶向分子在本文中称为活性的但是“减弱了”。示例性细胞靶向分子的CD_{50}值显示在表3中,相关的细胞杀死测定数据显示在图2-3中。在该实施例中测试细胞毒性活性的分子包括包含以下或由以下组成的细胞靶向分子:SLT-1A-Cys5::scFv1(SEQ ID NO:781)、SLT-1A-Cys7::scFv1(SEQ ID NO:782)、SLT-1A-Cys10::scFv1(SEQ ID NO:783)、SLT-1A-Cys2-D1::scFv2(SEQ ID NO:773)、SLT-1A-Cys2-D1::scFv3(SEQ ID NO:780)、SLT-1A-Cys3-D1::scFv3(SEQ ID NO:779)、SLT-1A-Cys5-D1::scFv3(SEQ ID NO:778)、SLT-1A-Cys6-D1::scFv2(SEQ ID NO:774)、SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:775)、SLT-1A-Cys8-D1::scFv2(SEQ ID NO:776)、SLT-1A-Cys9-D1::scFv2(SEQ ID NO:777)、SLT-1A1-WT(SEQ ID NO:830)、SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)、SLT-1A-D1(SEQ ID NO:831)、SLT-1A-D1-C242::scFv3(SEQ ID No:837)、和SLT-1A-D1::scFv3(SEQ ID NO:839)。

[0582] 表3.示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性

[0583]

测试的分子	SLT-1A 半胱氨酸位置	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性 CD_{50}（nM）	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性 CD_{50}（nM）
实验 1					
SLT-1A-Cys5::scFv1	C33	细胞系 A（阳性）	0.67	细胞系 B（阴性）	> 200 nM
SLT-1A-Cys7::scFv1	C45	细胞系 A（阳性）	0.44	细胞系 B（阴性）	> 200 nM
SLT-1A-Cys10::scFv1	C54	细胞系 A（阳性）	0.42	细胞系 B（阴性）	> 200 nM
SLT-1A1-WT	C242	细胞系 A (n/a)	373.00	细胞系 B (n/a)	> 200 nM
实验 2					
SLT-1A-Cys2-D1::scFv2	C8	细胞系 C（阳性）	0.0023	细胞系 D（阳性）	0.0074
SLT-1A-Cys6-D1::scFv2	C43	细胞系 C（阳性）	0.0041	细胞系 D（阳性）	0.0588
SLT-1A-Cys7-D1::scFv2	C45	细胞系 C（阳性）	0.0012	细胞系 D（阳性）	0.0063
SLT-1A-Cys8-D1::scFv2	C146	细胞系 C（阳性）	0.0010	细胞系 D（阳性）	0.0038
SLT-1A-Cys9-D1::scFv2	C186	细胞系 C（阳性）	0.0046	细胞系 D（阳性）	0.0176
SLT-1A-D1::scFv2	无	细胞系 C（阳性）	0.0026	细胞系 D（阳性）	0.0073
SLT-1A-D1	无	细胞系 C (n/a)	> 100 nM	细胞系 D (n/a)	> 100 nM
实验 3					
SLT-1A-Cys2-D1::scFv3	C8	细胞系 E（阳性）	54.8		

[0584]

SLT-1A-Cys3-D1::scFv3	C16	细胞系 E（阳性）	34.8		
SLT-1A-Cys5-D1::scFv3	C33	细胞系 E（阳性）	17.4		
SLT-1A-D1-C242::scFv3	C242	细胞系 E（阳性）	40.3		
SLT-1A-D1::scFv3	无	细胞系 E（阳性）	55.7		

[0585] *“n/a”表示特定靶生物分子的存在与否是无关紧要的,因为测试的分子是非靶向的。

[0586] 由SLT-1A-Cys5::scFv1(SEQ ID NO:781)、SLT-1A-Cys7::scFv1(SEQ ID NO:782)、SLT-1A-Cys10::scFv1(SEQ ID NO:783)、SLT-1A-Cys2-D1::scFv2(SEQ ID NO:773)、SLT-1A-Cys2-D1::scFv3(SEQ ID NO:780)、SLT-1A-Cys3-D1::scFv3(SEQ ID NO:779)、

SLT-1A-Cys5-D1::scFv3(SEQ ID NO:778)、SLT-1A-Cys6-D1::scFv2(SEQ ID NO:774)、SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:775)、SLT-1A-Cys8-D1::scFv2(SEQ ID No:776)、和SLT-1A-Cys9-D1::scFv2(SEQ ID NO:777)代表的本发明的示例性细胞靶向分子各自对靶标阳性细胞具有细胞毒性,通常表现出小于100nM的CD_{50}值。表3中报告的结果显示包含志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Cys5(SEQ ID NO:9)、SLT-1A-Cys7(SEQ ID NO:11),SLT-1A-Cys10(SEQ ID NO:14)中任一个的细胞靶向分子对靶标阳性细胞具有细胞毒性,其中与CD_{50}值相关的效力通常小于100nM至5微摩尔(μM),这取决于测试的细胞系(参见表3;图2-3)。作为细胞靶向分子的组分测试的许多志贺毒素效应子多肽的细胞毒性与作为相关的细胞靶向分子(SEQ ID NO:837)的组分的相关的志贺毒素效应子多肽(缺少任何半胱氨酸残基(SEQ ID NO:831)或在位置242具有内源半胱氨酸(SEQ ID NO:832)的细胞毒性相当(表3;图2-3)。

[0587] 图2显示了本发明的三种不同的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Cys5::scFv1(SEQ ID NO:781)、SLT-1A-Cys7::scFv1(SEQ ID NO:782)和SLT-1A-Cys10::scFv1(SEQ ID NO:783)表现的有效细胞毒性活性,这是与单独的非靶向的SLT-1A1-WT(SEQ ID NO:830)针对靶标阳性细胞(上图)相比,并且与它们针对阴性细胞(下图)的活性相比。

[0588] 图3显示了本发明的三种不同的示例性细胞靶向分子表现出的细胞毒性活性:SLT-1A-Cys2-D1::scFv2(SEQ ID NO:773)、SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID No:775)、和SLT-1A-Cys8-D1::scFv2(SEQ ID NO:776);并且图3中显示的细胞毒性活性与相关的细胞靶向分子(SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838),其包含缺少任何半胱氨酸残基的志贺毒素效应子多肽(SEQ ID NO:831))显示的活性相当。

[0589] 给定细胞靶向分子的细胞毒性活性的特异性可以通过将针对表达细胞靶向分子的结合区的大量靶生物分子的细胞(靶标阳性细胞)的细胞杀死活性与针对没有与任何细胞表面物理偶联的细胞靶向分子的结合区的任何大量靶生物分子细胞(靶标阴性细胞)的细胞杀死活性进行比较来确定。这是通过将针对细胞群(其对正在分析的细胞靶向分子的靶生物分子的细胞表面表达呈阳性)的给定细胞靶向分子的CD_{50}值与针对细胞群(其对正在分析的分子的任何靶生物分子的细胞表面表达呈阴性)的相同分子的CD_{50}值进行比较来完成。

[0590] 上述细胞杀死测定的结果和表3和图2-3中显示的结果表明,在各种志贺毒素效应子多肽支架中引入各种异位半胱氨酸残基是可能的,而不会显著损害志贺毒素A亚基功能:催化活性、真核核糖体的催化失活、细胞毒性、以及通过推断自我指导亚细胞发送到胞质溶胶。

[0591] 实施例2.本发明的示例性细胞靶向分子,其包含毒素效应子区外的游离半胱氨酸残基

[0592] 在该实施例中,产生并测试了本发明的示例性细胞靶向分子,每个分子在任何毒素效应子区外包含一个游离半胱氨酸残基。

[0593] A.构建本发明的示例性细胞靶向分子,其在所有志贺毒素效应子多肽组分之外包含游离半胱氨酸残基

[0594] 该部分描述了包含游离半胱氨酸残基的各种细胞靶向分子的产生。使用标准技术,将半胱氨酸残基作为遗传编码的置换(其不改变细胞靶向蛋白质中氨基酸残基的总数)工程化进入细胞靶向蛋白质。在该实施例中,测试的每种细胞靶向分子包含细胞靶向免疫

球蛋白型结合区,其包含能够以高亲和力结合细胞外靶生物分子的多肽(参见表4)。使用本领域技术人员已知的和/或如前所述(参见例如WO 2014/164680、WO 2014/164693、WO 2015/138435、WO 2015/138452、WO 2015/191764、and WO 2016/126950)的标准技术(例如使用Capto™-L(GE Healthcare,Marlborough,MA,U.S.))进行这些细胞靶向分子的蛋白质表达和纯化。

[0595] 表4.游离半胱氨酸残基被工程化进入细胞靶向蛋白

[0596]

细胞靶向分子组分	游离半胱氨酸位置	示例性的具有组分的细胞靶向分子
接头-Cys1（SEQ ID NO:757）	在结合区和毒素效应子区之间	SEQ ID NO: 803-806
接头-Cys2（SEQ ID NO:758）	在结合区和毒素效应子区之间	
接头-Cys3（SEQ ID NO:759）	在结合区和毒素效应子区之间	
接头-Cys4（SEQ ID NO:760）	在结合区和毒素效应子区之间	
scFv-接头-Cys1（SEQ ID NO:769）	在 scFv 的重型和轻型可变区之间	SEQ ID NO: 807-808
scFv-接头-Cys2（SEQ ID NO:770）	在 scFv 的重型和轻型可变区之间	SEQ ID NO: 809-811
scFv-接头-Cys3（SEQ ID NO:771）	在 scFv 的重型和轻型可变区之间	
scFv-接头-Cys4（SEQ ID NO:772）	在 scFv 的重型和轻型可变区之间	
scFv(n)-Cys-C2	结合区的倒数第二个 C 末残基	SEQ ID NO: 812-815
V_HH(n)-Cys-C2	结合区的倒数第二个 C 末残基	SEQ ID NO: 816-817

[0597] B.测试本发明的示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性

[0598] 测试本发明的示例性细胞靶向分子的细胞毒活性的效力和特异性,以评估其志贺毒素效应子多肽组分的官能性。示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性,所述分子各自包含以下组分之一:使用实施例1(上文)中描述的细胞杀死测定法测定接头-Cys(p)、scFv(n)-接头-Cys(p)、或scFv(n)-Cys(p)。使用在细胞表面表达scFv2的大量的合适的细胞外靶生物分子的细胞测定示例性细胞靶向分子的细胞毒性。使用细胞毒性测定,计算每个测试的分子的CD_{50}值(表5),并且相关的细胞杀死测定数据显示在图4中。如果无法根据测试浓度的曲线的形状计算CD_{50}值,则记录最大CD_{50}值为超出最大测试值,例如,对于在最高测试样品例如100nM浓度下没有杀死50％细胞的样品,大于100nM(“>100nM”)。测试本发明的示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性,比如例如,包含SEQ ID NO:803、807和812或由SEQ ID NO:803、807和812组成的细胞靶向分子。

[0599] 表5.示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性

[0600]

测试的分子	游离半胱氨酸位置	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性 CD_{50}（nM）	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性 CD_{50}（nM）
SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2（SEQ ID NO:803）	在毒素效应子和结合区之间	细胞系 C（阳性）	0.0006	细胞系 D（阳性）	0.0089
SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1（SEQ ID NO:807）	在 scFv2 的可变结构域之间	细胞系 C（阳性）	0.0038	细胞系 D（阳性）	0.0273
SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2（SEQ ID NO:812）	在 scFv2 的可变结构域中	细胞系 C（阳性）	0.0002	细胞系 D（阳性）	0.002
SLT-1A-D1::scFv2（SEQ ID NO:838）	无	细胞系 C（阳性）	0.0026	细胞系 D（阳性）	0.0073
SLT-1A-D1（SEQ ID NO:831）	无	细胞系 C (n/a)	> 100 nM	细胞系 D (n/a)	> 100 nM

[0601] 表5和图4显示了在任何志贺毒素效应子多肽组分(例如SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2(SEQ ID NO:803),SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1(SEQ ID NO:807)和SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2(SEQ ID NO:812))外包含游离半胱氨酸残基的细胞靶向分子的实施例的实验结果。SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2(SEQ ID NO:803),SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1(SEQ ID NO:807)和SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2(SEQ ID NO:812)细胞毒性活性与亲本分子SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)(其在其志贺毒素效应子多肽组分中缺乏任何半胱氨酸残基)的活性相当。表5中报告的结果显示包含SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2,SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1和SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2或由其组成的细胞靶向分子对靶标阳性细胞均具有细胞毒性,CD_{50}值小于30pM。这些细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分(SLT-1A-D1(SEQ ID NO:831))的细胞毒性与作为阳性对照(参考分子SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:837))的组分的相同志贺毒素效应子多肽(SLT-1A-D1(SEQ ID NO:831)的细胞毒性相当(参见表5;图4)。

[0602] 实施例3.针对分子间二硫键结合测试纯化的细胞靶向分子

[0603] 本实施例的某些示例性细胞靶向分子,其使用技术人员已知的常规方法产生和纯化,然后分析其分子间关联。在该实施例中测试的细胞靶向分子包括那些包含单个游离半胱氨酸残基的那些,例如1)SLT-1A-D1-C242::scFv3(SEQ ID NO:838)、#2)SLT-1A-Cys2-D1::scFv2(SEQ ID NO:773)、#3)SLT-1A-Cys2-D1::scFv3(SEQ ID NO:780)、#4)SLT-1A-Cys3-D1::scFv3(SEQ ID NO:779)、#5)SLT-1A-Cys5-D1::scFv3(SEQ ID NO:778)、#6)SLT-1A-Cys6-D1::scFv2(SEQ ID NO:774)、#7)SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:775)、#8)SLT-1A-Cys8-D1::scFv2(SEQ ID NO:776)、#9)SLT-1A-Cys9-D1::scFv2(SEQ ID NO:777)、#10)SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2(SEQ ID NO:803)、#11)SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1(SEQ ID NO:807)和#12)SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2(SEQ ID NO:812)以及用作各

种对照的其他细胞靶向分子,例如SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)和SLT-1A-D1::scFv3(SEQ ID NO:839)。

[0604] 通过十二烷基硫酸钠(SDS)聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分析示例性细胞靶向分子制剂。示例性的细胞靶向分子和参考分子SLT-1A-D1::scFv(n)以相同的浓度加载以重复,4-20%,SDS-PAGE凝胶(Lonza,Basel,CH)并在变性条件或变性和还原条件下进行电泳。通过考马斯染色分析所得凝胶的指示二硫键形成的分子间关联(如图5和6所示)。

[0605] 在图5-6中,左侧显示在还原和变性条件下运行的考马斯染色的SDS-PAGE凝胶,右侧显示在非还原性变性条件下运行的重复的考马斯染色的SDS-PAGE凝胶。图例列出了加载的样品并在重复凝胶的每个泳道中运行。标记为"MW标志物"的第一泳道显示蛋白质分子量阶梯的迁移模式,并且每个阶梯蛋白质条带的近似大小以千道尔顿(kDa)标记。

[0606] 在图5中,在图例中指示了在编号为2-6的泳道中加载和运行的样品:#2)SLT-1A-D1::scFv3(SEQ ID NO:839),#3)SLT-1A-D1-C242::scFv3(SEQ ID NO:837),#4)SLT-1A-Cys5-D1::scFv3(SEQ ID NO:778),#5)SLT-1A-Cys3-D1::scFv3(SEQ ID NO:779),和#6)SLT-1A-Cys2-D1::scFv3(SEQ ID NO:780)。

[0607] 在图6中,在图例中指示了在编号为2-10的泳道中加载和运行的样品:#2)SLT-1A-Cys2-D1::scFv2(SEQ ID NO:773),#3)SLT-1A-Cys6-D1::scFv2(SEQ ID NO:774),#4)SLT-1A-Cys8-D1::scFv2(SEQ ID NO:776),#5)SLT-1A-Cys9-D1::scFv2(SEQ ID NO:777),#6)SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2(SEQ ID NO:803),#7)SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1(SEQ ID NO:807),#8)SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2(SEQ ID NO:812),#9)SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:775),和#10)SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)。

[0608] 该分析的结果如图5-6所示,在具有SLT-1A-Cys5-D1::scFv3(SEQ ID NO:778)、SLT-1A-Cys6-D1::scFv2(SEQ ID NO:774)、SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:775)、SLT-1A-Cys8-D1::scFv2(SEQ ID NO:776)和SLT-1A-Cys9-D1::scFv2(SEQ ID NO:777)的样品中发生了基于分子间二硫键的多聚化。另外,对于所分析的一些样品,观察到某些细胞靶向分子的截短,并且截短的大小与纯化中间体的预期大小相匹配。

[0609] 为了进一步分析纯化的示例性的细胞靶向分子之间形成的分子间关联的性质,进一步纯化和分析两个样品。在上述实验中使用的示例性细胞靶向分子SLT-1A-Cys2-D1::scFv2和SLT-1A-Cys7-D1::scFv2的样品在尺寸排阻色谱(SEC)柱(Superdex 200Increase,GE Healthcare,Marlborough,MA,U.S.)上运行并与商业的分子大小的迁移参考标准进行比较以估计大小(参见例如图7-8)。通过使用分子大小迁移标准和样品中存在的可能分子种类的知识,可以估计峰中分子种类的大小,并且可以推断出峰中分子种类的特性。备选地或另外地,技术人员已知和/或本文所述的互补方法(例如SDS-PAGE或质谱法)可用于更明确地确定在某些峰中包含的一个或多个分子。

[0610] 分析已知大小和迁移特征(标准)的分子,以校准从待分析样品中存在的纯化蛋白质的氨基酸组成和/或SDS-PAGE分析中预测的哪些保留时间对应于那些蛋白质大小。从商业大小标准收集的色谱数据用于创建校准曲线,以帮助估计样品中分子种类的大小,并集中分析特定的保留时间范围。

[0611] 图6和7中显示的实验结果表明SLT-1A-Cys2-D1::scFv2(SEQ ID NO:773)样品中的二聚体蛋白质不是主要由共价二聚体组成,而是主要由非共价二聚体复合物组成。这可

能表明SEQ ID NO:26中位置8处的半胱氨酸残基仅仅不能与SEQ ID NO:26的位置8处的其他半胱氨酸残基进行分子间配对,或者更通常地SEQ ID NO:26中位置8处的半胱氨酸残基不能用于配对一定大小的分子(例如大于25个氨基酸残基的多肽)或不能用于配对任何分子(例如埋在蛋白质的疏水核心中和/或紧密包装在二级结构内)。

[0612] 图6和8中显示的实验结果表明SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:775)样品中的蛋白质由氧化还原敏感的共价二聚体复合物以及非氧化还原敏感的共价二聚体复合物构成,表明SEQ ID No:31中位置45处的半胱氨酸残基可用于与蛋白质分子配对,包括相对大的多肽和蛋白质(例如具有约50-60kDa的质量)。志贺毒素效应子多肽的位置45处的异位半胱氨酸介导两个SLT-1A-Cys7-D1:scFv2分子之间的共价相互作用。因此,可以推断,志贺毒素效应子多肽的位置45处的半胱氨酸残基是表面可及的,并且更通常不能与其他分子中的半胱氨酸残基配对。

[0613] 实施例4.构建包含本发明的示例性志贺毒素A亚基效应子多肽的货物连接的细胞靶向分子

[0614] 使用技术人员已知的常规方法产生本发明的示例性细胞靶向分子(SEQ ID NOs:789、791-793、804、808、813和1141)、纯化其并缀合其与马来酰亚胺活化的荧光染料。使用的马来酰亚胺活化的荧光染料是Alexa Fluor® 488C5马来酰亚胺和Alexa Fluor® 555C2马来酰亚胺(Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA,U.S.)。

[0615] 对于每个样品,将200微克(μg)示例性细胞靶向分子与pH7和室温下的2mM TCEP一起孵育20分钟。向每个样品中加入5倍摩尔过量的488或555马来酰亚胺活化的染料,并使化学反应在室温下进行1小时。然后对于每个样品,使用纯化树脂根据制造商的说明(抗体缀合物纯化试剂盒,目录号A33088,Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA,US)将蛋白质与未结合的染料分离,并通过测量每个样品的280nM光吸收波长来估计蛋白质浓度。

[0616] 使用的缀合方法(即,即在1小时培养期间的化学反应)旨在将染料的马来酰亚胺官能团与细胞靶向分子的多肽组分的游离半胱氨酸残基连接。作为对照,对缺乏任何游离半胱氨酸的相关细胞靶向分子进行与上述相同的化学反应和方法步骤。

[0617] 在某些实施方案中,本发明的示例性细胞靶向分子包含本领域已知的突变,以引起细胞靶向分子的一个或多个毒素效应子组分的失活。例如,包含突变E167D的志贺毒素效应子多肽(其中167指志贺毒素A亚基的天然位置)在本文的实施例中称为IA-SLT-1A,其中IA表明由于严重降低的催化活性导致非细胞毒性或细胞毒性降低变体的催化失活或催化受损,这与科学文献中和技术人员将认识到的描述一致(参见例如Hovde C等人,Proc Natl Acad Sci USA 85:2568-72(1988);Jackson M等人,J Bacteriol 172:3346-50(1990);Gordon V等人,Infect Immun 60:485-90(1992);Ohmura M等人,Microb Pathog 15:169-76(1993))。在实施例5中产生并测试了示例性的细胞靶向分子,包括包含一个或多个志贺毒素效应子多肽(其包含E167D突变)的细胞靶向分子:IA-SLT-1A-D1(SEQ ID NO:834)、IA-SLT-1A-Cys5-D1变体2(SEQ ID NO:1101)、IA-SLT-1A-Cys7-D1(SEQ ID NO:1102)、IA-SLT-1A-Cys8-D1(SEQ ID NO:1103)或IA-SLT-1A-Cys9-D1(SEQ ID NO:1104)。

[0618] 实施例5.测试本发明的货物连接的细胞靶向分子,其包含与位点特异性游离半胱氨酸残基连接的货物

[0619] 使用技术人员已知的标准技术(参见例如WO 2014/164680、WO 2014/164693、WO

2015/113005、WO 2015/113007、WO 2015/138435、WO 2015/138452、US2015/0259428和WO 2015/191764)测试货物连接的细胞靶向分子的细胞靶向分子功能(例如靶结合,细胞结合,细胞内化,细胞内发送效率和细胞杀死)。测试了示例性的细胞靶向分子的志贺毒素A亚基细胞内化和细胞毒性功能,以及通过推断的催化活性、真核核糖体功能的抑制和自我指导亚细胞发送至胞质溶胶的功能。基于包含SEQ ID NO:789或由SEQ ID NO:789组成的示例性细胞靶向分子,测试本发明的示例性的货物连接的细胞靶向分子的细胞毒性活性的效力和特异性。此外,测试货物连接的细胞靶向分子对货物的细胞内化,以证明细胞靶向分子(其各自包含与特定半胱氨酸残基连接的货物)的货物递送功能。

[0620] A.针对细胞靶向的保留,测试货物连接的细胞靶向分子

[0621] 使用技术人员已知的常规技术测试示例性的货物连接的细胞靶向分子的细胞结合,以及通过推断的靶生物分子结合功能。染料连接的细胞靶向分子各自的细胞结合能力通过技术人员已知的标准流式细胞术测定法(例如荧光激活细胞分选术(FACS))使用在细胞表面表达细胞靶向分子的靶标的永生化的人细胞系(细胞系C和G)或者在细胞表面上不表达测试的细胞靶向分子的靶标的阴性对照细胞(细胞系H)进行测量。

[0622] 对于测试的每个样品和细胞类型,将300,000个细胞在含有200nM的每个染料连接的细胞靶向分子样品的培养基中在冰上孵育1小时。然后洗涤细胞,重悬于PBS中,并使用BD Accuri™C6流式细胞仪根据制造商(BD Biosciences,San Jose,CA,U.S.)的说明书进行分析。作为每个特异性靶标的测定对照,使用对与异硫氰酸荧光素(FITC)缀合的相同靶标特异性的单克隆抗体作为阳性对照以及对与FITC缀合的相同靶标特异性的阴性单克隆抗体作为阴性对照在相同的测定中测试每个细胞系。因此,将来自每个测试细胞系的300,000个细胞在含有1μg阳性对照抗体或阴性对照抗体的培养基中在冰上孵育1小时,并用相同的方法和参数进行分析。每个样品的FACS分析涉及通过基于前向相比于侧向散射的门控对活细胞进行分选。阳性的FACS门控基于同种型阴性对照样品(包括阴性群体)并用阳性对照单克隆抗体(例如,抗靶2mAb-FITC)确认。

[0623] 在该测定中测试的示例性细胞靶向分子包括:IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:1141)、SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:789)、IA-SLT-1A-Cys7-D1::scFv2(SEQ ID NO:793)、IA-SLT-1A-Cys8-D1::scFv2(SEQ ID NO:791)、IA-SLT-1A-Cys9-D1::scFv2(SEQ ID NO:792)、IA-SLT-1A-DI::接头-Cys1::scFv2(SEQ ID NO:804)、IA-SLT-1A-DI::scFv2-接头-Cys1(SEQ ID NO:808)和IA-SLT-1A-DI::scFv2-Cys1(SEQ ID NO:813)。对于与200nM细胞靶向分子或对照抗体一起孵育的细胞的FACS细胞结合测定测量结果列于表6中,并且一些代表性FACS直方图覆盖数据显示在图9-11中。在图9-11中,计数的细胞数(细胞计数)相比于FL1-A通道中的荧光强度进行绘制。在图9-11中,灰线表示使用同种型阴性对照样品测量的阴性群体,黑线表示染料连接的细胞靶向分子或抗体阳性对照(抗靶2mAb-FITC)。在表6中,对于每个测试细胞系,在阳性门控中计数的细胞百分比表示为“阳性百分比”。表6还列出了对于测试的每个靶标阳性细胞系的iMFI(指数平均荧光强度),MFI的产物和阳性百分比。在表6中,“N/A”是指“不适用”,因为此处列出的单克隆抗体用作细胞表面结合至实验细胞靶向分子的靶生物分子的阳性对照。

[0624] 表6.示例性的货物连接的细胞靶向分子在细胞靶向分子浓度为200nM时表现出与靶向阳性细胞结合

[0625]

通过连接染料和测定细胞结合进行测试的分子	半胱氨酸位置	靶标阳性细胞系C		靶标阳性细胞系G		靶标阴性细胞系H
		靶标阳性百分比	iMFI	靶标阳性百分比	iMFI	靶标阳性百分比
IA-SLT-1A-	无	5%	1,130	6%	361	7%

[0626]

D1::scFv2（SEQ ID NO:843）						
IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2（SEQ ID NO:1141）	33	99%	52,462	100%	83,443	9%
SLT-1A-Cys5-D1::scFv2（SEQ ID NO:789）	33	99%	52,466	100%	92,173	7%
IA-SLT-1A-Cys7-D1::scFv2（SEQ ID NO:793）	45	98%	39,793	100%	81,658	7%
IA-SLT-1A-Cys8-D1::scFv2（SEQ ID NO:791）	146	89%	26,388	100%	103,075	7%
IA-SLT-1A-Cys9-D1::scFv2（SEQ ID NO:792）	186	97%	33,677	100%	60,459	6%
IA-SLT-1A-DI ::接头-CYS1::scFv2（SEQ ID NO:804）	连接物	97%	37,627	100%	101,105	6%
IA-SLT-1A-DI::scFv2接头-CYS1（SEQ ID NO:808）	连接物	99%	64,287	100%	131,920	6%
IA-SLT-1A-DI::scFv2-Cys1（SEQ ID NO:813）	scFv-Cys1	90%	18,634	100%	35,528	5%
抗靶 2 mAb	N/A	98%	48,505	100%	156,783	2%

[0627] 表6中的结果表明,示例性的货物连接的细胞靶向分子与靶标阳性细胞结合并用它们的染料-货物标记它们。然而,缺乏任何游离半胱氨酸残基的对照蛋白IA-SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:843)在经历相同的染料缀合程序后不能标记细胞(表6)。示例性的货物连接的细胞靶向分子未标记明显数量的靶标阴性细胞(表6)。

[0628] 此外,表6中总结的细胞结合结果表明一些货物和细胞靶向分子对不如其他分子那样成功。例如,导致针对靶标阳性细胞系的较低MFI值和iMFI的样品表明那些样品具有比其他测试样品更低效的马来酰亚胺-半胱氨酸缀合反应和/或更低的有效细胞结合特性。

[0629] 用200nM细胞靶向分子或抗体孵育的细胞的FACS细胞结合测定测量结果显示在图9-11中的直方图叠加中。图9-11显示了两种不同的示例性的货物连接的细胞靶向分子(SEQ ID NO:789和1141)的细胞结合测定结果,每种分子包含与相同染料货物连接的相同半胱氨酸残基(Cys 5)。这两种分子的不同之处仅在于,一种受到志贺毒素效应子多肽组分中氨基酸残基置换E167D的催化损伤。图9-11中显示的结果证明了本发明的两种货物连接的细胞靶向分子对不同细胞类型的细胞结合能力。

[0630] 这些FACS结果显示缀合Alexa Fluor染料货物后,示例性细胞靶向分子SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:789)和IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:1141)结合靶标阳性细胞(表6;图9-11)。在缀合至Alexa Fluor染料货物(比如例如细胞靶向分子,其包含与Alexa-488或Alexa-555缀合的SEQ ID NO:791、792、804、808、813、793和1141中的任一个或由其组成)后,本发明的其他示例性的货物连接的细胞靶向分子观察到类似的结果。

[0631] B.测试货物连接的细胞靶向分子用于其货物的细胞内化

[0632] 使用本领域技术人员已知的基于显微镜的常规荧光技术测试示例性的货物连接的细胞靶向分子的细胞内化(参见例如,WO 2014/164680;WO 2015/138452;US20150259428)。可以使用荧光显微镜观察施用于细胞的荧光分子的行为和定位。为了检查本发明的示例性细胞靶向分子的细胞内化,使用基于荧光显微镜的测定来观察施用给细胞后货物连接的细胞靶向分子的定位。在该部分中测试的分子是scFv2靶向分子(SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:789)和IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:1141))的活性或非活性形式,其包含与Alexa Fluor染料(例如Alexa-488或Alexa-555)缀合的SLT-1A-Cys5-D1(SEQ ID NO:29)或IA-SLT-1A-Cys5-D1变体2(SEQ ID No:1101)的志贺毒素效应子多肽。

[0633] 在该细胞内化测定中,每个样品约500,000个细胞在含有200nM示例性的染料连接的细胞靶向分子、蛋白酶抑制剂混合物和人BD Fc Block™的培养基中于37℃孵育1小时。然后洗涤细胞样品并用BD Cytofix/Cytoperm™(BD Biosciences,San Jose,CA,U.S.)固定。然后将细胞样品重悬于PBS中并涂布在聚-L-赖氨酸涂覆的载玻片上。对于每个载玻片,使用含4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)的VECTASHIELD®溶液(目录号NC9524612,Fisher Scientific,Waltham,MA,US)安装盖玻片,并使用荧光显微镜观察载玻片。

[0634] 图12-14显示了该测定的一些细胞内化结果,特别涉及使用靶标阳性细胞系(C和G)和靶标阴性细胞系(H)观察到的SLT-1A-Cys5-D1::scFv2-Alexa-555和IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2-Alexa-555。图12-14显示了两种不同荧光团测量值的合并图像,其中针对DAPI的显示为蓝色,针对Alexa-555的显示为红色。

[0635] Alexa-488和Alexa-555缀合的细胞靶向分子产生相似的定性结果,尽管Alexa-555信号似乎比Alexa-488信号更强烈。该细胞内化测定的结果(其中一些显示在图12-14中)是SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555、IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555、SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-488和IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-488各自在1小时或更短时间内结合并进入靶标阳性细胞(图12-14)。

[0636] C.使用尺寸偏移测试细胞靶向分子的缀合

[0637] 通过SDS-PAGE分析货物连接的细胞靶向分子样品,以试图观察质量大于未缀合分子的缀合物。

[0638] 图15显示了与货物Alexa-488或Alexa-555连接之前和之后SLT-1A-Cys5-D1::scFv2(SEQ ID NO:789)样品的SDS-PAGE分析结果。图15中的结果显示了靶条带质量的变化,正如缀合到1,000道尔顿染料分子后所预期的那样。SDS-PAGE分析显示了本发明的示例性的货物连接的细胞靶向分子的相对纯的样品,其中存在的大多数蛋白质物质与染料-货物缀合(图15)。

[0639] D.测试货物连接的细胞靶向分子的细胞毒性保留

[0640] 测试了示例性的货物连接的细胞靶向分子的志贺毒素A亚基细胞靶向细胞毒性功能,以及通过推断的催化活性、真核核糖体功能的抑制和自我指导亚细胞发送至胞质溶胶的功能。如实施例1和实施例2中所述进行细胞毒性测定。表7和图16显示了本发明的示例性的货物连接的细胞靶向分子的细胞杀死测定的结果。与实施例1-2不同,将货物连接的细胞靶向分子的样品的细胞毒性与缺乏任何缀合的货物的相同细胞靶向分子的样品的细胞毒性进行比较。

[0641] 表7.示例性的货物连接的细胞靶向分子对靶标阳性细胞表现出有效和特异性的细胞毒性

[0642]

测试的分子	SLT-1A半胱氨酸位置	货物	靶标阳性细胞		靶标阴性细胞系H IC_{50}（ng/mL）
			细胞系C IC_{50}（ng/mL）	细胞系G IC_{50}（ng/mL）	
SLT-1A-D1::scFv2（SEQ ID NO:838）	无	无	1.11	22	> 10,000
SLT-1A-Cys5-D1::scFv2（SEQ ID NO:789）	33	无	0.67	12	> 10,000
SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-488	33	Alexa 488	1.32	48	> 10,000
SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555	33	Alexa 555	1.93	71	> 10,000

[0643] 图16和表7中所示的细胞毒性测定的结果表明,该实施例的货物连接的细胞靶向分子对靶标阳性细胞保留了有效和特异性的细胞毒性。染料连接的细胞靶向分子表现出的细胞毒性在其相应的未缀合的细胞靶向分子的6倍内,并且类似于不含游离半胱氨酸残基的相关细胞靶向分子的细胞毒性(表7)。

[0644] 实施例4-5中的实验结果表明,货物分子可以与本发明的细胞靶向分子的游离半胱氨酸残基缀合,使得存在以下各项的游有用水平:(1)结合区组分的细胞靶向的靶结合功能,(2)至靶标阳性细胞内部的货物分子递送,和/或(3)志贺毒素A亚基效应子多肽组分的细胞毒性功能。

[0645] 实施例6.本发明的示例性志贺毒素效应子多肽包含用于位点特异性缀合的独特赖氨酸残基

[0646] 该实施例描述了包含志贺毒素效应子多肽(各自包含一个独特赖氨酸残基(SLT-1A-Lys(p)-变体,其中Lys(p)代表在独特位置的赖氨酸残基)的各种支架的产生和作为本发明的示例性细胞靶向分子的组分的测试。作为遗传编码的置换(其不改变多肽中氨基酸残基的总数)从志贺毒素效应子多肽中除去所有其他赖氨酸残基。本发明的示例性细胞靶向分子(例如SLT-1A-Lys(p)::scFv(n))使用这些志贺毒素效应子多肽来产生。

[0647] 该实施例的亲本志贺毒素效应子多肽是志贺样毒素1的A亚基(SEQ ID NO:1)。使用标准技术,亲本志贺毒素效应子多肽用于制备各种志贺毒素效应子多肽,每个具有一个独特赖氨酸残基(参见例如表8)。使用标准技术制备细胞靶向分子(参见例如SEQ ID NO:

818-823)并如实施例1中所述测试其志贺毒素A亚基功能保留,所述细胞靶向分子包含具有表8中所述的恰好一个独特赖氨酸残基的志贺毒素效应子多肽(参见例如SEQ ID No:197、198、200-202和205)。

[0648] 表8.志贺毒素效应子多肽被工程化以具有独特赖氨酸残基

[0649]

示例性的志贺毒素效应子多肽	独特赖氨酸残基	序列变体（志贺毒素A亚基-Lys(p)-变体）
SLT-1A-Lys1	K1	SEQ ID NOs: 125－128、134－137、143－146、152－155、161－164、170－173、179－182、188－191、197－200、206－209、215－218和224－227
SLT-1A-Lys2	K11	SEQ ID NOs: 129－133、138－142、147－151、156－160、165－169、174－178、183－187、192－196、201－205、210－214、219－223和228－232

[0650] 在从其志贺毒素效应子多肽组分中除去内源赖氨酸残基后,如实施例1中所述测试本发明的示例性细胞靶向分子的志贺毒素A亚基功能保留。分析的志贺毒素A亚基功能是:抑制真核生物核糖体功能、细胞毒性、并通过推断自我指导亚细胞发送至胞质溶胶。

[0651] 使用本领域技术人员已知的基于组织培养细胞的细胞毒性测定法测定本实施例的示例性细胞靶向分子(其各自包含志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Lys(p))的细胞毒性活性的效力和特异性,主要是评估其志贺毒素效应子多肽组分的功能。使用在细胞表面表达大量的合适的细胞外靶生物分子(例如结合区scFv4的靶)的细胞测定示例性细胞靶向分子的细胞毒性。本实施例中使用的细胞是永生化的人肿瘤细胞,可从ATCC(Manassas VA,U.S),美国国立癌症研究所(National Cancer Institute of the U.S.)(Frederick,MD,U.S.)和/或DSZM(Braunschweig,DE)获得,例如HCC-1954、MDA-MB-231、Daudi和U-266细胞,或更简单地分别是细胞系A、B、G和I。使用涉及靶生物分子阳性细胞和靶生物分子阴性细胞的细胞杀死测定关于每个细胞靶向分子的结合区的靶生物分子测试某些细胞靶向分子。

[0652] 细胞毒性测定如下进行。将某些人肿瘤细胞系细胞接种(通常对于贴壁细胞每孔2×10^3各细胞,在细胞靶向分子添加前一天接种,或对于悬浮细胞每孔7.5×10^3个细胞,与细胞靶向分子添加同一天接种)在384孔板中的20μL细胞培养基中。在合适的缓冲液中制备一系列10倍稀释的待测分子,并将5μL稀释液或缓冲液对照加入到铺板的细胞中。仅含有细胞培养基的对照孔用于基线校正。将细胞样品与细胞靶向分子或仅缓冲液在37℃和5%二氧化碳气氛(CO_2)中孵育3或5天。使用CellTiter-Glo®发光细胞存活力测定法或RealTime-Glo®MT细胞存活力测定法(Promega Corp.,Madison,WI,U.S.)根据制造商的说明使用发光读数测定总细胞存活或生存力百分比。

[0653] 使用以下等式计算实验孔的生存力百分比:(测试RLU-平均培养基RLU)÷(平均细胞RLU-平均培养基RLU)×100。在Prism(GraphPad Prism,San Diego,CA,U.S.)中绘制细胞靶向分子蛋白浓度的对数相比于生存力百分比,并且log(抑制剂)相比于应答(3参数)分析或和log(抑制剂)相比于归一化应答分析被用于确定测试分子的半数最大细胞毒性浓度(CD_{50})值。如果可能,计算每个测试的分子的CD_{50}值,并显示在表9中。如果无法根据测试浓

度的曲线的形状计算CD_{50}值,则记录最大CD_{50}值为超出最大测试值,例如,对于在最高测试样品例如100或200纳摩尔(nM)浓度下没有杀死50%细胞的样品,大于20,000纳克/毫升(“>20,000ng/mL”)。在一些实验中,与仅缓冲液对照相比,用最大浓度的细胞靶向分子处理的生物分子靶标阴性细胞未显示出生存力的任何变化。示例性细胞靶向分子的CD_{50}值显示在表9中,相关的细胞杀死测定数据显示在图17-18中。

[0654] 表9.示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性

[0655]

测试的分子	SLT-1A 赖氨酸位置	测试的细胞类型(靶标阳性或阴性)	细胞毒性 CD_{50} (ng/mL)	测试的细胞类型(靶标阳性或阴性)	细胞毒性 CD_{50} (ng/mL)
SLT-1A-Lys1-D3-变体-1::scFv4 SEQ ID NO:818	K1	细胞系 A(阳性)	1.61	细胞系 G(阴性)	> 20,000
SLT-1A-Lys1-D3-变体-2::scFv4 SEQ ID NO:819	K1	细胞系 A(阳性)	1.89	细胞系 G(阴性)	> 20,000
SLT-1A-Lys1-D3-变体-4::scFv4 SEQ ID NO: 820	K1	细胞系 A(阳性)	2.99	细胞系 G(阴性)	> 20,000
SLT-1A-Lys2-D3-变体-1::scFv4 SEQ ID NO: 821	K11	细胞系 A(阳性)	0.58	细胞系 G(阴性)	> 20,000
SLT-2A-Lys2-D3-变体-1::scFv4 SEQ ID NO: 822	K11	细胞系 A(阳性)	2.40	细胞系 G(阴性)	> 20,000
SLT-1A-Lys2-D3-变体-5::scFv4 SEQ ID NO: 823	K11	细胞系 A(阳性)	2.99	细胞系 G(阴性)	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4 对照 SEQ ID NO: 828	K1/K11	细胞系 A(阳性)	1.22	细胞系 G(阴性)	> 20,000

[0656] 在该实施例中测试细胞毒性活性的分子包括包含SLT-1A-Lys1-D3-变体-1::scFv4(SEQ ID NO:818)、SLT-1A-Lys1-D3-变体-2::scFv4(SEQ ID NO:819)、SLT-1A-Lys1-D3-变体4::scFv4(SEQ ID NO:820)、SLT-1A-Lys2-D3-变体-1::scFv4(SEQ ID NO:821)、SLT-1A-Lys2-D3-变体2::scFv4(SEQ ID No:822)、和SLT-1A-Lys2-D3-变体-5::scFv4(SEQ ID NO:823)或由其组成的细胞靶向分子。由SEQ ID NO:818-823表示的本发明的示例性细胞靶向分子各自对靶标阳性细胞具有细胞毒性,通常表现出CD_{50}值小于3ng/mL,这取决于测试的细胞系。作为细胞靶向分子的组分测试的志贺毒素效应子多肽(SEQ ID NO:197、198、200-202和205)的细胞毒性与具有两个或更多个内源赖氨酸残基的相关志贺毒素效应子多肽的细胞毒性(参见例如对表9和图17-18中的SLT-1A-D3::scFv4(SEQ ID NO:828)测量的

细胞毒性)相当。

[0657] 与实施例1-5中半胱氨酸残基的使用类似,使用本领域技术人员已知的缀合化学反应,可以使用独特赖氨酸残基用于其他分子的位点特异性附接。通常,两个分子通过赖氨酸官能团的酰化而连接。

[0658] 实施例7.通过氨基酸残基置换去除赖氨酸残基构建本发明的示例性志贺毒素效应子多肽

[0659] 该实施例描述了包含志贺毒素效应子多肽(每个包含一个独特赖氨酸残基)的各种支架的产生。作为遗传编码的置换(其不改变多肽中氨基酸残基的总数)从志贺毒素效应子多肽中除去所有其他赖氨酸残基。本发明的示例性细胞靶向分子(例如scFv(n)::SLT-1A-Lys(p)和SLT-1A-Lys(p)::scFv(n),其中'p'编号独特赖氨酸残基)使用这些志贺毒素效应子多肽产生。

[0660] 本实施例的亲本志贺毒素效应子多肽是志贺毒素的A亚基(SEQ ID NO:2)、志贺样毒素1的A亚基(SEQ ID NO:1)和志贺样毒素2的A亚基(SLT-2A)(SEQ ID NO:3)。使用标准技术,亲本志贺毒素效应子多肽用于制备各种志贺毒素效应子多肽,每个具有一个独特赖氨酸残基(参见例如表10)。使用标准技术制备细胞靶向分子(参见例如SEQ ID NO:773-783)并如实施例1中所述测试其志贺毒素A亚基功能保留,所述细胞靶向分子包含具有表10中所述的恰好一个独特赖氨酸残基的志贺毒素效应子多肽(参见例如SEQ ID NO:125-232、1109-1140)。

[0661] 表10.志贺毒素效应子多肽被工程化以具有独特赖氨酸残基

[0662]

示例性的志贺毒素效应子多肽	独特赖氨酸残基	序列变体（志贺毒素 A 亚基-Lys(p)-变体）
StxA-Lys1	K1	SEQ ID NO: 1109 和 1112

[0663]

StxA-Lys2	K11	SEQ ID NO: 1110 和 1113 - 1114
StxA-Lys3	K274	SEQ ID NO: 1111 和 1115-1116
SLT-1A-Lys1	K1	SEQ ID NO: 1117 和 1120
SLT-1A-Lys2	K11	SEQ ID NO: 1118 和 1121-1122
SLT-1A-Lys3	K274	SEQ ID NO: 1119 和 1123-1124
SLT-2A-Lys1	K11	SEQ ID NO: 1125 和 1130
SLT-2A-Lys2	K255	SEQ ID NO: 1126、1131、1138 和 1135
SLT-2A-Lys3	K257	SEQ ID NO: 1127、1132、1136、1139
SLT-2A-Lys4	K270	SEQ ID NO: 1128、1133、1137 和 1140
SLT-2A-Lys5	K288	SEQ ID NO: 1129 和 1134

[0664] 在从其志贺毒素效应子多肽组分中除去内源赖氨酸残基后,测试本发明的示例性细胞靶向分子的志贺毒素A亚基功能保留。分析的志贺毒素A亚基功能是:催化活性、抑制真核生物核糖体功能、细胞毒性、并通过推断自我指导亚细胞发送至胞质溶胶。

[0665] 使用核糖体抑制测定法测试本实施例的示例性细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分的催化活性。在细胞靶向分子的背景下测试的所有志贺毒素效应子多肽SLT-1A-

Lys(p)的核糖体失活活性等同于包含所有天然存在的赖氨酸残基的类似去免疫的志贺毒素效应子多肽和/或野生型志贺毒素A1片段(SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的氨基酸1-251;或SEQ ID NO:3的氨基酸1-250)的催化活性。

[0666] 使用本领域技术人员已知的基于组织培养细胞的细胞毒性测定法测定本实施例的示例性细胞靶向分子(其各自包含志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Lys(p))的细胞毒性活性的效力和特异性。本发明的示例性细胞靶向分子各自对靶标阳性细胞具有细胞毒性,通常表现出小于100nM的CD_{50}值,这取决于测试的细胞系。作为细胞靶向分子的组分测试的许多志贺毒素效应子多肽的细胞毒性与具有两个或更多个内源赖氨酸残基的相关志贺毒素效应子多肽的细胞毒性相当。

[0667] 使用本领域技术人员已知的常规方法产生该实施例的示例性细胞靶向分子,将其纯化并经由细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分的赖氨酸残基缀合至另一分子,比如例如,其中另一分子包括琥珀酰亚胺酯-荧光染料或异/异硫-氰酸酯-荧光染料。如实施例5中所述测试这些细胞靶向分子的细胞靶向、内化、多聚化和/或细胞毒性。细胞毒性测定的结果显示该实施例的货物连接的细胞靶向分子对靶标阳性细胞保持有效和特异性细胞毒性,其效力和活性与这些细胞靶向分子的未缀合变体相当。该实施例中的实验结果表明,货物分子可以与本发明的细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分的独特赖氨酸残基缀合,此外,这种缀合的细胞靶向分子表现出有用水平的货物分子递送至靶标阳性细胞内部和/或有用水平的对靶细胞的细胞毒性。

[0668] 实施例8.通过氨基酸残基置换去除赖氨酸残基构建本发明的示例性志贺毒素效应子多肽

[0669] 该实施例描述了包含志贺毒素效应子多肽(每个包含零个赖氨酸残基)的各种支架的产生。作为遗传编码的置换(其不改变多肽中氨基酸残基的总数)分别从志贺毒素效应子多肽中除去所有赖氨酸残基。本发明的示例性细胞靶向分子(例如SLT-1A-Lys(无效)::scFv(n),其中'无效'是指志贺毒素A亚基组分中缺少任何赖氨酸残基)是使用这些志贺毒素效应子多肽产生的。

[0670] 本实施例的亲本志贺毒素效应子多肽是志贺毒素的A亚基(SEQ ID NO:2)、志贺样毒素1的A亚基(SEQ ID NO:1)和志贺样毒素2的A亚基(SLT-2A)(SEQ ID NO:3)。使用标准技术,亲本志贺毒素效应子多肽用于制备各种志贺毒素效应子多肽,每个缺乏任何赖氨酸残基(参见例如表11)。使用标准技术制备细胞靶向分子(参见例如SEQ ID NO:773-783和824-827)并如实施例1和6中所述测试其志贺毒素A亚基功能保留,所述细胞靶向分子包含志贺毒素效应子多肽(参见例如SEQ ID NO:233-720)。

[0671] 表11.志贺毒素效应子多肽被工程化以具有独特赖氨酸残基

[0672]

示例性的志贺毒素效应子多肽	赖氨酸无效	序列变体 (志贺毒素 A 亚基-Lys(无效)-变体)
SLT-1A-Lys(无效)	无赖氨酸	SEQ ID NOs: 233 - 252、314 - 333、477 - 496 和 558 - 577
SLT-1A-Lys(无效)-FR	无赖氨酸	SEQ ID NOs: 253 - 272、334 - 353、497 - 516 和 578 - 597

[0673]

SLT-1A-Lys(无效)-D1	无赖氨酸	SEQ ID NOs: 273 - 292、354 - 373、517 - 536 和 598 - 617
SLT-1A-Lys(无效)-D2	无赖氨酸	SEQ ID NOs: 293 - 313、374 - 394、537 - 557 和 618 - 638
SLT-1A-Lys(无效)-D3	无赖氨酸	SEQ ID NOs: 395 - 414、436 - 455、639 - 658 和 680 - 699
SLT-1A-Lys(无效)-D4	无赖氨酸	SEQ ID NOs: 415 - 435、456 - 476、659 - 679 和 700 - 720

[0674] 在从其志贺毒素效应子多肽组分中除去所有赖氨酸残基后,测试本发明的示例性细胞靶向分子的志贺毒素A亚基功能保留。分析的志贺毒素A亚基功能是:催化活性、抑制真核生物核糖体功能、细胞毒性、并通过推断自我指导亚细胞发送至胞质溶胶。

[0675] 使用核糖体抑制测定法测试本实施例的示例性细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分的催化活性。在细胞靶向分子的背景下测试的志贺毒素效应子多肽StxA-Lys(无效)变体、SLT-1A-Lys(无效)变体和SLT-2A-Lys(无效)变体的核糖体失活活性并且发现等同于包含所有内源的天然存在的赖氨酸残基的类似去免疫的志贺毒素效应子多肽和/或野生型志贺毒素A1片段(比如例如SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的氨基酸1-251;或SEQ ID NO:3的氨基酸1-250)的催化活性。

[0676] 使用本领域技术人员已知的基于组织培养细胞的细胞毒性测定法测定本实施例的示例性细胞靶向分子(其各自包含志贺毒素效应子多肽StxA-Lys(无效)、SLT-1A-Lys(无效)或SLT-2A-Lys(无效))的细胞毒性活性的效力和特异性。

[0677] 在从其志贺毒素效应子多肽组分中除去所有内源赖氨酸残基后,如实施例6中所述测试本发明的示例性细胞靶向分子的志贺毒素A亚基功能保留。分析的志贺毒素A亚基功能是:抑制真核生物核糖体功能、细胞毒性、并通过推断自我指导亚细胞发送至胞质溶胶。使用本领域技术人员已知的基于组织培养细胞的细胞毒性测定法测定本实施例的示例性细胞靶向分子(其各自包含表11中所述的志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Lys(无效)变体)的细胞毒性活性的效力和特异性,主要是评估其志贺毒素效应子多肽组分的功能。示例性细胞靶向分子的CD_{50}值显示在表12中,相关的细胞杀死测定数据显示在图17-19中。

[0678] 表12.示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性

[0679]

测试的分子	SLT-1A 赖氨酸位置	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性 CD_{50}（ng/mL）	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性 CD_{50}（ng/mL）
SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-21::scFv4 SEQ ID NO:824	无	细胞系 A（阳性）	1.62	细胞系 G（阴性）	> 20,000
SLT-1A-Lys(无效)-变体-27::scFv4 SEQ ID NO:825	无	细胞系 A（阳性）	2.4	细胞系 G（阴性）	> 20,000
SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-40::scFv4 SEQ ID NO:826	无	细胞系 A（阳性）	8.81	细胞系 G（阴性）	> 20,000
SLT-1A-Lys(无效)-D4-变体-42::scFv4 SEQ ID NO:827	无	细胞系 A（阳性）	1.04	细胞系 I（阴性）	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4 对照 SEQ ID NO:828	K1/K11	细胞系 A（阳性）	1.01	细胞系 G（阴性）	> 20,000
SLT-1A-D5::scFv4 对照 SEQ ID NO:829	K1/K11	细胞系 A（阳性）	1.36		

[0680] 本发明的示例性细胞靶向分子(SEQ ID NO:824-827)各自对靶标阳性细胞具有细胞毒性,通常表现出CD_{50}值小于10ng/mL,这取决于测试的细胞系(参见表12和图17-19)。作为细胞靶向分子的组分测试的许多志贺毒素效应子多肽(SEQ ID NO:639、645、658和679)的细胞毒性与具有两个或更多个内源赖氨酸残基的相关志贺毒素效应子多肽的细胞毒性(参见例如表12和图19中测量的SLT-1A-D3::scFv4(SEQ ID NO:828)和SLT-1A-D5::scFv4(SEQ ID NO:829)的细胞毒性)相当。

[0681] 使用本领域技术人员已知的常规方法产生该实施例的示例性细胞靶向分子,将其纯化并经由细胞靶向分子的赖氨酸残基缀合至另一分子,比如例如,其中另一分子包括琥珀酰亚胺酯-荧光染料或异/异硫-氰酸酯-荧光染料。如实施例5中所述测试这些细胞靶向分子的细胞靶向、内化、多聚化和/或细胞毒性。细胞毒性测定的结果显示该实施例的货物连接的细胞靶向分子对靶标阳性细胞保持有效和特异性细胞毒性,其效力和活性与这些细胞靶向分子的未缀合变体相当。该实施例中的实验结果表明,货物分子可以与本发明的细胞靶向分子(其仅包含缺乏赖氨酸残基的那些志贺毒素效应子多肽)的组分的游离赖氨酸

残基缀合,此外,这种缀合的细胞靶向分子表现出有用水平的货物分子递送至靶标阳性细胞内部和/或有用水平的对靶细胞的细胞毒性。

[0682] 实施例9.本发明的示例性细胞靶向分子,其包含毒素效应子区外用于位点特异性缀合的赖氨酸或游离半胱氨酸

[0683] 该实施例描述了包含志贺毒素效应子多肽(每个缺少任何半胱氨酸残基或任何赖氨酸残基)的各种支架的产生。这些支架中的许多涉及由直接与缺乏任何半胱氨酸或赖氨酸残基的志贺毒素A亚基效应子多肽融合的肽或多肽组成的接头或延伸物。如在该实施例中所使用的,“接头”代表细胞靶向分子中的结构,其将志贺毒素效应子多肽与能够以高亲和力结合细胞外靶生物分子的细胞靶向结合区连接,其中接头不是志贺毒素效应子多肽区结构的一部分也不是细胞靶向结合区结构的一部分。

[0684] 在该实施例中,产生了缺乏任何半胱氨酸和/或赖氨酸残基的志贺毒素A亚基效应子多肽(比如例如,实施例8中描述的SLT-1A-Lys(无效)变体)并与细胞靶向部分融合。这允许产生包含这种志贺毒素A亚基效应子多肽的细胞靶向分子,其中在毒素效应子区外存在独特赖氨酸或游离半胱氨酸。当对这种细胞靶向分子进行某些缀合反应时,从毒素效应子区去除所有半胱氨酸或赖氨酸残基阻止了其它缀合位点可用。本发明的细胞靶向分子的志贺毒素组分外的游离半胱氨酸或独特赖氨酸残基可以使用技术人员已知的缀合化学反应用于其他分子的位点特异性附接。

[0685] 使用技术人员已知的常规技术,通过引入作为遗传编码的置换的一个或多个氨基酸残基置换(其不改变多肽中氨基酸残基的总数)从志贺毒素效应子多肽中除去所有半胱氨酸和/或赖氨酸残基。本实施例的亲本志贺毒素效应子多肽是志贺毒素的A亚基(SEQ ID NO:2)、志贺样毒素1的A亚基(SEQ ID NO:1)和志贺样毒素2的A亚基(SLT-2A)(SEQ ID NO:3)。亲本志贺毒素效应子多肽用于制备各种志贺毒素效应子多肽(见例如表11)。使用标准技术制备细胞靶向分子(参见例如SEQ ID NO:773-783和824-827)并如实施例1和6中所述测试其志贺毒素A亚基功能保留,所述细胞靶向分子包含‘无效’志贺毒素A亚基效应子多肽(参见例如SEQ ID NO:233-756)。

[0686] 使用标准技术,将该实施例的志贺毒素效应子多肽与包含恰好一个半胱氨酸或赖氨酸残基的接头融合,以产生本发明的示例性志贺毒素A亚基效应子多肽支架(在本文中也称为“志贺毒素效应子支架”)。志贺毒素效应子多肽(例如半胱氨酸或赖氨酸)中不存在的任何氨基酸残基包括在志贺毒素效应子支架中的单个独特位置。

[0687] 本发明的示例性志贺毒素A亚基效应子多肽支架(每个在任何毒素效应子区外包含一个或多个赖氨酸和/或游离半胱氨酸残基)在细胞靶向分子的背景下产生并如实施例1和6中所述测试志贺毒素A亚基功能保留。在该实施例中,测试的本发明的每个示例性志贺毒素效应子支架包含志贺毒素效应子多肽区外的另外蛋白质结构(参见表13)。

[0688] 表13.本发明的示例性志贺毒素效应子多肽支架,其仅包含一个赖氨酸残基用于缀合

[0689]

支架	毒素效应子无效	可用于缀合的残基	志贺毒素 A 亚基支架序列
SLT-1A-Lys(无效)支架变体 1	半胱氨酸	位置 257 处的半胱氨酸	SEQ ID NO: 762
SLT-1A-Lys(无效)支架变体 2	半胱氨酸	位置 257 处的半胱氨酸	SEQ ID NO: 763
SLT-1A-Lys(无效)支架变体 1	赖氨酸和半胱氨酸	位置 255 处的赖氨酸	SEQ ID NO: 764

[0690]

SLT-1A-Lys(无效)支架变体 2	赖氨酸和半胱氨酸	位置 255 处的赖氨酸	SEQ ID NO: 765
SLT-1A-Lys(无效)支架变体 3	赖氨酸和半胱氨酸	位置 255 处的赖氨酸	SEQ ID NO: 766
SLT-1A-Lys(无效)支架变体 4	赖氨酸和半胱氨酸	位置 255 处的赖氨酸	SEQ ID NO: 767

[0691] 使用标准技术,本发明的示例性细胞靶向分子(命名为例如SLT-1A-Lys(无效)::scFv(n)或SLT-1A-Cys(无效)::scFv(n),每个包含任何毒素效应子区外的一个或多个赖氨酸和/或游离半胱氨酸残基)使用‘无效’志贺毒素效应子多肽(例如SLT-1A-Lys(无效)或SLT-1A-Cys(无效),其中‘无效’代表分别缺乏任何赖氨酸或半胱氨酸残基)产生。该实施例的一些示例性细胞靶向分子包含该实施例的示例性志贺毒素效应子多肽支架(选自SEQ ID NO:762-767,也参见表13)。

[0692] 使用标准技术制备细胞靶向分子(参见例如SEQ ID NO:773-783和824-827)并如实施例1和6中所述测试其志贺毒素A亚基功能保留,所述细胞靶向分子基于这些‘无效’志贺毒素A亚基效应子多肽(参见例如SEQ ID NO:233-756)。在该实施例中,测试的每种细胞靶向分子包含细胞靶向免疫球蛋白型结合区,其包含能够以高亲和力结合细胞外靶生物分子的多肽(参见表13-15)。使用本领域技术人员已知的和/或如前所述(参见例如WO 2014/164680、WO 2014/164693、WO 2015/138435、WO 2015/138452、WO 2015/191764、and WO 2016/126950)的标准技术(例如使用Capto™-L(GE Healthcare,Marlborough,MA,U.S.))进行这些细胞靶向分子的蛋白质表达和纯化。

[0693] 表14.本发明的示例性细胞靶向分子组分,其包含可用于缀合的工程化的游离半胱氨酸

[0694]

细胞靶向分子组分	缀合位点位置	示例性的具有组分的细胞靶向分子
接头-Cys1（SEQ ID NO:757）	在结合区和毒素效应子区之间	SEQ ID NO: 803-806
接头-Cys2（SEQ ID NO:758）	在结合区和毒素效应子区之间	
接头-Cys3	在结合区和毒素效应子区之间	

[0695]

（SEQ ID NO:759）		
接头-Cys4（SEQ ID NO:760）	在结合区和毒素效应子区之间	
scFv-接头-Cys1（SEQ ID NO:769）	在 scFv 的重型和轻型可变区之间	SEQ ID NO: 807-808
scFv-接头-Cys2（SEQ ID NO:770）	在 scFv 的重型和轻型可变区之间	SEQ ID NO: 809-811
scFv-接头-Cys3（SEQ ID NO:771）	在 scFv 的重型和轻型可变区之间	
scFv-接头-Cys4（SEQ ID NO:772）	在 scFv 的重型和轻型可变区之间	
scFv(n)-Cys-C2	结合区的倒数第二个 C 末残基	SEQ ID NO: 812-815
V_HH(n)-Cys-C2	结合区的倒数第二个 C 末残基	SEQ ID NO: 816-817

[0696] 使用在细胞表面表达大量的合适的细胞外靶生物分子的细胞测定示例性细胞靶向分子的细胞毒性。使用细胞毒性测定，计算每个测试的分子的CD_{50}值(并在表15中报告)，并且相关的细胞杀死测定数据显示在在图4和17-18中。如果无法根据测试浓度的曲线的形状计算CD_{50}值，则记录最大CD_{50}值为超出最大测试值，例如，对于在最高测试样品例如100nM浓度下没有杀死50％细胞的样品，大于100nM(“>100nM”)。测量本发明的示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性，所述细胞靶向分子各自包含以下组分之一：SLT-1A-Lys(无效)支架变体、接头-Cys(p)、scFv(n)-接头-Cys(p)或scFv(n)-Cys(p)。这些实验包括测量包含SEQ ID NO:803、807、812和824-826或由其组成的本发明的示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性。示例性的细胞靶向分子SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-21::scFv4(SEQ ID NO:824)、SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-27::scFv4(SEQ ID NO:825)和SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-40::scFv4(SEQ ID NO:826)分别包含志贺毒素效应子支架SEQ ID NO:764、765和766(参见例如表13)。

[0697] 表15.示例性细胞靶向分子的细胞毒性活性

[0698]

测试的分子	游离半胱氨酸位置	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性 CD_{50}（nM）	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性 CD_{50}（nM）
SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2（SEQ ID	在毒素效应子和结合区之间	细胞系 C（阳性）	0.0006	细胞系 D（阳性）	0.0089

[0699]

NO:803）					
SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1（SEQ ID NO:807）	在scFv2的可变结构域之间	细胞系C（阳性）	0.0038	细胞系D（阳性）	0.0273
SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2（SEQ ID NO:812）	在scFv2的可变结构域中	细胞系C（阳性）	0.0002	细胞系D（阳性）	0.002
SLT-1A-D1::scFv2（SEQ ID NO:838）	无	细胞系C（阳性）	0.0026	细胞系D（阳性）	0.0073
测试的分子	赖氨酸位置	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性CD_{50}（ng/mL）	测试的细胞类型（靶标阳性或阴性）	细胞毒性CD_{50}（ng/mL）
SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-21::scFv4（SEQ ID NO:824）	K256在毒素效应子和结合区之间	细胞系A（阳性）	1.62	细胞系G（阴性）	> 20,000
SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-27::scFv4（SEQ ID NO:825）	K256在毒素效应子和结合区之间	细胞系A（阳性）	2.4	细胞系G（阴性）	> 20,000
SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-40::scFv4（SEQ ID NO:826）	K256在毒素效应子和结合区之间	细胞系A（阳性）	8.81	细胞系G（阴性）	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4（SEQ ID NO:828）	K1、K11和K256在毒素效应子和结合区之间	细胞系A（阳性）	1.22	细胞系G（阴性）	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4（SEQ ID NO:828）	K1、K11和K256在毒素效应子和结合区之间	细胞系A（阳性）	1.01	细胞系G（阴性）	> 20,000
SLT-1A-D3::scFv4变体2	K1、K11	细胞系A（阳性）	1.36		

[0700]

（SEQ ID NO:829）					

[0701] 表15和图4显示了在任何志贺毒素效应子多肽组分(例如SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2(SEQ ID NO:803),SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1(SEQ ID NO:807)和SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2(SEQ ID NO:812))外包含游离半胱氨酸残基的细胞靶向分子的实施例

的实验结果。SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2(SEQ ID NO:803),SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1(SEQ ID NO:807)和SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2(SEQ ID NO:812)细胞毒性活性与亲本分子SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:838)(其在其志贺毒素效应子多肽组分中缺乏任何半胱氨酸残基)的活性相当。表15中报告的结果显示包含SLT-1A-D1::接头-Cys1::scFv2,SLT-1A-D1::scFv2-接头-Cys1和SLT-1A-D1::scFv2-Cys-C2或由其组成的细胞靶向分子对靶标阳性细胞均具有细胞毒性,CD_{50}值小于30pM。这些细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分(SLT-1A-D1(SEQ ID NO:831))的细胞毒性与作为阳性对照(参考分子SLT-1A-D1::scFv2(SEQ ID NO:837))的组分的相同志贺毒素效应子多肽(SLT-1A-D1(SEQ ID NO:831)的细胞毒性相当(表15;图4)。

[0702] 表15和图17-18显示了测试示例性细胞靶向分子(SEQ ID NO:824-826)的实验结果,其各自包含本发明的志贺毒素效应子支架(SEQ ID NO:764、765或766,基于本发明的赖氨酸无效的志贺毒素效应子多肽(例如SLT-1A-Lys(无效)-变体))。这些分子SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-21::scFv4(SEQ ID NO:824)、SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-27::scFv4(SEQ ID NO:825)和SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-40::scFv4(SEQ ID NO:826)中的每一个在位置256处包含赖氨酸,其位于任何志贺毒素效应子多肽区之外。SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-21::scFv4(SEQ ID NO:824)、SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-27::scFv4(SEQ ID NO:825)和SLT-1A-Lys(无效)-D3-变体-40::scFv4(SEQ ID NO:826)的细胞毒性活性和参考分子SLT-1A-D3::scFv4(SEQ ID NO:828)和SLT-1A-D3::scFv4变体2(SEQ ID NO:829)(其均包含野生型SLT-1A1片段中存在的所有内源的天然存在的赖氨酸残基)的活性相当。表15中报告的结果显示,包含SEQ ID NO:824、825或826或由其组成的细胞靶向分子均对靶标阳性细胞具有细胞毒性,CD_{50}值小于10ng/mL(参见表15;图17-18)。因此,在细胞靶向分子的情况下,包含SEQ ID NO:764、765或766的细胞靶向分子能够对靶标阳性细胞表现出细胞毒性,CD_{50}值小于10ng/mL。

[0703] 实施例10.本发明的示例性志贺毒素效应子多肽包含用于位点特异性缀合的独特硒代半胱氨酸残基

[0704] 在该实施例中,本发明的示例性志贺毒素A亚基效应子多肽(SLT-1A-Sec(p)-变体,其中Sec(p)代表在独特位置工程化的硒代半胱氨酸残基,每个包含一个异位硒代半胱氨酸残基)作为本发明的示例性细胞靶向分子的组分被产生并测试。将异位硒代半胱氨酸残基作为遗传编码的置换工程化进入志贺毒素效应子多肽,其不改变多肽中氨基酸残基的总数。本发明的示例性细胞靶向分子(例如SLT-1A-Sec(p)-变体::scFv(n)、scFv(n)::SLT-1A-Sec(p)-变体)、StxA-Sec(p)-变体::scFv(n)和scFv(n)::StxA-Sec(p)-变体)使用这些志贺毒素效应子多肽产生。

[0705] 在该实施例中,产生并测试细胞靶向分子,每个细胞靶向分子包含具有一个异位硒代半胱氨酸残基的志贺毒素A亚基效应子多肽。这些细胞靶向分子各自包含细胞靶向的免疫球蛋白型结合区,所述结合区包含能够以高亲和力结合细胞外靶生物分子的多肽。

[0706] 本实施例的亲本志贺毒素效应子多肽是志贺毒素的A亚基(SEQ ID NO:2)的、志贺样毒素1的A亚基(SEQ ID NO:1)的和志贺样毒素2的A亚基(SLT-2A)(SEQ ID NO:3)的A1片段,任选地包含置换C241S或C242S以除去亲本分子中唯一的内源半胱氨酸残基。使用标准技术,亲本志贺毒素效应子多肽用于制备各种志贺毒素效应子多肽,每个具有一个独特的

和异位的硒代半胱氨酸残基并且任选地没有半胱氨酸残基(参见例如表16)。使用标准技术制备包含具有表16中所述的异位硒代半胱氨酸残基之一的志贺毒素效应子多肽的细胞靶向分子,并如上文实施例中所述进行测试。在表16中,代码"Se-C"是指硒代半胱氨酸。

[0707] 表16.异位硒代半胱氨酸残基工程化进入志贺毒素效应子多肽

[0708]

示例性志贺毒素效应子多肽 StxA-Sec(p)和 SLT-1A-Sec(p)	硒代半胱氨酸置换

[0709]

StxA-Sec1 和 SLT-1A-Sec1	K1Se-C
StxA-Sec2 和 SLT-1A-Sec2	S8Se-C
StxA-Sec3 和 SLT-1A-Sec3	S16Se-C
StxA-Sec4 和 SLT-1A-Sec4	S22Se-C
StxA-Sec5 和 SLT-1A-Sec5	S33Se-C
StxA-Sec6 和 SLT-1A-Sec6	S43Se-C
StxA-Sec7 或 SLT-1A-Sec7（相同）	S45Se-C
StxA-Sec8 和 SLT-1A-Sec8	V54Se-C
StxA-Sec9 和 SLT-1A-Sec9	S146Se-C
StxA-Sec10 和 SLT-1A-Sec10	S186Se-C

[0710] 在将硒代半胱氨酸残基引入其志贺毒素效应子多肽组分后,测试本发明的示例性细胞靶向分子的志贺毒素A亚基功能保留。分析的志贺毒素A亚基功能是:催化活性、抑制真核生物核糖体功能、细胞毒性、并通过推断自我指导亚细胞发送至胞质溶胶。

[0711] 使用核糖体抑制测定法测试本实施例的示例性细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分的催化活性。在细胞靶向分子的背景下测试的所有志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Sec(p)的核糖体失活活性等同于包含所有天然存在的半胱氨酸残基的类似去免疫的志贺毒素效应子多肽和/或野生型志贺毒素A1片段(SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的氨基酸1-251;或SEQ ID NO:3的氨基酸1-250)的催化活性。

[0712] 使用本领域技术人员已知的基于组织培养细胞的细胞毒性测定法测定本实施例的示例性细胞靶向分子(其各自包含志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Sec(p))的细胞毒性活性的效力和特异性。本发明的示例性细胞靶向分子各自对靶标阳性细胞具有细胞毒性,通常表现出小于100nM的CD_{50}值,这取决于测试的细胞系。作为细胞靶向分子的组分测试的许多志贺毒素效应子多肽的细胞毒性与具有其所有内源半胱氨酸残基的相关志贺毒素效应子多肽的细胞毒性相当。

[0713] 使用本领域技术人员已知的常规方法产生该实施例的示例性细胞靶向分子,将其纯化并经由细胞靶向分子的硒代半胱氨酸残基缀合至另一分子,比如例如,其中另一分子包括琥珀酰亚胺酯-荧光染料或异/异硫-氰酸酯-荧光染料。如实施例5中所述测试这些细胞靶向分子的细胞靶向、内化、多聚化和/或细胞毒性。细胞毒性测定的结果显示该实施例的货物连接的细胞靶向分子对靶标阳性细胞保持有效和特异性细胞毒性,其效力和活性与这些细胞靶向分子的未缀合变体相当。该实施例中的实验结果表明,货物分子可以与本发明的细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分的硒代半胱氨酸残基缀合,此外,这种缀合

的细胞靶向分子表现出有用水平的货物分子递送至靶标阳性细胞内部和/或有用水平的对靶细胞的细胞毒性。

[0714] 实施例11.本发明的示例性志贺毒素效应子多肽包含用于位点特异性缀合的独特吡咯啉-羧基-赖氨酸残基

[0715] 在该实施例中,本发明的示例性志贺毒素A亚基效应子多肽(SLT-1A-Pcl(p)-变体,其中Pcl(p)代表在独特位置工程化的吡咯啉-羧基-赖氨酸残基,每个包含一个异位吡咯啉-羧基-赖氨酸残基)作为本发明的示例性细胞靶向分子的组分被产生并测试。将异位吡咯啉-羧基-赖氨酸残基作为遗传编码的置换工程化进入志贺毒素效应子多肽,其不改变多肽中氨基酸残基的总数。本发明的示例性细胞靶向分子(例如SLT-1A-Pcl(p)-变体::scFv(n)、scFv(n)::SLT-1A-Pcl(p)-变体)、StxA-Pcl(p)-变体::scFv(n)和scFv(n)::StxA-Pcl(p)-变体)使用这些志贺毒素效应子多肽产生。

[0716] 在该实施例中,产生并测试细胞靶向分子,每个细胞靶向分子包含具有一个异位吡咯啉-羧基-赖氨酸残基的志贺毒素A亚基效应子多肽。这些细胞靶向分子各自包含细胞靶向的免疫球蛋白型结合区,所述结合区包含能够以高亲和力结合细胞外靶生物分子的多肽。

[0717] 本实施例的亲本志贺毒素效应子多肽是志贺毒素的A亚基(SEQ ID NO:2)的、志贺样毒素1的A亚基(SEQ ID NO:1)的和志贺样毒素2的A亚基(SLT-2A)(SEQ ID NO:3)的A1片段,任选地包含置换C241S或C242S以除去亲本分子中唯一的内源半胱氨酸残基。使用标准技术,亲本志贺毒素效应子多肽用于制备各种志贺毒素效应子多肽,每个具有一个独特的和异位的吡咯啉-羧基-赖氨酸残基并且任选地没有赖氨酸残基(参见例如表17)。使用标准技术制备包含具有表17中所述的异位吡咯啉-羧基-赖氨酸残基之一的志贺毒素效应子多肽的细胞靶向分子,并如上文实施例中所述进行测试。在表17中,代码“Pcl”是指吡咯啉-羧基-赖氨酸。

[0718] 表17.异位吡咯啉-羧基-赖氨酸残基工程化进入志贺毒素效应子多肽

[0719]

志贺毒素效应子多肽 StxA-Pcl(p)、SLT-1A-Pcl(p)或 SLT-2A-Pcl(p)	独特 Pcl 残基置换位置
StxA-Pcl1	K1Pcl
StxA-Pcl2	K11Pcl
StxA-Pcl3	K27Pcl
SLT-1A-Pcl1	K1Pcl
SLT-1A-Pcl2	K11Pcl
SLT-1A-Pcl3	K274Pcl
SLT-2A-Pcl1	K11Pcl
SLT-2A-Pcl2	K255Pcl
SLT-2A-Pcl3	K257Pcl
SLT-2A-Pcl4	K270Pcl
SLT-2A-Pcl5	K288Pcl

[0720] 在将吡咯啉-羧基-赖氨酸残基引入其志贺毒素效应子多肽组分后,测试本发明的示例性细胞靶向分子的志贺毒素A亚基功能保留。分析的志贺毒素A亚基功能是:催化活性、抑制真核生物核糖体功能、细胞毒性、并通过推断自我指导亚细胞发送至胞质溶胶。

[0721] 使用核糖体抑制测定法测试本实施例的示例性细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分的催化活性。在细胞靶向分子的背景下测试的所有志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Pc1(p)的核糖体失活活性等同于包含所有天然存在的赖氨酸残基的类似去免疫的志贺毒素效应子多肽和/或野生型志贺毒素A1片段(SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的氨基酸1-251;或SEQ ID NO:3的氨基酸1-250)的催化活性。

[0722] 使用本领域技术人员已知的基于组织培养细胞的细胞毒性测定法测定本实施例的示例性细胞靶向分子(其各自包含志贺毒素效应子多肽SLT-1A-Pc1(p))的细胞毒性活性的效力和特异性。本发明的示例性细胞靶向分子各自对靶标阳性细胞具有细胞毒性,通常表现出小于100nM的CD_{50}值,这取决于测试的细胞系。作为细胞靶向分子的组分测试的许多志贺毒素效应子多肽的细胞毒性与包含所有天然存在的赖氨酸残基并且没有吡咯啉-羧基-赖氨酸残基的相关志贺毒素效应子多肽或者备选地野生型志贺毒素A1片段的细胞毒性相当。

[0723] 使用本领域技术人员已知的常规方法产生该实施例的示例性细胞靶向分子,将其纯化并经由细胞靶向分子的吡咯啉-羧基-赖氨酸残基缀合至另一分子,比如例如,其中另一分子包括琥珀酰亚胺酯-荧光染料或异/异硫-氰酸酯-荧光染料。如实施例5中所述测试这些细胞靶向分子的细胞靶向、内化、多聚化和/或细胞毒性。细胞毒性测定的结果显示该实施例的货物连接的细胞靶向分子对靶标阳性细胞保持有效和特异性细胞毒性,其效力和活性与这些细胞靶向分子的未缀合变体相当。该实施例中的实验结果表明,货物分子可以与本发明的细胞靶向分子的志贺毒素效应子多肽组分的吡咯啉-羧基-赖氨酸残基缀合,此外,这种缀合的细胞靶向分子表现出有用水平的货物分子递送至靶标阳性细胞内部和/或有用水平的对靶细胞的细胞毒性。

[0724] 实施例12.靶向各种细胞类型的细胞靶向分子,其各自包含本发明的志贺毒素A亚基效应子多肽

[0725] 在该实施例中,使用本文所述的一种或多种志贺毒素效应子多肽产生本发明的细胞靶向分子,以提供用于货物和/或细胞靶向分子改变剂的位点特异性附接的独特氨基酸残基,其中所述志贺毒素效应子多肽还提供以下中的两种或更多种:1)去免疫,2)蛋白酶切割抗性,和/或3)嵌入的或插入的异源T细胞表位。免疫球蛋白型结合区来源于选自表18第1列的分子,其结合表18第2栏中所示的细胞外靶生物分子。选择的免疫球蛋白型结合区和志贺毒素效应子多肽彼此相关联。该实施例的示例性蛋白质任选地使用本领域已知的技术用羧基端KDEL型("KDEL",公开为SEQ ID NO:1142)信号基序产生,并任选地与比如例如以下的另外的外源物质连接:有用的药剂:检测促进剂、溶解度改变剂、药代动力学改变剂、免疫原性改变剂和/或药效动力学改变剂如聚乙二醇或血清白蛋白,和/或以下的另外的外源物质:肽、蛋白质、核酸、蛋白质-核酸复合物、细胞毒性剂或抗生素如抗原、酶或信使RNA。如前述实施例中所述,使用表达适当细胞外靶生物分子的细胞,测试所得分子的任何被归类为本发明细胞靶向分子需要的功能。

[0726] 表18.用于本发明的细胞靶向分子的各种结合区

[0727]

结合区的来源	细胞外靶	应用
阿仑单抗	CD52	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍
巴利昔单抗（basiliximab）	CD25	T 细胞障碍，如预防器官移植排斥，以及一些 B 细胞谱系癌症
本妥昔单抗（brentuximab）	CD30	血液系统癌症，B 细胞相关免疫障碍和 T 细胞相关免疫障碍
卡妥索单抗	EpCAM	各种癌症，如卵巢癌，恶性腹水，胃癌
西妥昔单抗	EGFR	各种癌症，如结肠直肠癌和头颈癌
达克珠单抗（daclizumab）	CD25	B 细胞谱系癌症和 T 细胞障碍，例如器官移植排斥
达雷木单抗	CD38	血液系统癌症，B 细胞相关免疫障碍和 T 细胞相关免疫障碍
地努妥昔单抗	神经节苷脂 GD2	各种癌症，例如乳腺癌，髓系癌和神经母细胞瘤
依法利珠单抗（efalizumab）	LFA-1 (CD11a)	自身免疫障碍，如银屑病
恩波妥珠单抗（enoblituzumab）	CD276 (B7-H3)	各种癌症和免疫障碍
厄妥玛索单抗（ertumaxomab）	HER2/neu	各种癌症和肿瘤，如乳腺癌和结肠直肠癌
津妥珠单抗（gemtuzumab）	CD33	髓系癌或免疫障碍
ibritumomab	CD20	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍
伊匹单抗	CD152	T 细胞相关障碍和各种癌症，如白血病，黑色素瘤
莫罗单抗（muromonab）	CD3	预防器官移植排斥反应
那他珠单抗（natalizumab）	整合素 α 4	自身免疫障碍，如多发性硬化和克罗恩病
奥滨尤妥珠单抗	CD20	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍
ocaratuzumab	CD20	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍
奥瑞单抗（ocrelizumab）	CD20	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍

奥法木单抗	CD20	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍
帕利珠单抗（palivizumab）	呼吸道合胞病毒的 F 蛋白	治疗呼吸道合胞病毒
帕尼单抗	EGFR	各种癌症，如结肠直肠癌和头颈癌
帕妥珠单抗	HER2/neu	各种癌症和肿瘤，如乳腺癌和结肠直肠癌
pro 140	CCR5	HIV 感染和 T 细胞障碍
雷姆赛卢单抗	VEGFR2	各种癌症和癌症相关障碍，如实体瘤
利妥昔单抗	CD20	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍
托珠单抗（tocilizumab）或阿利珠单抗（atlizumab）	IL-6 受体	自身免疫障碍，如类风湿性关节炎
托西莫单抗（tositumomab）	CD20	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍
曲妥珠单抗	HER2/neu	各种癌症和肿瘤，如乳腺癌和结肠直肠癌
ublituximab	CD20	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍
[0728] 维多珠单抗（vedolizumab）	整合素 α4β7	自身免疫障碍，如克罗恩病和溃疡性结肠炎
结合 CD20 的抗体，scFv 和纤连蛋白结构域 $FN3_{CD20}$	CD20	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍（参见例如 Geng S 等人，Cell Mol Immunol 3: 439-43 (2006); Olafesn T 等人，Protein Eng Des Sel 23: 243-9 (2010); Natarajan A 等人，Clin Cancer Res 19: 6820-9 (2013)）
结合 CD22 的 scFv	CD22	B 细胞癌或 B 细胞相关的免疫障碍（参见例如 Kawas S 等人，MAbs 3: 479-86 (2011))
结合 CD24 的单克隆抗体	CD24	各种癌症，如膀胱癌（参见例如 Kristiansen G 等人，Lab Invest 90: 1102-16 (2010)）
结合 CD25 的 scFv	CD25	各种 B 细胞谱系癌症和与 T 细胞有关的免疫障碍（参见例如 Muramatsu H 等人，Cancer Lett 225: 225-36 (2005)）
结合 CD30 的单克隆抗体	CD30	B 细胞癌或 B 细胞/T 细胞相关的免疫障碍（参见例如 Klimka A 等人，Br J Cancer 83: 252-60 (2000)）
结合 CD33 的单克	CD33	髓系癌或免疫障碍（参见例如 Benedict

[0729]

隆抗体		C 等人, J Immunol Methods 201: 223-31 (1997)）
结合 CD38 的免疫球蛋白结构域	CD38	血液系统癌症，B 细胞相关免疫障碍和 T 细胞相关免疫障碍（参见例如美国专利 8,153,765）
结合 CD40 的 scFv	CD40	各种癌症和免疫障碍（参见例如 Ellmark P 等人, Immunology 106: 456-63 (2002)）
结合 CD45 的单克隆抗体和 scFv	CD45	血液系统癌症和骨髓增生异常综合征（参见例如 Matthews D 等人, Blood 94: 1237-47 (1999); Lin Y 等人, Cancer Res 66: 3884-92 (2006); Pagel J 等人, Blood 107: 2184-91 (2006)）
结合 CD52 的单克隆抗体	CD52	B 细胞癌，如淋巴瘤和白血病，以及 B 细胞相关免疫障碍，如自身免疫障碍（参见例如美国专利 7,910,104）
结合 CD56 的单克隆抗体	CD56	免疫障碍和各种癌症，如肺癌、Merkel 细胞癌、骨髓瘤（参见例如 Shin J 等人, Hybridoma 18: 521-7 (1999)）
结合 CD79 的单克隆抗体	CD79	B 细胞癌或 B 细胞相关的免疫障碍（参见例如 Zhang L 等人, Ther Immunol 2: 191-202 (1995)）
结合 CD133 的单克隆抗体和 scFv	CD133	各种癌症，血液系统恶性肿瘤和免疫障碍（参见例如 Bidlingmaier S 等人, J Mol Med 86: 1025-32 (2008); Pavlon L 等人, J Microsc 231: 374-83 (2008); Rappa G 等人, Stem Cells 26: 3008-17 (2008); Swaminathan S 等人, J Immunol Methods 361: 110-5 (2010); Wang J 等人, Hybridoma 29: 241-9 (2010); Zhu X 等人, Mol Cancer Ther 9: 2131-41 (2010); Xia J 等人, Sci Rep 3: 3320 (2013)）
结合 CD248 的 scFv	CD248	各种癌症，例如抑制血管生成（参见例如 Zhao A 等人, J Immunol Methods 363: 221-32 (2011)）
结合 CEA 的抗体、scFv 和工程化的纤连蛋白结构域 $FN3_{CEA}$	CEA	各种癌症，如胃肠癌、胰腺癌、肺癌和乳腺癌（参见例如 Neumaier M 等人, Cancer Res 50: 2128-34 (1990); Pavoni E 等人, BMC Cancer 6: 4 (2006); Yazaki P 等人, Nucl Med Biol 35: 151-8 (2008); Zhao J 等人, Oncol Res 17: 217-22 (2008); Pirie C 等人, J Biol Chem 286: 4165-72 (2011)）

[0730]

结合 EGFR 的 Adnectin 和亲合体（Affibody）	EGFR	各种癌症（参见例如 GenBank 登录：3QWQ_B; GenBank 登录：2KZI_A; US 8,598,113）
结合 EpCAM 的单克隆抗体	EpCAM	各种癌症，如卵巢癌、恶性腹水、胃癌（参见例如 Schanzer J 等人，J Immunother 29: 477-88 (2006)）
结合 PSMA 的单克隆抗体	PSMA	前列腺癌（参见例如 Frigerio B 等人, Eur J Cancer 49: 2223-32 (2013)）
结合 Eph-B2 的单克隆抗体	Eph-B2	各种癌症，如结肠直肠癌和前列腺癌（参见例如 Abéngozar M 等人, Blood 119: 4565-76 (2012)）
结合内皮糖蛋白的单克隆抗体	内皮糖蛋白	各种癌症，如乳腺癌和结肠直肠癌（参见例如 Völkel T 等人, Biochim Biophys Res Acta 1663: 158-66 (2004)）
结合 FAP 的单克隆抗体	FAP	各种癌症，如肉瘤和骨癌（参见例如 Zhang J 等人，FASEB J 27: 581-9 (2013)）
结合 HER2 的单克隆抗体、scFv、V_HHs 和 DARPin	HER2/neu	各种癌症，如乳腺癌和结直肠癌（参见例如 Zahnd C 等人, J Mol Biol 369: 1015-28 (2007); WO 1993/21319；WO 1994/00136；WO 1997/00271；WO 1998/77797；US 5,772,997；US 5,783,186；US 5,821,337；US 5,840,525；US 6,949,245；US 7,625,859；US2011/0059090；Goldstein R 等人, Eur J Nucl Med Mol Imaging 42: 288-301 (2015)）
结合 LewisY 抗原的单克隆抗体和 scFv	LewisY 抗原	各种癌症，如宫颈癌和子宫癌（参见例如 Power B 等人, Protein Sci 12: 734-47 (2003); Feridani A 等人，Cytometry 71: 361-70 (2007)）
结合神经降压素受体的抗体和 DARPin	神经降压素受体	各种癌症（参见例如 GenBank 登录：2P2C_R）；Ovigne J 等人, Neuropeptides 32: 247-56 (1998); Haase C 等人，Anticancer Res 3527-33 (2006)）
阿达木单抗（adalimumab）	TNF-α	各种癌症和免疫障碍，如类风湿性关节炎、克罗恩病、斑块状银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、青少年特发性关节炎、新生儿溶血病
阿非莫单抗（afelimomab）	TNF-α	各种癌症和免疫障碍
ald518	IL-6	各种癌症和免疫障碍，如类风湿性关节炎

[0731]

安卢吉珠单抗（anrukinzumab）或 ima-638	IL-13	各种癌症和免疫障碍
布拉吉单抗（briakinumab）	IL-12，IL-23	各种癌症和免疫障碍，如银屑病、类风湿性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化
布洛鲁单抗（brodalumab）	IL-17	各种癌症和免疫障碍，如炎症性疾病
卡那吉努单抗（canakinumab）	IL-1	各种癌症和免疫障碍，如类风湿性关节炎
塞妥珠单抗（certolizumab）	TNF-α	各种癌症和免疫障碍，如克罗恩病
菲扎吉努单抗（fezakinumab）	IL-22	各种癌症和免疫障碍，如类风湿性关节炎、银屑病
加尼妥单抗（ganitumab）	IGF-I	各种癌症
戈利木单抗（golimumab）	TNF-α	各种癌症和免疫障碍，如类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎
英夫利昔单抗（infliximab）	TNF-α	各种癌症和免疫障碍，如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、银屑病、克罗恩病、溃疡性结肠炎
艾塞吉珠单抗（ixekizumab）	IL-17A	各种癌症和免疫障碍，如自身免疫障碍
美珀利珠单抗（mepolizumab）	IL-5	各种免疫障碍和癌症，如 B 细胞癌
奈瑞利莫单抗（nerelimomab）	TNF-α	各种癌症和免疫障碍
奥洛吉珠单抗（olokizumab）	IL6	各种癌症和免疫障碍
奥佐利珠单抗（ozoralizumab）	TNF-α	炎症
珀雷吉珠单抗（perakizumab）	IL-17A	各种癌症和免疫障碍，如关节炎
普拉鲁单抗（placulumab）	人 TNF	各种免疫障碍和癌症
萨瑞鲁单抗（sarilumab）	IL6	各种癌症和免疫障碍，如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎
司妥昔单抗	IL-6	各种癌症和免疫障碍
司卢库单抗（sirukumab）	IL-6	各种癌症和免疫障碍，如类风湿性关节炎
他巴鲁单抗（tabalumab）	BAFF	B 细胞癌
ticilimumab 或曲美利木单抗	CTLA-4	各种癌症

[0732]

（tremelimumab）		
替曲吉珠单抗（tildrakizumab）	IL23	免疫介导的炎症性疾病
tnx-650	IL-13	各种癌症和免疫障碍，如B细胞癌
托珠单抗（tocilizumab）或阿利珠单抗（atlizumab）	IL-6受体	各种癌症和免疫障碍，如类风湿性关节炎
优特吉努单抗（ustekinumab）	IL-12，IL-23	各种癌症和免疫障碍，如多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎
各种生长因子：VEGF、EGF1、EGF2、FGF	VEGFR、EGFR、FGFR	各种癌症，如乳腺癌和结肠癌，以及抑制血管形成的癌症
各种细胞因子：IL-2、IL-6、IL-23、CCL2、BAFFs、TNFs、RANKL	IL-2R、IL-6R、IL-23R、CD80/CD86、TNFRSF13/TNFRSF17、TNFR	各种免疫障碍和癌症
各种抗体	EB病毒潜伏膜蛋白（LMP1）	各种癌症、病毒感染和免疫障碍（参见例如Chan B等人, In J Cancer 102: 492-8 (2002); Fang C等人, J Immunol Methods 287: 21-30 (2004)）; Nichols J等人, J Virol Methods 116: 79-88 (2004); Sim A等人, Sci Rep 3: 3232 (2013)）
从患者样品中鉴定的广泛中和性抗体	流感表面抗原（例如血凝素和基质蛋白2）	病毒感染（参见例如Prabakaran P等人, Front Microbiol 3: 277 (2012)）
从患者样品中鉴定的广泛中和性抗体	冠状病毒表面抗原	病毒感染（参见例如Prabakaran P等人, Front Microbiol 3: 277 (2012)）
各种抗体	线状病毒表面抗原（例如VP35、VP40和糖蛋白）	病毒感染（参见例如Olinger G等人, Proc Natl Acad Sci USA 109: 18030-5 (2012); Pettitt J等人, Sci Transl Med 5: 199ra113 (2013); Stahelin R, Expert Opin Ther Targets 18: 115-20 (2014); Becquart P等人, PLoS One 9: e96360 (2014); Stahelin R, Fron Microbiol 5: 300 (2014); Tran E等人, J Virol 88: 10958-62 (2014); Murin C等人, Proc Natl Acad Sci USA 111: 17182-7 (2014)）
从患者样品中鉴定的广泛中和性抗体	亨德拉尼帕病毒（Henipavirus）表面抗原	病毒感染（参见例如Prabakaran P等人, Front Microbiol 3: 277 (2012)）
各种抗体，包括	HIV表面抗原（例如基	病毒感染（参见例如Kitidee K等人,

[0733]

广泛中和性抗体和scFv	质蛋白Map17）	BMC Biotechnol 10: 80 (2010); Yu L, Guan Y, Front Immunol 5: 250 (2014)）

[0734] 虽然已经通过说明的方式描述了本发明的一些实施方案，但是显而易见的是，在不脱离本发明的精神或者不超出权利要求书的范围的情况下，可以通过许多修改、变化和

改编以及使用在本领域技术人员的范围内的许多等同物或替代解决方案来实施本发明。

[0735] 所有公开、专利和专利申请通过引用以其全部内容结合在此,程度如同每个单独的公开、专利或专利申请具体地和单独地指明要通过引用以其整体结合一般。专利申请公开WO 2005/092917、WO 2007/033497、US 2013/196928、WO 2014/164680、WO 2014/164693、WO 2015/113005、WO 2015/113007、WO 2015/120058、WO 2015/138435、WO 2015/138452、US2015/0259428、WO 2015/191764、US2016/177284、WO 2016/126950、WO 2016/196344、和WO 2017/019623各自通过引用以其整体结合于此。美国专利申请62/431,036的公开内容通过引用以其整体结合于此。氨基酸和核苷酸序列的来自GenBank(National Center for Biotechnology Information,U.S.)的所有电子可获得的生物学序列信息的完整公开内容均通过引用以其整体结合于此。

[0736]

序列表		
ID编号	文字说明	生物序列
SEQ ID NO:1	志贺样毒素 1 亚基 A (SLT-1A)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:2	志贺毒素亚基 A (StxA)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:3	志贺样毒素 2 亚基 A (SLT-2A)	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQKQKTECQIVGD RAAIKVNNVLWEANTIAALLNRKPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:4	亲本志贺毒素效应子多肽	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:5	SLT-1A-Cys1	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:6	SLT-1A-Cys2	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:7	SLT-1A-Cys3	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0737]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:8	SLT-1A-Cys4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:9	SLT-1A-Cys5	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:10	SLT-1A-Cys6	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:11	SLT-1A-Cys7	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:12	SLT-1A-Cys8	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:13	SLT-1A-Cys9	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:14	SLT-1A-Cys10	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:15	SLT-1A-Cys1-FR	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:16	SLT-1A-Cys2-FR	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:17	SLT-1A-Cys3-FR	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:18	SLT-1A-Cys4-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:19	SLT-1A-Cys5-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:20	SLT-1A-Cys6-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:21	SLT-1A-Cys7-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:22	SLT-1A-Cys8-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0738]

[0739]

SEQ ID NO:23	SLT-1A-Cys9-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:24	SLT-1A-Cys10-FR	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:25	SLT-1A-Cys1-D1	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:26	SLT-1A-Cys2-D1	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:27	SLT-1A-Cys3-D1	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:28	SLT-1A-Cys4-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:29	SLT-1A-Cys5-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:30	SLT-1A-Cys6-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

[0740]

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:31	SLT-1A-Cys7-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:32	SLT-1A-Cys8-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:33	SLT-1A-Cys9-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:34	SLT-1A-Cys10-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:35	SLT-1A-Cys1-D2	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:36	SLT-1A-Cys2-D2	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:37	SLT-1A-Cys3-D2	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:38	SLT-1A-Cys4-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0741]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:39	SLT-1A-Cys5-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:40	SLT-1A-Cys6-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:41	SLT-1A-Cys7-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:42	SLT-1A-Cys8-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:43	SLT-1A-Cys9-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:44	SLT-1A-Cys10-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:45	SLT-1A-Cys1 （灭活的）	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0742]

SEQ ID NO:46	SLT-1A-Cys2 （灭活的）	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:47	SLT-1A-Cys3 （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:48	SLT-1A-Cys4 （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:49	SLT-1A-Cys5 （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:50	SLT-1A-Cys6 （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:51	SLT-1A-Cys7 （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:52	SLT-1A-Cys8 （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:53	SLT-1A-Cys9 （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLC

[0743]

		GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:54	SLT-1A-Cys10 （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSGR SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:55	SLT-1A-Cys1-FR （灭活的）	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:56	SLT-1A-Cys2-FR （灭活的）	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:57	SLT-1A-Cys3-FR （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:58	SLT-1A-Cys4-FR （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:59	SLT-1A-Cys5-FR （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:60	SLT-1A-Cys6-FR （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:61	SLT-1A-Cys7-FR （灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:62	SLT-1A-Cys8-FR（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:63	SLT-1A-Cys9-FR（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLC GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:64	SLT-1A-Cys10-FR（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSGR SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:65	SLT-1A-Cys1-D1（灭活的）	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:66	SLT-1A-Cys2-D1（灭活的）	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:67	SLT-1A-Cys3-D1（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:68	SLT-1A-Cys4-D1（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0744]

[0745]

SEQ ID NO:69	SLT-1A-Cys5-D1（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:70	SLT-1A-Cys6-D1（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:71	SLT-1A-Cys7-D1（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:72	SLT-1A-Cys8-D1（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:73	SLT-1A-Cys9-D1（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:74	SLT-1A-Cys10-D1（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:75	SLT-1A-Cys1-D2（灭活的）	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:76	SLT-1A-Cys2-D2（灭活的）	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:77	SLT-1A-Cys3-D2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:78	SLT-1A-Cys4-D2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:79	SLT-1A-Cys5-D2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:80	SLT-1A-Cys6-D2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:81	SLT-1A-Cys7-D2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:82	SLT-1A-Cys8-D2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:83	SLT-1A-Cys9-D2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:84	SLT-1A-Cys10-D2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0746]

[0747]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:85	SLT-1A-Cys1-D3	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:86	SLT-1A-Cys2-D3	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:87	SLT-1A-Cys3-D3	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:88	SLT-1A-Cys4-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:89	SLT-1A-Cys5-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:90	SLT-1A-Cys6-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:91	SLT-1A-Cys7-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0748]

SEQ ID NO:92	SLT-1A-Cys8-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:93	SLT-1A-Cys9-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:94	SLT-1A-Cys10-D3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:95	SLT-1A-Cys1-D4	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:96	SLT-1A-Cys2-D4	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:97	SLT-1A-Cys3-D4	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:98	SLT-1A-Cys4-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:99	SLT-1A-Cys5-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

[0749]

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:100	SLT-1A-Cys6-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:101	SLT-1A-Cys7-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:102	SLT-1A-Cys8-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:103	SLT-1A-Cys9-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:104	SLT-1A-Cys10-D4	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:105	SLT-1A-Cys1-D3（灭活的）	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:106	SLT-1A-Cys2-D3（灭活的）	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:107	SLT-1A-Cys3-D3（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:108	SLT-1A-Cys4-D3（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:109	SLT-1A-Cys5-D3（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:110	SLT-1A-Cys6-D3（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:111	SLT-1A-Cys7-D3（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:112	SLT-1A-Cys8-D3（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:113	SLT-1A-Cys9-D3（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:114	SLT-1A-Cys10-D3（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0750]

[0751]

SEQ ID NO:115	SLT-1A-Cys1-D4（灭活的）	CEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:116	SLT-1A-Cys2-D4（灭活的）	KEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:117	SLT-1A-Cys3-D4（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:118	SLT-1A-Cys4-D4（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:119	SLT-1A-Cys5-D4（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:120	SLT-1A-Cys6-D4（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:121	SLT-1A-Cys7-D4（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:122	SLT-1A-Cys8-D4（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0752]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:123	SLT-1A-Cys9-D4（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:124	SLT-1A-Cys10-D4（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:125	SLT-1A-Lys1 变体 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:126	SLT-1A-Lys1 变体 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:127	SLT-1A-Lys1 变体 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:128	SLT-1A-Lys1 变体 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:129	SLT-1A-Lys2 变体 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:130	SLT-1A-Lys2 变体 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:131	SLT-1A-Lys2 变体 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:132	SLT-1A-Lys2 变体 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:133	SLT-1A-Lys2 变体 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:134	SLT-1A-Lys1-FR 变体 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:135	SLT-1A-Lys1-FR 变体 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:136	SLT-1A-Lys1-FR 变体 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:137	SLT-1A-Lys1-FR 变体 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0753]

[0754]

SEQ ID NO:138	SLT-1A-Lys2-FR 变体 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:139	SLT-1A-Lys2-FR 变体 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:140	SLT-1A-Lys2-FR 变体 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:141	SLT-1A-Lys2-FR 变体 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:142	SLT-1A-Lys2-FR 变体 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:143	SLT-1A-Lys1-D1 变体 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:144	SLT-1A-Lys1-D1 变体 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:145	SLT-1A-Lys1-D1 变体 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

[0755]

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:146	SLT-1A-Lys1-D1 变体 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:147	SLT-1A-Lys2-D1 变体 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:148	SLT-1A-Lys2-D1 变体 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:149	SLT-1A-Lys2-D1 变体 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:150	SLT-1A-Lys2-D1 变体 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:151	SLT-1A-Lys2-D1 变体 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:152	SLT-1A-Lys1-D2 变体 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:153	SLT-1A-Lys1-D2 变体 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0756]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:154	SLT-1A-Lys1-D2 变体 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:155	SLT-1A-Lys1-D2 变体 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:156	SLT-1A-Lys2-D2 变体 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:157	SLT-1A-Lys2-D2 变体 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:158	SLT-1A-Lys2-D2 变体 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:159	SLT-1A-Lys2-D2 变体 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:160	SLT-1A-Lys2-D2 变体 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0757]

SEQ ID NO:161	SLT-1A-Lys1 变体 1（灭活的）	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:162	SLT-1A-Lys1 变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:163	SLT-1A-Lys1 变体 3（灭活的）	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:164	SLT-1A-Lys1 变体 4（灭活的）	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:165	SLT-1A-Lys2 变体 1（灭活的）	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:166	SLT-1A-Lys2 变体 2（灭活的）	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:167	SLT-1A-Lys2 变体 3（灭活的）	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:168	SLT-1A-Lys2 变体 4（灭活的）	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0758]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:169	SLT-1A-Lys2 变体 5（灭活的）	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:170	SLT-1A-Lys1-FR 变体 1（灭活的）	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:171	SLT-1A-Lys1-FR 变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:172	SLT-1A-Lys1-FR 变体 3（灭活的）	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:173	SLT-1A-Lys1-FR 变体 4（灭活的）	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:174	SLT-1A-Lys2-FR 变体 1（灭活的）	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:175	SLT-1A-Lys2-FR 变体 2（灭活的）	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:176	SLT-1A-Lys2-FR 变体 3（灭活的）	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

[0759]

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:177	SLT-1A-Lys2-FR 变体 4（灭活的）	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:178	SLT-1A-Lys2-FR 变体 5（灭活的）	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:179	SLT-1A-Lys1-D1 变体 1（灭活的）	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:180	SLT-1A-Lys1-D1 变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:181	SLT-1A-Lys1-D1 变体 3（灭活的）	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:182	SLT-1A-Lys1-D1 变体 4（灭活的）	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:183	SLT-1A-Lys2-D1 变体 1（灭活的）	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0760]

SEQ ID NO:184	SLT-1A-Lys2-D1 变体 2（灭活的）	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:185	SLT-1A-Lys2-D1 变体 3（灭活的）	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:186	SLT-1A-Lys2-D1 变体 4（灭活的）	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:187	SLT-1A-Lys2-D1 变体 5（灭活的）	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:188	SLT-1A-Lys1-D2 变体 1（灭活的）	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:189	SLT-1A-Lys1-D2 变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:190	SLT-1A-Lys1-D2 变体 3（灭活的）	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:191	SLT-1A-Lys1-D2 变体 4（灭活的）	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0761]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:192	SLT-1A-Lys2-D2 变体 1（灭活的）	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:193	SLT-1A-Lys2-D2 变体 2（灭活的）	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:194	SLT-1A-Lys2-D2 变体 3（灭活的）	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:195	SLT-1A-Lys2-D2 变体 4（灭活的）	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:196	SLT-1A-Lys2-D2 变体 5（灭活的）	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:197	SLT-1A-Lys1-D3 变体 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:198	SLT-1A-Lys1-D3 变体 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:199	SLT-1A-Lys1-D3 变体 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0762]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:200	SLT-1A-Lys1-D3 变体 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:201	SLT-1A-Lys2-D3 变体 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:202	SLT-1A-Lys2-D3 变体 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:203	SLT-1A-Lys2-D3 变体 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:204	SLT-1A-Lys2-D3 变体 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:205	SLT-1A-Lys2-D3 变体 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:206	SLT-1A-Lys1-D4 变体 1	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0763]

SEQ ID NO:207	SLT-1A-Lys1-D4 变体 2	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:208	SLT-1A-Lys1-D4 变体 3	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:209	SLT-1A-Lys1-D4 变体 4	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:210	SLT-1A-Lys2-D4 变体 1	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:211	SLT-1A-Lys2-D4 变体 2	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:212	SLT-1A-Lys2-D4 变体 3	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:213	SLT-1A-Lys2-D4 变体 4	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:214	SLT-1A-Lys2-D4 变体 5	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

[0764]

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:215	SLT-1A-Lys1-D3 变体 1（灭活的）	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:216	SLT-1A-Lys1-D3 变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:217	SLT-1A-Lys1-D3 变体 3（灭活的）	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:218	SLT-1A-Lys1-D3 变体 4（灭活的）	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:219	SLT-1A-Lys2-D3 变体 1（灭活的）	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:220	SLT-1A-Lys2-D3 变体 2（灭活的）	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:221	SLT-1A-Lys2-D3 变体 3（灭活的）	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:222	SLT-1A-Lys2-D3 变体 4（灭活的）	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0765]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:223	SLT-1A-Lys2-D3 变体 5（灭活的）	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:224	SLT-1A-Lys1-D4 变体 1（灭活的）	KEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:225	SLT-1A-Lys1-D4 变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:226	SLT-1A-Lys1-D4 变体 3（灭活的）	KEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:227	SLT-1A-Lys1-D4 变体 4（灭活的）	KEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:228	SLT-1A-Lys2-D4 变体 1（灭活的）	REFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:229	SLT-1A-Lys2-D4 变体 2（灭活的）	HEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0766]

SEQ ID NO:230	SLT-1A-Lys2-D4 变体 3（灭活的）	DEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:231	SLT-1A-Lys2-D4 变体 4（灭活的）	QEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:232	SLT-1A-Lys2-D4 变体 5（灭活的）	SEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:233	SLT-1A-Lys（无效）变体 1	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:234	SLT-1A-Lys（无效）变体 2	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:235	SLT-1A-Lys（无效）变体 3	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:236	SLT-1A-Lys（无效）变体 4	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:237	SLT-1A-Lys（无效）变体 5	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0767]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:238	SLT-1A-Lys（无效）变体6	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:239	SLT-1A-Lys（无效）变体7	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:240	SLT-1A-Lys（无效）变体8	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:241	SLT-1A-Lys（无效）变体9	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:242	SLT-1A-Lys（无效）变体10	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:243	SLT-1A-Lys（无效）变体11	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:244	SLT-1A-Lys（无效）变体12	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:245	SLT-1A-Lys（无效）变体13	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:246	SLT-1A-Lys（无效）变体14	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:247	SLT-1A-Lys（无效）变体15	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:248	SLT-1A-Lys（无效）变体16	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:249	SLT-1A-Lys（无效）变体17	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:250	SLT-1A-Lys（无效）变体18	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:251	SLT-1A-Lys（无效）变体19	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:252	SLT-1A-Lys（无效）变体20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

[0768]

[0769]

SEQ ID NO:253	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 1	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:254	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 2	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:255	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 3	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:256	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 4	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:257	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 5	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:258	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 6	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:259	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 7	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:260	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 8	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0770]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:261	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 9	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:262	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 10	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:263	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 11	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:264	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 12	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:265	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 13	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:266	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 14	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:267	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 15	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:268	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 16	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:269	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 17	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:270	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 18	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:271	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 19	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:272	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:273	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 1	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:274	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 2	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:275	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 3	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

[0771]

[0772]

SEQ ID NO:276	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体4	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:277	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体5	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:278	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体6	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:279	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体7	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:280	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体8	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:281	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体9	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:282	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体10	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:283	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体11	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

[0773]

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:284	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 12	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:285	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 13	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:286	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 14	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:287	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 15	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:288	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 16	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:289	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 17	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:290	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 18	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:291	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 19	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0774]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:292	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:293	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 1	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:294	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 2	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:295	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 3	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:296	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 4	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:297	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 5	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:298	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 6	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

[0775]

SEQ ID NO:299	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 7	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:300	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 8	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:301	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 9	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:302	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 10	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:303	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 11	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:304	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 12	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:305	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 13	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:306	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 14	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

[0776]

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:307	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 15	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:308	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 16	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:309	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 17	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:310	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 18	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:311	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 19	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:312	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:313	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:314	SLT-1A-Lys（无效）变体1（灭活的）	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:315	SLT-1A-Lys（无效）变体2（灭活的）	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:316	SLT-1A-Lys（无效）变体3（灭活的）	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:317	SLT-1A-Lys（无效）变体4（灭活的）	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:318	SLT-1A-Lys（无效）变体5（灭活的）	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:319	SLT-1A-Lys（无效）变体6（灭活的）	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:320	SLT-1A-Lys（无效）变体7（灭活的）	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:321	SLT-1A-Lys（无效）变体8（灭活的）	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

[0777]

[0778]

SEQ ID NO:322	SLT-1A-Lys（无效）变体9（灭活的）	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:323	SLT-1A-Lys（无效）变体10（灭活的）	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:324	SLT-1A-Lys（无效）变体11（灭活的）	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:325	SLT-1A-Lys（无效）变体12（灭活的）	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:326	SLT-1A-Lys（无效）变体13（灭活的）	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:327	SLT-1A-Lys（无效）变体14（灭活的）	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:328	SLT-1A-Lys（无效）变体15（灭活的）	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:329	SLT-1A-Lys（无效）变体16（灭活的）	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0779]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:330	SLT-1A-Lys（无效）变体17（灭活的）	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:331	SLT-1A-Lys（无效）变体18（灭活的）	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:332	SLT-1A-Lys（无效）变体19（灭活的）	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:333	SLT-1A-Lys（无效）变体20（灭活的）	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:334	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体1（灭活的）	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:335	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体2（灭活的）	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:336	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体3（灭活的）	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:337	SLT-1A-Lys（无效）-FR	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

[0780]

	变体 4（灭活的）	YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:338	SLT-1A- Lys（无效）-FR 变体 5（灭活的）	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:339	SLT-1A- Lys（无效）-FR 变体 6（灭活的）	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:340	SLT-1A- Lys（无效）-FR 变体 7（灭活的）	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:341	SLT-1A- Lys（无效）-FR 变体 8（灭活的）	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:342	SLT-1A- Lys（无效）-FR 变体 9（灭活的）	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:343	SLT-1A- Lys（无效）-FR 变体 10（灭活的）	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:344	SLT-1A- Lys（无效）-FR 变体 11（灭活的）	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

[0781]

SEQ ID NO:345	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 12(灭活的)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:346	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 13(灭活的)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:347	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 14(灭活的)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:348	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 15(灭活的)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:349	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 16(灭活的)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:350	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 17(灭活的)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:351	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 18(灭活的)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:352	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 19(灭活的)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0782]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:353	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 20(灭活的)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:354	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 1(灭活的)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:355	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 2(灭活的)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:356	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 3(灭活的)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:357	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 4(灭活的)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:358	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 5(灭活的)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:359	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 6(灭活的)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:360	SLT-1A-Lys(无效)-D1	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0783]

	变体 7（灭活的）	TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:361	SLT-1A-Lys（无效）-D1 变体 8（灭活的）	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:362	SLT-1A-Lys（无效）-D1 变体 9（灭活的）	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:363	SLT-1A-Lys（无效）-D1 变体 10（灭活的）	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:364	SLT-1A-Lys（无效）-D1 变体 11（灭活的）	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:365	SLT-1A-Lys（无效）-D1 变体 12（灭活的）	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:366	SLT-1A-Lys（无效）-D1 变体 13（灭活的）	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:367	SLT-1A-Lys（无效）-D1 变体 14（灭活的）	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

[0784]

SEQ ID NO:368	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 15(灭活的)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:369	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 16(灭活的)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:370	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 17(灭活的)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:371	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 18(灭活的)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:372	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 19(灭活的)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:373	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 20(灭活的)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:374	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 1(灭活的)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:375	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 2(灭活的)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0785]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:376	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 3（灭活的）	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:377	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 4（灭活的）	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:378	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 5（灭活的）	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:379	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 6（灭活的）	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:380	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 7（灭活的）	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:381	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 8（灭活的）	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:382	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 9（灭活的）	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:383	SLT-1A-Lys（无效）-D2	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0786]

	变体 10（灭活的）	TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:384	SLT-1A-Lys（无效）-D2 变体 11（灭活的）	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:385	SLT-1A-Lys（无效）-D2 变体 12（灭活的）	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:386	SLT-1A-Lys（无效）-D2 变体 13（灭活的）	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:387	SLT-1A-Lys（无效）-D2 变体 14（灭活的）	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:388	SLT-1A-Lys（无效）-D2 变体 15（灭活的）	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:389	SLT-1A-Lys（无效）-D2 变体 16（灭活的）	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:390	SLT-1A-Lys（无效）-D2 变体 17（灭活的）	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR

[0787]

SEQ ID NO:391	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 18(灭活的)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:392	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 19(灭活的)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:393	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 20(灭活的)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:394	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体 21(灭活的)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:395	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 1	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:396	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 2	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:397	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 3	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:398	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 4	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

[0788]

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:399	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 5	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:400	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 6	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:401	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 7	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:402	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 8	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:403	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 9	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:404	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 10	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:405	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 11	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:406	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 12	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0789]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:407	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 13	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:408	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 14	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:409	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 15	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:410	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 16	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:411	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 17	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:412	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 18	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:413	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 19	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

[0790]

SEQ ID NO:414	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:415	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 1	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:416	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 2	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:417	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 3	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:418	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 4	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:419	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 5	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:420	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 6	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:421	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 7	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

[0791]

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:422	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 8	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:423	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 9	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:424	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 10	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:425	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 11	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:426	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 12	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:427	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 13	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:428	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 14	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:429	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 15	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0792]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:430	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 16	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:431	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 17	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:432	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 18	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:433	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 19	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:434	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 20	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:435	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:436	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 1(灭活的)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

[0793]

SEQ ID NO:437	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体2(灭活的)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:438	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体3(灭活的)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:439	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体4(灭活的)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:440	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体5(灭活的)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:441	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体6(灭活的)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:442	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体7(灭活的)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:443	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体8(灭活的)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:444	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体9(灭活的)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0794]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:445	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体10(灭活的)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:446	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体11(灭活的)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:447	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体12(灭活的)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:448	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体13(灭活的)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:449	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体14(灭活的)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:450	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体15(灭活的)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:451	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体16(灭活的)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:452	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体17(灭活的)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:453	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 18(灭活的)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:454	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 19(灭活的)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:455	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 20(灭活的)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:456	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 1(灭活的)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:457	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 2(灭活的)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:458	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 3(灭活的)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:459	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 4(灭活的)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

[0795]

[0796]

SEQ ID NO:460	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 5(灭活的)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:461	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 6(灭活的)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:462	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 7(灭活的)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:463	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 8(灭活的)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:464	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 9(灭活的)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:465	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 10(灭活的)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:466	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 11(灭活的)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:467	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 12(灭活的)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0797]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:468	SLT-1A- Lys(无效)-D4 变体 13(灭活的)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:469	SLT-1A- Lys(无效)-D4 变体 14(灭活的)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:470	SLT-1A- Lys(无效)-D4 变体 15(灭活的)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:471	SLT-1A- Lys(无效)-D4 变体 16(灭活的)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:472	SLT-1A- Lys(无效)-D4 变体 17(灭活的)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:473	SLT-1A- Lys(无效)-D4 变体 18(灭活的)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:474	SLT-1A- Lys(无效)-D4 变体 19(灭活的)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:475	SLT-1A- Lys(无效)-D4 变体 20(灭活的)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

[0798]

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA
SEQ ID NO:476	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 21（灭活的）	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:477	SLT-1A-Lys（无效）变体 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:478	SLT-1A-Lys（无效）变体 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:479	SLT-1A-Lys（无效）变体 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:480	SLT-1A-Lys（无效）变体 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:481	SLT-1A-Lys（无效）变体 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:482	SLT-1A-Lys（无效）变体 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0799]

SEQ ID NO:483	SLT-1A-Lys(无效)变体27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:484	SLT-1A-Lys(无效)变体28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:485	SLT-1A-Lys(无效)变体29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:486	SLT-1A-Lys(无效)变体30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:487	SLT-1A-Lys(无效)变体31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:488	SLT-1A-Lys(无效)变体32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:489	SLT-1A-Lys(无效)变体33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:490	SLT-1A-Lys(无效)变体34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0800]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:491	SLT-1A-Lys（无效）变体35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:492	SLT-1A-Lys（无效）变体36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:493	SLT-1A-Lys（无效）变体37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:494	SLT-1A-Lys（无效）变体38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:495	SLT-1A-Lys（无效）变体39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:496	SLT-1A-Lys（无效）变体40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:497	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:498	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

[0801]

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:499	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:500	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:501	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:502	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:503	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:504	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:505	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0802]

SEQ ID NO:506	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:507	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:508	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:509	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:510	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:511	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:512	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:513	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0803]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:514	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:515	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:516	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:517	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:518	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:519	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:520	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:521	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0804]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:522	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:523	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:524	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:525	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:526	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:527	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:528	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0805]

SEQ ID NO:529	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:530	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:531	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:532	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:533	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:534	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:535	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:536	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:537	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:538	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:539	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:540	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:541	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:542	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:543	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:544	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0806]

[0807]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:545	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:546	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:547	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:548	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:549	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:550	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:551	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0808]

SEQ ID NO:552	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:553	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:554	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:555	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:556	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 41	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:557	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 42	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:558	SLT-1A-Lys（无效）变体21（灭活的）	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:559	SLT-1A-Lys（无效）变体22（灭活的）	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0809]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:560	SLT-1A-Lys（无效）变体23（灭活的）	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:561	SLT-1A-Lys（无效）变体24（灭活的）	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:562	SLT-1A-Lys（无效）变体25（灭活的）	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:563	SLT-1A-Lys（无效）变体26（灭活的）	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:564	SLT-1A-Lys（无效）变体27（灭活的）	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:565	SLT-1A-Lys（无效）变体28（灭活的）	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:566	SLT-1A-Lys（无效）变体29（灭活的）	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:567	SLT-1A-Lys（无效）变体30（灭活的）	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

[0810]

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:568	SLT-1A-Lys（无效）变体31（灭活的）	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:569	SLT-1A-Lys（无效）变体32（灭活的）	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:570	SLT-1A-Lys（无效）变体33（灭活的）	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:571	SLT-1A-Lys（无效）变体34（灭活的）	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:572	SLT-1A-Lys（无效）变体35（灭活的）	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:573	SLT-1A-Lys（无效）变体36（灭活的）	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:574	SLT-1A-Lys（无效）变体37（灭活的）	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0811]

SEQ ID NO:575	SLT-1A-Lys（无效）变体38（灭活的）	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:576	SLT-1A-Lys（无效）变体39（灭活的）	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:577	SLT-1A-Lys（无效）变体40（灭活的）	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:578	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体21（灭活的）	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:579	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体22（灭活的）	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:580	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体23（灭活的）	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:581	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体24（灭活的）	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:582	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体25（灭活的）	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0812]

		RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:583	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 26(灭活的)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:584	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 27(灭活的)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:585	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 28(灭活的)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:586	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 29(灭活的)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:587	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 30(灭活的)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:588	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 31(灭活的)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:589	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 32(灭活的)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:590	SLT-1A-Lys(无效)-FR变体 33(灭活的)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS

[0813]

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:591	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 34（灭活的）	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:592	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 35（灭活的）	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:593	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 36（灭活的）	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:594	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 37（灭活的）	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:595	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 38（灭活的）	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:596	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 39（灭活的）	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:597	SLT-1A-Lys（无效）-FR变体 40（灭活的）	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0814]

SEQ ID NO:598	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 21(灭活的)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:599	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 22(灭活的)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:600	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 23(灭活的)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:601	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 24(灭活的)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:602	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 25(灭活的)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:603	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 26(灭活的)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:604	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 27(灭活的)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:605	SLT-1A-Lys(无效)-D1变体 28(灭活的)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0815]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:606	SLT-1A- Lys(无效)-D1 变体 29(灭活的)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:607	SLT-1A- Lys(无效)-D1 变体 30(灭活的)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:608	SLT-1A- Lys(无效)-D1 变体 31(灭活的)	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:609	SLT-1A- Lys(无效)-D1 变体 32(灭活的)	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:610	SLT-1A- Lys(无效)-D1 变体 33(灭活的)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:611	SLT-1A- Lys(无效)-D1 变体 34(灭活的)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:612	SLT-1A- Lys(无效)-D1 变体 35(灭活的)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:613	SLT-1A- Lys(无效)-D1 变体 36(灭活的)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0816]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:614	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 37（灭活的）	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:615	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 38（灭活的）	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:616	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 39（灭活的）	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:617	SLT-1A-Lys（无效）-D1变体 40（灭活的）	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:618	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 22（灭活的）	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:619	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 23（灭活的）	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:620	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 24（灭活的）	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0817]

SEQ ID NO:621	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 25（灭活的）	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:622	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 26（灭活的）	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:623	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 27（灭活的）	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:624	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 28（灭活的）	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:625	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 29（灭活的）	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:626	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 30（灭活的）	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:627	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 31（灭活的）	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:628	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 32（灭活的）	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0818]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:629	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体33(灭活的)	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:630	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体34(灭活的)	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:631	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体35(灭活的)	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:632	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体36(灭活的)	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:633	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体37(灭活的)	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:634	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体38(灭活的)	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:635	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体39(灭活的)	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:636	SLT-1A-Lys(无效)-D2变体40(灭活的)	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:637	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 41（灭活的）	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:638	SLT-1A-Lys（无效）-D2变体 42（灭活的）	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:639	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 21	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:640	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:641	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:642	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:643	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0819]

[0820]

SEQ ID NO:644	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:645	SLT-1A-Lys(无效）-D3变体 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:646	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:647	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:648	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:649	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:650	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:651	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:652	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:653	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:654	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:655	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:656	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:657	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:658	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:659	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 22	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0821]

[0822]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:660	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 23	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:661	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 24	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:662	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 25	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:663	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 26	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:664	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 27	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:665	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 28	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:666	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 29	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0823]

SEQ ID NO:667	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 30	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:668	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 31	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:669	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 32	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:670	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 33	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:671	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 34	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:672	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 35	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:673	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 36	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:674	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 37	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA

[0824]

		SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:675	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 38	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:676	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 39	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:677	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 40	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:678	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 41	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:679	SLT-1A-Lys(无效)-D4变体 42	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:680	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 21(灭活的)	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:681	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 22(灭活的)	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:682	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 23(灭活的)	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0825]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:683	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 24(灭活的)	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:684	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 25(灭活的)	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:685	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 26(灭活的)	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:686	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 27(灭活的)	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:687	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 28(灭活的)	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:688	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 29(灭活的)	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:689	SLT-1A-Lys(无效)-D3变体 30(灭活的)	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0826]

SEQ ID NO:690	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 31（灭活的）	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:691	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 32（灭活的）	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:692	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 33（灭活的）	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:693	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 34（灭活的）	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:694	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 35（灭活的）	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:695	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 36（灭活的）	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:696	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 37（灭活的）	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:697	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 38（灭活的）	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0827]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:698	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 39（灭活的）	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:699	SLT-1A-Lys（无效）-D3变体 40（灭活的）	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:700	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 22（灭活的）	HEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:701	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 23（灭活的）	DEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:702	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 24（灭活的）	QEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:703	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 25（灭活的）	SEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:704	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 26（灭活的）	REFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:705	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 27（灭活的）	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:706	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 28（灭活的）	DEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:707	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 29（灭活的）	QEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:708	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 30（灭活的）	SEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:709	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 31（灭活的）	REFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:710	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 32（灭活的）	HEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:711	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 33（灭活的）	DEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:712	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 34（灭活的）	QEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA

[0828]

[0829]

SEQ ID NO:713	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 35（灭活的）	SEFTLDFSTAQTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:714	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 36（灭活的）	REFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:715	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 37（灭活的）	HEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:716	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 38（灭活的）	DEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:717	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 39（灭活的）	QEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:718	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 40（灭活的）	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:719	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 41（灭活的）	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:720	SLT-1A-Lys（无效）-D4变体 42（灭活的）	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0830]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:721	SLT-1A-Cys(无效)变体1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:722	SLT-1A-Cys(无效)-FR变体1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:723	SLT-1A-Cys(无效)-D1变体1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:724	SLT-1A-Cys(无效)-D2变体1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:725	SLT-1A-Cys(无效)变体1(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:726	SLT-1A-Cys(无效)-FR变体1(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:727	SLT-1A-Cys(无效)-D1变体1(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:728	SLT-1A-Cys(无效)-D2变体1(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:729	SLT-1A-Cys（无效）-D3变体 1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:730	SLT-1A-Cys（无效）-D4变体 1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:731	SLT-1A-Cys（无效）-D3（灭活的）变体 1	kEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:732	SLT-1A-Cys（无效）-D4变体 1（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:733	SLT-1A-Cys（无效）变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
SEQ ID NO:734	SLT-1A-Cys（无效）-FR变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
SEQ ID NO:735	SLT-1A-Cys（无效）-D1变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR

[0831]

[0832]

SEQ ID NO:736	SLT-1A-Cys（无效）-D2变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
SEQ ID NO:737	SLT-1A-Cys（无效）变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
SEQ ID NO:738	SLT-1A-Cys（无效）-FR变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
SEQ ID NO:739	SLT-1A-Cys（无效）-D1变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
SEQ ID NO:740	SLT-1A-Cys（无效）-D2变体 2（灭活的）	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNAHHHASRVAR
SEQ ID NO:741	SLT-1A-Cys（无效）-D3变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
SEQ ID NO:742	SLT-1A-Cys（无效）-D4变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
SEQ ID NO:743	SLT-1A-Cys（无效）-D3（灭活的）变体 2	kEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0833]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
SEQ ID NO:744	SLT-1A-Cys(无效)-D4变体2(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNAHHHASAVAA
SEQ ID NO:745	SLT-1A-Cys(无效)变体3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
SEQ ID NO:746	SLT-1A-Cys(无效)-FR变体3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
SEQ ID NO:747	SLT-1A-Cys(无效)-D1变体3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
SEQ ID NO:748	SLT-1A-Cys(无效)-D2变体3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
SEQ ID NO:749	SLT-1A-Cys(无效)变体3(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
SEQ ID NO:750	SLT-1A-Cys(无效)-FR变体3(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
SEQ ID NO:751	SLT-1A-Cys(无效)-D1变体3(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY

[0834]

		TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
SEQ ID NO:752	SLT-1A-Cys(无效)-D2变体3(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNVHHHASRVAR
SEQ ID NO:753	SLT-1A-Cys(无效)-D3变体3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
SEQ ID NO:754	SLT-1A-Cys(无效)-D4变体3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
SEQ ID NO:755	SLT-1A-Cys(无效)-D3(灭活的)变体3	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
SEQ ID NO:756	SLT-1A-Cys(无效)-D4变体3(灭活的)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLS VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNVHHHASAVAA
SEQ ID NO:757	接头-Cys1	EFPKPCTPPGSSGGAP
SEQ ID NO:758	接头-Cys2	EFPKPSTPPGSCGGAP
SEQ ID NO:759	接头-Cys3	AHHCEDPSSKAPKAP
SEQ ID NO:760	接头-Cys4	AHHSEDPSCKAPKAP
SEQ ID NO:761	接头-Lys1	EFPKPSTPPGSSGGAP
SEQ ID NO:762	SLT-1A-Cys(无效)-支架变体1 C257	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPCTPPGSS GGAP

[0835]

SEQ ID NO:763	SLT-1A-Cys(无效)-支架变体 2 C257	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPCTPPG SSGGAP
SEQ ID NO:764	SLT-1A-Lys(无效)-支架变体 1 K255	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSS GGAP
SEQ ID NO:765	SLT-1A-Lys(无效)-支架变体 2 K255	HEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSS GGAP
SEQ ID NO:766	SLT-1A-Lys(无效)-支架变体 3 K255	SEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSS GGAP
SEQ ID NO:767	SLT-1A-Lys(无效)-支架变体 4 K255	REFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPGSS GGAP
SEQ ID NO:768	接头-IgA 铰链	SPSTPPTPSPSTPPAS
SEQ ID NO:769	scFv-接头-Cys1	GGGGC
SEQ ID NO:770	scFv-接头-Cys2	GGGGSGGGGSGGGGCGGGGSGGGGS
SEQ ID NO:771	scFv-接头-Cys3	GSTSGCGKPGSGEGS
SEQ ID NO:772	scFv-接头-Cys4	GSTSGCGKPGSGEGSTKG
SEQ ID NO:773	细胞靶向分子 1	MKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP

[0836]

		GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYN RLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEI KGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITT GFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:774	细胞靶向分子 2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:775	细胞靶向分子 3	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:776	细胞靶向分子 4	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:777	细胞靶向分子 5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG

[0837]

		RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:778	细胞靶向分子 6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEY YGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFSG SGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQ SGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKP GQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSS TAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVT VSA
SEQ ID NO:779	细胞靶向分子 7	MKEFTLDFSTAKTYVDCLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEY YGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFSG SGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQ SGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKP GQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSS TAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVT VSA
SEQ ID NO:780	细胞靶向分子 8	MKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEY YGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFSG SGSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQ SGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKP GQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSS TAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVT VSA
SEQ ID NO:781	细胞靶向分子 9	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTS LLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERN

		NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGD SSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITVRASQDVN TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRS GTDFTLTISSLQPEDFATYYAQQHYTTPPTFGQGTKVE IKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSVAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYASRWGGDGFYAMDVWGQGTLVTVSSA
	SEQ ID NO:782	细胞靶向分子 10	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGCGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITVRASQDVN TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRS GTDFTLTISSLQPEDFATYYAQQHYTTPPTFGQGTKVE IKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSVAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYASRWGGDGFYAMDVWGQGTLVTVSSA
[0838]	SEQ ID NO:783	细胞靶向分子 11	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDCRGIDPEEGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITVRASQDVN TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRS GTDFTLTISSLQPEDFATYYAQQHYTTPPTFGQGTKVE IKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSVAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYASRWGGDGFYAMDVWGQGTLVTVSSA
	SEQ ID NO:784	细胞靶向分子 12	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSG SGKPGSGEGSAVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKD NQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSG GAPKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGG TSLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVER NNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSA DSSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSA TSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDD LSGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVR VGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR

[0839]

SEQ ID NO:785	细胞靶向分子 13	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSG SGKPGSGEGSAVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKD NQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSG GAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSAD SSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:786	细胞靶向分子 14	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSG SGKPGSGEGSAVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKD NQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSG GAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSAD SSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCAT SLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDL SGASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVR VGRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:787	细胞靶向分子 15	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSG SGKPGSGEGSAVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKD NQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSG GAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSAD SSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLC GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:788	细胞靶向分子 16	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSS KAPKAPEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSI NTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQ GTDYWGQGTQVTVSSA
SEQ ID NO:789	细胞靶向分子 17	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN

		LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYN RLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEI KGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITT GFVMDSWGQGSLVTVSS
	SEQ ID NO:790	细胞靶向分子 18	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDCGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
[0840]	SEQ ID NO:791	细胞靶向分子 19	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
	SEQ ID NO:792	细胞靶向分子 20	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLC GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYN RLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEI KGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITT GFVMDSWGQGSLVTVSS

[0841]

SEQ ID NO:793	细胞靶向分子 21	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:794	细胞靶向分子 22	MKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYN RLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEI KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGP GLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLE WIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLR LSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTV SS
SEQ ID NO:795	细胞靶向分子 23	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:796	细胞靶向分子 24	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW

[0842]

		IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:797	细胞靶向分子 25	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:798	细胞靶向分子 26	MKEFTLDFCTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYN RLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEI KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGP GLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLE WIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLR LSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTV SS
SEQ ID NO:799	细胞靶向分子 27	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:800	细胞靶向分子 28	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLC GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYN RLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEI

[0843]

		KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGP GLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLE WIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLR LSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTV SS
SEQ ID NO:801	细胞靶向分子 29	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:802	细胞靶向分子 30	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRCAIGTPLQTISSGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYN RLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEI KGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITT GFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:803	细胞靶向分子 31	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPCTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:804	细胞靶向分子 32	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPCTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR

[0844]

		LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:805	细胞靶向分子 33	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPCTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:806	细胞靶向分子 34	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPCTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:807	细胞靶向分子 35	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGCQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:808	细胞靶向分子 36	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG

[0845]

		SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGCQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:809	细胞靶向分子 37	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGCGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:810	细胞靶向分子 38	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGCGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:811	细胞靶向分子 39	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGCGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:812	细胞靶向分子 40	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG

[0846]

		RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVCS
SEQ ID NO:813	细胞靶向分子 41	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVCS
SEQ ID NO:814	细胞靶向分子 42	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVCS
SEQ ID NO:815	细胞靶向分子 43	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVCS
SEQ ID NO:816	细胞靶向分子 44	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG

[0847]

		ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSS KAPKAPEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSI NTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQ GTDYWGQGTQVTVSCA
SEQ ID NO:817	细胞靶向分子 45	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL SVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSS KAPKAPEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSI NTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQ GTDYWGQGTQVTVSCA
SEQ ID NO:818	细胞靶向分子 46	MKEFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
SEQ ID NO:819	细胞靶向分子 47	MKEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
SEQ ID NO:820	细胞靶向分子 48	MKEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN

[0848]

		YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
SEQ ID NO:821	细胞靶向分子 49	MREFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
SEQ ID NO:822	细胞靶向分子 50	MHEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
SEQ ID NO:823	细胞靶向分子 51	MSEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
SEQ ID NO:824	细胞靶向分子 52	MREFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS

		YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
	SEQ ID NO:825	细胞靶向分子 53	MHEFTLDFSTAHTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
[0849]	SEQ ID NO:826	细胞靶向分子 54	MSEFTLDFSTASTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
	SEQ ID NO:827	细胞靶向分子 55	MREFTLDFSTARTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLALMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAASPSTPPTPSPS TPPASQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTNY GMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFKG RFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYH GYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYN AVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSG

[0850]

		PDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEI K
SEQ ID NO:828	细胞靶向分子 56	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTN YGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFK GRFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVY HGYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVY NAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGS GPDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLE IK
SEQ ID NO:829	细胞靶向分子 57	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAASPSTPPTPSPS TPPASQVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGYPFTNY GMNWVKQAPGQGLKWMGWINTSTGESTFADDFKG RFDFSLETSANTAYLQINNLKSEDSATYFCARWEVYH GYVPYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYN AVAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPSRFTGSGSG PDFTFTISSVQAEDLAVYFCQQHFRTPFTFGSGTKLEI K
SEQ ID NO:830	SLT-1A1-WT	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:831	SLT-1A-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:832	SLT-1A-D1-C242	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAA

[0851]

SEQ ID NO:833	SLT-1A-D2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGA SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:834	IA-SLT-1A-D1	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:835	细胞靶向蛋白 1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GRSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYN RLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEI KGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITT GFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:836	细胞靶向蛋白 2	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSG SGKPGSGEGSAVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKD NQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSG GAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSAD SSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:837	细胞靶向蛋白 3	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYY GTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFSGS GSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQ SGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKP GQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSS

[0852]

		TAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVT VSA
SEQ ID NO:838	参考细胞 靶向分子 1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:839	参考细胞 靶向分子 2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRATESVEYY GTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDSGVPARFSGS GSGTDFSLTIHPVEEDDIAMYFCQQSRRVPYTFGGGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQ SGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKP GQGLEWIGYVNPFNDGTKYNEMFKGKATLTSDKSSS TAYMELSSLTSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLVT VSA
SEQ ID NO:840	参考细胞 靶向分子 3	MEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRSDWPLTFGGGTKVEIKGSTSG SGKPGSGEGSAVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYTMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADS VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCTKD NQYGSGSTYGLGVWGQGTLVTVSSEFPKPSTPPGSSG GAPKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGT SLLMIDSGSGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERN NLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSAD SSYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSATS LTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASRVAR
SEQ ID NO:841	参考细胞 靶向分子 4	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAAHHSEDPSS KAPKAPEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSI NTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRF

[0853]

		TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQ GTDYWGQGTQVTVSSA
SEQ ID NO:842	参考细胞 靶向分子 5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:843	参考细胞 靶向分子 1	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:844	重链 ABR1	YTFTSYVMH
SEQ ID NO:845	重链 ABR2	WIGYINPYNDGTKY
SEQ ID NO:846	重链 ABR3	RGTYYYGSRVFDY
SEQ ID NO:847	轻链 ABR1	KSLLNSNGNTYLY
SEQ ID NO:848	轻链 ABR2	LLIYRMSNLAS
SEQ ID NO:849	轻链 ABR3	MQHLEYPF
SEQ ID NO:850	重链 ABR1	YAFSSYWMN
SEQ ID NO:851	重链 ABR2	WIGQIWPGDGDTNY
SEQ ID NO:852	重链 ABR3	RRETTTVGRYYYAMDY
SEQ ID NO:853	轻链 ABR1	QSVDYDGDSYLN
SEQ ID NO:854	轻链 ABR2	LLIYDASNLVS
SEQ ID NO:855	轻链 ABR3	QQSTEDPW
SEQ ID NO:856	重链 ABR2	WIGQIWPGDGDTNYNG
SEQ ID NO:857	重链 ABR1	GSISTSGMGVG
SEQ ID NO:858	重链 ABR2	WIGHIWWDDDKRY
SEQ ID NO:859	重链 ABR3	RMELWSYYFDY
SEQ ID NO:860	轻链 ABR1	SSVSYMH
SEQ ID NO:861	轻链 ABR2	LLIYDTSKLAS
SEQ ID NO:862	轻链 ABR3	FQGSVYPF
SEQ ID NO:863	重链 CDR1	GYTFTSYNMH
SEQ ID NO:864	重链 CDR2	AIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO:865	重链 CDR3	AQLRPNYWYFDV
SEQ ID NO:866	轻链 CDR1	RASSSVSYMH
SEQ ID NO:867	轻链 CDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO:868	轻链 CDR3	QQWISNPPT

[0854]

SEQ ID NO:869	重链 CDR1	GYTFTSYNVH
SEQ ID NO:870	重链 CDR3	SNYYGSSYVWFFDV
SEQ ID NO:871	轻链 CDR1	RASSSVSYMD
SEQ ID NO:872	重链 CDR3	STYYGGDWYFNV
SEQ ID NO:873	轻链 CDR1	RASSSVSYIH
SEQ ID NO:874	轻链 CDR3	QQWTSNPPT
SEQ ID NO:875	重链 CDR1	GFTFNDYAMH
SEQ ID NO:876	重链 CDR2	TISWNSGSIGYADSVKG
SEQ ID NO:877	重链 CDR3	DIQYGNYYYGMDV
SEQ ID NO:878	轻链 CDR1	RASQSVSSYLA
SEQ ID NO:879	轻链 CDR2	DASNRAT
SEQ ID NO:880	轻链 CDR3	QQRSNWPIT
SEQ ID NO:881	重链 CDR1	GYTFTSYNMH
SEQ ID NO:882	重链 CDR3	VVYYSNSYWYFDV
SEQ ID NO:883	轻链 CDR2	APSNLAS
SEQ ID NO:884	轻链 CDR3	QQWSFNPPT
SEQ ID NO:885	重链 CDR1	GYAFSYSWIN
SEQ ID NO:886	重链 CDR2	RIFPGDGDTDYNGKFKG
SEQ ID NO:887	重链 CDR3	NVFDGYWLVY
SEQ ID NO:888	轻链 CDR1	RSSKSLLHSNGITYLY
SEQ ID NO:889	轻链 CDR2	QMSNLVS
SEQ ID NO:890	轻链 CDR3	AQNLELPYT
SEQ ID NO:891	重链 ABR1	YRFTNYWIH
SEQ ID NO:892	重链 ABR2	WIGGINPGNNYATYRR
SEQ ID NO:893	重链 ABR3	TREGYGNYGAWFAY
SEQ ID NO:894	轻链 ABR1	QSLANSYGNTFLS
SEQ ID NO:895	轻链 ABR2	LLIYGISNRFS
SEQ ID NO:896	轻链 ABR3	LQGTHQPY
SEQ ID NO:897	重链 ABR1	FAFSIYDMS
SEQ ID NO:898	重链 ABR2	WVAYISSGGGTTYY
SEQ ID NO:899	重链 ABR3	RHSGYGTHWGVLFAY
SEQ ID NO:900	轻链 ABR1	QDISNYLA
SEQ ID NO:901	轻链 ABR2	LLIYYTSILHS
SEQ ID NO:902	轻链 ABR3	QQGNTLPW
SEQ ID NO:903	重链 ABR1	YTFTSYWLH
SEQ ID NO:904	重链 ABR2	WIGYINPRNDYTEY
SEQ ID NO:905	重链 ABR3	RRDITTFY
SEQ ID NO:906	轻链 ABR1	QSVLYSANHKNYLA
SEQ ID NO:907	轻链 ABR2	LLIYWASTRES
SEQ ID NO:908	轻链 ABR3	HQYLSSW
SEQ ID NO:909	重链 ABR1	YEFSRSWMN
SEQ ID NO:910	重链 ABR2	WVGRIYPGDGDTNYSGKF
SEQ ID NO:911	重链 ABR3	RDGSSWDWYFDV
SEQ ID NO:912	轻链 ABR1	QSIVHSVGNTFLE
SEQ ID NO:913	轻链 ABR2	LLIYKVSNRFS
SEQ ID NO:914	轻链 ABR3	FQGSQFPY
SEQ ID NO:915	重链 CDR1	GYRFTNYWIH
SEQ ID NO:916	重链 CDR2	GINPGNNYATYRRKFQG
SEQ ID NO:917	重链 CDR3	EGYGNYGAWFAY
SEQ ID NO:918	轻链 CDR1	RSSQSLANSYGNTFLS
SEQ ID NO:919	轻链 CDR2	GISNRFS
SEQ ID NO:920	轻链 CDR3	LQGTHQPYT
SEQ ID NO:921	重链 CDR1	GFAFSIYDMS
SEQ ID NO:922	重链 CDR2	YISSGGGTTYYPDTVKG

[0855]

SEQ ID NO:923	重链 CDR3	HSGYGTHWGVLFAY
SEQ ID NO:924	轻链 CDR1	RASQDISNYLA
SEQ ID NO:925	轻链 CDR2	YTSILHS
SEQ ID NO:926	轻链 CDR3	QQGNTLPWT
SEQ ID NO:927	重链 CDR1	GYTFTDYYIT
SEQ ID NO:928	重链 CDR2	WIYPGSGNTKYNEKF
SEQ ID NO:929	重链 CDR3	YGNYWFAY
SEQ ID NO:930	轻链 CDR1	KASQSVDFDGDSYMN
SEQ ID NO:931	轻链 CDR2	AASNLES
SEQ ID NO:932	轻链 CDR3	QQSNEDPWT
SEQ ID NO:933	重链 CDR1	YTFTTYWMH
SEQ ID NO:934	重链 CDR2	WIGYINPSTGYTDY
SEQ ID NO:935	重链 CDR3	TRRGPSYGNHGAWFPY
SEQ ID NO:936	轻链 CDR1	ENVDTYVS
SEQ ID NO:937	轻链 CDR2	LLIYGASNRYT
SEQ ID NO:938	轻链 CDR3	GQSYRYPP
SEQ ID NO:939	重链 CDR1	GYTFTGYYMH
SEQ ID NO:940	重链 CDR2	WIDPNSGATTYAQKF
SEQ ID NO:941	重链 CDR3	KTTQTTWGFPF
SEQ ID NO:942	轻链 CDR1	RASQGVYQWLA
SEQ ID NO:943	轻链 CDR2	KASHLYN
SEQ ID NO:944	轻链 CDR3	QQLNSYPLT
SEQ ID NO:945	重链 CDR1	GYTFTDYWMH
SEQ ID NO:946	重链 CDR2	WIGYINPNTAYTDY
SEQ ID NO:947	轻链 CDR1	KASENVDSFVS
SEQ ID NO:948	轻链 CDR2	GASNRYT
SEQ ID NO:949	轻链 CDR3	GQNYRYPLT
SEQ ID NO:950	重链 ABR1	FSLISYGVH
SEQ ID NO:951	重链 ABR2	WLGVIWRGGSTDY
SEQ ID NO:952	重链 ABR3	KTLITTGYAMDY
SEQ ID NO:953	轻链 ABR1	EDIYNRLA
SEQ ID NO:954	轻链 ABR2	LLISGATSLETG
SEQ ID NO:955	轻链 ABR3	QQYWSTP
SEQ ID NO:956	重链 ABR1	FTFNSFAMS
SEQ ID NO:957	重链 ABR2	WVSAISGSGGGTYY
SEQ ID NO:958	重链 ABR3	KDKILWFGEPVFDY
SEQ ID NO:959	轻链 ABR1	QSVSSYLA
SEQ ID NO:960	轻链 ABR2	LLIYDASNRAT
SEQ ID NO:961	轻链 ABR3	QQRSNWPP
SEQ ID NO:962	重链 ABR1	FSLTSYGVH
SEQ ID NO:963	重链 ABR2	WIGVMWRGGSTDY
SEQ ID NO:964	重链 ABR3	KSMITTGFVMDS
SEQ ID NO:965	轻链 ABR1	EDIYNRLT
SEQ ID NO:966	轻链 ABR2	LLISGATSLET
SEQ ID NO:967	轻链 ABR3	QQYWSNPY
SEQ ID NO:968	重链 ABR1	FDFSRSWMN
SEQ ID NO:969	重链 ABR2	WIGEINPDSSTINY
SEQ ID NO:970	重链 ABR3	RYGNWFPY
SEQ ID NO:971	轻链 ABR1	QNVDTNVA
SEQ ID NO:972	轻链 ABR2	ALIYSASYRYS
SEQ ID NO:973	轻链 ABR3	QQYDSYPL
SEQ ID NO:974	重链 ABR1	GTFSSYAFS
SEQ ID NO:975	重链 ABR2	WMGRVIPFLGIANS
SEQ ID NO:976	重链 ABR3	RDDIAALGPFDY

[0856]

SEQ ID NO:977	轻链 ABR1	QGISSWLA
SEQ ID NO:978	轻链 ABR2	SLIYAASSLQS
SEQ ID NO:979	轻链 ABR3	QQYNSYPR
SEQ ID NO:980	重链 ABR1	YTFTDYWMQ
SEQ ID NO:981	重链 ABR2	WIGTIYPGDGDTGY
SEQ ID NO:982	重链 ABR3	RGDYYGSNSLDY
SEQ ID NO:983	轻链 ABR1	QDVSTVVA
SEQ ID NO:984	轻链 ABR2	RLIYSASYRYI
SEQ ID NO:985	轻链 ABR3	QQHYSPPY
SEQ ID NO:986	重链 CDR1	GFSLTSYGVH
SEQ ID NO:987	重链 CDR2	VMWRGGSTDYNAAFMS
SEQ ID NO:988	重链 CDR3	SMITTGFVMDS
SEQ ID NO:989	轻链 CDR1	KASEDIYNRLT
SEQ ID NO:990	轻链 CDR2	GATSLET
SEQ ID NO:991	轻链 CDR3	QQYWSNPYT
SEQ ID NO:992	重链 CDR1	GFSLISYGVH
SEQ ID NO:993	重链 CDR2	VIWRGGSTDYNAAFMS
SEQ ID NO:994	重链 CDR3	TLITTGYAMDY
SEQ ID NO:995	轻链 CDR1	KASEDIYNRLA
SEQ ID NO:996	轻链 CDR2	GATSLET
SEQ ID NO:997	轻链 CDR3	QQYWSTPT
SEQ ID NO:998	重链 CDR1	GFDFSRSWMN
SEQ ID NO:999	重链 CDR2	EINPDSSTINYTTSLKD
SEQ ID NO:1000	重链 CDR3	YGNWFPY
SEQ ID NO:1001	轻链 CDR1	KASQNVDTNVA
SEQ ID NO:1002	轻链 CDR2	SASYRYS
SEQ ID NO:1003	轻链 CDR3	QQYDSYPLT
SEQ ID NO:1004	重链 ABR1	FDFSRYWMS
SEQ ID NO:1005	重链 ABR2	WIGEINPTSSTINF
SEQ ID NO:1006	重链 ABR3	RGNYYRYGDAMDY
SEQ ID NO:1007	轻链 ABR1	KSVSTSGYSYLH
SEQ ID NO:1008	轻链 ABR2	LLIYLASNLES
SEQ ID NO:1009	轻链 ABR3	QHSRELPF
SEQ ID NO:1010	重链 ABR1	STFTTYWIH
SEQ ID NO:1011	重链 ABR2	WIGYINPNTGYTEY
SEQ ID NO:1012	重链 ABR3	VRFITVVGG
SEQ ID NO:1013	轻链 ABR1	SSVSSSHLH
SEQ ID NO:1014	轻链 ABR2	LWIYSTSNLAS
SEQ ID NO:1015	轻链 ABR3	HQYHRSPL
SEQ ID NO:1016	重链 ABR1	FSLTTYGIGVG
SEQ ID NO:1017	重链 ABR2	WLTHIWWNDNKYY
SEQ ID NO:1018	重链 ABR3	YGYTY
SEQ ID NO:1019	轻链 ABR1	QSLLYSNGNTYLH
SEQ ID NO:1020	轻链 ABR2	LLIYKLSNRFS
SEQ ID NO:1021	轻链 ABR3	SQSTHVPW
SEQ ID NO:1022	重链 ABR1	FNIKDTYIH
SEQ ID NO:1023	重链 ABR2	WVARIYPTNGYTRY
SEQ ID NO:1024	重链 ABR3	RWGGDGFYAMDY
SEQ ID NO:1025	轻链 ABR1	QDVNTAVA
SEQ ID NO:1026	轻链 ABR2	LLIYSASFLYS
SEQ ID NO:1027	轻链 ABR3	QQHYTTPP
SEQ ID NO:1028	重链 ABR3	RWGGDGFYAMDV
SEQ ID NO:1029	重链 ABR1	YSFTSYWIA
SEQ ID NO:1030	重链 ABR2	YMGLIYPGDSDTKY

[0857]

SEQ ID NO:1031	重链 ABR3	RHDVGYCSSSNCAKWPEYFQH
SEQ ID NO:1032	轻链 ABR1	SSNIGNNYVS
SEQ ID NO:1033	轻链 ABR2	LLIYGHTNRPA
SEQ ID NO:1034	轻链 ABR3	AAWDDSLSGW
SEQ ID NO:1035	重链 ABR1	YPFTNYGMN
SEQ ID NO:1036	重链 ABR2	WMGWINTSTGESTF
SEQ ID NO:1037	重链 ABR3	RWEVYHGYVPY
SEQ ID NO:1038	轻链 ABR1	QDVYNAVA
SEQ ID NO:1039	轻链 ABR2	LLIYSASSRYT
SEQ ID NO:1040	轻链 ABR3	QQHFRTPF
SEQ ID NO:1041	重链 ABR1	ITFSINTMG
SEQ ID NO:1042	重链 ABR2	LVALISSIGDTYYA
SEQ ID NO:1043	重链 ABR3	KRFRTAAQGTDY
SEQ ID NO:1044	重链 CDR1	GFNIKDTYIH
SEQ ID NO:1045	重链 CDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG
SEQ ID NO:1046	重链 CDR3	WGGDGFYAMDY
SEQ ID NO:1047	轻链 CDR1	RASQDVNTAVA
SEQ ID NO:1048	轻链 CDR2	SASFLYS
SEQ ID NO:1049	轻链 CDR3	QQHYTTPPT
SEQ ID NO:1050	重链 CDR1	GFNIKDTYIH
SEQ ID NO:1051	重链 CDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG
SEQ ID NO:1052	重链 CDR3	WGGDGFYAMDV
SEQ ID NO:1053	轻链 CDR1	RASQDVNTAVA
SEQ ID NO:1054	轻链 CDR2	SASFLYS
SEQ ID NO:1055	轻链 CDR3	QQHYTTPPT
SEQ ID NO:1056	重链 CDR1	GYSFTSYWIA
SEQ ID NO:1057	重链 CDR2	LIYPGDSDTKYSPSFQG
SEQ ID NO:1058	重链 CDR3	HDVGYCSSSNCAKWPEYFQH
SEQ ID NO:1059	轻链 CDR1	SGSSSNIGNNYVS
SEQ ID NO:1060	轻链 CDR2	GHTNRPA
SEQ ID NO:1061	轻链 CDR3	AAWDDSLSGWV
SEQ ID NO:1062	重链 CDR1	GITFSINTMG
SEQ ID NO:1063	重链 CDR2	LISSIGDTYYADSVKG
SEQ ID NO:1064	重链 CDR3	FRTAAQGTDY
SEQ ID NO:1065	重链 ABR1	FTFSDSWIH
SEQ ID NO:1066	重链 ABR2	WVAWISPYGGSTYY
SEQ ID NO:1067	重链 ABR3	RRHWPGGFDY
SEQ ID NO:1068	轻链 ABR1	QDVSTAVA
SEQ ID NO:1069	轻链 ABR2	LLIYSASFLYS
SEQ ID NO:1070	轻链 ABR3	QQYLYHPA
SEQ ID NO:1071	重链 ABR1	YTFTSYVMH
SEQ ID NO:1072	重链 ABR2	WIGYVNPFNDGTKY
SEQ ID NO:1073	重链 ABR3	RQAWGYP
SEQ ID NO:1074	轻链 ABR1	ESVEYYGTSLVQ
SEQ ID NO:1075	轻链 ABR2	LLIYAASSVDS
SEQ ID NO:1076	轻链 ABR3	QQSRRVPY
SEQ ID NO:1077	重链 ABR1	YTFTSYDVH
SEQ ID NO:1078	重链 ABR2	WMGWLHADTGITKF
SEQ ID NO:1079	重链 ABR3	RERIQLWFDY
SEQ ID NO:1080	轻链 ABR1	QGISSWLA
SEQ ID NO:1081	轻链 ABR2	SLIYAASSLQS
SEQ ID NO:1082	轻链 ABR3	QQYNSYPY
SEQ ID NO:1083	重链 ABR1	DTFSTYAIS
SEQ ID NO:1084	重链 ABR2	WMGGIIPIFGKAHY

SEQ ID NO:1085	重链 ABR3	RKFHFVSGSPFGMDV
SEQ ID NO:1086	轻链 ABR1	QSVSSYLA
SEQ ID NO:1087	轻链 ABR2	LLIYDASNRAT
SEQ ID NO:1088	轻链 ABR3	QQRSNWP
SEQ ID NO:1089	重链 ABR1	FTFSSYIMM
SEQ ID NO:1090	重链 ABR2	WVSSIYPSGGITFY
SEQ ID NO:1091	重链 ABR3	RIKLGTVTTVDY
SEQ ID NO:1092	轻链 ABR1	SSDVGGYNYVS
SEQ ID NO:1093	轻链 ABR2	LMIYDVSNRPS
SEQ ID NO:1094	轻链 ABR3	SSYTSSSTR
SEQ ID NO:1095	重链 CDR1	GFNIKDYFLH
SEQ ID NO:1096	重链 CDR2	WINPDNGNTVYDPKFQG
SEQ ID NO:1097	重链 CDR3	RDYTYEKAALDY
SEQ ID NO:1098	轻链 CDR1	RASGNIYNYLA
SEQ ID NO:1099	轻链 CDR2	DAKTLAD
SEQ ID NO:1100	轻链 CDR3	QHFWSLPFT
SEQ ID NO:1101	SLT-1A-Cys5-D1（灭活的）变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:1102	SLT-1A-Cys7-D1（灭活的）变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGCGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:1103	SLT-1A-Cys8-D1（灭活的）变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHCGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:1104	SLT-1A-Cys9-D1（灭活的）变体 2	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLCG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAA
SEQ ID NO:1105	细胞靶向蛋白 4	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK

[0858]

[0859]

		GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:1106	细胞靶向蛋白 5	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSY GVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRL NITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGF VMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:1107	细胞靶向蛋白 6	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:1108	细胞靶向蛋白 7	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSL LMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLSG ASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPPG SSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNR LTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG LVRPSQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEW IGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLS SVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO:1109	StxA-Lys(1)	KEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTISS

[0860]

SEQ ID NO:1110	StxA-Lys(11)	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:1111	StxA-Lys(274)	AEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:1112	StxA1-Lys(1)	KEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:1113	StxA-Lys(11) 具氨基端截短	KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAG ISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAML RFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCPADGRVRG ITHNAILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:1114	StxA1-Lys(11) 具氨基端截短	KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDN LFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRT NNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAG ISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAML RFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAED VDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAIL GSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:1115	StxA-Lys(274) 具氨基端截短变体 1	EFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGR SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCP ADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:1116	StxA-Lys(274) 具氨基端截短变体 2	TYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDNLF AVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISR TGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFV TVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDL TLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCPADGRVRGITH NKILWDSSTLGAILMRRTISS

[0861]

SEQ ID NO:1117	SLT-1A-Lys(1)	KEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:1118	SLT-1A-Lys(11)	AEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNAILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:1119	SLT-1A-Lys(274)	AEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSM CPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:1120	SLT-1A1-Lys(1)	KEFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNL YVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSS YTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSL TQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSG RSYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVG RISFGSINAILGSVALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:1121	SLT-1A-Lys(11) 具氨基端截短变体 1	KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNL FAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGIS RTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRF VTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDV DLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCPADGRVRGIT HNAILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:1122	SLT-1A1-Lys(11) 具氨基端截短变体 2	KTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNL FAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTN NVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGIS RTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRF VTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDV DLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGS VALILNCHHHASRVAR
SEQ ID NO:1123	SLT-1A-Lys(274) 具氨基端截短变体 1	EFTLDFSTAATYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLY VTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSY TTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLT QSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGR SYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRI SFGSINAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCP ADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS

[0862]

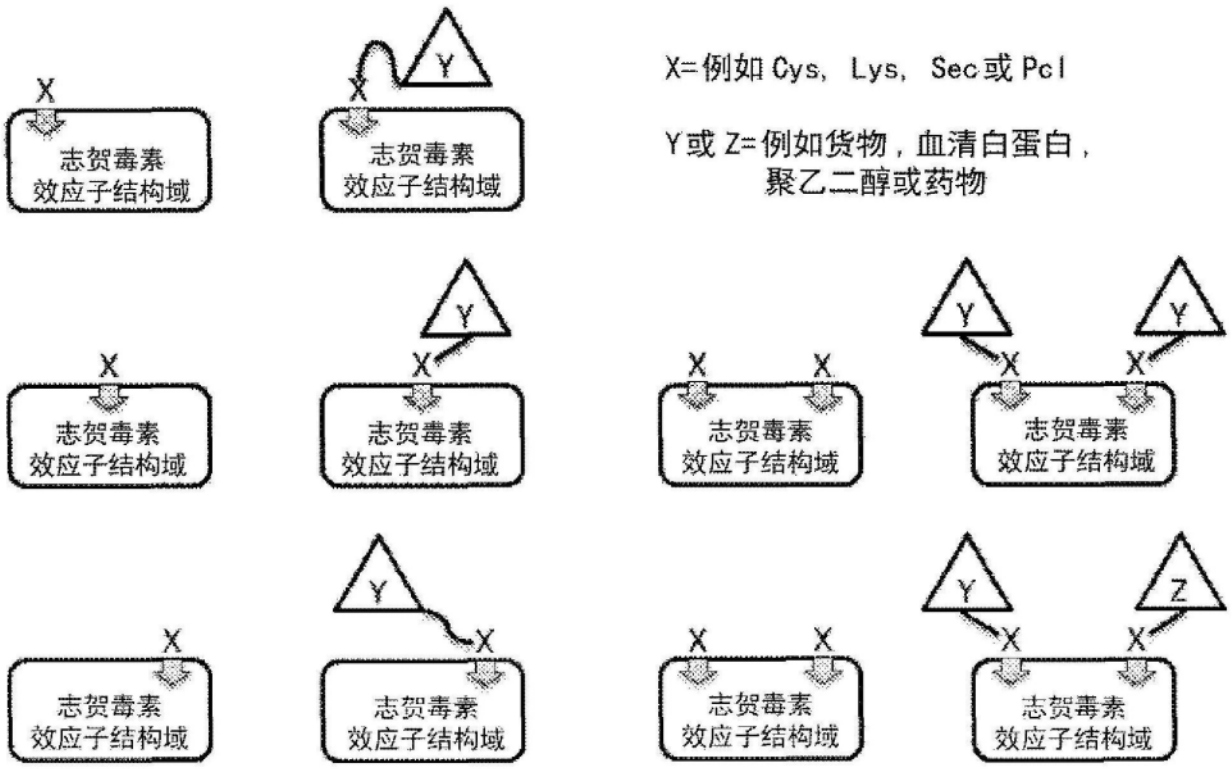
SEQ ID NO:1124	SLT-1A-Lys(274)具氨基端截短变体 2	TYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLF AVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNN VFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQRVAGISR TGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFV TVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGRSYVMTAEDVDL TLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSV ALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCPADGRVRGITH NKILWDSSTLGAILMRRTISS
SEQ ID NO:1125	SLT-2A-Lys(11)	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGD RAAIAVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:1126	SLT-2A-Lys(255)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQKQATECQIVGD RAAIAVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:1127	SLT-2A-Lys(257)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQKTECQIVGD RAAIAVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:1128	SLT-2A-Lys(270)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGD RAAIKVNNVLWEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:1129	SLT-2A-Lys(288)	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGD RAAIAVNNVLWEANTIAALLNRKPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:1130	SLT-2A1-Lys(11)	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT

[0863]

		MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVR
SEQ ID NO:1131	SLT-2A-Lys(255) 具氨基端截短	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYI SLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNI FYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTG MQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVT VIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTL NWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVIL NCHSTGSYSVRSVSQKQATECQIVGDRAAIAVNNVL WEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:1132	SLT-2A-Lys(257) 具氨基端截短	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYI SLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNI FYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTG MQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVT VIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTL NWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVIL NCHSTGSYSVRSVSQAQKTECQIVGDRAAIAVNNVL WEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:1133	SLT-2A-Lys(270) 具氨基端截短	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYI SLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNI FYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTG MQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVT VIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTL NWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVIL NCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGDRAAIKVNNVL WEANTIAALLNRAPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:1134	SLT-2A-Lys(288) 具氨基端截短	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYI SLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNI FYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTG MQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVT VIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTL NWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVIL NCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGDRAAIAVNNVL WEANTIAALLNRKPQDLTEPNQ
SEQ ID NO:1135	SLT-2A-Lys(255) 具羧基端截短	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQK
SEQ ID NO:1136	SLT-2A-Lys(257) 具羧基端截短	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQK
SEQ ID NO:1137	SLT-2A-Lys(270) 具羧基端截短	DEFTVDFSSQASYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNL YVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYS SLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTR ASSRAMLRFVTVIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYT MTAQDVDLTLNWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNS

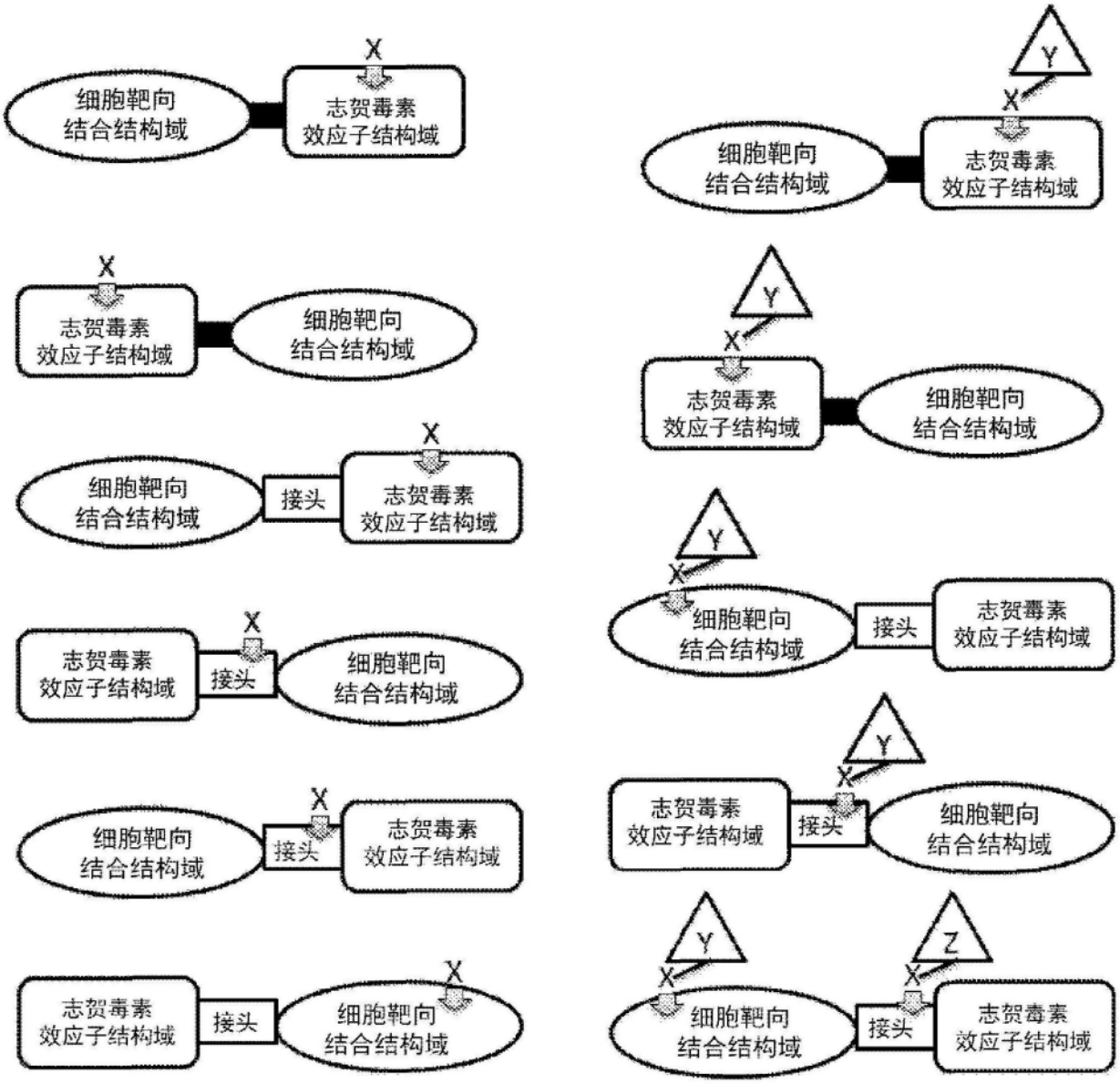
[0864]

		LSAILGSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGD RAAIK
SEQ ID NO:1138	SLT-2A-Lys(255) 具氨基和羧基端 截短	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYI SLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNI FYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTG MQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVT VIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTL NWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVIL NCHSTGSYSVRSVSQK
SEQ ID NO:1139	SLT-2A-Lys(257) 具氨基和羧基端 截短	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYI SLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNI FYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTG MQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVT VIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTL NWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVIL NCHSTGSYSVRSVSQAQK
SEQ ID NO:1140	SLT-2A-Lys(270) 具氨基和羧基端 截短	SYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVSVINHVLGGNYI SLNVRGLDPYSERFNHLRLIMERNNLYVAGFINTETNI FYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTG MQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVT VIAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVDLTL NWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAILGSVAVIL NCHSTGSYSVRSVSQAQATECQIVGDRAAIK
SEQ ID NO:1141	IA-SLT-1A- Cys5-D1::scFv2	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISCGGTS LLMIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNN LYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADS SYTTLQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTS LTQSVARAMLRFVTVTADALRFRQIQRGFRTTLDDLS GASYVMTAEDVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRV GRISFGSINAILGSVALILNSHHHASAVAAEFPKPSTPP GSSGGAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYN RLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYWSNPYTFGQGTKVEI KGGGGSQVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTS YGVHWVRQPPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMS RLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITT GFVMDSWGQGSLVTVSS



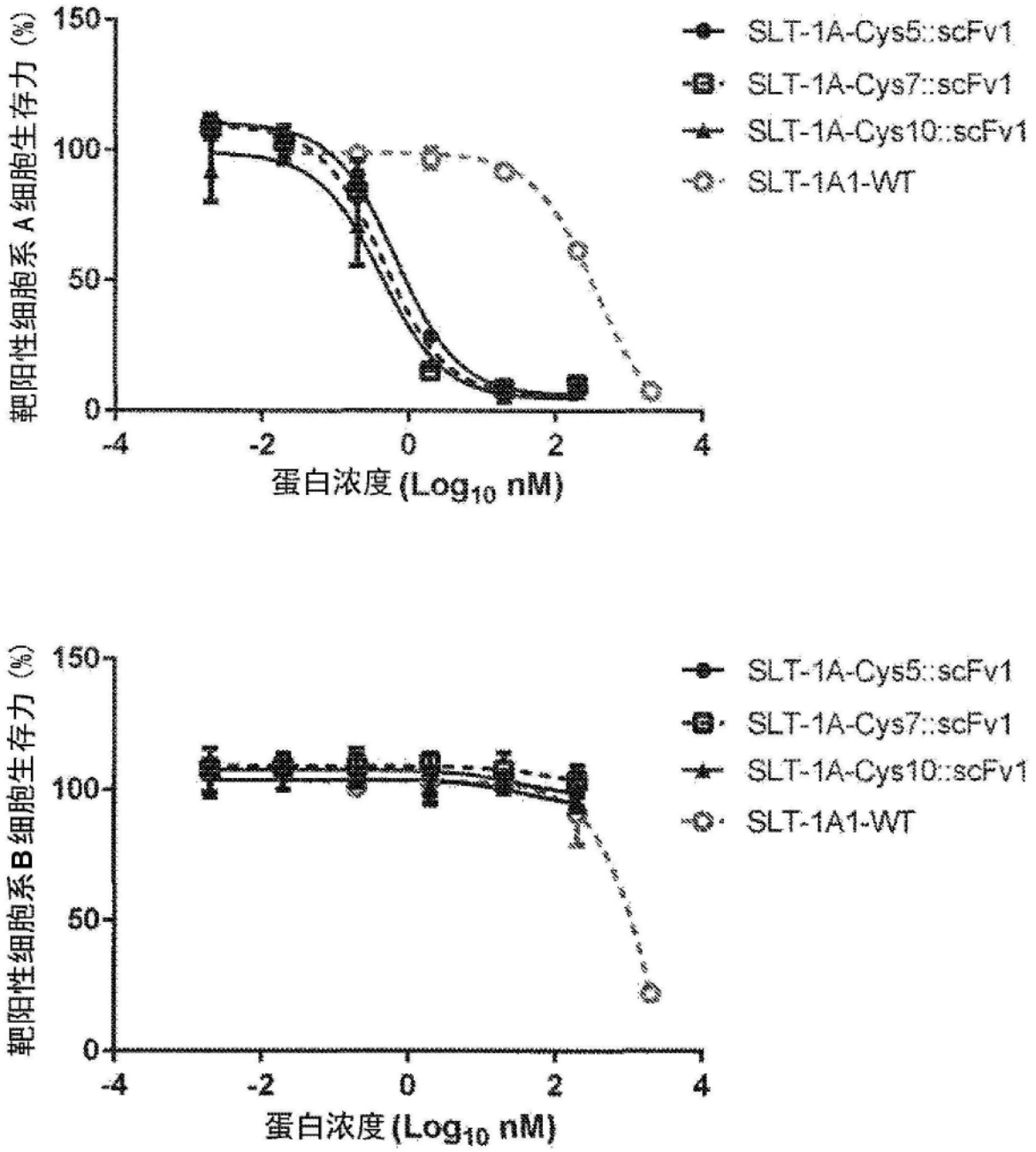
包含适合于缀合的氨基酸置换的示例性
志贺毒素效应子多肽的一般结构的示意图
和具有或不具有缀合物的实例

图1-A



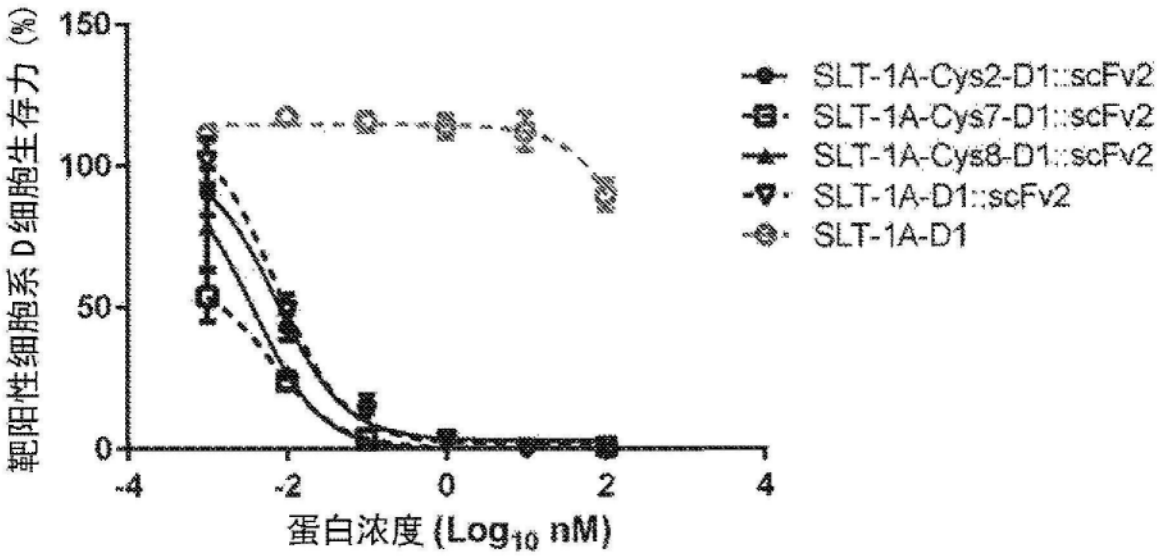
具有或不具有缀合物 Y 和 Z 的示例性
细胞靶向分子的一般结构的示意图

图1-B



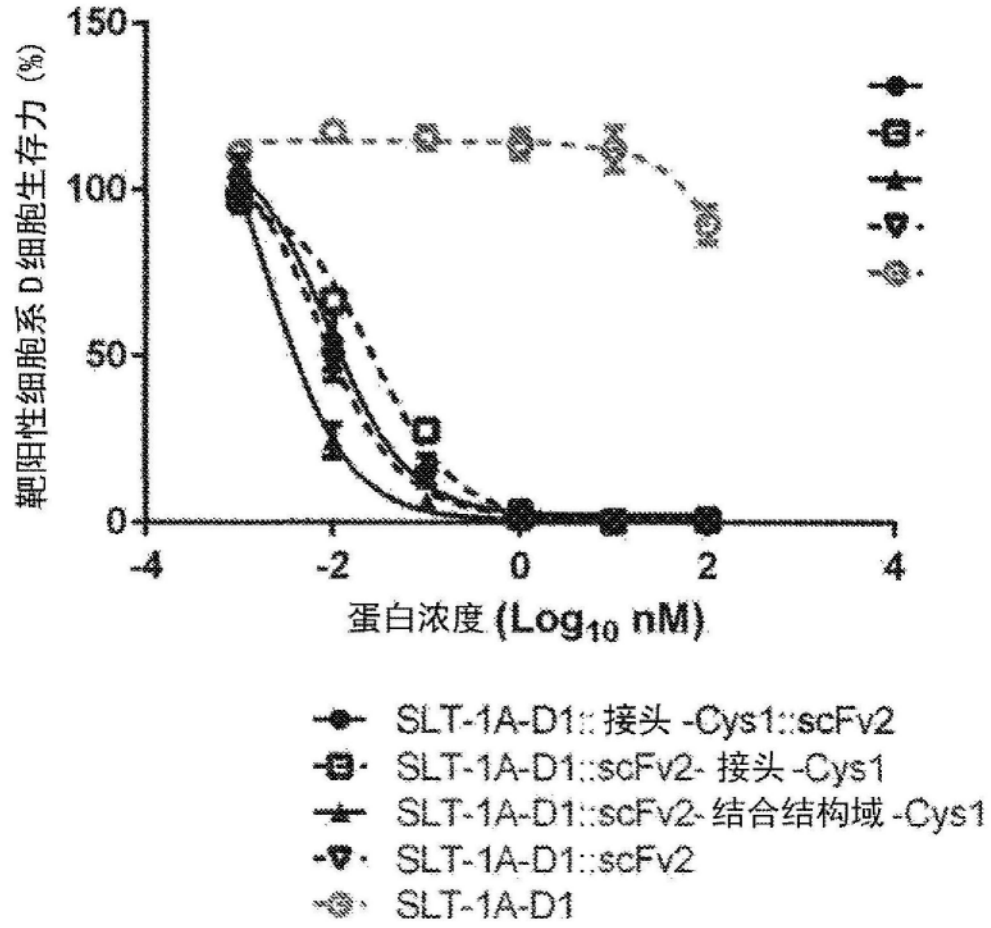
SLT-1A-Cys5::scFv1、SLT-1A-Cys7::scFv1
和SLT-1A-Cys10::scFv1
对靶阳性细胞的特异性和有效细胞毒性

图2



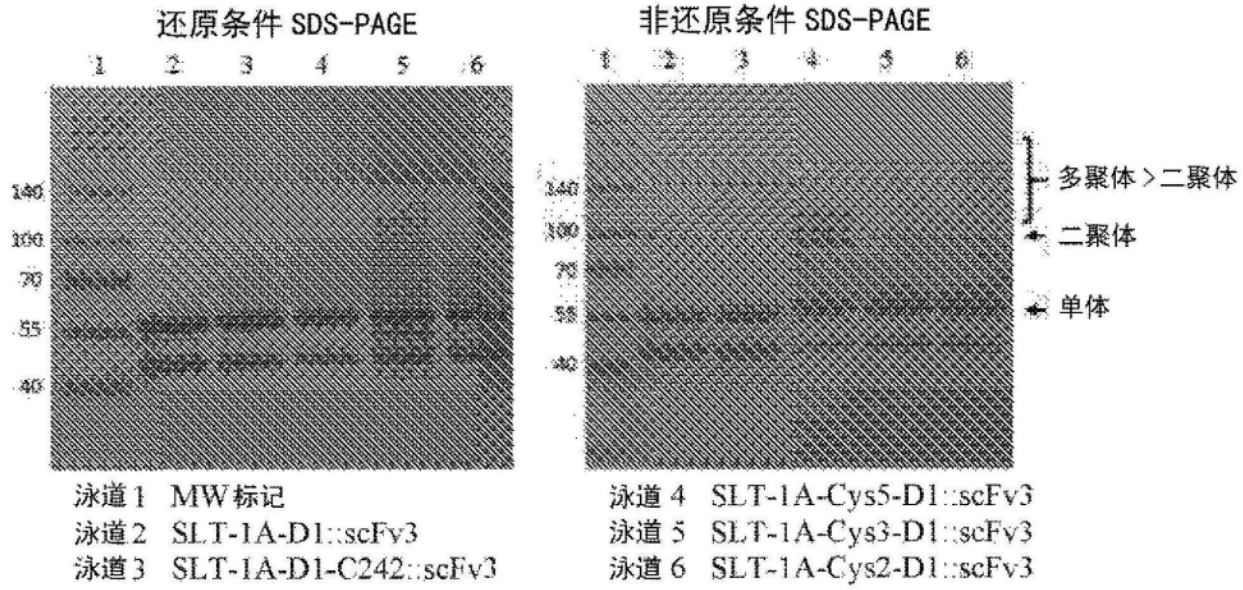
SLT-1A-Cys2-D1::scFv2、
SLT-1A-Cys7-D1::scFv2、和
SLT-1A-Cys8-D1::scFv1的
细胞毒性活性与SLT-1A-D1::scFv2相当

图3



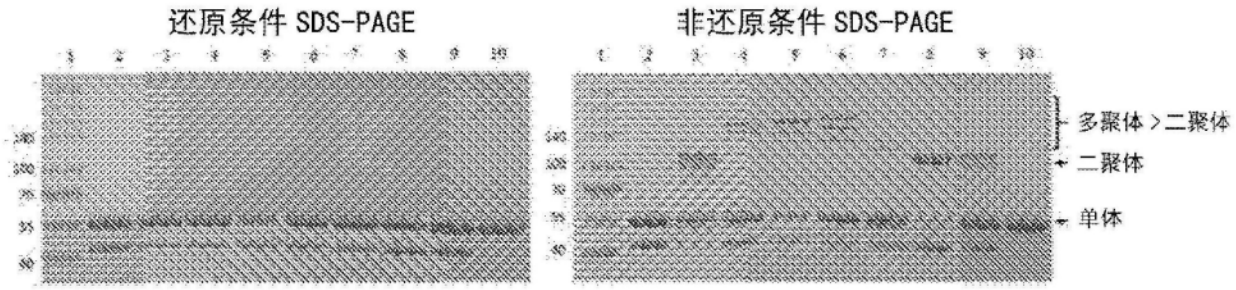
SLT-1A-Cys11-D1::scFv2、
SLT-1A-Cys15-D1::scFv2、
和 SLT-1A-Cys19-D1::scFv1
的细胞毒性活性与 SLT-1A-D1::scFv2 相当

图4



包含 SLT-1A-Cys2-D1 、 SLT-1A-Cys3-D1 、
或 SLT-1A-Cys5-D1 的细胞靶向分子的
基于分子间二硫键的多聚化的分析

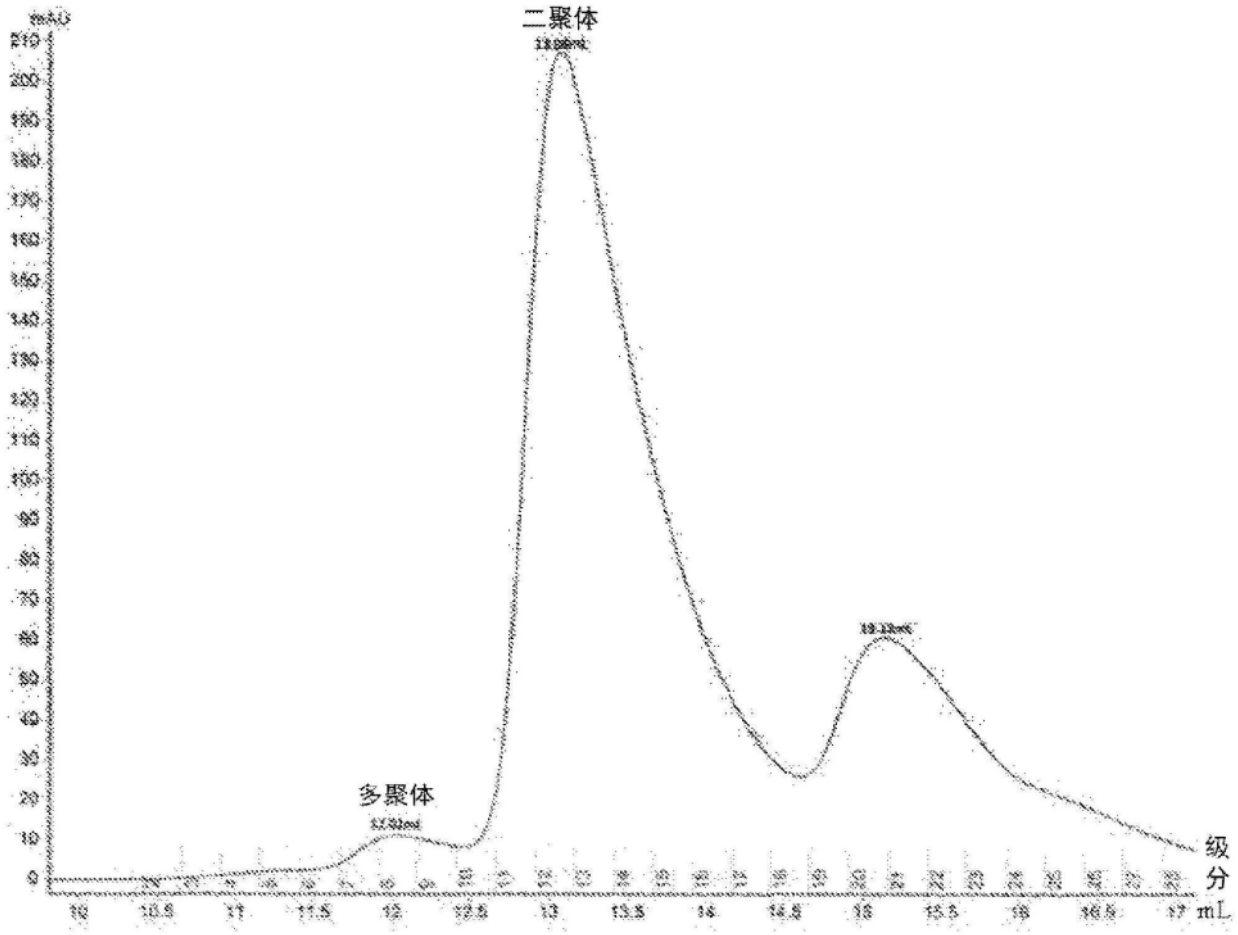
图5



泳道 1 MW标记
泳道 2 SLT-1A-Cys2-D1::scFv2
泳道 3 SLT-1A-Cys6-D1::scFv2
泳道 4 SLT-1A-Cys8-D1::scFv2
泳道 5 SLT-1A-Cys9-D1::scFv2
泳道 6 SLT-1A-D1::接头 -Cys1::scFv2
泳道 7 SLT-1A-D1::scFv2- 接头 -Cys1
泳道 8 SLT-1A-D1::scFv2- 接头 -Cys2
泳道 9 SLT-1A-Cys7-D1::scFv2
泳道 10 SLT-1A-D1::scFv2

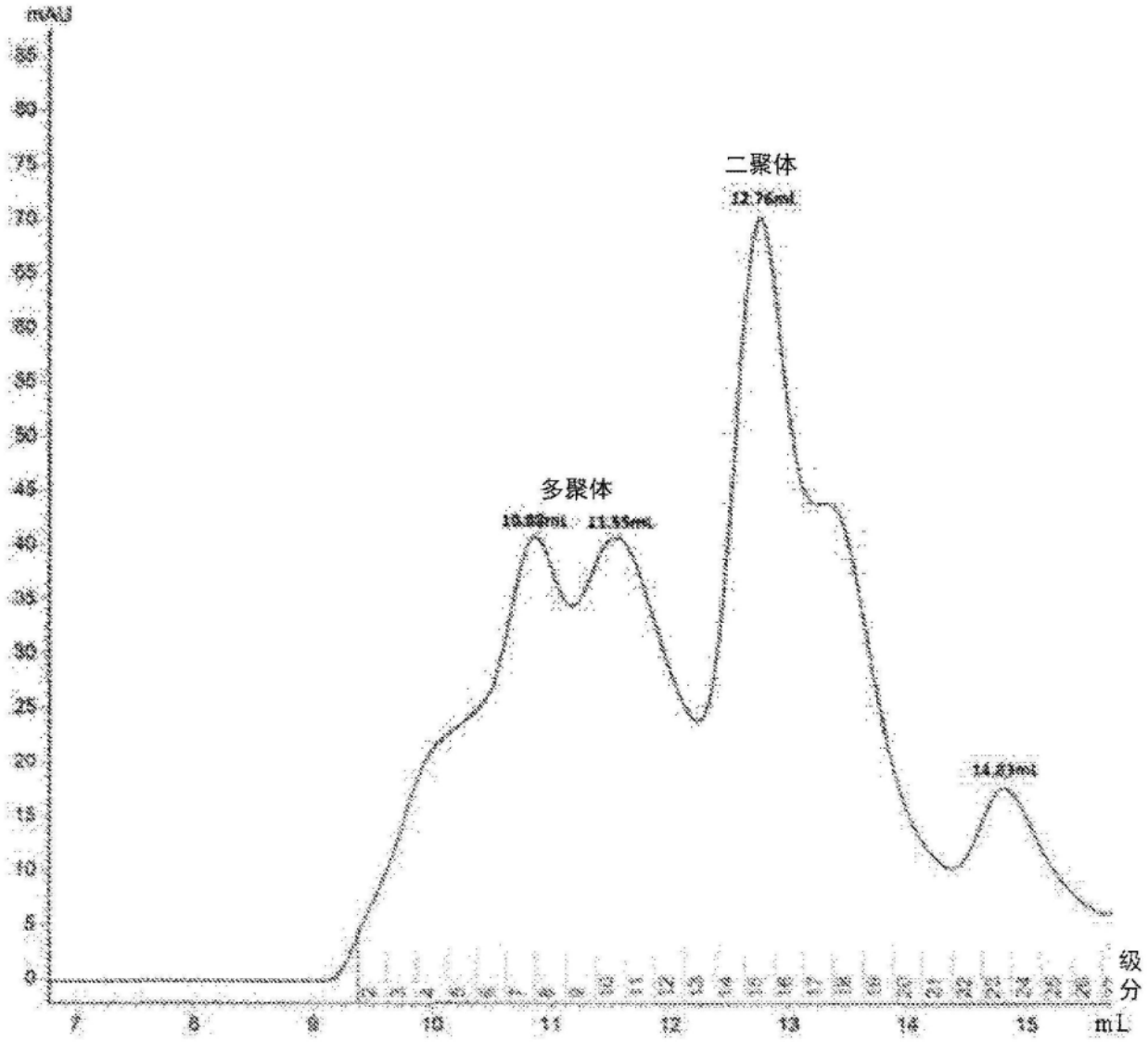
包含 SLT-1A-Cys2-D1, SLT-1A-Cys6-D1 、SLT-1A-Cys7-D1 、 SLT-1A-Cys8-D1 、或 SLT-1A-Cys9-D1 的细胞靶向分子的基于分子间二硫键的多聚化的分析

图6



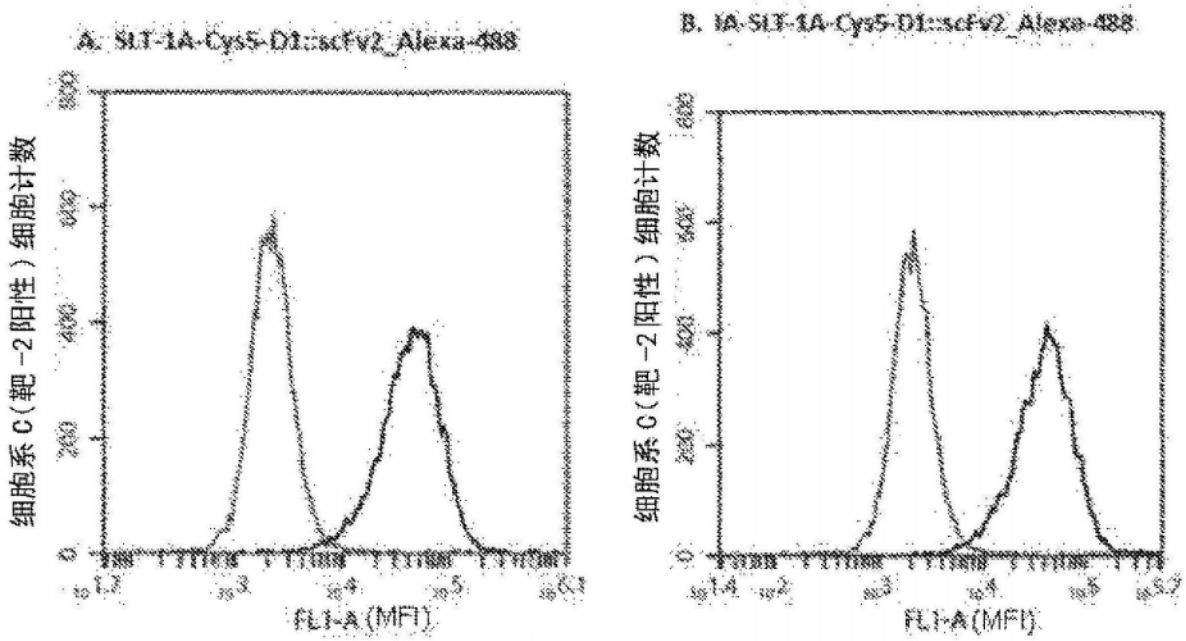
SLT-1A-Cys2-D1::scFv2制剂在
非还原条件下的尺寸排阻色谱法显示
SLT-1A-Cys2-D1::scFv2中的
主要蛋白质种类为二聚体

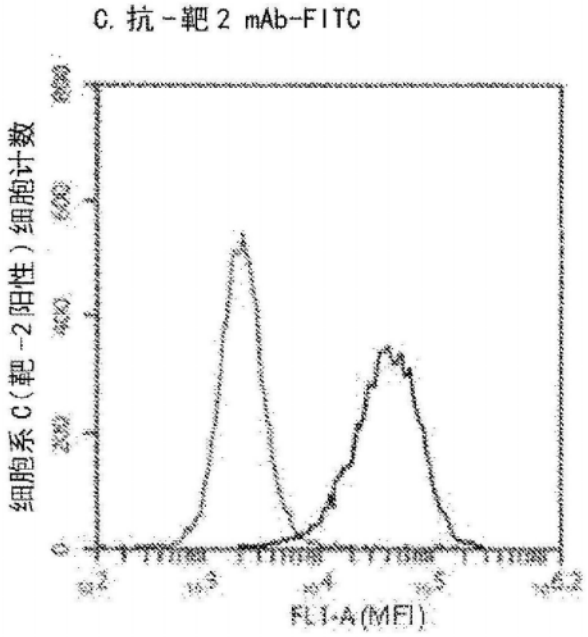
图7



SLT-1A-Cys7-D1::scFv2制剂
在非还原条件下的尺寸排阻色谱
显示样品中存在各种多聚体蛋白质

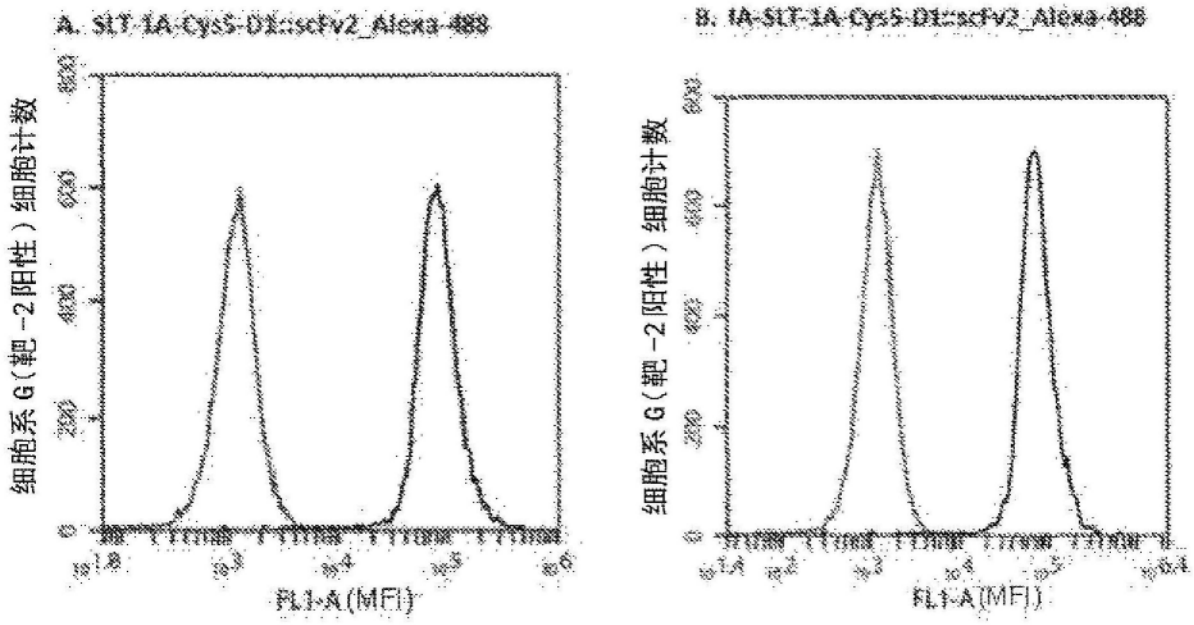
图8



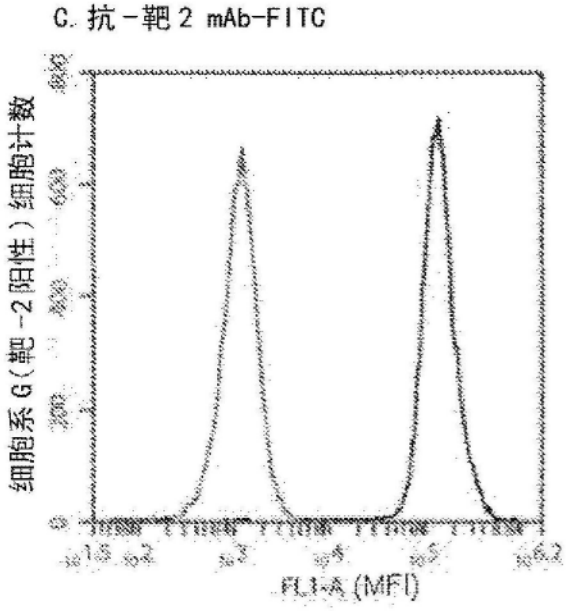


示例性的货物连接的细胞靶向分子与细胞系C的靶-2阳性细胞的结合

图9



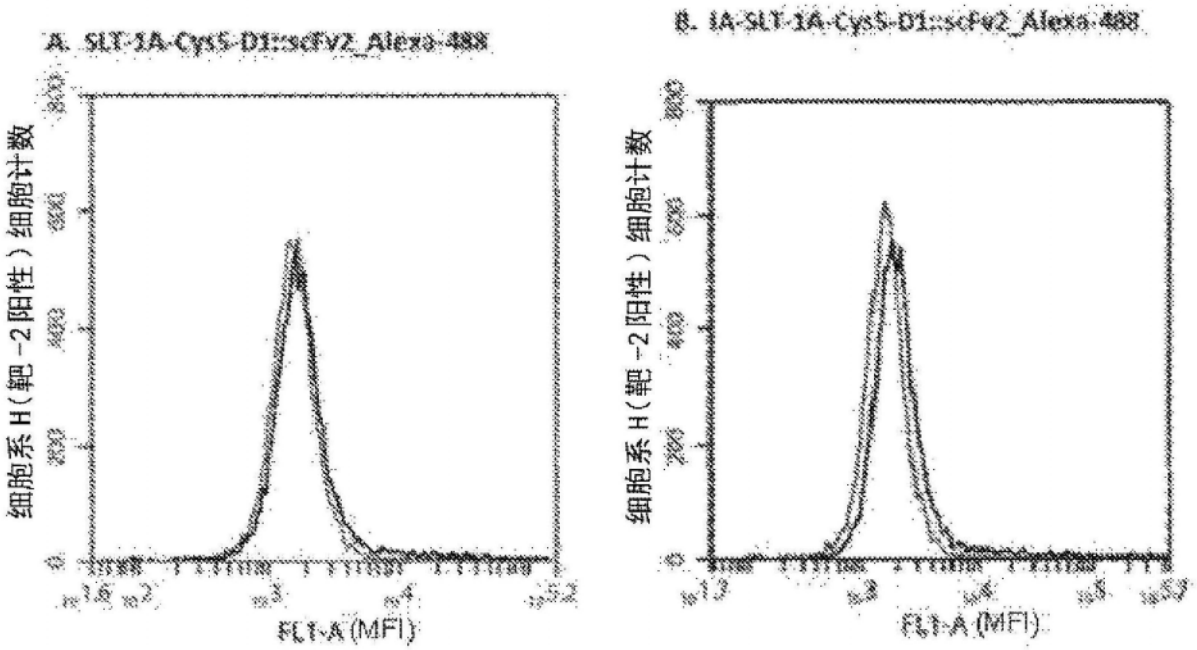
灰色：同种型对照
黑色：所示的测试蛋白



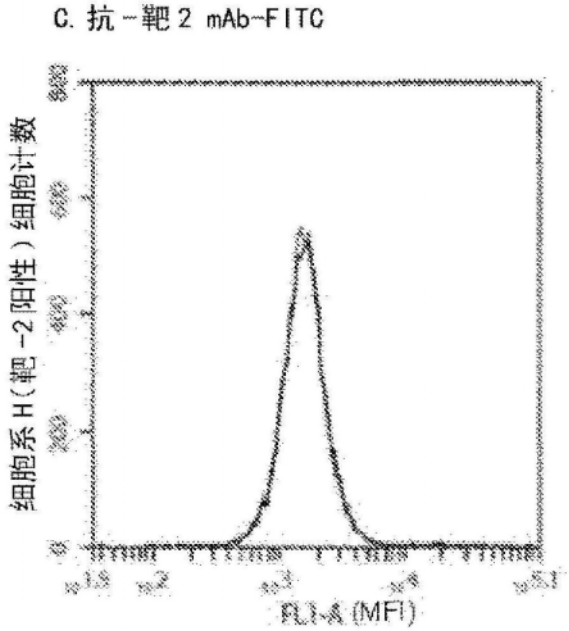
灰色：同种型对照
黑色：所示的测试蛋白

示例性的货物连接的细胞靶向分子与细胞系G的靶-2阳性细胞的结合

图10



灰色：同种型对照
黑色：所示的测试蛋白

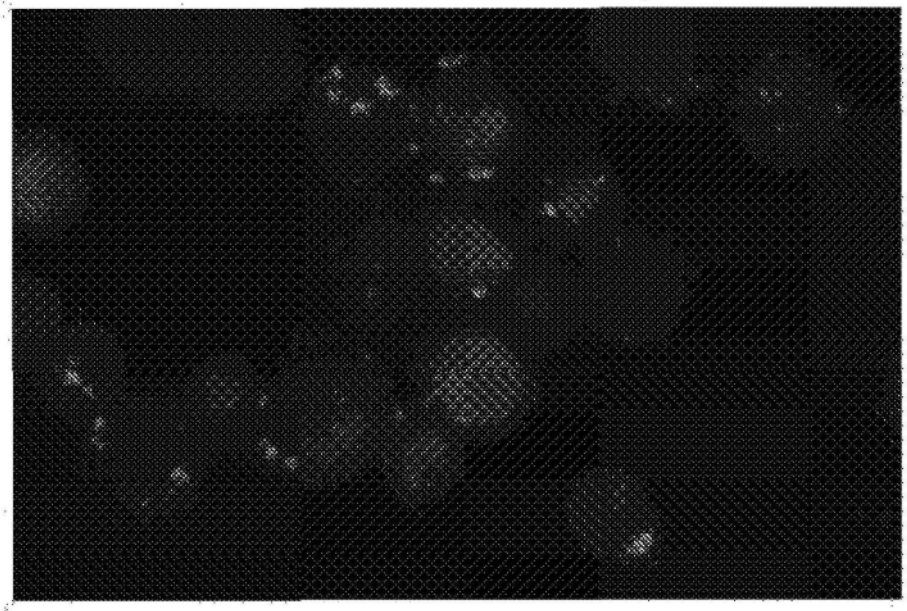


灰色：同种型对照
黑色：所示的测试蛋白

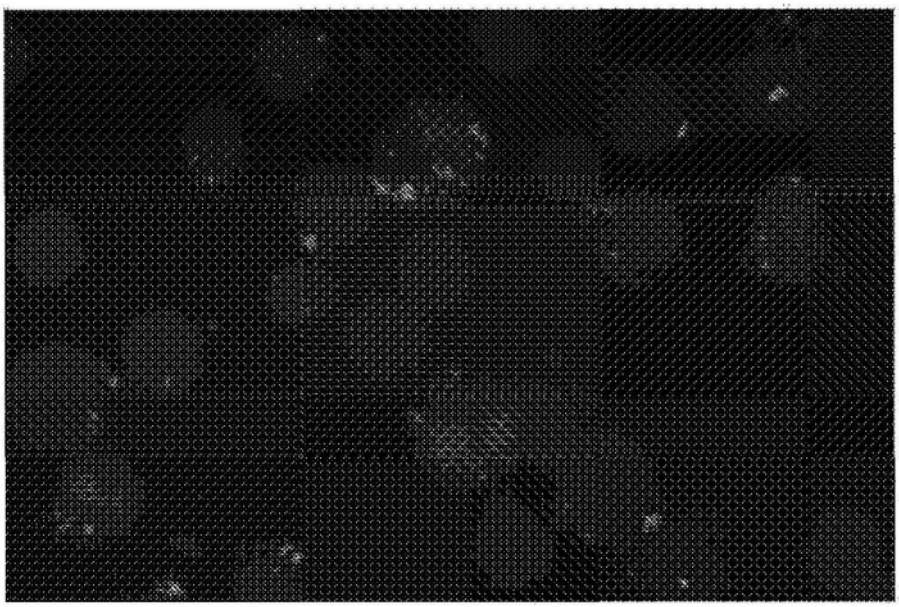
示例性的货物连接的细胞靶向分子
与靶 -2 阴性细胞缺乏结合

图11

A. SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555



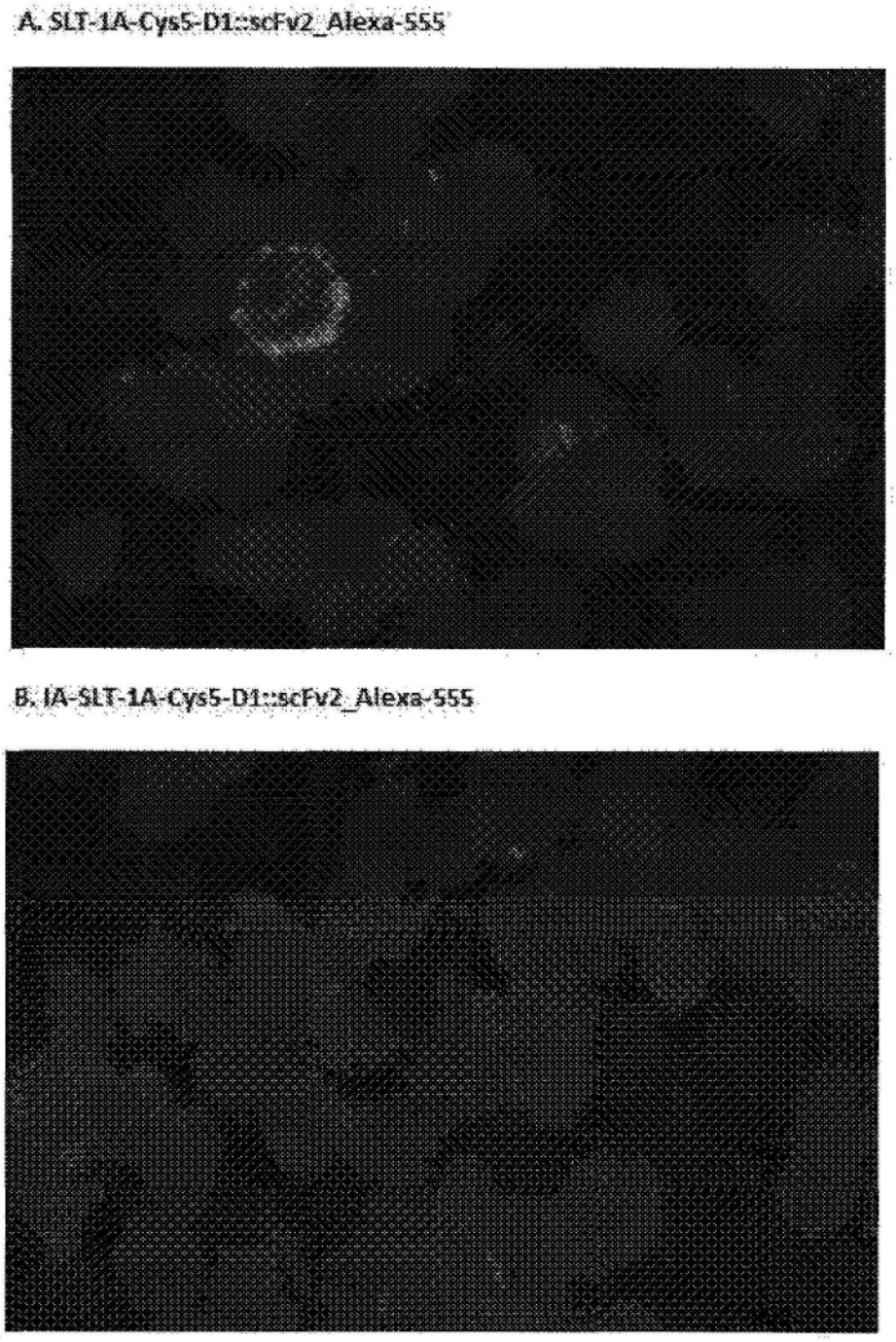
B. IA-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555



蓝色 :DAPI
红色 :所示的染料标记的蛋白

用本发明的示例性的货物连接的
细胞靶向分子处理的靶 -2 阳性细胞
在 37 摄氏度下一小时后的荧光

图12



用本发明的示例性的货物连接的细胞靶向分子处理的靶 -2 阳性细胞在 37 摄氏度下一小时后的荧光表明成功的细胞靶向和内化

图13

A. SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555



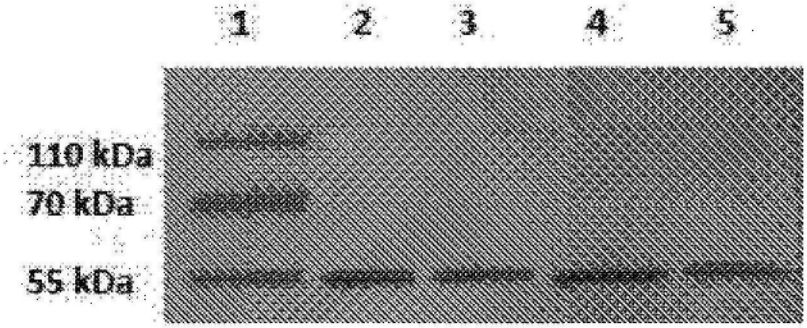
B. 1A-SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555



蓝色 :DAPI
红色 :所示的染料标记的蛋白

用本发明的示例性的货物连接的细胞靶向分子处理的靶 -2 阴性细胞在 37 摄氏度下一小时后的缺乏荧光信号

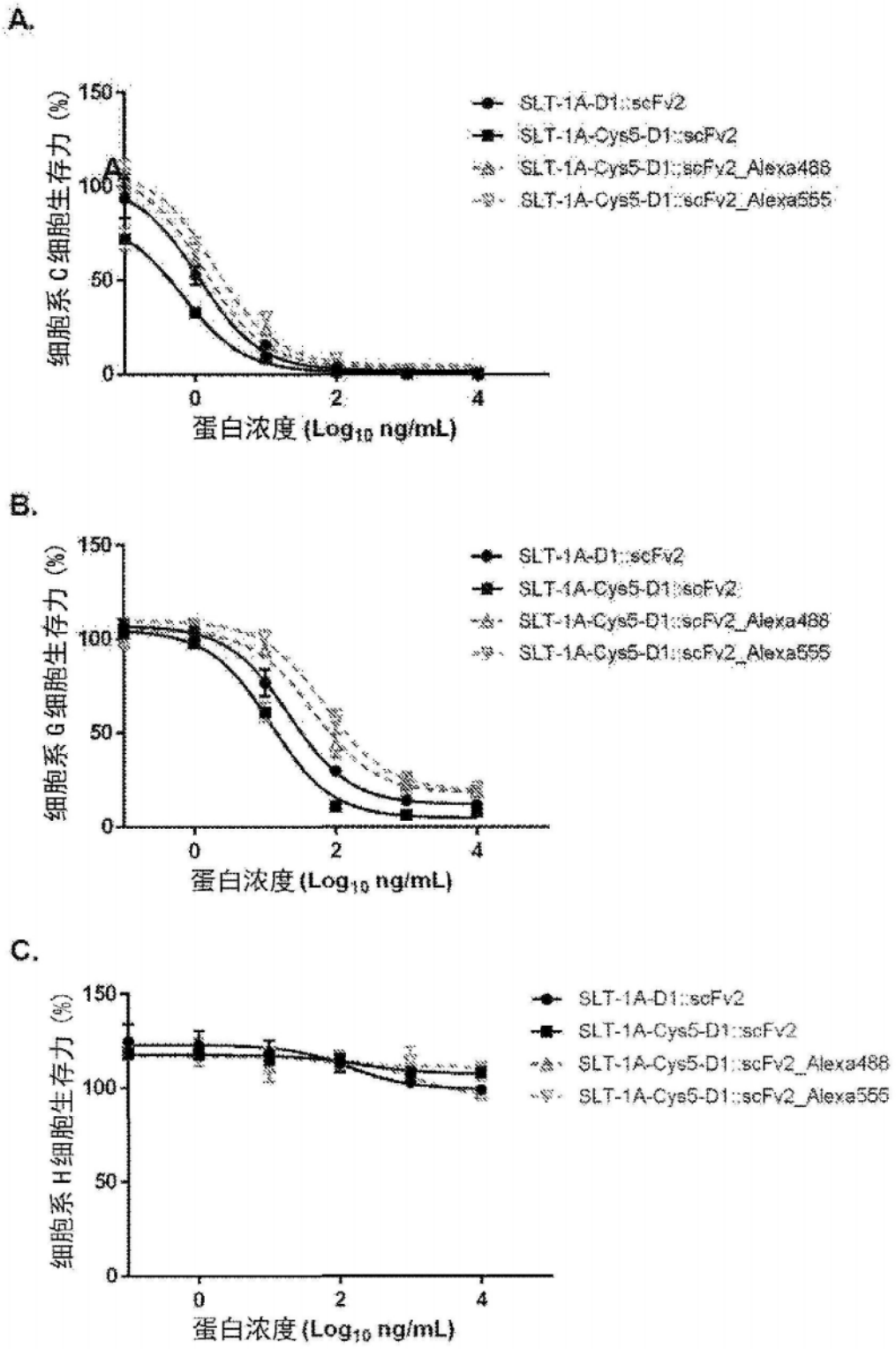
图14



1. 分子量标记
2. SLT-1A-D1::scFv2
3. SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-488
4. SLT-1A-Cys5-D1::scFv2
5. SLT-1A-Cys5-D1::scFv2_Alexa-555

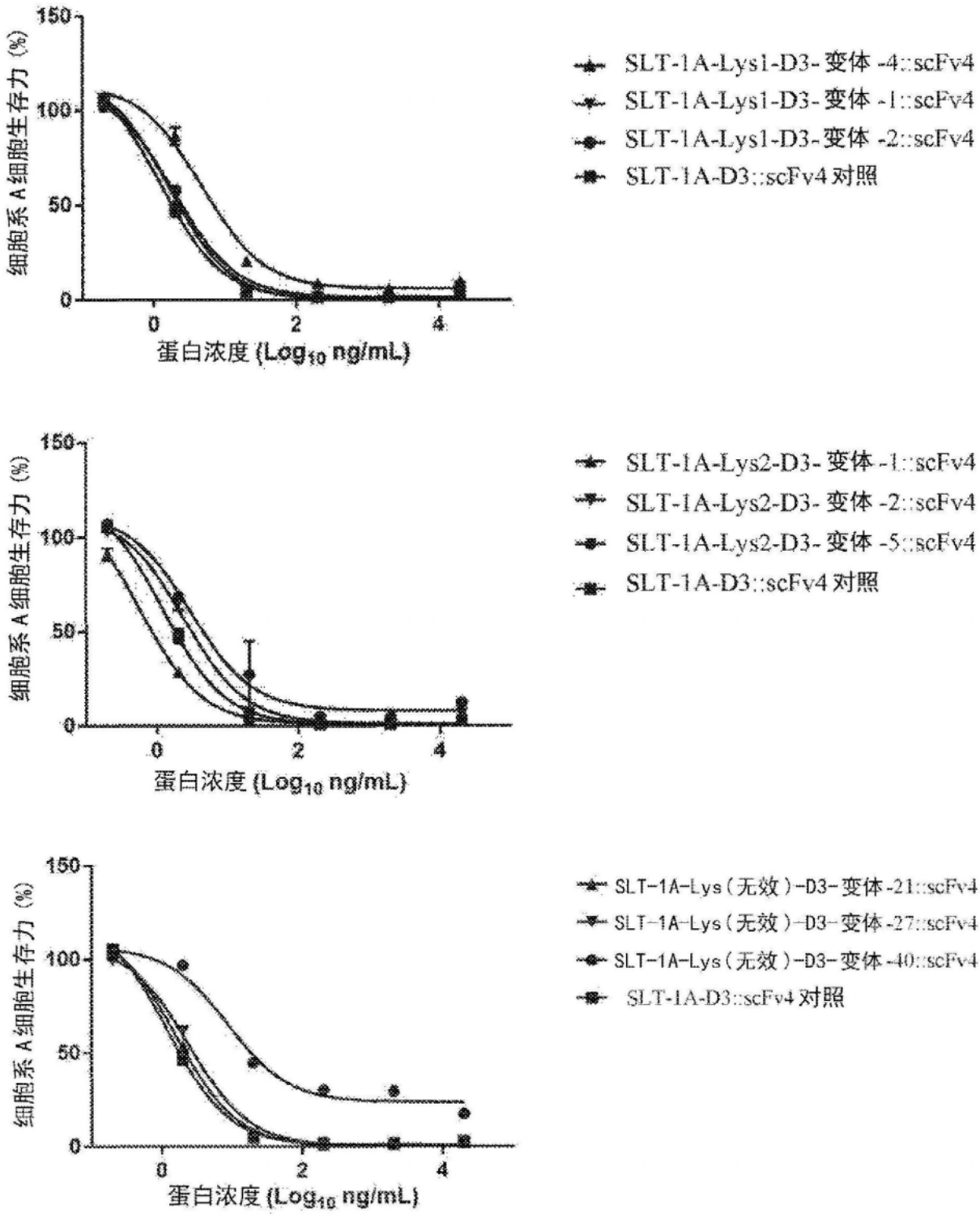
Alexa Fluor 染料货物的半胱氨酸缀合前后，纯化的蛋白样品的 SDS-PAGE 分析

图15



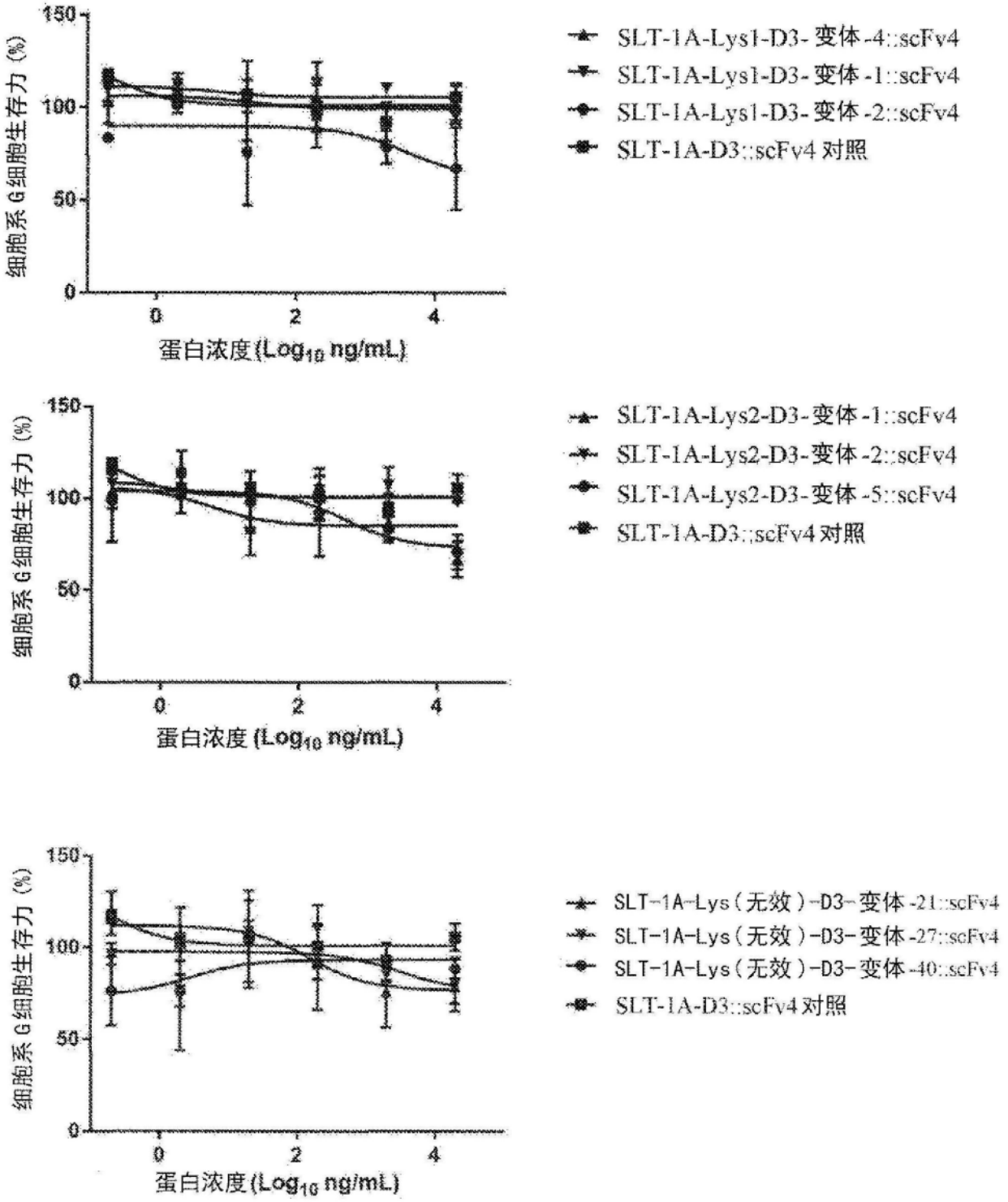
本发明的示例性的货物连接的细胞靶向分子对靶阳性或靶阴性细胞的细胞毒性

图16



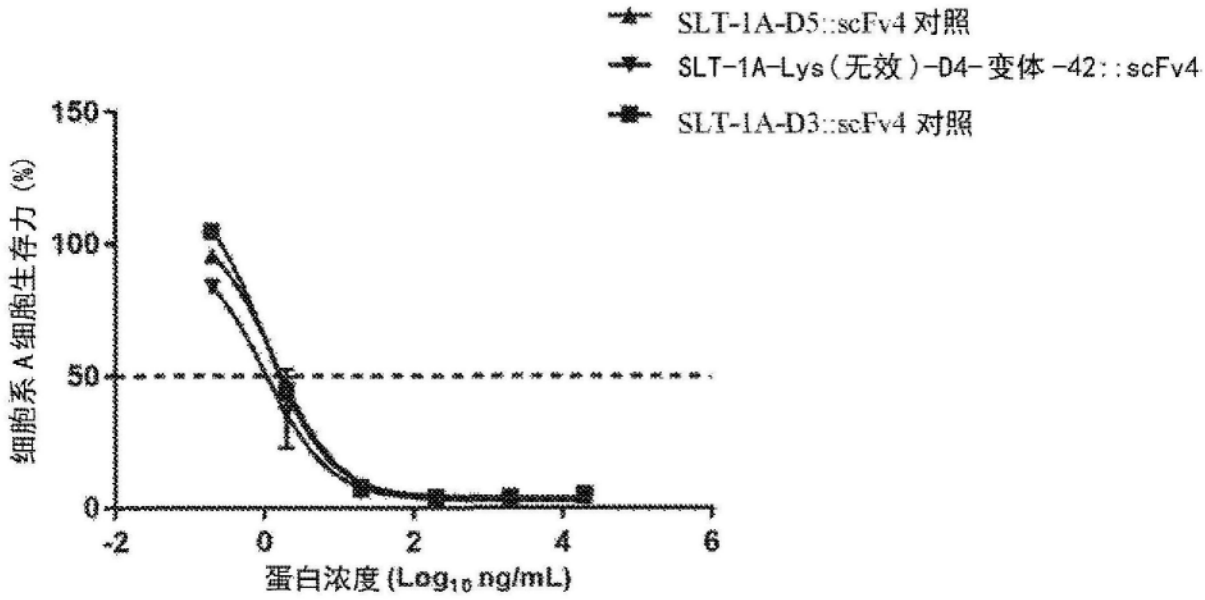
本发明的示例性细胞靶向分子
对靶阳性细胞的细胞毒性

图17



本发明的示例性细胞靶向分子
对靶阴性细胞的细胞毒性

图18



SLT-1A-Lys(无效)-D4-变体 -42::scFv4	SEQ ID NO:827
SLT-1A-D3::scFv4 对照 K1/K11	SEQ ID NO:828
SLT-1A-D5::scFv4 对照 K1/K11	SEQ ID NO:829

本发明的示例性细胞靶向分子
对靶阳性细胞的细胞毒性

图19