(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111278455 A
(43)申请公布日 2020.06.12

(21)申请号 201880051763.5

(22)申请日 2018.05.23

(30)优先权数据
62/510,173 2017.05.23 US
62/539,396 2017.07.31 US
62/539,416 2017.07.31 US
62/539,419 2017.07.31 US
62/546,296 2017.08.16 US
62/546,292 2017.08.16 US
62/552,146 2017.08.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.01.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/034223 2018.05.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/217947 EN 2018.11.29

(71)申请人 蜻蜓疗法股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 格雷戈里·P·常 安·F·张
威廉·哈尼 布拉德利·M·伦德
比昂卡·普林茨

(74)专利代理机构 北京安杰律师事务所 11627
代理人 杨剑 吴立

(51)Int.Cl.
*A61K 39/00*(2006.01)
*A61K 39/395*(2006.01)
*C07K 16/28*(2006.01)
*C07K 16/46*(2006.01)
*C12N 15/13*(2006.01)

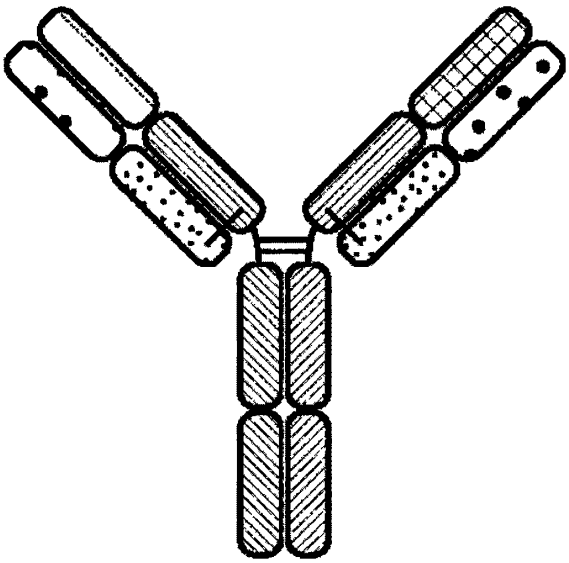
权利要求书6页 说明书66页
序列表192页 附图21页

(54)发明名称

# 结合NKG2D、CD16和肿瘤相关抗原的蛋白质

(57)摘要

描述了结合NKG2D受体、CD16和选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原的多特异性结合蛋白，以及可用于治疗癌症的药物组合物和治疗方法。



CN 111278455 A

1.一种蛋白质,其包含:

(a)结合NKG2D的第一抗原结合位点;

(b)结合CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52或CD133的第二抗原结合位点;和

(c)抗体Fc结构域或其足以结合CD16的部分,或结合CD16的第三抗原结合位点。

2.权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点结合到人类中的NKG2D。

3.权利要求1或2所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含重链可变结构域和轻链可变结构域。

4.根据权利要求3所述的蛋白质,其中所述重链可变结构域和轻链可变结构域存在于同一多肽上。

5.根据权利要求3或4所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点包含重链可变结构域和轻链可变结构域。

6.根据权利要求5所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点的重链可变结构域和轻链可变结构域存在于同一多肽上。

7.根据权利要求5或6所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点的轻链可变结构域具有与所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域的氨基酸序列相同的氨基酸序列。

8.根据前述权利要求中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:93的氨基酸序列至少90%同一性的重链可变结构域。

9.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:41至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:42至少90%同一性的轻链可变结构域。

10.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:49至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:50至少90%同一性的轻链可变结构域。

11.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:57至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:58至少90%同一性的轻链可变结构域。

12.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:59至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:60至少90%同一性的轻链可变结构域。

13.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:61至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:62至少90%同一性的轻链可变结构域。

14.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:69至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:70至少90%同一性的轻链可变结构域。

15.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:77至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:78至少90%同一性的轻链可

变结构域。

16.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:85至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:86至少90%同一性的轻链可变结构域。

17.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:93至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:94至少90%同一性的轻链可变结构域。

18.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:101至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:102至少90%同一性的轻链可变结构域。

19.根据权利要求1-7中任一项所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点包含与SEQ ID NO:103至少90%同一性的重链可变结构域和与SEQ ID NO:104至少90%同一性的轻链可变结构域。

20.权利要求1或2所述的蛋白质,其中所述第一抗原结合位点是单域抗体。

21.权利要求20所述的蛋白质,其中所述单域抗体是$V_HH$片段或$V_{NAR}$片段。

22.根据权利要求1-2或20-21中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点包含重链可变结构域和轻链可变结构域。

23.根据权利要求22所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点的重链可变结构域和轻链可变结构域存在于同一多肽上。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD37,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:109至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:113至少90%同一性的氨基酸序列。

25.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD37,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:117至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:121至少90%同一性的氨基酸序列。

26.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD37,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:125至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:129至少90%同一性的氨基酸序列。

27.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD20,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:134至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:138至少90%同一性的氨基酸序列。

28.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD20,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:142至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:146至少90%同一性的氨基酸序列。

29.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD20，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:150至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:154至少90％同一性的氨基酸序列。

30.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD20，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:158至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:162至少90％同一性的氨基酸序列。

31.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD20，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:166至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:170至少90％同一性的氨基酸序列。

32.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD19，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:175至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:179至少90％同一性的氨基酸序列。

33.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD19，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:183至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:187至少90％同一性的氨基酸序列。

34.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD19，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:191至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:195至少90％同一性的氨基酸序列。

35.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD19，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:199至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:203至少90％同一性的氨基酸序列。

36.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD22，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:208至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:212至少90％同一性的氨基酸序列。

37.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD22，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:216至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:220至少90％同一性的氨基酸序列。

38.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD22，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:224至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:228至少90％同一

性的氨基酸序列。

39.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD30,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:233至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:237至少90%同一性的氨基酸序列。

40.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD30,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:241至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:245至少90%同一性的氨基酸序列。

41.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD30,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:249至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:253至少90%同一性的氨基酸序列。

42.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD30,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:257至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:261至少90%同一性的氨基酸序列。

43.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD30,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:265至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:269至少90%同一性的氨基酸序列。

44.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD52,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:274至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:278至少90%同一性的氨基酸序列。

45.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD52,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:282至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:286至少90%同一性的氨基酸序列。

46.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD133,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:291至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:295至少90%同一性的氨基酸序列。

47.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD133,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:299至少90%同一性的氨基酸序列,并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:303至少90%同一性的氨基酸序列。

48.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质,其中所述第二抗原结合位点结合CD133,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:307至少90%同一性的

氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:311至少90％同一性的氨基酸序列。

49.根据权利要求1-23中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点结合CD133，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:315至少90％同一性的氨基酸序列，并且所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:319至少90％同一性的氨基酸序列。

50.根据权利要求1-4或8-21中任一项所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点是单域抗体。

51.权利要求50所述的蛋白质，其中所述第二抗原结合位点是$V_HH$片段或$V_{NAR}$片段。

52.根据前述权利要求中任一项所述的蛋白质，其中所述蛋白质包含抗体Fc结构域的足以结合CD16的部分，其中所述抗体Fc结构域包含铰链和CH2结构域。

53.根据权利要求52所述的蛋白质，其中所述抗体Fc结构域包含人类IgG1抗体的铰链和CH2结构域。

54.根据权利要求52或53所述的蛋白质，其中所述Fc结构域包含与人类IgG1抗体的第234-332位氨基酸至少90％同一性的氨基酸序列。

55.根据权利要求54所述的蛋白质，其中所述Fc结构域包含与人类IgG1的Fc结构域至少90％同一性的氨基酸序列，并在选自Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411、K439的一个或多个位置处有差异。

56.一种剂型，其包含根据前述权利要求中任一项所述的蛋白质和可药用载体。

57.一种细胞，其包含表达根据权利要求1-55中任一项所述的蛋白质的一种或多种核酸。

58.一种增加肿瘤细胞死亡的方法，所述方法包括将肿瘤细胞和自然杀伤细胞暴露于有效量的根据权利要求1-55中任一项所述的蛋白质。

59.一种治疗癌症的方法，所述方法包括向患者施用有效量的根据权利要求1-55中任一项所述的蛋白质或根据权利要求56所述的剂型。

60.权利要求59所述的方法，其中所述蛋白质的第二抗原结合位点结合CD37，所述待治疗的癌症选自B-细胞慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、非霍奇金淋巴瘤和急性髓系白血病。

61.权利要求59所述的方法，其中所述蛋白质的第二抗原结合位点结合CD20，所述待治疗的癌症选自慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和B-细胞恶性肿瘤。

62.权利要求59所述的方法，其中所述蛋白质的第二抗原结合位点结合CD19，所述待治疗的癌症选自慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤、多发性骨髓瘤和急性髓系白血病。

63.权利要求59所述的方法，其中所述蛋白质的第二抗原结合位点结合CD22，所述待治疗的癌症选自慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤和毛细胞白血病。

64.权利要求59所述的方法，其中所述蛋白质的第二抗原结合位点结合CD30，所述待治疗的癌症选自霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、

成年人T-细胞白血病-淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和胚胎细胞癌。

65.权利要求59所述的方法，其中所述蛋白质的第二抗原结合位点结合CD52，所述待治疗的癌症选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤和T-细胞幼淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、成年人T-细胞白血病-淋巴瘤、成熟T/自然杀伤(NK)细胞肿瘤和胸腺瘤。

66.权利要求59所述的方法，其中所述蛋白质的第二抗原结合位点结合CD133，所述待治疗的癌症选自乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、肾癌、子宫癌、睾丸生殖细胞癌、急性髓系白血病、急性成淋巴细胞性白血病、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和头颈部鳞状细胞癌。

# 结合NKG2D、CD16和肿瘤相关抗原的蛋白质

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年5月23日提交的美国临时专利申请号62/510,173、2017年7月31日提交的美国临时专利申请号62/539,396、2017年7月31日提交的美国临时专利申请号62/539,416、2017年7月31日提交的美国临时专利申请号62/539,419、2017年8月16日提交的美国临时专利申请号62/546,292、2017年8月16日提交的美国临时专利申请号62/546,296和2017年8月30日提交的美国临时专利申请号62/552,146的利益和优先权，所述每个申请的内容为所有目的整体通过引用并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有以ASCII格式电子提交并整体通过引用并入本文的序列表。所述在2018年5月21日生成的ASCII拷贝被命名为DFY-022WO.txt，大小为212kb。

## 技术领域

[0005] 本发明涉及结合到NKG2D、CD16和选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原的多特异性结合蛋白。

## 背景技术

[0006] 尽管在文献中已报道了治疗癌症的大量研究尝试和科学进展，但这种疾病依然是显著的健康问题。血液和骨髓癌症、包括多发性骨髓瘤、白血病和淋巴瘤是频繁被诊断到的癌症类型。当前用于这些癌症的治疗选项不对所有患者有效和/或可能具有实质性严重副作用。其他类型的癌症对于使用现有治疗选项治疗来说也仍然具有挑战性。

[0007] 癌症免疫疗法是理想的，因为它们是高度特异性的并且可以使用患者自己的免疫系统来促进癌细胞的破坏。融合蛋白例如双特异性T-细胞衔接器是文献中描述的结合到肿瘤细胞和T-细胞以促进肿瘤细胞破坏的癌症免疫疗法。结合到某些肿瘤相关抗原和结合到某些免疫细胞的抗体在文献中已有描述。参见例如WO 2016/134371和WO 2015/095412。

[0008] 自然杀伤(NK)细胞是先天性免疫系统的组成部分，占循环淋巴细胞的大约15％。NK细胞事实上浸润所有组织，并且最初因它们不需前期致敏即可杀伤肿瘤细胞的能力而被表征。激活的NK细胞通过与细胞毒性T细胞相似的手段杀伤靶细胞，即通过含有穿孔素和颗粒酶的细胞溶解颗粒以及通过死亡受体途径。激活的NK细胞还分泌炎性细胞因子例如IFN-γ和促进其他白细胞向靶组织的召集的趋化因子。

[0009] NK细胞通过它们表面上的各种不同激活和抑制受体对信号做出响应。例如，当NK细胞遇到健康的自体细胞时，它们的活性通过杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)的激活而被抑制。或者，当NK细胞遇到外来细胞或癌细胞时，它们通过它们的激活受体(例如NKG2D、NCR、DNAM1)而被激活。NK细胞也通过它们表面上的CD16受体被某些免疫球蛋白的恒定区激活。NK细胞对激活的总体灵敏度取决于刺激性和抑制性信号的总和。

[0010] CD37这种细胞表面抗原的四次跨膜蛋白超家族的成员，表达在几乎所有成熟B淋巴细胞上，但不表达在前B细胞或浆细胞上。它是谱系特异性B-细胞抗原，并且在正常T细

胞、胸腺细胞、单核细胞、粒细胞、血小板、自然杀伤(NK)细胞和红细胞上不存在或极少表达。此外，CD37表达在源自于外周成熟B细胞的恶性肿瘤例如B-细胞慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、非霍奇金淋巴瘤和急性髓系白血病上。

[0011] CD20是在B细胞从前B细胞期直至成熟的分化期间表达在B细胞表面上的一种激活糖基化磷蛋白。它在B-细胞发育和分化成浆细胞中发挥作用。CD20也在慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和B-细胞恶性肿瘤上被发现。

[0012] CD19是在向B-细胞胚细胞发育期间在来自于最早可识别的B-谱系细胞的B淋巴细胞的表面上表达的一种跨膜糖蛋白。它主要与CD21和CD81联合充当B细胞辅助受体。CD19在许多癌症例如慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、B-细胞恶性肿瘤和急性髓系白血病中表达。

[0013] CD22这种B-细胞限制的磷酸糖蛋白，表达在成熟B细胞的表面上并在较低程度上表达在某些不成熟B细胞上。它起到B细胞受体(BCR)信号传导的抑制性受体的作用。此外，CD22在癌细胞例如慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤和毛细胞白血病上表达。

[0014] CD30是肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族、具体来说是TNFR8的成员。CD30在激活的淋巴细胞和几种其他正常细胞上表达。它的信号传导激活NF-κB转录因子，引起基因功能的多效调控。CD30是经典霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤和胚胎细胞癌的特征性标志物，并且它在攻击性T-和B-细胞肿瘤的一个亚组上表达。它在正常细胞上的受限表达使它成为靶向疗法的一个有吸引力的候选物。

[0015] CAMPATH-1，也被称为分化抗原52(CD52)，是一种12个氨基酸的锚定到糖基磷脂酰肌醇(GPI)的肽。CD52表达在成熟B和T淋巴细胞、单核细胞和树突状细胞的细胞表面上，但在这些淋巴细胞所源自的干细胞上不表达。此外，CD52存在于男性生殖道中，并存在于成熟精细胞的表面上。CD52与某些类型的癌症相关，包括慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤和T-细胞幼淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、成年人T-细胞白血病-淋巴瘤、成熟T/自然杀伤(NK)细胞肿瘤和胸腺瘤。

[0016] CD133是一种主要在人类造血干细胞和祖细胞中鉴定到的5次跨膜糖蛋白。目前，这种表面受体的生理作用仍不清楚。然而，CD133在各种不同的癌包括乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、肾癌、子宫癌和睾丸生殖细胞癌、急性髓系白血病、急性成淋巴细胞性白血病、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和头颈部鳞状细胞癌中，被鉴定为癌症干细胞的标志物。CD133可以与p85相互作用以在癌症干细胞中激活PI3K/AKT/mTOR信号传导途径，并且这种激活随后唤起癌症干细胞促进肿瘤发生的能力。

## 发明内容

[0017] 本发明提供了结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体和选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原的多特异性结合蛋白。这些蛋白质可以结合超过一种NK激活受体，并且可以阻断天然配体与NKG2D的结合。在某些实施方式中，所述蛋白质可以在人类中激动NK细胞。在某些实施方式中，所述蛋白质可以在人类和其他物种例如啮齿动物和食蟹猴中激动NK细胞。本发明的各个不同方面和实施方式将在下文中更详细

描述。

[0018] 因此，本发明的一个方面提供了一种蛋白质，其包含：结合NKG2D的第一抗原结合位点；结合选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原的第二抗原结合位点；和抗体Fc结构域、其足以结合CD16的部分或结合CD16的第三抗原结合位点。

[0019] 所述抗原结合位点可以各自包含抗体重链可变结构域和抗体轻链可变结构域(例如像在抗体中那样排列或融合在一起以形成scFv)，或者一个或多个所述抗原结合位点可以是单域抗体，例如$V_HH$抗体如骆驼抗体或$V_{NAR}$抗体如在软骨鱼中发现的。

[0020] 一方面，本发明提供了多特异性结合蛋白，其结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原。所述NKG2D结合位点包括与选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:93的氨基酸序列至少90％同一性的重链可变结构域。

[0021] 在某些实施方式中，所述结合到NKG2D的第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:1相关的重链可变结构域，例如通过具有与SEQ ID NO:1至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的氨基酸序列，和/或包含与SEQ ID NO:1的CDR1(SEQ ID NO:105)、CDR2(SEQ ID NO:106)和CDR3(SEQ ID NO:107)序列相同的氨基酸序列。所述与SEQ ID NO:1相关的重链可变结构域可以与各种不同的轻链可变结构域偶联，以形成NKG2D结合位点。例如，所述包含与SEQ ID NO:1相关的重链可变结构域的第一抗原结合位点还可以包含选自与SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36和40相关的任一序列的轻链可变结构域。例如，所述第一抗原结合位点包含具有与SEQ ID NO:1至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的氨基酸序列的重链可变结构域和具有与选自SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36和40的任一序列至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0022] 可选地，所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:41相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:42相关的轻链可变结构域。例如，所述第一抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:41至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:41的CDR1(SEQ ID NO:43)、CDR2(SEQ ID NO:44)和CDR3(SEQ ID NO:45)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:42至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:42的CDR1(SEQ ID NO:46)、CDR2(SEQ ID NO:47)和CDR3(SEQ ID NO:48)序列相同的氨基酸序列。

[0023] 在其他实施方式中，所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:49相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:50相关的轻链可变结构域。例如，所述第一抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:49至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:49的CDR1(SEQ ID NO:51)、CDR2(SEQ ID NO:52)和CDR3(SEQ ID NO:53)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:50至少90％(例如90％、91％、92％、

93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:50的CDR1(SEQ ID NO:54)、CDR2(SEQ ID NO:55)和CDR3(SEQ ID NO:56)序列相同的氨基酸序列。

[0024] 可选地，所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:57相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:58相关的轻链可变结构域，例如通过分别具有与SEQ ID NO:57至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性和与SEQ ID NO:58至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的氨基酸序列。

[0025] 在另一个实施方式中，所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:59相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:60相关的轻链可变结构域，例如，所述第一抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:59至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:59的CDR1(SEQ ID NO:324)、CDR2(SEQ ID NO:325)和CDR3(SEQ ID NO:326)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:60至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:60的CDR1(SEQ ID NO:327)、CDR2(SEQ ID NO:328)和CDR3(SEQ ID NO:329)序列相同的氨基酸序列。

[0026] 在某些实施方式中，所述结合到NKG2D的第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:61相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:62相关的轻链可变结构域。例如，所述第一抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:61至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:61的CDR1(SEQ ID NO:63)、CDR2(SEQ ID NO:64)和CDR3(SEQ ID NO:65)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:62至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:62的CDR1(SEQ ID NO:66)、CDR2(SEQ ID NO:67)和CDR3(SEQ ID NO:68)序列相同的氨基酸序列。在某些实施方式中，所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:69相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:70相关的轻链可变结构域。例如，所述第一抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:69至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:69的CDR1(SEQ ID NO:71)、CDR2(SEQ ID NO:72)和CDR3(SEQ ID NO:73)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:70至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:70的CDR1(SEQ ID NO:74)、CDR2(SEQ ID NO:75)和CDR3(SEQ ID NO:76)序列相同的氨基酸序列。

[0027] 在某些实施方式中，所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:77相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:78相关的轻链可变结构域。例如，所述第一抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:77至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:77的CDR1(SEQ ID NO:79)、CDR2(SEQ ID NO:80)和CDR3(SEQ ID NO:81)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:78至少90％(例如90％、91％、92％、

93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:78的CDR1(SEQ ID NO:82)、CDR2(SEQ ID NO:83)和CDR3(SEQ ID NO:84)序列相同的氨基酸序列。

[0028] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:85相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:86相关的轻链可变结构域。例如,所述第一抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:85至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:85的CDR1(SEQ ID NO:87)、CDR2(SEQ ID NO:88)和CDR3(SEQ ID NO:89)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:86至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:86的CDR1(SEQ ID NO:90)、CDR2(SEQ ID NO:91)和CDR3(SEQ ID NO:92)序列相同的氨基酸序列。

[0029] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:93相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:94相关的轻链可变结构域。例如,所述第一抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:93至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:93的CDR1(SEQ ID NO:95)、CDR2(SEQ ID NO:96)和CDR3(SEQ ID NO:97)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:94至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:94的CDR1(SEQ ID NO:98)、CDR2(SEQ ID NO:99)和CDR3(SEQ ID NO:100)序列相同的氨基酸序列。

[0030] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:101相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:102相关的轻链可变结构域,例如通过分别具有与SEQ ID NO:101至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性和与SEQ ID NO:102至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的氨基酸序列。在某些实施方式中,所述第一抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:103相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:104相关的轻链可变结构域,例如通过分别具有与SEQ ID NO:103至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性和与SEQ ID NO:104至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性的氨基酸序列。

[0031] 在某些实施方式中,所述结合到CD37的第二抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:109相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:113相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:109至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:109的CDR1(SEQ ID NO:110)、CDR2(SEQ ID NO:111)和CDR3(SEQ ID NO:112)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:113至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:113的CDR1(SEQ ID NO:114)、CDR2(SEQ ID NO:115)和CDR3(SEQ ID NO:116)序列相同的氨基酸序列。

[0032] 可选地,所述结合到CD37的第二抗原结合位点可以包含与SEQ ID NO:117相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:121相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:117至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:117的CDR1(SEQ ID NO:118)、CDR2(SEQ ID NO:119)和CDR3(SEQ ID NO:120)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:121至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:121的CDR1(SEQ ID NO:122)、CDR2(SEQ ID NO:123)和CDR3(SEQ ID NO:124)序列相同的氨基酸序列。

[0033] 所述结合到CD37的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:125相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:129相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:125至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:125的CDR1(SEQ ID NO:126)、CDR2(SEQ ID NO:127)和CDR3(SEQ ID NO:128)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:129至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:129的CDR1(SEQ ID NO:130)、CDR2(SEQ ID NO:131)和CDR3(SEQ ID NO:132)序列相同的氨基酸序列。

[0034] 在某些实施方式中,所述结合到CD20的第二抗原结合位点包含与SEQ ID NO:134相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:138相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:134至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:134的CDR1(SEQ ID NO:135)、CDR2(SEQ ID NO:136)和CDR3(SEQ ID NO:137)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:138至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:138的CDR1(SEQ ID NO:139)、CDR2(SEQ ID NO:140)和CDR3(SEQ ID NO:141)序列相同的氨基酸序列。

[0035] 可选地,所述结合到CD20的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:142相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:146相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:142至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:142的CDR1(SEQ ID NO:143)、CDR2(SEQ ID NO:144)和CDR3(SEQ ID NO:145)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:146至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:146的CDR1(SEQ ID NO:147)、CDR2(SEQ ID NO:148)和CDR3(SEQ ID NO:149)序列相同的氨基酸序列。

[0036] 所述结合到CD20的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:150相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:154相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:150至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:150的CDR1(SEQ ID NO:151)、CDR2(SEQ ID NO:152)和CDR3(SEQ ID NO:153)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:154至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:154的CDR1(SEQ ID NO:155)、CDR2(SEQ ID NO:156)和CDR3(SEQ ID NO:157)序列相同的氨基酸序列。

[0037] 可选地，所述结合到CD20的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:158相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:162相关的轻链可变结构域。例如，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:158至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:158的CDR1(SEQ ID NO:159)、CDR2(SEQ ID NO:160)和CDR3(SEQ ID NO:161)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:163至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:162的CDR1(SEQ ID NO:163)、CDR2(SEQ ID NO:164)和CDR3(SEQ ID NO:165)序列相同的氨基酸序列。

[0038] 可选地，所述结合到CD20的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:166相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:170相关的轻链可变结构域。例如，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:166至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:166的CDR1(SEQ ID NO:167)、CDR2(SEQ ID NO:168)和CDR3(SEQ ID NO:169)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:170至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:170的CDR1(SEQ ID NO:171)、CDR2(SEQ ID NO:172)和CDR3(SEQ ID NO:173)序列相同的氨基酸序列。

[0039] 在某些实施方式中，所述结合到CD19的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:175相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:179相关的轻链可变结构域。例如，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:175至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:175的CDR1(SEQ ID NO:176)、CDR2(SEQ ID NO:177)和CDR3(SEQ ID NO:178)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:179至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:179的CDR1(SEQ ID NO:180)、CDR2(SEQ ID NO:181)和CDR3(SEQ ID NO:182)序列相同的氨基酸序列。

[0040] 可选地，所述结合到CD19的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:183相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:187相关的轻链可变结构域。例如，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:183至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:183的CDR1(SEQ ID NO:184)、CDR2(SEQ ID NO:185)和CDR3(SEQ ID NO:186)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:187至少90％(例如

90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:187的CDR1(SEQ ID NO:188)、CDR2(SEQ ID NO:189)和CDR3(SEQ ID NO:190)序列相同的氨基酸序列。

[0041] 可选地,所述结合到CD19的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:191相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:195相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:191至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:191的CDR1(SEQ ID NO:192)、CDR2(SEQ ID NO:193)和CDR3(SEQ ID NO:194)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:195至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:195的CDR1(SEQ ID NO:196)、CDR2(SEQ ID NO:197)和CDR3(SEQ ID NO:198)序列相同的氨基酸序列。可选地,所述结合到CD19的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:199相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:203相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:199至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:199的CDR1(SEQ ID NO:200)、CDR2(SEQ ID NO:201)和CDR3(SEQ ID NO:202)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:203至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:203的CDR1(SEQ ID NO:204)、CDR2(SEQ ID NO:205)和CDR3(SEQ ID NO:206)序列相同的氨基酸序列。

[0042] 在某些实施方式中,所述结合到CD22的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:208相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:212相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:208至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:208的CDR1(SEQ ID NO:209)、CDR2(SEQ ID NO:210)和CDR3(SEQ ID NO:211)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:212至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:212的CDR1(SEQ ID NO:213)、CDR2(SEQ ID NO:214)和CDR3(SEQ ID NO:215)序列相同的氨基酸序列。

[0043] 可选地,所述结合到CD22的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:216相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:220相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:216至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:216的CDR1(SEQ ID NO:217)、CDR2(SEQ ID NO:218)和CDR3(SEQ ID NO:219)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:220至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:220的CDR1(SEQ ID NO:221)、CDR2(SEQ ID NO:222)和CDR3(SEQ ID NO:223)序列相同的氨基酸序列。可选地,所述结合到CD22的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:224相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:228相关的轻链可变结构域。例如,所述

第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:224至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:224的CDR1(SEQ ID NO:225)、CDR2(SEQ ID NO:226)和CDR3(SEQ ID NO:227)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:228至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:228的CDR1(SEQ ID NO:229)、CDR2(SEQ ID NO:230)和CDR3(SEQ ID NO:231)序列相同的氨基酸序列。

[0044] 在某些实施方式中,所述结合到CD30的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:233相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:237相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:233至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:233的CDR1(SEQ ID NO:234)、CDR2(SEQ ID NO:235)和CDR3(SEQ ID NO:236)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:237至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:237的CDR1(SEQ ID NO:238)、CDR2(SEQ ID NO:239)和CDR3(SEQ ID NO:240)序列相同的氨基酸序列。

[0045] 可选地,所述结合到CD30的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:241相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:245相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:241至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:241的CDR1(SEQ ID NO:242)、CDR2(SEQ ID NO:243)和CDR3(SEQ ID NO:244)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:245至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:245的CDR1(SEQ ID NO:246)、CDR2(SEQ ID NO:247)和CDR3(SEQ ID NO:248)序列相同的氨基酸序列。

[0046] 可选地,所述结合到CD30的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:249相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:253相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:249至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:249的CDR1(SEQ ID NO:250)、CDR2(SEQ ID NO:251)和CDR3(SEQ ID NO:252)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:253至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:253的CDR1(SEQ ID NO:254)、CDR2(SEQ ID NO:255)和CDR3(SEQ ID NO:256)序列相同的氨基酸序列。

[0047] 可选地,所述结合到CD30的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:257相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:261相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:257至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:257的CDR1(SEQ ID NO:258)、CDR2(SEQ ID NO:259)和CDR3(SEQ ID NO:260)序列相同的氨基酸序列。

同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:261至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:261的CDR1(SEQ ID NO:262)、CDR2(SEQ ID NO:263)和CDR3(SEQ ID NO:264)序列相同的氨基酸序列。

[0048] 可选地，所述结合到CD30的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:265相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:269相关的轻链可变结构域。例如，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:265至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:265的CDR1(SEQ ID NO:266)、CDR2(SEQ ID NO:267)和CDR3(SEQ ID NO:268)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:269至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:269的CDR1(SEQ ID NO:270)、CDR2(SEQ ID NO:271)和CDR3(SEQ ID NO:272)序列相同的氨基酸序列。

[0049] 在某些实施方式中，所述结合到CD52的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:274相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:278相关的轻链可变结构域。例如，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:274至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:274的CDR1(SEQ ID NO:275)、CDR2(SEQ ID NO:276)和CDR3(SEQ ID NO:278)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:278至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:278的CDR1(SEQ ID NO:279)、CDR2(SEQ ID NO:280)和CDR3(SEQ ID NO:281)序列相同的氨基酸序列。

[0050] 可选地，所述结合到CD52的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:282相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:286相关的轻链可变结构域。例如，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:282至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:282的CDR1(SEQ ID NO:283)、CDR2(SEQ ID NO:284)和CDR3(SEQ ID NO:285)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:286至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:286的CDR1(SEQ ID NO:287)、CDR2(SEQ ID NO:288)和CDR3(SEQ ID NO:289)序列相同的氨基酸序列。

[0051] 在某些实施方式中，所述结合到CD133的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:291相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:295相关的轻链可变结构域。例如，所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:291至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:291的CDR1(SEQ ID NO:292)、CDR2(SEQ ID NO:293)和CDR3(SEQ ID NO:294)序列相同的氨基酸序列。同样地，所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:295至少90％(例如90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性，和/或包含与SEQ ID NO:295的CDR1(SEQ ID NO:296)、CDR2(SEQ ID NO:297)和CDR3(SEQ ID

NO:298)序列相同的氨基酸序列。

[0052] 可选地,所述结合到CD133的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:299相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:303相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:299至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:299的CDR1(SEQ ID NO:300)、CDR2(SEQ ID NO:301)和CDR3(SEQ ID NO:302)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:303至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:303的CDR1(SEQ ID NO:304)、CDR2(SEQ ID NO:305)和CDR3(SEQ ID NO:306)序列相同的氨基酸序列。

[0053] 可选地,所述结合到CD133的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:307相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:311相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:307至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:307的CDR1(SEQ ID NO:308)、CDR2(SEQ ID NO:309)和CDR3(SEQ ID NO:310)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:311至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:311的CDR1(SEQ ID NO:312)、CDR2(SEQ ID NO:313)和CDR3(SEQ ID NO:314)序列相同的氨基酸序列。

[0054] 可选地,所述结合到CD133的第二抗原结合位点可以任选地包含与SEQ ID NO:315相关的重链可变结构域和与SEQ ID NO:319相关的轻链可变结构域。例如,所述第二抗原结合位点的重链可变结构域可以与SEQ ID NO:315至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:315的CDR1(SEQ ID NO:316)、CDR2(SEQ ID NO:317)和CDR3(SEQ ID NO:318)序列相同的氨基酸序列。同样地,所述第二抗原结合位点的轻链可变结构域可以与SEQ ID NO:319至少90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性,和/或包含与SEQ ID NO:319的CDR1(SEQ ID NO:320)、CDR2(SEQ ID NO:321)和CDR3(SEQ ID NO:322)序列相同的氨基酸序列。

[0055] 在某些实施方式中,所述第二抗原结合位点包含具有与所述第一抗原结合位点中存在的轻链可变结构域的氨基酸序列相同的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0056] 在某些实施方式中,所述蛋白质包含抗体Fc结构域的足以结合CD16的部分,其中所述抗体Fc结构域包含铰链和CH2结构域,和/或与人类IgG抗体的第234-332位氨基酸序列至少90%同一性的氨基酸序列。

[0057] 还提供了含有本文中描述的蛋白质中的任一者的剂型,含有表达所述蛋白质的一种或多种核酸的细胞,以及使用所述蛋白质增加肿瘤细胞死亡的方法。

[0058] 本发明的另一方面提供了一种在患者中治疗癌症的方法。所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的本文描述的多特异性结合蛋白。使用靶向CD37的多特异性结合蛋白治疗的癌症包括表达CD37的任何癌症,例如B-细胞慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、非霍奇金淋巴瘤和急性髓系白血病。使用靶向CD20的多特异性结合蛋白治疗的

癌症包括表达CD20的任何癌症，例如慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和B-细胞恶性肿瘤。使用靶向CD19的多特异性结合蛋白治疗的癌症包括表达CD19的任何癌症，例如慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤、多发性骨髓瘤和急性髓系白血病。使用靶向CD22的多特异性结合蛋白治疗的癌症包括表达CD22的任何癌症，例如慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤和毛细胞白血病。使用靶向CD30的多特异性结合蛋白治疗的癌症包括表达CD30的任何癌症，例如霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、成年人T-细胞白血病-淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和胚胎细胞癌。使用靶向CD52的多特异性结合蛋白治疗的癌症包括表达CD52的任何癌症，例如慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤和T-细胞幼淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、成年人T-细胞白血病-淋巴瘤、成熟T/自然杀伤(NK)细胞肿瘤和胸腺瘤。使用靶向CD133的多特异性结合蛋白治疗的癌症包括表达CD133的任何癌症，例如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、肾癌、子宫癌、睾丸生殖细胞癌、急性髓系白血病、急性成淋巴细胞性白血病、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和头颈部鳞状细胞癌。

## 附图说明

[0059] 图1是一种异二聚体多特异性抗体的图示。每个臂可以代表NKG2D结合结构域或用于CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52或CD133的结合结构域。在某些实施方式中，所述NKG2D和抗原结合结构域可以享有共同轻链。

[0060] 图2是一种异二聚体多特异性抗体的图示。所述NKG2D结合结构域或用于CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的结合结构域中的任一者可以采取scFv格式(右臂)。

[0061] 图3是通过ELISA测定显示的NKG2D结合结构域(作为克隆列出)对人类重组NKG2D的结合亲和力的线图。

[0062] 图4是通过ELISA测定显示的NKG2D结合结构域(作为克隆列出)对食蟹猴重组NKG2D的结合亲和力的线图。

[0063] 图5是通过ELISA测定显示的NKG2D结合结构域(作为克隆列出)对小鼠重组NKG2D的结合亲和力的线图。

[0064] 图6是通过流式细胞术显示的NKG2D结合结构域(作为克隆列出)与表达人类NKG2D的EL4细胞的结合的柱状图，示出了平均荧光强度(MFI)与背景相比的倍数(FOB)。

[0065] 图7是通过流式细胞术显示的NKG2D结合结构域(作为克隆列出)与表达小鼠NKG2D的EL4细胞的结合的柱状图，示出了平均荧光强度(MFI)与背景相比的倍数(FOB)。

[0066] 图8是通过与天然配体ULBP-6的竞争显示的NKG2D结合结构域(作为克隆列出)对重组人类NKG2D-Fc的特异性结合亲和力的线图。

[0067] 图9是通过与天然配体MICA的竞争显示的NKG2D结合结构域(作为克隆列出)对重组人类NKG2D-Fc的特异性结合亲和力的线图。

[0068] 图10是通过与天然配体Rae-1δ的竞争显示的NKG2D结合结构域(作为克隆列出)对重组小鼠NKG2D-Fc的特异性结合亲和力的线图。

[0069] 图11是通过对表达人类NKG2D-CD3ζ融合蛋白的TNF-α阳性细胞百分率的定量测定显示的人类NKG2D被NKG2D结合结构域(作为克隆列出)激活的柱状图。

[0070] 图12是通过对表达小鼠NKG2D-CD3ζ融合蛋白的TNF-α阳性细胞百分率的定量测定显示的小鼠NKG2D被NKG2D结合结构域(作为克隆列出)激活的柱状图。

[0071] 图13是显示出人类NK细胞被NKG2D结合结构域(作为克隆列出)激活的柱状图。

[0072] 图14是显示出人类NK细胞被NKG2D结合结构域(作为克隆列出)激活的柱状图。

[0073] 图15是显示出小鼠NK细胞被NKG2D结合结构域(作为克隆列出)激活的柱状图。

[0074] 图16是显示出小鼠NK细胞被NKG2D结合结构域(作为克隆列出)激活的柱状图。

[0075] 图17是显示了NKG2D结合结构域(作为克隆列出)对肿瘤细胞的细胞毒性效应的柱状图。

[0076] 图18是显示了通过差示扫描荧光测定法测量的NKG2D结合结构域(作为克隆列出)的熔解温度的柱状图。

[0077] 图19A-19C是NK细胞使用CD16和NKG2D结合的协同激活的柱状图。图19A显示了CD107a的水平;图19B显示了IFNγ的水平;图19C显示了CD107a和IFNγ的水平。上述附图表明平均值(n＝2)±SD。数据代表了使用5位不同健康供体的5个独立实验。

[0078] 图20是采取双特异性抗体(Triomab)形式的TriNKET的图示,其是一种维持IgG样形状的三功能、双特异性抗体。该嵌合体由源自于两个亲本抗体的两个半抗体构成,各自具有一条轻链和一条重链。Triomab型可以是含有1/2的大鼠抗体和1/2的小鼠抗体的异二聚体构建体。

[0079] 图21是采取KiH共同轻链(LC)形式的TriNKET的图示,其包含杵臼结构(KIH)技术。KiH是含有结合到靶1和2的2个Fab和通过异二聚化突变稳定化的FC的异二聚体。采取KiH格式的TriNKET可以是具有结合到靶1和靶2的2个Fab,含有2个不同重链和与两个重链配对的共同轻链的异二聚体构建体。

[0080] 图22是采取双可变结构域免疫球蛋白(DVD-Ig™)形式的TriNKET的图示,其将两个单克隆抗体的靶结合结构域通过柔性的天然存在的连接物结合,并产生四价IgG样分子。DVD-Ig™是同二聚体构建体,其中靶向抗原2的可变结构域被融合到靶向抗原1的Fab的可变结构域的N端。构建体含有正常的Fc。

[0081] 图23是采取正交Fab界面(Ortho-Fab)形式的TriNKET,其是含有融合到Fc的结合到靶1和靶2的2个Fab的异二聚体构建体。LC-HC配对通过正交界面来确保。异二聚化通过Fc中的突变来确保。

[0082] 图24是采取二合一Ig格式的TriNKET的图示。

[0083] 图25是采取ES形式的TriNKET的图示,其是含有融合到Fc的结合到靶1和靶2的2个不同Fab的异二聚体构建体。异二聚化通过Fc中的静电操控突变来确保。

[0084] 图26是采取Fab臂交换形式的TriNKET的图示:通过将重链和附连的轻链(半分子)与来自于另一个分子的重链-轻链对交换来交换Fab臂以产生双特异性抗体的抗体。Fab臂交换形式(cFae)是含有结合到靶1和2的2个Fab和通过异二聚化突变稳定化的Fc的异二聚体。

[0085] 图27是采取SEED体形式的TriNKET的图示,其是含有结合到靶1和2的2个Fab和通过异二聚化突变稳定化的Fc的异二聚体。

[0086] 图28是采取LuZ-Y形式的TriNKET的图示，其中使用亮氨酸拉链来诱导两个不同HC的异二聚化。所述LuZ-Y形式是含有结合到融合到Fc的靶1和2的两个不同scFab的异二聚体。异二聚化通过融合到Fc的C-端的亮氨酸拉链基序来确保。

[0087] 图29是采取Cov-X体形式的TriNKET的图示。

[0088] 图30A-30B是采取κλ体形式的TriNKET的图示，其是具有融合到通过异二聚化突变稳定化的Fc的2个不同Fab的异二聚体构建体：靶向抗原1的Fab1含有κLC，而靶向抗原2的第二个Fab含有λLC。图30A是κλ体的一种形式的示例性图示；图30B是另一种κλ体的示例性图示。

[0089] 图31是Oasc-Fab异二聚体构建体，其包括融合到Fc的结合到靶1的Fab和结合到靶2的scFab。异二聚化通过Fc中的突变来确保。

[0090] 图32是DuetMab，其是含有结合到抗原1和2的2个不同Fab和通过异二聚化突变稳定化的Fc的异二聚体构建体。Fab 1和2含有不同的S-S桥，其确保正确的轻链(LC)和重链(HC)配对。

[0091] 图33是CrossmAb，其是具有融合到通过异二聚化稳定化的Fc的结合到靶1和2的2个不同Fab的异二聚体构建体。CL和CH1结构域与VH和VL结构域被调换，例如CH1与VL内联融合，而CL与VH内联融合。

[0092] 图34是Fit-Ig，其是一种同二聚体构建体，其中结合到抗原2的Fab被融合到结合到抗原1的Fab的HC的N端。所述构建体含有野生型Fc。

[0093] 图35是示出了靶向CD20的TriNKET与EL4细胞上表达的NKG2D的结合的柱状图。使用未染色的EL4细胞作为荧光信号的阴性对照。未染色的：实心；F04-TriNKET-CD20：实线；CD26-TriNKET-CD20：虚线。

[0094] 图36是示出了靶向CD20的TriNKET与Raji人类淋巴瘤细胞上表达的CD20的结合的柱状图。使用未染色的细胞作为荧光信号的阴性对照。未染色的：实心；F04-TriNKET-CD20：实线；CD26-TriNKET-CD20：虚线。

[0095] 图37是示出了人类NK细胞当与CD20+Raji B细胞淋巴瘤细胞共培养时被TriNKET激活的柱状图，所述激活由CD107a/IFN-γ双重阳性细胞的增加所指示。

[0096] 图38是显示了TriNKET介导的人类NK细胞对表达CD20的Raji B细胞淋巴瘤细胞的细胞毒性活性的线图。

[0097] 图39是显示了TriNKET与亲代抗CD20单克隆抗体相比介导NK细胞对表达CD20的Raji B细胞淋巴瘤细胞的更高细胞毒性的线图。

[0098] 详细描述

[0099] 本发明提供了结合自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原的多特异性结合蛋白。在某些实施方式中，所述多特异性蛋白还包括结合肿瘤相关抗原的另外的抗原结合位点。本发明还提供了包含这些多特异性结合蛋白的药物组合物，以及使用这些多特异性蛋白和药物组合物用于例如治疗癌症目的的治疗方法。本发明的各个不同方面在下文分章节阐述；然而，在一个特定章节中描述的本发明的方面不应限于任何特定章节。

[0100] 为了便于本发明的理解，下文定义了许多术语和短语。

[0101] 当在本文中使用时，没有具体数目的指称意味着“一个或多个”，并包括复数指称

物,除非上下文不适合。

[0102] 当在本文中使用时,术语“抗原结合位点”是指免疫球蛋白分子的参与抗原结合的部分。在人类抗体中,抗原结合位点由重(“H”)链和轻(“L”)链的N-端可变(“V”)区的氨基酸残基形成。所述重链和轻链的V区内的三个高度趋异的区段被称为“高变区”,它们插入在被称为“构架区”或“FR””的更保守的侧翼区段之间。因此,术语“FR”是指天然存在于免疫球蛋白中的高变区之间并与其相邻的氨基酸序列。在人类抗体分子中,轻链的三个高变区和重链的三个高变区在三维空间中相对于彼此配置,以形成抗原结合表面。所述抗原结合表面与被结合的抗原的三维表面互补,并且每个重链和轻链的三个高变区被称为“互补决定区”或“CDR”。在某些动物例如骆驼和软骨鱼中,抗原结合位点由单一抗体链形成,提供了“单域抗体”。抗原结合位点可以存在于完整抗体中、抗体的保留了抗原结合表面的抗原结合片段中或重组多肽例如scFv中,所述scFv在单一多肽中使用肽连接物将重链可变结构域连接到轻链可变结构域。

[0103] 当在本文中使用时,术语“肿瘤相关抗原”意味着与癌症相关的任何抗原,包括但不限于蛋白质、糖蛋白、神经节苷脂、糖类、脂类。这些抗原可以表达在恶性细胞上或肿瘤微环境中,例如与肿瘤相关的血管、细胞外基质、间充质基质或免疫浸润物上。

[0104] 当在本文中使用时,术语“受试者”和“患者”是指将要通过本文描述的方法和组合物治疗的生物体。这些生物体优选地包括但不限于哺乳动物(例如鼠科、猿猴、马科、牛科、猪科、犬科、猫科动物等),更优选地包括人类。

[0105] 当在本文中使用时,术语“有效量”是指化合物(例如本发明的化合物)的足以实现有益或所需结果的量。有效量可以在一次或多次施用、应用或剂量中施用,并且不打算限于特定剂型或施用途径。当在本文中使用时,术语“治疗”包括导致病症、疾病、障碍等的改善的任何效应例如减轻、降低、调节、改善或消除或改善其症状。

[0106] 当在本文中使用时,术语“药物组合物”是指活性药剂与惰性或有活性的载体的组合,使得所述组合物特别适合于体内或离体诊断或治疗用途。

[0107] 当在本文中使用时,术语“可药用载体”是指任何标准的制药载体,例如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(例如油/水或水/油乳液)和各种不同类型的润湿剂。所述组合物也可以包括稳定剂和防腐剂。对于载体、稳定剂和佐剂的实例,参见例如Martin,《Remington′s制药学》(Remington′s Pharmaceutical Sciences),第15版,Mack Publ.Co.,Easton,PA[1975]。

[0108] 当在本文中使用时,术语“可药用盐”是指本发明的化合物的任何制药上可接受的盐(例如酸或碱式盐),其在施用到受试者后,能够提供本发明的化合物或其有活性的代谢物或残留物。正如本领域技术人员所知,本发明的化合物的“盐”可以源自于无机或有机酸和碱。示例性的酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、延胡索酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。其他酸例如草酸,尽管本身不是可药用的,但可用于制备在获得本发明的化合物及其可药用酸加成盐中可用作中间体的盐。

[0109] 示例性的碱包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨和式$NW_4^+$的化合物(其中W是$C_{1-4}$烷基)等。

[0110] 示例性的盐包括但不限于:乙酸盐,己二酸盐,藻酸盐,天冬氨酸盐,苯甲酸盐,苯

磺酸盐，硫酸氢盐，丁酸盐，柠檬酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，环戊烷丙酸盐，二葡萄糖酸盐，十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，延胡索酸盐，氟代庚酸盐，甘油磷酸盐，半硫酸盐，庚酸盐，己酸盐，盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，2-羟基乙磺酸盐，乳酸盐，马来酸盐，甲磺酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，草酸盐，棕榈酸盐，果胶酸盐，过硫酸盐，苯基丙酸盐，苦味酸盐，新戊酸盐，丙酸盐，琥珀酸盐，酒石酸盐，硫氰酸盐，甲苯磺酸盐，十一烷酸盐等。盐的其他实例包括与适合的阳离子例如$Na^+$、$NH_4^+$和$NW_4^+$(其中W是$C_{1-4}$烷基)等化合的本发明的化合物的阴离子。

[0111] 对治疗应用来说，设想的本发明的化合物的盐是可药用的。然而，不可药用的酸和碱的盐也可以在例如可药用化合物的制备或纯化中发现用途。

[0112] 在整个本描述中，在组合物被描述为具有、包括或包含特定组分时，或在过程和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤时，设想了另外还存在基本上由所叙述的组分构成或由所叙述的组分构成的本发明的组合物，并且还存在基本上由所叙述的过程步骤构成或由所叙述的过程步骤构成的符合本发明的过程和方法。

[0113] 一般来说，除非另有规定，否则规定百分率的组成是以重量计的。此外，如果变量不伴有定义，则以所述变量的以前的定义为准。

[0114] I.蛋白质

[0115] 本发明提供了结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原的多特异性结合蛋白。所述多特异性结合蛋白在本文描述的药物组合物和治疗方法中有用。所述多特异性结合蛋白与自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体的结合增强了所述自然杀伤细胞对表达CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52或CD133抗原的肿瘤细胞的破坏的活性。所述多特异性结合蛋白与表达CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52或CD133的细胞的结合将所述癌细胞带到所述自然杀伤细胞附近，促进了所述癌细胞被所述自然杀伤细胞的直接和间接破坏。一些示例性的多特异性结合蛋白的进一步描述在下文中提供。

[0116] 所述多特异性结合蛋白的第一组分结合到表达NKG2D受体的细胞，其可以包括但不限于NK细胞、γδT细胞和$CD8^+$αβT细胞。在结合NKG2D后，所述多特异性结合蛋白可以阻断天然配体例如ULBP6和MICA结合到NKG2D并激活NKG2D受体。

[0117] 所述多特异性结合蛋白的第二组分结合到CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52或CD133。表达CD37的细胞可以在例如B-细胞慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、非霍奇金淋巴瘤和急性髓系白血病中发现。表达CD20的细胞可以在例如慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和B-细胞恶性肿瘤中发现。表达CD19的细胞可以在例如慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤、多发性骨髓瘤和急性髓系白血病中发现。表达CD22的细胞可以在例如慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤和毛细胞白血病中发现。表达CD30的细胞可以在例如霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、成年人T-细胞白血病-淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和胚胎细胞癌中发现。表达CD52的细胞可以在例如但不限于慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤和T-细胞幼淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、成年人T-细胞白血病-淋巴瘤、成熟T/自然杀伤(NK)细胞肿瘤和胸腺瘤中发现。表达CD133的细胞

可以在例如但不限于乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、肾癌、子宫癌、睾丸生殖细胞癌、急性髓系白血病、急性成淋巴细胞性白血病、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和头颈部鳞状细胞癌中发现。

[0118] 所述多特异性结合蛋白的第三组分结合到表达CD16的细胞，所述CD16是白细胞包括自然杀伤细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、嗜曙红细胞、肥大细胞和滤泡树突细胞的表面上的Fc受体。

[0119] 本文中描述的多特异性结合蛋白可以采取各种不同的格式。例如，一种格式是异二聚体多特异性抗体，其包括第一免疫球蛋白重链、第一免疫球蛋白轻链、第二免疫球蛋白重链和第二免疫球蛋白轻链(图1)。所述第一免疫球蛋白重链包括第一Fc(铰链-CH2-CH3)结构域、第一重链可变结构域和任选的第一CH1重链结构域。所述第一免疫球蛋白轻链包括第一轻链可变结构域和第一轻链恒定结构域。所述第一免疫球蛋白轻链与所述第一免疫球蛋白重链一起，形成结合NKG2D的抗原结合位点。所述第二免疫球蛋白重链包含第二Fc(铰链-CH2-CH3)结构域、第二重链可变结构域和任选的第二CH1重链结构域。所述第二免疫球蛋白轻链包括第二轻链可变结构域和第二轻链恒定结构域。所述第二免疫球蛋白轻链与所述第二免疫球蛋白重链一起，形成结合CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52或CD133的抗原结合位点。所述第一Fc结构域和第二Fc结构域一起能够结合到CD16(图1)。在某些实施方式中，所述第一免疫球蛋白轻链与所述第二免疫球蛋白轻链相同。

[0120] 另一种示例性格式涉及一种异二聚体多特异性抗体，其包括第一免疫球蛋白重链、第二免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链(图2)。所述第一免疫球蛋白重链包括通过连接物或抗体铰链融合到单链可变片段(scFv)的第一Fc(铰链-CH2-CH3)结构域，所述scFv由配对并结合NKG2D或结合选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的抗原的重链可变结构域和轻链可变结构域构成。所述第二免疫球蛋白重链包括第二Fc(铰链-CH2-CH3)结构域、第二重链可变结构域和任选的CH1重链结构域。所述免疫球蛋白轻链包括轻链可变结构域和轻链恒定结构域。所述第二免疫球蛋白重链与所述免疫球蛋白轻链配对并结合到NKG2D或结合选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原。所述第一Fc结构域和所述第二Fc结构域一起能够结合到CD16(图2)。

[0121] 一个或多个另外的结合基序，可以任选地通过连接物序列融合到所述恒定区CH3结构域的C-端。在某些实施方式中，所述抗原结合位点可以是单链或二硫键稳定的可变区(scFv)或可以形成四价或三价分子。

[0122] 在某些实施方式中，所述多特异性结合蛋白采取三功能抗体形式，其是维持IgG样形状的三功能、双特异性抗体。这种嵌合体由源自于两个亲本抗体的两个半抗体构成，各自具有一条轻链和一条重链。

[0123] 在某些实施方式中，所述多特异性结合蛋白是KiH共同轻链(LC)形式，其涉及杵臼结构(KIH)技术。所述KIH包括工程化的CH3结构域，以在每条重链中产生“杵”或“臼”来促进异二聚化。在“杵臼结构(KiH)”Fc技术背后的概念是通过将小残基用大体积的残基替换而在一个CH3结构域(CH3A)中引入“杵”(例如采取EU编号的$T366W_{CH3A}$)。为了容纳所述“杵”，通过将最邻近所述杵的残基用较小的残基代替，在另一个CH3结构域(CH3B)上产生互补的“臼”表面(例如$T366S/L368A/Y407V_{CH3B}$)。所述“臼”突变通过结构化指导的噬菌体筛选进行优化(Atwell S,Ridgway JB,Wells JA,Carter P.,使用噬菌体展示文库从同二聚体的结

构域界面的重塑得到的稳定的异二聚体(Stable heterodimers from remodeling the domain interface of a homodimer using a phage display library),J Mol Biol(1997)270(1):26-35)。KiH Fc变体的X-射线晶体结构(Elliott JM,Ultsch M,Lee J,Tong R,Takeda K,Spiess C等,杵和臼非糖基化半抗体同二聚体的反平行构象由CH2-CH3疏水相互作用介导(Antiparallel conformation of knob and hole aglycosylated half-antibody homodimers is mediated by a CH2-CH3 hydrophobic interaction),J Mol Biol(2014)426(9):1947-57;Mimoto F,Kadono S,Katada H,Igawa T,Kamikawa T,Hattori K等,对FcγR具有提高的亲和力的新的不对称工程化Fc变体的晶体结构(Crystal structure of a novel asymmetrically engineered Fc variant with improved affinity for FcgammaRs),Mol Immunol(2014)58(1):132-8)证实了由CH3结构域间核心界面处的空间互补性驱动的疏水相互作用使异二聚化在热力学上有利,而杵-杵和臼-臼界面分别由于空间位阻和有利相互作用的破坏而不利于同二聚作用。

[0124] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取双可变结构域免疫球蛋白(DVD-Ig™)形成,其通过柔性的天然存在的连接物将两个单克隆抗体的靶结合结构域合并,并得到四价IgG样分子。

[0125] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取正交Fab界面(Ortho-Fab)形式。在ortho-Fab IgG方法中(Lewis SM,Wu X,Pustilnik A,Sereno A,Huang F,Rick HL等,通过正交Fab界面的基于结构的设计产生双特异性IgG抗体(Generation of bispecific IgG antibodies by structure-based design of an orthogonal Fab interface),Nat.Biotechnol.(2014)32(2):191-8),基于结构的区域性设计在仅仅一个Fab中的LC和$HC_{VH-CH1}$界面处引入互补突变,对另一个Fab没有做出任何改变。

[0126] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取二合一Ig格式。在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取ES形式,其是含有融合到Fc的结合到靶1和靶2的2个不同Fab的异二聚体构建体。异二聚化通过所述Fc中的静电操控突变来确保。

[0127] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取κλ体形式,其是具有融合到通过异二聚化突变稳定化的Fc的2个不同Fab的异二聚体构建体:靶向抗原1的Fab1含有κLC,而靶向抗原2的第二Fab含有λLC。图30A是一种形式的κλ体的示例性图示;图30B是另一种κλ体的示例性图示。

[0128] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取Fab臂交换形式(通过将重链和附连的轻链(半分子)与来自于另一个分子的重链-轻链对交换来交换Fab臂以产生双特异性抗体的抗体)。

[0129] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取SEED体形式。所述链交换工程化结构域(SEED)平台被设计成产生不对称且双特异性的抗体样分子,这种能力扩展了天然抗体的治疗性应用。这种蛋白质工程化平台是基于保守的CH3结构域内免疫球蛋白的结构相关的序列的交换。所述SEED设计允许高效产生AG/GA异二聚体,而不利于AG和GA SEED CH3结构域的同二聚作用。(Muda M.等,Protein Eng.Des.Sel.,2011,24(5):447-54)。

[0130] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取LuZ-Y形式,其中使用亮氨酸拉链来诱导两个不同HC的异二聚化(Wranik,BJ.等,J.Biol.Chem.(2012),287:43331-9)。

[0131] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取Cov-X体形式。在双特异性CovX体

中,两个不同的肽使用支链氮杂环丁酮连接物联结在一起,并在温和条件下以位点特异性方式融合到支架抗体。所述抗体支架提供长的半衰期和Ig样分布,而所述药效团负责功能活性。所述药效团可以被化学优化或用其他药效团代替,以产生优化的或独特的双特异性抗体(Doppalapudi VR等,PNAS(2010),107(52);22611-22616)。

[0132] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取Oasc-Fab异二聚体形式,其包括融合到Fc的结合到靶1的Fab和结合到靶2的scFab。异二聚化通过所述Fc中的突变来确保。

[0133] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取DuetMab形式,其是含有结合到抗原1和2的2个不同Fab和通过异二聚化突变稳定化的$F_c$的异二聚体构建体。Fab 1和2含有不同的S-S桥,其确保正确的LC和HC配对。

[0134] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取CrossmAb形式,其是具有融合到通过异二聚化稳定化的Fc的结合到靶1和2的2个不同Fab的异二聚体构建体。CL和CH1结构域与VH和VL结构域被调换,例如CH1与VL内联融合,而CL与VH内联融合。

[0135] 在某些实施方式中,所述多特异性结合蛋白采取Fit-Ig形式,其是一种同二聚体构建体,其中结合到抗原2的Fab被融合到结合到抗原1的Fab的HC的N端。所述构建体含有野生型Fc。

[0136] 表1列出了相组合可以结合到NKG2D的重链可变结构域和轻链可变结构域的肽序列。所述NKG2D结合结构域在它们对NKG2D的结合亲和力方面可以不同,然而它们都激活人类NKG2D和NK细胞。

[0137]

| 表 1 | | |
|---|---|---|
| 克隆 | 重链可变区氨基酸序列 | 轻链可变区氨基酸序列 |
| ADI-27705 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO：1）<br>CDR1（SEQ ID NO：105）– GSFSGYYWS<br>CDR2（SEQ ID NO：106）– EIDHSGSTNYNPSLKS<br>CDR3（SEQ ID NO：107）– ARARGPWSFDP | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPITFGGGTKVEIK（SEQ ID NO：2） |
| ADI-27724 | QVQLQQWGAGLLKPSET | EIVLTQSPGTLSLSPGERA |

[0138]

| | | |
|---|---|---|
| | LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：3） | TLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSPITFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：4） |
| ADI-27740 （A40） | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：5） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSIGSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY HSFYTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：6） |
| ADI-27741 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：7） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSIGSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQS NSYYTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：8） |
| ADI-27743 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY NSYPTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：10） |

[0139]

| | | |
|---|---|---|
| | （SEQ ID NO：9） | |
| ADI-28153 | QVQLQQWGAGLLKPSET<br>LSLTCAVYGGSFSGYYW<br>SWIRQPPGKGLEWIGEID<br>HSGSTNYNPSLKSRVTIS<br>VDTSKNQFSLKLSSVTAA<br>DTAVYYCARARGPWGF<br>DPWGQGTLVTVSS<br>（SEQ ID NO：11） | ELQMTQSPSSLSASVGDR<br>VTITCRTSQSISSYLNWY<br>QQKPGQPPKLLIYWASTR<br>ESGVPDRFSGSGSGTDFT<br>LTISSLQPEDSATYYCQQ<br>SYDIPYTFGQGTKLEIK<br>（SEQ ID NO：12） |
| ADI-28226<br>（C26） | QVQLQQWGAGLLKPSET<br>LSLTCAVYGGSFSGYYW<br>SWIRQPPGKGLEWIGEID<br>HSGSTNYNPSLKSRVTIS<br>VDTSKNQFSLKLSSVTAA<br>DTAVYYCARARGPWSFD<br>PWGQGTLVTVSS<br>（SEQ ID NO：13） | DIQMTQSPSTLSASVGDR<br>VTITCRASQSISSWLAWY<br>QQKPGKAPKLLIYKASSL<br>ESGVPSRFSGSGSGTEFTL<br>TISSLQPDDFATYYCQQY<br>GSFPITFGGGTKVEIK<br>（SEQ ID NO：14） |
| ADI-28154 | QVQLQQWGAGLLKPSET<br>LSLTCAVYGGSFSGYYW<br>SWIRQPPGKGLEWIGEID<br>HSGSTNYNPSLKSRVTIS<br>VDTSKNQFSLKLSSVTAA<br>DTAVYYCARARGPWSFD<br>PWGQGTLVTVSS<br>（SEQ ID NO：15） | DIQMTQSPSTLSASVGDR<br>VTITCRASQSISSWLAWY<br>QQKPGKAPKLLIYKASSL<br>ESGVPSRFSGSGSGTDFT<br>LTISSLQPDDFATYYCQQ<br>SKEVPWTFGQGTKVEIK<br>（SEQ ID NO：16） |
| ADI-29399 | QVQLQQWGAGLLKPSET<br>LSLTCAVYGGSFSGYYW<br>SWIRQPPGKGLEWIGEID<br>HSGSTNYNPSLKSRVTIS<br>VDTSKNQFSLKLSSVTAA | DIQMTQSPSTLSASVGDR<br>VTITCRASQSISSWLAWY<br>QQKPGKAPKLLIYKASSL<br>ESGVPSRFSGSGSGTEFTL<br>TISSLQPDDFATYYCQQY |

[0140]

| | | |
|---|---|---|
| | DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：17） | NSFPTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：18） |
| ADI-29401 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：19） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSIGSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY DIYPTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：20） |
| ADI-29403 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：21） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY DSYPTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：22） |
| ADI-29405 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：23） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY GSFPTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：24） |
| ADI-29407 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL |

[0141]

| | | |
|---|---|---|
| | HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：25） | ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY QSFPTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：26） |
| ADI-29419 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：27） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY SSFSTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：28） |
| ADI-29421 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：29） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY ESYSTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：30） |
| ADI-29424 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：31） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY DSFITFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：32） |
| ADI-29425 | QVQLQQWGAGLLKPSET | DIQMTQSPSTLSASVGDR |

[0142]

| | | |
|---|---|---|
| | LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：33） | VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY QSYPTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：34） |
| ADI-29426 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：35） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSIGSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY HSFPTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：36） |
| ADI-29429 | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO：37） | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSIGSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY ELYSYTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：38） |
| ADI-29447 （F47） | QVQLQQWGAGLLKPSET LSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEID HSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARARGPWSFD PWGQGTLVTVSS | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQY DTFITFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：40） |

[0143]

| | | |
|---|---|---|
| | （SEQ ID NO：39） | |
| ADI-27727 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDSSIRHAYYYYGMDVWGQGTTVTVSS（SEQ ID NO：41）<br>CDR1（SEQ ID NO：43）– GTFSSYAIS<br>CDR2（SEQ ID NO：44）– GIIPIFGTANYAQKFQG<br>CDR3（SEQ ID NO：45）– ARGDSSIRHAYYYYGMDV | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPITFGGGTKVEIK（SEQ ID NO：42）<br>CDR1（SEQ ID NO：46）– KSSQSVLYSSNNKNYLA<br>CDR2（SEQ ID NO：47）– WASTRES<br>CDR3（SEQ ID NO：48）– QQYYSTPIT |
| ADI-29443（F43） | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSDRFHPYFDYWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO：49）<br>CDR1（SEQ ID NO：51）– GSISSSSYYWG<br>CDR2（SEQ ID NO：52）– SIYYSGSTYYNPSLKS<br>CDR3（SEQ ID NO：53）– | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFDTWPPTFGGGTKVEIK（SEQ ID NO：50）<br>CDR1（SEQ ID NO：54）– RASQSVSRYLA<br>CDR2（SEQ ID NO：55）– DASNRAT<br>CDR3（SEQ ID NO：56）– QQFDTWPPT |

[0144]

| | | |
|---|---|---|
| | ARGSDRFHPYFDY | |
| ADI-29404（F04） | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO：57） | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCEQYDSYPTFGGGTKVEIK（SEQ ID NO：58） |
| ADI-28200 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGRKASGSFYYYYGMDVWGQGTTVTVSS（SEQ ID NO：59）<br>CDR1（SEQ ID NO：324）– GTFSSYAIS<br>CDR2（SEQ ID NO：325）– GIIPIFGTANYAQKFQG<br>CDR3（SEQ ID NO：326）– ARRGRKASGSFYYYYGMDV | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKPLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK（SEQ ID NO：60）<br>CDR1（SEQ ID NO：327）– ESSQSLLNSGNQKNYLT<br>CDR2（SEQ ID NO：328）– WASTRES<br>CDR3（SEQ ID NO：329）– QNDYSYPYT |
| ADI-29379（E79） | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT |

[0145]

| | | |
|---|---|---|
| | TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAPNYGDTTHDYYYMDVWGKGTTVTVSS（SEQ ID NO：61）CDR1（SEQ ID NO：63）-YTFTSYYMH CDR2（SEQ ID NO：64）-IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3（SEQ ID NO：65）-ARGAPNYGDTTHDYYYMDV | LTISSLQSEDFAVYYCQQYDDWPFTFGGGTKVEIK（SEQ ID NO：62）CDR1（SEQ ID NO：66）-RASQSVSSNLA CDR2（SEQ ID NO：67）-GASTRAT CDR3（SEQ ID NO：68）-QQYDDWPFT |
| ADI-29463（F63） | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDTGEYYDTDDHGMDVWGQGTTVTVSS（SEQ ID NO：69）CDR1（SEQ ID NO：71）-YTFTGYYMH CDR2（SEQ ID NO：72）-WINPNSGGTNYAQKFQG CDR3（SEQ ID NO：73）-ARDTGEYYDTDDHGMDV | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDDYWPPTFGGGTKVEIK（SEQ ID NO：70）CDR1（SEQ ID NO：74）-RASQSVSSNLA CDR2（SEQ ID NO：75）-GASTRAT CDR3（SEQ ID NO：76）-QQDDYWPPT |
| ADI-27744（A44） | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAW |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | WVRQAPGKGLEWVSAIS<br>GSGGSTYYADSVKGRFTI<br>SRDNSKNTLYLQMNSLR<br>AEDTAVYYCAKDGGYY<br>DSGAGDYWGQGTLVTVS<br>S<br>（SEQ ID NO：77）<br>CDR1（SEQ ID NO：79）-<br>FTFSSYAMS<br>CDR2（SEQ ID NO：80）-<br>AISGSGGSTYYADSVKG<br>CDR3（SEQ ID NO：81）-<br>AKDGGYYDSGAGDY | YQQKPGKAPKLLIYAASS<br>LQSGVPSRFSGSGSGTDF<br>TLTISSLQPEDFATYYCQ<br>QGVSYPRTFGGGTKVEIK<br>（SEQ ID NO：78）<br>CDR1（SEQ ID NO：82）-<br>RASQGIDSWLA<br>CDR2（SEQ ID NO：83）-<br>AASSLQS<br>CDR3（SEQ ID NO：84）-<br>QQGVSYPRT |
| [0146] | ADI-27749<br>（A49） | EVQLVESGGGLVKPGGS<br>LRLSCAASGFTFSSYSMN<br>WVRQAPGKGLEWVSSIS<br>SSSSYIYYADSVKGRFTIS<br>RDNAKNSLYLQMNSLRA<br>EDTAVYYCARGAPMGA<br>AAGWFDPWGQGTLVTV<br>SS<br>（SEQ ID NO：85）<br>CDR1（SEQ ID NO：87）-<br>FTFSSYSMN<br>CDR2（SEQ ID NO：88）-<br>SISSSSSYIYYADSVKG<br>CDR3（SEQ ID NO：89）-<br>ARGAPMGAAAGWFDP | DIQMTQSPSSVSASVGDR<br>VTITCRASQGISSWLAWY<br>QQKPGKAPKLLIYAASSL<br>QSGVPSRFSGSGSGTDFT<br>LTISSLQPEDFATYYCQQ<br>GVSFPRTFGGGTKVEIK<br>（SEQ ID NO：86）<br>CDR1（SEQ ID NO：90）-<br>RASQGISSWLA<br>CDR2（SEQ ID NO：91）-<br>AASSLQS<br>CDR3（SEQ ID NO：92）-<br>QQGVSFPRT |
| | ADI-29378<br>（E78） | QVQLVQSGAEVKKPGAS<br>VKVSCKASGYTFTSYYM | EIVLTQSPATLSLSPGERA<br>TLSCRASQSVSSYLAWY |

[0147]

| | | |
|---|---|---|
| | HWVRQAPGQGLEWMGII NPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAREGAGF AYGMDYYYMDVWGKG TTVTVSS （SEQ ID NO：93） CDR1（SEQ ID NO：95）- YTFTSYYMH CDR2（SEQ ID NO：96）- IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3（SEQ ID NO：97）- AREGAGFAYGMDYYYM DV | QQKPGQAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQ SDNWPFTFGGGTKVEIK （SEQ ID NO：94） CDR1（SEQ ID NO：98）- RASQSVSSYLA CDR2（SEQ ID NO：99）- DASNRAT CDR3（SEQ ID NO：100）- QQSDNWPFT |

[0148] 可选地，由SEQ ID NO:101所表示的重链可变结构域可以与由SEQ ID NO:102所表示的轻链可变结构域配对，以形成如US 9,273,136中所示的可以结合到NKG2D的抗原结合位点。

[0149] SEQ ID NO:101

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL

[0150] EWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT

AVYYCAKDRGLGDGTYFDYWGQGTTVTVSS

[0151] SEQ ID NO:102

QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLL

[0152] IYYDDLLPSGVSDRFSGSKSGTSAFLAISGLQSEDEADYYCAAWDDS

LNGPVFGGGTKLTVL

[0153] 可选地，由SEQ ID NO:103表示的重链可变结构域可以与由SEQ ID NO:104所表示的轻链可变结构域配对，以形成如US 7,879,985中所示的可以结合到NKG2D的抗原结合位点。

[0154] SEQ ID NO:103

QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDDSISSYYWSWIRQPPGKGLEW

[0155] IGHISYSGSANYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC

ANWDDAFNIWGQGTMVTVSS

[0156] SEQ ID NO:104

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL

[0157] LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP

WTFGQGTKVEIK

[0158] 一方面，本公开提供了结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及抗原CD37的多特异性结合蛋白。表2列出了相组合可以结合到CD37的重链可变结构域和轻链可变结构域的一些示例性序列。

[0159]

| 表 2 | | |
|---|---|---|
| 克隆 | 重链可变结构域氨基酸序列 | 轻链可变结构域氨基酸序列 |
| CD37 抗体（美国专利号 8,333,966） | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMNWVRQMPGKGLEWMGNIDPYYGGTTYNRKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSVGPFDSWGQGTLVTVSSG（SEQ ID NO：109）<br>CDR1（SEQ ID NO：110）- GYSFTGY<br>CDR2（SEQ ID NO：111）- DPYYGG<br>CDR3（SEQ ID NO：112）- SVGPFDS | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHSDNPWTFGQGTKVEIK（SEQ ID NO：113）<br>CDR1（SEQ ID NO：114）- ENVYSYLA<br>CDR2（SEQ ID NO：115）- FAKTLAE<br>CDR3（SEQ ID NO：116）- QHHSDNPWT |
| CD37 抗体（美国专利号 | QVQVQESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTTSGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDGS | DIQMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASENIRSNLAWYQQKPGKSPKLLVNVATNLAD |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 9,346,887） | TNYHPSLKSRLSIKKDHSK SQVFLKLNSLTAADTATY YCAKGGYSLAHWGQGTL VTVSSA （SEQ ID NO：117） CDR1（SEQ ID NO：118）- FSLTTSGVS CDR2（SEQ ID NO：119）- VIWGDGSTNYHPSLKS CDR3（SEQ ID NO：120）- GGYSLAH | GVPSRFSGSGSGTDYSLKI NSLQPEDFGTYYCQHYWG TTWTFGQGTKLEIKR （SEQ ID NO：121） CDR1（SEQ ID NO：122）- ENIRSNLA CDR2（SEQ ID NO：123）- NVATNLA CDR3（SEQ ID NO：124）- QHYWGTTWT |
| [0160] | CD37 抗体（美国专利申请号 14/447,209） | QVQLQQWGAGLLKPSETL SLTCAVYGGSFSPYYWSW IRQPPGKGLEWIGEINHSGS TNYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVY YCARRAGDFDYWGQGTL VTVSSA （SEQ ID NO：125） CDR1（SEQ ID NO：126）- GSFSPYYWS CDR2（SEQ ID NO：127）- EINHSGSTNYNPSLKS CDR3（SEQ ID NO：128）- RAGDFDY | DIQMTQSPSTLSASVGDRV TITCRASQSISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYKASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYCQQYNSYI FGQGTKLEIKR （SEQ ID NO：129） CDR1（SEQ ID NO：130）- RASQSISSWLA CDR2（SEQ ID NO：131）- KASSLES CDR3（SEQ ID NO：132）- QQYNSYI |

[0161] 可选地，可以通过筛选与SEQ ID NO:133所定义的氨基酸序列的结合，来鉴定可以结合到CD37的新的抗原结合位点。

[0162] SEQ ID NO:133

[0163] MSAQESCLSLIKYFLFVFNLFFFVLGSLIFCFGIWILIDKTSFVSFVGLA

FVPLQIWSKVLAISGIFTMGIALLGCVGALKELRCLLGLYFGMLLLLF

ATQITLGILISTQRAQLERSLRDVVEKTIQKYGTNPEETAAEESWDYV

[0164] QFQLRCCGWHYPQDWFQVLILRGNGSEAHRVPCSCYNLSATNDSTI

LDKVILPQLSRLGHLARSRHSADICAVPAESHIYREGCAQGLQKWLH

NNLISIVGICLGVGLLELGFMTLSIFLCRNLDHVYNRLARYR

[0165] 一方面，本公开提供了结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及抗原CD20的多特异性结合蛋白。表3列出了相组合可以结合到CD20的重链可变结构域和轻链可变结构域的一些示例性肽序列。

[0166]

| 表 3 | | |
|---|---|---|
| 克隆 | 重链可变结构域氨基酸序列 | 轻链可变结构域氨基酸序列 |
| 利妥昔单抗 | QVQLQQPGAELVKPGASV<br>KMSCKASGYTFTSYNMH<br>WVKQTPGRGLEWIGAIYP<br>GNGDTSYNQKFKGKATLT<br>ADKSSSTAYMQLSSLTSED<br>SAVYYCARSTYYGGDWY<br>FNVWGAGTTVTVSAA<br>（SEQ ID NO：134）<br>CDR1（SEQ ID NO：135）-<br>GYTFTSY<br>CDR2（SEQ ID NO：136）-<br>YPGNGD<br>CDR3（SEQ ID NO：137）-<br>STYYGGDWYFNV | QIVLSQSPAILSASPGEKVT<br>MTCRASSSVSYIHWFQQK<br>PGSSPKPWIYATSNLASGV<br>PVRFSGSGSGTSYSLTISRV<br>EAEDAATYYCQQWTSNPP<br>TFGGGTKLEIKR<br>（SEQ ID NO：138）<br>CDR1（SEQ ID NO：139）-<br>SSVSYIH<br>CDR2（SEQ ID NO：140）-<br>ATSNLAS<br>CDR3（SEQ ID NO：141）-<br>QQWTSNPPT |
| 奥滨尤妥珠单抗 | QVQLVQSGAEVKKPGSSV<br>KVSCKASGYAFSYSWINW<br>VRQAPGQGLEWMGRIFPG<br>DGDTDYNGKFKGRVTITA<br>DKSTSTAYMELSSLRSEDT | DIVMTQTPLSLPVTPGEPA<br>SISCRSSKSLLHSNGITYLY<br>WYLQKPGQSPQLLIYQMS<br>NLVSGVPDRFSGSGSGTDF<br>TLKISRVEAEDVGVYYCA |

[0167]

| | | |
|---|---|---|
| | AVYYCARNVFDGYWLVY WGQGTLVTVSSA （SEQ ID NO：142） CDR1（SEQ ID NO：143）- GYAFSYS CDR2（SEQ ID NO：144）- FPGDGD CDR3（SEQ ID NO：145）- NVFDGYWLVY | QNLELPYTFGGGTKVEIKR （SEQ ID NO：146） CDR1（SEQ ID NO：147）- KSLLHSNGITYLY CDR2（SEQ ID NO：148）- QMSNLVS CDR3（SEQ ID NO：149）- QMSNLVS |
| 奥法木单抗 | EVQLVESGGGLVQPGRSL RLSCAASGFTFNDYAMHW VRQAPGKGLEWVSTISWN SGSIGYADSVKGRFTISRD NAKKSLYLQMNSLRAEDT ALYYCAKDIQYGNYYYG MDVWGQGTTVTVSSA （SEQ ID NO：150） CDR1（SEQ ID NO：151）- GFTFNDY CDR2（SEQ ID NO：152）- SWNSGS CDR3（SEQ ID NO：153）- DIQYGNYYYGMDV | EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNW PITFGQGTRLEIKR （SEQ ID NO：154） CDR1（SEQ ID NO：155）- QSVSSYLA CDR2（SEQ ID NO：156）- DASNRAT CDR3（SEQ ID NO：157）- QQRSNWPIT |
| 维妥珠单抗 | QVQLQQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGYTFTSYNMHW VKQAPGQGLEWIGAIYPG MGDTSYNQKFKGKATLTA DESTNTAYMELSSLRSEDT AFYYCARSTYYGGDWYF DVWGQGTTVTVSSA | DIQLTQSPSSLSASVGDRV TMTCRASSSVSYIHWFQQ KPGKAPKPWIYATSNLAS GVPVRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQQWTS NPPTFGGGTKLEIKR （SEQ ID NO：162） |

[0168]

| | | |
|---|---|---|
| | （SEQ ID NO：158）<br>CDR1（SEQ ID NO：159）-<br>GYTFTSY<br>CDR2（SEQ ID NO：160）-<br>YPGMGD<br>CDR3（SEQ ID NO：161）-<br>STYYGGDWYFDV | CDR1（SEQ ID NO：163）-<br>SSVSYIH<br>CDR2（SEQ ID NO：164）-<br>ATSNLAS<br>CDR3（SEQ ID NO：165）-<br>QQWTSNPPT |
| 奥瑞珠单抗 | EVQLVESGGGLVQPGGSL<br>RLSCAASGYTFTSYNMHW<br>VRQAPGKGLEWVGAIYPG<br>NGDTSYNQKFKGRFTISVD<br>KSKNTLYLQMNSLRAEDT<br>AVYYCARVVYYSNSYWY<br>FDVWGQGTLVTVSSA<br>（SEQ ID NO：166）<br>CDR1（SEQ ID NO：167）-<br>GYTFTSY<br>CDR2（SEQ ID NO：168）-<br>YPGNGD<br>CDR3（SEQ ID NO：169）-<br>VVYYSNSYWYFDV | DIQMTQSPSSLSASVGDRV<br>TITCRASSSVSYMHWYQQ<br>KPGKAPKPLIYAPSNLASG<br>VPSRFSGSGSGTDFTLTISS<br>LQPEDFATYYCQQWSFNP<br>PTFGQGTKVEIKR<br>（SEQ ID NO：170）<br>CDR1（SEQ ID NO：171）-<br>SSVSYMH<br>CDR2（SEQ ID NO：172）-<br>APSNLAS<br>CDR3（SEQ ID NO：173）-<br>QQWSFNPPT |

[0169] 可选地，可以通过筛选与SEQ ID NO:174所定义的氨基酸序列的结合，来鉴定可以结合到CD20的新的抗原结合位点。

[0170] SEQ ID NO:174

MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFFMR

ESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTVWYPLWGGIMY

[0171] IISGSLLAATEKNSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKIS

HFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGI

LSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEI

[0172] KEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIIPIQEEEEEETETNFPEPPQDQESSPIE

NDSSP

[0173] 一方面，本公开提供了结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及抗原CD19的多特异性结合蛋白。表4列出了相组合可以结合到CD19的重链可变结构域和轻链可

变结构域的一些示例性肽序列。

[0174]

| 表 4 | | |
|---|---|---|
| 克隆 | 重链可变结构域氨基酸序列 | 轻链可变结构域氨基酸序列 |
| 博纳吐单抗 | QVQLQQSGAELVRPGSSVK ISCKASGYAFSSYWMNWV KQRPGQGLEWIGQIWPGDG DTNYNGKFKGKATLTADES SSTAYMQLSSLASEDSAVY FCARRETTTVGRYYYAMD YWGQGTTVTVSSG （SEQ ID NO：175） CDR1（SEQ ID NO：176）- GYAFSSY CDR2（SEQ ID NO：177）- WPGDGD CDR3（SEQ ID NO：178）- RETTTVGRYYYAMDY | DIQLTQSPASLAVSLGQRA TISCKASQSVDYDGDSYLN WYQQIPGQPPKLLIYDASN LVSGIPPRFSGSGSGTDFTL NIHPVEKVDAATYHCQQS TEDPWTFGGGTKLEIK （SEQ ID NO：179） CDR1（SEQ ID NO：180）- QSVDYDGDSYLN CDR2（SEQ ID NO：181）- DASNLVS CDR3（SEQ ID NO：182）- QQSTEDPWT |
| 依那丽珠单抗（美国专利号 8,323,653） | EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSSSWMNWVR QAPGKGLEWVGRIYPGDG DTNYNAKFKGRFTISRDDS KNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCARSGFITTVRDFDYWGQ GTLVTVSS （SEQ ID NO：183） | EIVLTQSPDFQSVTPKEKVT ITCRASESVDTFGISFMNW FQQKPDQSPKLLIHEASNQ GSGVPSRFSGSGSGTDFTL TINSLEAEDAATYYCQQSK EVPFTFGGGTKVEIK（SEQ ID NO：187） CDR1（SEQ ID NO：188）- |

[0175]

| | | |
|---|---|---|
| | CDR1（SEQ ID NO：184）- GFTFSSS<br>CDR2（SEQ ID NO：185）- YPGDGD<br>CDR3（SEQ ID NO：186）- SGFITTVRDFDY | ESVDTFGISFMN<br>CDR2（SEQ ID NO：189）- EASNQGS<br>CDR3（SEQ ID NO：190）- QQSKEVPFT |
| CD19抗体（美国专利号8,524,867） | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSA<br>（SEQ ID NO：191）<br>CDR1（SEQ ID NO：192）- GYTFTSY<br>CDR2（SEQ ID NO：193）- NPYNDG<br>CDR3（SEQ ID NO：194）- GTYYYGTRVFDY | DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKR<br>（SEQ ID NO：195）<br>CDR1（SEQ ID NO：196）- KSLQNVNGNTYLY<br>CDR2（SEQ ID NO：197）- RMSNLNS<br>CDR3（SEQ ID NO：198）– MQHLEYPIT |
| CD19抗体（美国专利号7,968,687） | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISTSGMGVGWIRQHPGKGLEWIGHIWWDDDKRYNPALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMELWSYYFDYWGQGTLVTVSS<br>（SEQ ID NO：199）<br>CDR1（SEQ ID NO：200）- GGSISTSGM | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDVAVYYCFQGSVYPFTFGQGTKLEIKR<br>（SEQ ID NO：203）<br>CDR1（SEQ ID NO：204）- SSVSYMH<br>CDR2（SEQ ID NO：205）- |

[0176]

| | | |
|---|---|---|
| | CDR2（SEQ ID NO：201）- WWDDD<br>CDR3（SEQ ID NO：202）- MELWSYYFDY | DTSKLAS<br>CDR3（SEQ ID NO：206）- FQGSVYPFT |

[0177] 可选地，可以通过筛选与SEQ ID NO:207所定义的氨基酸序列的结合，来鉴定可以结合到CD19的新的抗原结合位点。

[0178] SEQ ID NO:207

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPT
QQLTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGF
YLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNR
SSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQ
DLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKD
DRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITAR

[0179] PVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLIFCLCSLVGILHLQRALVLRRKR
KRMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLGRAQRWAA
GLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPEEEEGEGYEEPDSEE
DSEFYENDSNLGQDQLSQDGSGYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYEN
EDEELTQPVARTMDFLSPHGSAWDPSREATSLGSQSYEDMRGILYA
APQLRSIRGQPGPNHEEDADSYENMDNPDGPDPAWGGGGRMGTWS
TR

[0180] 一方面，本公开提供了结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及抗原CD22的多特异性结合蛋白。表5列出了相组合可以结合到CD22的重链可变结构域和轻链可变结构域的一些示例性肽序列。

[0181]

| 表 5 | | |
|---|---|---|
| 克隆 | 重链可变结构域氨基酸序列 | 轻链可变结构域氨基酸序列 |
| 依帕珠单抗（美国专利号 | QVQLVQSGAEVKKPGSSV<br>KVSCKASGYTFTSYWLHW<br>VRQAPGQGLEWIGYINPRN | DIQLTQSPSSLSASVGDRV<br>TMSCKSSQSVLYSANHKN<br>YLAWYQQKPGKAPKLLIY |

[0182]

| | | |
|---|---|---|
| 5,789,554） | DYTEYNQNFKDKATITADE STNTAYMELSSLRSEDTAF YFCARRDITTFYWGQGTTV TVSS （SEQ ID NO：208） CDR1（SEQ ID NO：209）- GYTFTSY CDR2（SEQ ID NO：210）- NPRNDY CDR3（SEQ ID NO：211）- RDITTFY | WASTRESGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYC HQYLSSWTFGGGTKLEIK （SEQ ID NO：212） CDR1（SEQ ID NO：213）- QSVLYSANHKNYLA CDR2（SEQ ID NO：214）- WASTRES CDR3（SEQ ID NO：215）- HQYLSSWT |
| 诺妥珠单抗（美国专利号 7,355,011） | QLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYRFTNYWIHWVR QAPGQGLEWIGGINPGNNY ATYRRKFQGRVTMTADTS TSTVYMELSSLRSEDTAVY YCTREGYGNYGAWFAYW GQGTLVTVSSA （SEQ ID NO：216） CDR1（SEQ ID NO：217）- GYRFTNY CDR2（SEQ ID NO：218）- NPGNNY CDR3（SEQ ID NO：219）- EGYGNYGAWFAY | DVQVTQSPSSLSASVGDR VTITCRSSQSLANSYGNTF LSWYLHKPGKAPQLLIYGI SNRFSGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCL QGTHQPYTFGQGTKVEIK R （SEQ ID NO：220） CDR1（SEQ ID NO：221）- QSLANSYGNTFLS CDR2（SEQ ID NO：222）- GISNRFS CDR3（SEQ ID NO：223）- LQGTHQPYT |
| 品妥珠单抗（美国专利号 8,394,607） | EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGYEFSRSWMNWV RQAPGKGLEWVGRIYPGD GDTNYSGKFKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTA | DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRSSQSIVHSVGNTFLE WYQQKPGKAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCFQ |

[0183]

| | | |
|---|---|---|
| | VYYCARDGSSWDWYFDV WGQGTLVTVSSA （SEQ ID NO：224） CDR1（SEQ ID NO：225）- GYEFSRS CDR2（SEQ ID NO：226）- YPGDGD CDR3（SEQ ID NO：227）- DGSSWDWYFDV | GSQFPYTFGQGTKVEIKR （SEQ ID NO：228） CDR1（SEQ ID NO：229）- QSIVHSVGNTFLE CDR2（SEQ ID NO：230）- KVSNRFS CDR3（SEQ ID NO：231）- FQGSQFPYT |

[0184] 可以通过筛选与SEQ ID NO:232所定义的氨基酸序列的结合,来鉴定可以结合到CD22的抗原结合位点。

[0185] SEQ ID NO:232

MHLLGPWLLLLVLEYLAFSDSSKWVFEHPETLYAWEGACVWIPCTY
RALDGDLESFILFHNPEYNKNTSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRVQ
FLGDKNKNCTLSIHPVHLNDSGQLGLRMESKTEKWMERIHLNVSER
PFPPHIQLPPEIQESQEVTLTCLLNFSCYGYPIQLQWLLEGVPMRQAA
VTSTSLTIKSVFTRSELKFSPQWSHHGKIVTCQLQDADGKFLSNDTV
QLNVKHTPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLK
DGTSLKKQNTFTLNLREVTKDQSGKYCCQVSNDVGPGRSEEVFLQV
QYAPEPSTVQILHSPAVEGSQVEFLCMSLANPLPTNYTWYHNGKEM

[0186] QGRTEEKVHIPKILPWHAGTYSCVAENILGTGQRGPGAELDVQYPPK
KVTTVIQNPMPIREGDTVTLSCNYNSSNPSVTRYEWKPHGAWEEPSL
GVLKIQNVGWDNTTIACAACNSWCSWASPVALNVQYAPRDVRVRK
IKPLSEIHSGNSVSLQCDFSSSHPKEVQFFWEKNGRLLGKESQLNFDSI
SPEDAGSYSCWVNNSIGQTASKAWTLEVLYAPRRLRVSMSPGDQV
MEGKSATLTCESDANPPVSHYTWFDWNNQSLPYHSQKLRLEPVKV
QHSGAYWCQGTNSVGKGRSPLSTLTVYYSPETIGRRVAVGLGSCLAI
LILAICGLKLQRRWKRTQSQQGLQENSSGQSFFVRNKKVRRAPLSEG
PHSLGCYNPMMEDGISYTTLRFPEMNIPRTGDAESSEMQRPPPDCDD

[0187] TVTYSALHKRQVGDYENVIPDFPEDEGIHYSELIQFGVGERPQAQEN
VDYVILKH

[0188] 一方面,本公开提供了结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及抗原

CD30的多特异性结合蛋白。表6列出了相组合可以结合到CD30的重链可变结构域和轻链可变结构域的一些示例性肽序列。

[0189]

| 表 6 | | |
|---|---|---|
| 克隆 | 重链可变结构域氨基酸序列 | 轻链可变结构域氨基酸序列 |
| CD30 抗体（美国专利号 7,090,843） | QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSEDTAVYFCANYGNYWFAYWGQGTQVTVSAA（SEQ ID NO：233）<br>CDR1（SEQ ID NO：234）- GYTFTDYYIT<br>CDR2（SEQ ID NO：235）- YPGSGN<br>CDR3（SEQ ID NO：236）- YGNYWFAY | DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDSYMNWYQQKPGQPPKVLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGGTKLEIKR（SEQ ID NO：237）<br>CDR1（SEQ ID NO：238）- QSVDFDGDSYMN<br>CDR2（SEQ ID NO：239）- AASNLES<br>CDR3（SEQ ID NO：240）- QQSNEDPWT |
| CD30 抗体（WO2016177846） | QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTYTIHWVRQRPGHDLEWIGYINPSSGYSDYNQNFKGKTTLTADKSSNTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRADYGNYEYTWFAYWGQGTTVTVSS（SEQ ID NO：241） | DIVMTQSPKFMSTSVGDRVTVTCKASQNVGTNVAWFQQKPGQSPKVLIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYHTYPLTFGGGTKLEIN（SEQ ID NO：245）<br>CDR1（SEQ ID NO：246）- |

[0190]

| | | |
|---|---|---|
| | CDR1（SEQ ID NO：242）-GYTFTTYTIH<br>CDR2（SEQ ID NO：243）-YINPSSGYSDYNQNFKG<br>CDR3（SEQ ID NO：244）-RADYGNYEYTWFAY | QNVGTNVA<br>CDR2（SEQ ID NO：247）-SASYRYS<br>CDR3（SEQ ID NO：248）-QQYHTYPLT |
| CD30抗体（美国专利号8,207,303） | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSAYYWSWIRQPPGKGLEWIGDINHGGGTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCASLTAYWGQGSLVTVSS<br>（SEQ ID NO：249）<br>CDR1（SEQ ID NO：250）-AYYWS<br>CDR2（SEQ ID NO：251）-DINHGGGTNYNPSLKS<br>CDR3（SEQ ID NO：252）-LTAY | DIQMTQSPTSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLTWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDSYPITFGQGTRLEIK<br>（SEQ ID NO：253）<br>CDR1（SEQ ID NO：254）-RASQGISSWLT<br>CDR2（SEQ ID NO：255）-AASSLQS<br>CDR3（SEQ ID NO：256）-QQYDSYPIT |
| CD30抗体（美国专利号8,207,303） | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSNSWMSWVRQAPGKGLEWVANINEDGSEKFYVDSVKGRFTFSRDNAENSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHWYFHLWGRGTLVTVSS<br>（SEQ ID NO：257）<br>CDR1（SEQ ID NO：258）-NSWMS | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK<br>（SEQ ID NO：261）<br>CDR1（SEQ ID NO：262）-RASQSVSSSYLA<br>CDR2（SEQ ID NO：263）- |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | CDR2（SEQ ID NO：259）-NINEDGSEKFYVDSVKG CDR3（SEQ ID NO：260）-VHWYFHL | GASSRAT CDR3（SEQ ID NO：264）-QQYGSSPWT |
| [0191] | CD30抗体（美国专利号8,207,303） | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTKYTPSLKSRVTISVDTSKHQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETVYYFDLWGRGTLVTVSS（SEQ ID NO：265） CDR1（SEQ ID NO：266）-GYYWS CDR2（SEQ ID NO：267）-EINHSGSTKYTPSLKS CDR3（SEQ ID NO：268）-ETVYYFDL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARLSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPWTFGQGTKVEIK（SEQ ID NO：269） CDR1（SEQ ID NO：270）-RASQSVSSNLA CDR2（SEQ ID NO：271）-DASNRAT CDR3（SEQ ID NO：272）-QQRSNWPWT |

[0192] 可选地，可以通过筛选与SEQ ID NO:273所定义的氨基酸序列的结合，来鉴定可以结合到CD30的新的抗原结合位点。

[0193] SEQ ID NO:273

[0194] MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYYDKAVRRCCYRCPMGLFPTQQCPQRPTDCRKQCEPDYYLDEADRCTACVTCSRDDLVEKTPCAWNSSRVCECRPGMFCSTSAVNSCARCFFHSVCPAGMIVKFPGTAQKNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPSSGTIPQAKPTPVSPATSSASTMPVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSPSSVGRPSSDPGLSPTQPCPEGSGDCRKQCEPDYYLDEAGRCTACVSCSRDDLVEKTPCAWNSSRTCECRPGMICATSATNSCARCVPYPICAAETVTKPQDMAEKDTTFEAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVA

LSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKL
HLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQP

[0195] LMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKI
EKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYP
EQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK

[0196] 一方面，本公开提供了结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及抗原CD52的多特异性结合蛋白。表7列出了相组合可以结合到CD52的重链可变结构域和轻链可变结构域的一些示例性肽序列。

[0197]

| 表 7 | | |
|---|---|---|
| 克隆 | 重链可变结构域氨基酸序列 | 轻链可变结构域氨基酸序列 |
| CD52 抗体（美国专利号 5,846,534） | QVQLQESGPGLVRPSQTLS LTCTVSGFTFTDFYMNWV RQPPGRGLEWIGFIRDKAK GYTTEYNPSVKGRVTMLV DTSKNQFSLRLSSVTAADT AVYYCAREGHTAAPFDY WGQGSLVTVSSA （SEQ ID NO：274） CDR1（SEQ ID NO：275）- GFTFTDF CDR2（SEQ ID NO：276）- RDKAKGYT CDR3（SEQ ID NO：277）- EGHTAAPFDY | DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCKASQNIDKYLNWYQ QKPGKAPKLLIYNTNNLQ TGVPSRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYYCLQHISRP RTFGQGTKVEIKR （SEQ ID NO：278） CDR1（SEQ ID NO：279）- QNIDKYLN CDR2（SEQ ID NO：280）- NTNNLQT CDR3（SEQ ID NO：281）- LQHISRPRT |
| CD52 抗体（美国专利号 9,321,841） | EVHLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSRYGMSW VRQAPGKGLELVAMMKT KGGRTYYPDSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAED | DVVMTQTPLSLSVTLGQP ASISCKSSQSLLHSDGKTY LNWLQQRPGQSPRRLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGIYYC |

[0198]

| | | |
|---|---|---|
| | TAIYYCASDGYYWGQGTTVTVSS（SEQ ID NO：282）<br>CDR1（SEQ ID NO：283）- RYGMS<br>CDR2（SEQ ID NO：284）- MMKTKGGRTYYPDSVKG<br>CDR3（SEQ ID NO：285）- DGYY | WQGTHLWTFGGGTKVEIK（SEQ ID NO：286）<br>CDR1（SEQ ID NO：287）- KSSQSLLHSDGKTYLN<br>CDR2（SEQ ID NO：288）- LVSKLDS<br>CDR3（SEQ ID NO：289）- WQGTHLWT |

[0199] 可选地，可以通过筛选与SEQ ID NO:290所定义的氨基酸序列的结合，来鉴定可以结合到CD52的新的抗原结合位点。

[0200] SEQ ID NO:290

MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYYDKAVRRCC

YRCPMGLFPTQQCPQRPTDCRKQCEPDYYLDEADRCTACVTCSRDD

LVEKTPCAWNSSRVCECRPGMFCSTSAVNSCARCFFHSVCPAGMIV

KFPGTAQKNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPSSGTIPQAKPTPVSPA

TSSASTMPVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSPSSVGRPSSDPGLSPTQP

CPEGSGDCRKQCEPDYYLDEAGRCTACVSCSRDDLVEKTPCAWNSS

[0201] RTCECRPGMICATSATNSCARCVPYPICAAETVTKPQDMAEKDTTFE

APPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVA

LSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKL

HLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQP

LMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKI

EKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYP

EQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK

[0202] 一方面，本公开提供了结合到自然杀伤细胞上的NKG2D受体和CD16受体以及抗原CD133的多特异性结合蛋白。表8列出了相组合可以结合到CD133的重链可变结构域和轻链可变结构域的一些示例性肽序列。

[0203]

| 表 8 | | |
|---|---|---|
| 克隆 | 重链可变结构域氨基酸序列 | 轻链可变结构域氨基酸序列 |
| CD133 抗体（美国专利号 8,722,858） | MDWTWSILFLVAAATGA HSQVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTDFEM HWVRQAPGQGLEWMGDI DPGTGDTAYNLKFKGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLR SDDTAVYYCALGAFVYW GQGTLVTVSS （SEQ ID NO：291） CDR1（SEQ ID NO：292）- DFEMH CDR2（SEQ ID NO：293）- DIDPGTGDTAYNLKFKG CDR3（SEQ ID NO：294）- GAFVY | MKYLLPTAAAGLLLLAAQ PAMADVVMTQSPLSLPVT FGEPASISCRSSQSLANSYG NTYLSWYLQKPGQSPQLLI YGISNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVY YCLQGTHQPYTFGQGTKL EIK （SEQ ID NO：295） CDR1（SEQ ID NO：296）- RSSQSLANSYGNTYLS CDR2（SEQ ID NO：297）- GISNRFS CDR3（SEQ ID NO：298）- LQGTHQPYT |
| CD133 抗体（美国专利号 8,722,858） | MDWTWSILFLVAAATGA HSQVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTDFEM HWVRQAPGQGLEWMGDI DPGTGDTAYNLKFKGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLR SDDTAVYYCALGAFVYW GQGTLVTVSS （SEQ ID NO：299） CDR1（SEQ ID NO：300）- DFEMH CDR2（SEQ ID NO：301）- DIDPGTGDTAYNLKFKG | MKYLLPTAAAGLLLLAAQ PAMADVVMTQSPLSLPVT FGEQASISCRSSQSLANSYG NTYLSWYLQKPGQSPQLLI YGISNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVY YCLQGTHQPYTFGQGTKL EIK （SEQ ID NO：303） CDR1（SEQ ID NO：304）- RSSQSLANSYGNTYLS CDR2（SEQ ID NO：305）- GISNRFS |

[0204]

| | | |
|---|---|---|
| | CDR3（SEQ ID NO：302）-GAFVY | CDR3（SEQ ID NO：306）-LQGTHQPYT |
| CD133 抗体（WO2016154623） | METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLNNYNMQWVRQAPGKGLEWIGATFGSDSIYYATWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGGLWGPGTLVTVSS（SEQ ID NO：307）<br>CDR1（SEQ ID NO：308）-GIDLNNYNMQ<br>CDR2（SEQ ID NO：309）-ATFGSDSIYYATWA<br>CDR3（SEQ ID NO：310）-GGL | MDTRAPTQLLGLLLLWLPGVTFAQVLTQTASPVSAAVGATVTINCQSSQSVYNNNYLAWFQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTQFALTISGVQCDDAGTYYCQGEFSCDSADCAAFGGGTEVVVKG（SEQ ID NO：311）<br>CDR1（SEQ ID NO：312）-QSSQSVYNNNYL<br>CDR2（SEQ ID NO：313）-RASTLAS<br>CDR3（SEQ ID NO：314）-QGEFSCDSADCAA |
| CD133 抗体（WO2016154623） | METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSRYAMSWVRQAPGKGLDWIGYIDIGGGAYYASWAKGRFTISETSTTVYLKVNSPTTEDTATYFCARGVANSDIWGPGTLVTVSS（SEQ ID NO：315）<br>CDR1（SEQ ID NO：316）-GFSLSRYAMS<br>CDR2（SEQ ID NO：317）-YIDIGGGAYYASWA | MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCALVMTQTPSPVSAAVGGTVTINCQSSQSVFNNKWLSWYQQKPGQPPKLLIYFVSTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGSDYSSGWYSPFGGGTEVVVEG（SEQ ID NO：319）<br>CDR1（SEQ ID NO：320）-QSSQSVFNNKWLS<br>CDR2（SEQ ID NO：321）-FVSTLAS |

[0205]

| | | |
|---|---|---|
| | CDR3（SEQ ID NO：318）-GVANSDI | CDR3（SEQ ID NO：322）-QGSDYSSGWYSP |

[0206] 可选地，可以通过筛选与SEQ ID NO:323所定义的氨基酸序列的结合，来鉴定可以结合到CD133的新的抗原结合位点。

[0207] SEQ ID NO:323

MALVLGSLLLLGLCGNSFSGGQPSSTDAPKAWNYELPATNYETQDS
HKAGPIGILFELVHIFLYVVQPRDFPEDTLRKFLQKAYESKIDYDKPE
TVILGLKIVYYEAGIILCCVLGLLFIILMPLVGYFFCMCRCCNKCGGE
MHQRQKENGPFLRKCFAISLLVICIIISIGIFYGFVANHQVRTRIKRSR
KLADSNFKDLRTLLNETPEQIKYILAQYNTTKDKAFTDLNSINSVLG
GGILDRLRPNIIPVLDEIKSMATAIKETKEALENMNSTLKSLHQQSTQ
LSSSLTSVKTSLRSSLNDPLCLVHPSSETCNSIRLSLSQLNSNPELRQL
PPVDAELDNVNNVLRTDLDGLVQQGYQSLNDIPDRVQRQTTTVVA
GIKRVLNSIGSDIDNVTQRLPIQDILSAFSVYVNNTESYIHRNLPTLEE

[0208] YDSYWWLGGLVICSLLTLIVIFYYLGLLCGVCGYDRHATPTTRGCVS
NTGGVFLMVGVGLSFLFCWILMIIVVLTFVFGANVEKLICEPYTSKE
LFRVLDTPYLLNEDWEYYLSGKLFNKSKMKLTFEQVYSDCKKNRG
TYGTLHLQNSFNISEHLNINEHTGSISSELESLKVNLNIFLLGAAGRK
NLQDFAACGIDRMNYDSYLAQTGKSPAGVNLLSFAYDLEAKANSLP
PGNLRNSLKRDAQTIKTIHQQRVLPIEQSLSTLYQSVKILQRTGNGLL
ERVTRILASLDFAQNFITNNTSSVIIEETKKYGRTIIGYFEHYLQWIEFS
ISEKVASCKPVATALDTAVDVFLCSYIIDPLNLFWFGIGKATVFLLPA
LIFAVKLAKYYRRMDSEDVYDDVETIPMKNMENGNNGYHKDHVY
GIHNPVMTSPSQH

[0209] 在所述Fc结构域内，CD16结合由所述铰链区和CH2结构域介导。例如，在人类IgG1内，与CD16的相互作用主要聚焦于氨基酸残基Asp 265-Glu 269、Asn 297-Thr 299、Ala 327-Ile 332、Leu 234-Ser 239和CH2结构域中的糖残基N-乙酰基-D-葡萄糖胺(参见Sondermann等，Nature，406(6793)：267-273)。在所述已知结构域的基础上，可以选择突变以提高或降低与CD16的结合亲和力，例如通过使用噬菌体展示文库或酵母表面展示cDNA文库，或者可以在相互作用的已知三维结构的基础上设计突变。

[0210] 异二聚体抗体重链的组装可以通过在同一细胞中表达两种不同抗体重链序列来实现，这可能导致每种抗体重链的同二聚体的组装以及异二聚体的组装。促进异二聚体的偏好性组装可以通过在每种抗体重链恒定区的CH3结构域中并入不同的突变来实现，如

US13/494870、US16/028850、US11/533709、US12/875015、US13/289934、US14/773418、US12/811207、US13/866756、US14/647480和US14/830336中所示。例如，可以在人类IgG1的基础上在CH3结构域中制造突变，并在第一多肽和第二多肽内并入不同对的氨基酸替换，以允许这两条链选择性地彼此异二聚化。下面示出的氨基酸替换的位置都按照Kabat中的EU指数来编号。

[0211] 在一种情形中，所述第一多肽中的氨基酸替换将原始氨基酸用选自精氨酸(R)、苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)或色氨酸(W)的较大氨基酸代替，并且所述第二多肽中的至少一个氨基酸替换将原始氨基酸用选自丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)或缬氨酸(V)的较小氨基酸代替，使得所述较大氨基酸替换(突起)契合到所述较小氨基酸替换(孔穴)的表面中。例如，一个多肽可以包含T366W替换，并且另一个多肽可以包含三个替换，包括T366S、L368A和Y407V。

[0212] 本发明的抗体重链可变结构域可以被任选地偶联到与抗体恒定区、例如包括铰链、CH2和CH3结构域并含有或不含CH1结构域的IgG恒定区至少90％同一性的氨基酸序列。在某些实施方式中，所述恒定区的氨基酸序列与人类抗体恒定区例如人类IgG1恒定区、IgG2恒定区、IgG3恒定区或IgG4恒定区至少90％同一性。在某些其他实施方式中，所述恒定区的氨基酸序列与来自于另一种哺乳动物例如兔、狗、猫、小鼠或马的抗体恒定区至少90％同一性。与人类IgG1恒定区相比可以在所述恒定区内并入一个或多个突变，例如在Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411和/或K439处。示例性的替换包括例如Q347E、Q347R、Y349S、Y349K、Y349T、Y349D、Y349E、Y349C、T350V、L351K、L351D、L351Y、S354C、E356K、E357Q、E357L、E357W、K360E、K360W、Q362E、S364K、S364E、S364H、S364D、T366V、T366I、T366L、T366M、T366K、T366W、T366S、L368E、L368A、L368D、K370S、N390D、N390E、K392L、K392M、K392V、K392F、K392D、K392E、T394F、T394W、D399R、D399K、D399V、S400K、S400R、D401K、F405A、F405T、Y407A、Y407I、Y407V、K409F、K409W、K409D、T411D、T411E、K439D和K439E。

[0213] 在某些实施方式中，可以并入到人类IgG1恒定区的CH1中的突变可以在氨基酸V125、F126、P127、T135、T139、A140、F170、P171和/或V173处。在某些实施方式中，可以并入到人类IgG1恒定区的Cκ中的突变可以在氨基酸E123、F116、S176、V163、S174和/或T164处。

[0214] 可选地，氨基酸替换可以选自下面表9中示出的成组替换。

[0215]

| 表 9 | | |
|---|---|---|
| | 第一多肽 | 第二多肽 |
| 组 1 | S364E/F405A | Y349K/T394F |
| 组 2 | S364H/D401K | Y349T/T411E |
| 组 3 | S364H/T394F | Y349T/F405A |
| 组 4 | S364E/T394F | Y349K/F405A |
| 组 5 | S364E/T411E | Y349K/D401K |
| 组 6 | S364D/T394F | Y349K/F405A |
| 组 7 | S364H/F405A | Y349T/T394F |
| 组 8 | S364K/E357Q | L368D/K370S |
| 组 9 | L368D/K370S | S364K |
| 组 10 | L368E/K370S | S364K |
| 组 11 | K360E/Q362E | D401K |

[0216]

| | | |
|---|---|---|
| 组 12 | L368D/K370S | S364K/E357L |
| 组 13 | K370S | S364K/E357Q |
| 组 14 | F405L | K409R |
| 组 15 | K409R | F405L |

[0217] 可选地，氨基酸替换可以选自下面表10中示出的成组替换。

[0218]

| 表10 | | |
|---|---|---|
| | 第一多肽 | 第二多肽 |
| 组1 | K409W | D399V/F405T |
| 组2 | Y349S | E357W |
| 组3 | K360E | Q347R |
| 组4 | K360E/K409W | Q347R/D399V/F405T |
| 组5 | Q347E/K360E/K409W | Q347R/D399V/F405T |
| 组6 | Y349S/K409W | E357W/D399V/F405T |

[0219] 可选地，氨基酸替换可以选自下面表11中示出的成组替换。

[0220]

| 表11 | | |
|---|---|---|
| | 第一多肽 | 第二多肽 |
| 组1 | T366K/L351K | L351D/L368E |
| 组2 | T366K/L351K | L351D/Y349E |
| 组3 | T366K/L351K | L351D/Y349D |
| 组4 | T366K/L351K | L351D/Y349E/L368E |

| | | |
|---|---|---|
| 组5 | T366K/L351K | L351D/Y349D/L368E |
| 组6 | E356K/D399K | K392D/K409D |

[0221] 可选地，每条多肽链中的至少一个氨基酸替换可以选自表12。

[0222]

| 表 12 | |
|---|---|
| 第一多肽 | 第二多肽 |

[0223]

| | |
|---|---|
| L351Y， D399R， D399K， S400K， S400R， Y407A， Y407I，Y407V | T366V，T366I，T366L，T366M，N390D，N390E，K392L，K392M，K392V，K392F K392D，K392E，K409F，K409W，T411D 和 T411E |

[0224] 可选地，至少一个氨基酸替换可以选自下面表13中的成组替换，其中在所述第一多肽列中标注的位置被任何已知的带负电荷的氨基酸代替，并且在所述第二多肽列中标注的位置被任何已知的带正电荷的氨基酸代替。

[0225]

| 表13 | |
|---|---|
| 第一多肽 | 第二多肽 |
| K392,K370,K409或K439 | D399,E356或E357 |

[0226] 可选地，至少一个氨基酸替换可以选自下面表14中的成组替换，其中在所述第一多肽列中标注的位置被任何已知的带正电荷的氨基酸代替，并且在所述第二多肽列中标注的位置被任何已知的带负电荷的氨基酸代替。

[0227]

| 表14 | |
|---|---|
| 第一多肽 | 第二多肽 |
| D399,E356或E357 | K409,K439,K370或K392 |

[0228] 可选地，氨基酸替换可以选自下面表15中的成组替换。

[0229]

| 表15 | |
|---|---|
| 第一多肽 | 第二多肽 |
| T350V,L351Y,F405A和Y407V | T350V,T366L,K392L和T394W |

[0230] 可选地或另外地，异多聚体蛋白的结构稳定性可以通过在所述第一或第二多肽链任一者上引入S354C并在相对的多肽链上引入Y349C来提高，所述突变在所述两个多肽的界面内形成人造二硫桥。

[0231] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在T366位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自T366、L368和Y407的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0232] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自T366、L368和Y407的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在T366位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0233] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自E357、K360、Q362、S364、L368、K370、T394、D401、F405和T411的一个或多个位置处不同于IgG1恒定

区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自Y349、E357、S364、L368、K370、T394、D401、F405和T411的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0234] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自Y349、E357、S364、L368、K370、T394、D401、F405和T411的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自E357、K360、Q362、S364、L368、K370、T394、D401、F405和T411的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0235] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自L351、D399、S400和Y407的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自T366、N390、K392、K409和T411的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0236] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自T366、N390、K392、K409和T411的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自L351、D399、S400和Y407的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0237] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自Q347、Y349、K360和K409的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自Q347、E357、D399和F405的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0238] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自Q347、E357、D399和F405的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自Y349、K360、Q347和K409的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0239] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自K370、K392、K409和K439的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自D356、E357和D399的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0240] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自D356、E357和D399的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自K370、K392、K409和K439的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0241] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自L351、E356、T366和D399的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自Y349、L351、L368、K392和K409的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0242] 在某些实施方式中，所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列在选自Y349、L351、L368、K392和K409的一个或多个位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列，并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列在选自L351、E356、T366和D399的一个或多个

位置处不同于IgG1恒定区的氨基酸序列。

[0243] 在某些实施方式中,所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于S354C替换,并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于Y349C替换。

[0244] 在某些实施方式中,所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于Y349C替换,并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于S354C替换。

[0245] 在某些实施方式中,所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于K360E和K409W替换,并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于Q347R、D399V和F405T替换。

[0246] 在某些实施方式中,所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于Q347R、D399V和F405T替换,并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于K360E和K409W替换。

[0247] 在某些实施方式中,所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于T366W替换,并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于T366S、T368A和Y407V替换。

[0248] 在某些实施方式中,所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于T366S、T368A和Y407V替换,并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于T366W替换。

[0249] 在某些实施方式中,所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于T350V、L351Y、F405A和Y407V替换,并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于T350V、T366L、K392L和T394W替换。

[0250] 在某些实施方式中,所述抗体恒定区的一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于T350V、T366L、K392L和T394W替换,并且其中所述抗体恒定区的另一条多肽链的氨基酸序列与IgG1恒定区的氨基酸序列的差异在于T350V、L351Y、F405A和Y407V替换。

[0251] 上述的多特异性蛋白可以使用本领域技术人员公知的重组DNA技术来制造。例如,可以将编码所述第一免疫球蛋白重链的第一核酸序列克隆到第一表达载体中;可以将编码所述第二免疫球蛋白重链的第二核酸序列克隆到第二表达载体中;可以将编码所述免疫球蛋白轻链的第三核酸序列克隆到第三表达载体中;并且可以将所述第一、第二和第三表达载体一起稳定转染到宿主细胞中,以产生所述多聚体蛋白。

[0252] 为了获得所述多特异性蛋白的最高产量,可以探索所述第一、第二和第三表达载体的不同比率,以确定用于转染到所述宿主细胞中的最佳比率。在转染后,可以使用本领域中已知的方法例如有限稀释法、ELISA、FACS、显微术或Clonepix来分离单一克隆,用于细胞库产生。

[0253] 可以将克隆在适合于生物反应器规模放大的条件下培养,并维持所述多特异性蛋白的表达。所述多特异性蛋白可以使用本领域中已知的方法包括离心、深度过滤、细胞裂解、匀浆、冻融、亲和纯化、凝胶过滤、离子交换层析、疏水相互作用交换层析和混合模式层

析来分离和纯化。

[0254] II.多特异性蛋白的特征

[0255] 本文描述的多特异性蛋白包括NKG2D结合位点、CD16结合位点和选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原。在某些实施方式中，所述多特异性蛋白结合到表达NKG2D和/或CD16的细胞例如NK细胞，并同时结合到表达任一上述抗原的肿瘤细胞。所述多特异性蛋白与NK细胞的结合能够提高所述NK细胞对所述癌细胞的破坏的活性。

[0256] 在某些实施方式中，所述多特异性蛋白以与具有相同的相应抗原结合位点的单克隆抗体相近的亲和力结合到选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原。在某些实施方式中，所述多特异性蛋白与对应的相应单克隆抗体相比在杀伤表达所述抗原的肿瘤细胞中更加有效。

[0257] 在某些实施方式中，本文中描述的包括NKG2D结合位点和用于选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原的结合位点的多特异性蛋白，当与分别表达CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的细胞共培养时激活原代人类NK细胞。NK细胞激活以CD107a脱颗粒和IFN-γ细胞因子生产的增加为特征。此外，与对应的亲代单克隆抗体相比，在表达抗原CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52或CD133的细胞存在下，所述多特异性蛋白可能显示出人类NK细胞的更高的激活。

[0258] 在某些实施方式中，本文中描述的包括NKG2D结合位点和用于选自CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤相关抗原的结合位点的多特异性蛋白，提高与分别表达CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的细胞共培养的静息和IL-2激活的人类NK细胞的活性。

[0259] 在某些实施方式中，与结合到CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52或CD133的相应单克隆抗体相比，所述多特异性蛋白在靶向分别表达中和低水平的CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52和CD133的肿瘤细胞中提供优势。

[0260] III.治疗性应用

[0261] 本发明提供了使用本文中描述的多特异性结合蛋白和/或本文中描述的药物组合物治疗癌症的方法。所述方法可用于治疗表达CD37、CD20、CD19、CD22、CD30、CD52或CD133的各种不同的癌症。通过靶向CD37的多特异性结合蛋白治疗的示例性癌症可以是B-细胞慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病(HCL)、非霍奇金淋巴瘤或急性髓系白血病。通过靶向CD20的多特异性结合蛋白治疗的示例性癌症可以是慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或B-细胞恶性肿瘤。通过靶向CD19的多特异性结合蛋白治疗的示例性癌症可以是慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤、多发性骨髓瘤或急性髓系白血病。通过靶向CD22的多特异性结合蛋白治疗的示例性癌症可以是慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤或毛细胞白血病。通过靶向CD30的多特异性结合蛋白治疗的示例性癌症可以是霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、成年人T-细胞白血病-淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或胚胎细胞癌。通过靶向CD52的多特异性结合蛋白治疗的示例性癌症可以是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤和T-细胞幼淋巴细胞性白血病、B细胞恶性肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、成年人T-细胞白血病-淋巴

瘤、成熟T/自然杀伤(NK)细胞肿瘤或胸腺瘤。通过靶向CD133的多特异性结合蛋白治疗的示例性癌症可以是乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、肾癌、子宫癌、睾丸生殖细胞癌、急性髓系白血病、急性成淋巴细胞性白血病、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤或头颈部鳞状细胞癌。

[0262] 在某些其他实施方式中,所述待治疗的癌症包括脑癌、直肠癌和子宫癌。在其他实施方式中,所述癌症是鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、肉瘤(例如血管肉瘤或软骨肉瘤)、喉癌、腮腺癌、胆管癌、甲状腺癌、肢端雀斑痣样黑素瘤、光化性角化病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、腺样囊性癌、腺瘤、腺肉瘤、腺鳞癌、肛管癌、肛门癌、肛门直肠癌、星形胶质细胞瘤、巴氏腺癌、基底细胞癌、胆管癌、骨癌、骨髓癌、支气管癌、支气管腺体癌、类癌瘤、胆管上皮癌、软骨肉瘤、脉络丛乳头状瘤/癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓系白血病、透明细胞癌、结缔组织癌、囊腺瘤、消化系统癌症、十二指肠癌、内分泌系统癌症、内胚窦瘤、子宫内膜增生、子宫内膜间质肉瘤、子宫内膜样腺癌、内皮细胞癌、室管膜癌、上皮细胞癌、尤文氏肉瘤、眼和眼眶癌、女性生殖器癌、局灶性结节性增生、胆囊癌、胃窦癌、胃底癌、胃泌素瘤、成胶质细胞瘤、胰高血糖素瘤、心脏癌症、成血管细胞瘤、血管内皮瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病、肝胆管癌、肝细胞癌、霍奇金氏病、回肠癌、胰岛细胞瘤、上皮内瘤变、上皮内鳞状细胞瘤变、肝内胆管癌、侵入性鳞状细胞癌、空肠癌、关节癌、卡波斯肉瘤、盆腔癌、大细胞癌、大肠癌、平滑肌肉瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、淋巴瘤、男性生殖器癌、恶性黑素瘤、恶性间皮肿瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、脑膜癌、间皮癌、转移性癌、口腔癌、粘液表皮样癌、多发性骨髓瘤、肌肉癌、鼻道癌、神经系统癌症、神经上皮腺癌、结节性黑素瘤、非上皮性皮肤癌、非霍奇金氏淋巴瘤、燕麦细胞癌、少突神经胶质癌、口腔癌、骨肉瘤、浆液性乳头状腺癌、阴茎癌、舌咽癌、垂体肿瘤、浆细胞瘤、假性肉瘤、肺母细胞瘤、直肠癌、肾细胞癌、呼吸系统癌症、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、浆液性癌、窦癌、皮肤癌、小细胞癌、小肠癌、平滑肌癌、软组织癌、分泌生长抑素的肿瘤、脊椎癌、鳞状细胞癌、横纹肌癌、间皮下癌、浅表扩散性黑素瘤、T细胞白血病、舌癌、未分化癌、输尿管癌、尿道癌、尿道膀胱癌、泌尿系统癌症、宫颈癌、宫体癌、葡萄膜黑素瘤、阴道癌、疣状癌、血管活性肠肽瘤、外阴癌、高分化癌或肾母细胞瘤。

[0263] 在某些其他实施方式中,所述待治疗的癌症是非霍奇金氏淋巴瘤例如B-细胞淋巴瘤或T-细胞淋巴瘤。在某些实施方式中,所述非霍奇金氏淋巴瘤是B-细胞淋巴瘤,例如弥漫性大B-细胞淋巴瘤、原发性纵隔B-细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B-细胞淋巴瘤、淋巴结外边缘区B-细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B-细胞淋巴瘤、脾边缘区B-细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、毛细胞白血病或原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤。在某些其他实施方式中,所述非霍奇金氏淋巴瘤是T-细胞淋巴瘤,例如前T淋巴母细胞淋巴瘤、外周T-细胞淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞T-细胞淋巴瘤、淋巴结外自然杀伤细胞/T-细胞淋巴瘤、肠病型T-细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T-细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤或外周T-细胞淋巴瘤。

[0264] IV.组合疗法

[0265] 本发明的另一方面提供了组合疗法。本文描述的多特异性结合蛋白可以与其他治疗剂组合使用以治疗癌症。

[0266] 可以在治疗癌症中用作组合疗法的一部分的示例性治疗剂包括例如放射线、丝裂

霉素、维甲酸、盐酸苯达莫司汀(ribomustin)、吉西他滨、长春新碱、依托泊苷、克拉屈滨、二溴甘露醇、甲氨蝶呤、多柔比星、卡波醌、喷司他丁、硝基可润、净司他丁、西曲瑞克、来曲唑、雷替曲塞、柔红霉素、法倔唑、福莫司汀、胸腺法新、索布佐生、奈达铂、阿糖胞苷、比卡鲁胺、长春瑞滨、维司力农、氨鲁米特、安吖啶、丙谷胺、依利醋铵、酮色林、去氧氟尿苷、依曲替酯、异维甲酸、链脲佐菌素、尼莫司汀、长春地辛、氟他胺(flutamide)、氟他胺(drogenil)、布缩宫素、卡莫氟、雷佐生、西佐喃、卡铂、二溴卫矛醇、替加氟、异环磷酰胺、泼尼莫司汀、毕西巴尼、左旋咪唑、替尼泊苷、英丙舒凡、依诺他滨、麦角乙脲、羟甲烯龙、他莫昔芬、孕酮、美雄烷、环硫雄醇、福美司坦、干扰素-α、干扰素-2α、干扰素-β、干扰素-γ(IFN-γ)、集落刺激因子-1、集落刺激因子-2、地尼白介素、白介素-2、黄体生成激素释放因子和上述药剂的可能表现出对同源受体的差异结合和增加或减少的血清半衰期的变化形式。

[0267] 可以在治疗癌症中用作组合疗法的一部分的另一类药剂是免疫检查点抑制剂。示例性的免疫检查点抑制剂包括抑制下述一者或多者的药剂:(i)细胞毒性T-淋巴细胞相关抗原4(CTLA4),(ii)程序化细胞死亡蛋白1(PD1),(iii)PDL1,(iv)LAG3,(v)B7-H3,(vi)B7-H4,和(vii)TIM3。CTLA4抑制剂伊匹单抗已被美国食品和药品监督管理局(United States Food and Drug Administration)批准用于治疗黑素瘤。

[0268] 可以在治疗癌症中用作组合疗法的一部分的另一类药剂是靶向非检查点靶的单克隆抗体(例如赫赛汀)和非细胞毒性药剂(例如酪氨酸激酶抑制剂)。

[0269] 另一类抗癌药剂包括例如:(i)选自ALK抑制剂、ATR抑制剂、A2A拮抗剂、碱基切除修复抑制剂、Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂、Bruton′s酪氨酸激酶抑制剂、CDC7抑制剂、CHK1抑制剂、周期蛋白依赖性激酶抑制剂、DNA-PK抑制剂、DNA-PK和mTOR两者的抑制剂、DNMT1抑制剂、DNMT1抑制剂加2-氯-脱氧腺苷、HDAC抑制剂、Hedgehog信号传导途径抑制剂、IDO抑制剂、JAK抑制剂、mTOR抑制剂、MEK抑制剂、MELK抑制剂、MTH1抑制剂、PARP抑制剂、磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂、PARP1和DHODH两者的抑制剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶-II抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、VEGFR抑制剂和WEE1抑制剂的抑制剂;(ii)OX40、CD137、CD40、GITR、CD27、HVEM、TNFRSF25或ICOS的激动剂;和(iii)选自IL-12、IL-15、GM-CSF和G-CSF的细胞因子。

[0270] 本发明的蛋白质也可用作原发性病灶的手术去除的辅助物。

[0271] 为了实现所需的组合治疗效果,可以选择多特异性结合蛋白和其他治疗剂的量和施用的相对时间安排。例如,当向需要这种施用的患者施用组合疗法时,所述组合的治疗剂或包含所述治疗剂的一种或多种药物组合物可以以任何顺序施用,例如顺序、并行、一起、同时施用等。此外,例如,多特异性结合蛋白可以在所述其他治疗剂发挥其预防或治疗效果的时间内施用,或与之相反。

[0272] V.药物组合物

[0273] 本发明还描述了含有治疗有效量的本文中描述的蛋白质的药物组合物。所述组合物可以被配制成用于各种不同的药物递送系统。对于适合的剂型来说,一种或多种生理上可接受的赋形剂或载体也可以包含在所述组合物中。适合在本公开中使用的剂型参见《Remington′s制药学》(Remington′s Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Philadelphia,Pa.,17th ed.,1985)。对于用于药物递送的方法的简要综述,参见例如Langer(Science 249:1527-1533,1990)。

[0274] 本公开的静脉内药物递送剂型可以包含在袋子、笔或注射器中。在某些实施方式

中，所述袋子可以被连接到包含管和/或针头的通道。在某些实施方式中，所述剂型可以是冷冻干燥剂型或液体剂型。在某些实施方式中，所述剂型可以被冷冻干燥(冻干)并包含在约12-60个小瓶中。在某些实施方式中，所述剂型可以被冷冻干燥，并且可以将45mg所述冷冻干燥的剂型包含在一个小瓶中。在某些实施方式中，可以将约40mg-约100mg所述冷冻干燥的剂型包含在一个小瓶中。在某些实施方式中，将来自于12、27或45个小瓶的冷冻干燥的剂型合并，以获得所述蛋白质在静脉内药物剂型中的治疗剂量。在某些实施方式中，所述剂型可以是液体剂型，并以约250mg/小瓶至约1000mg/小瓶储存。在某些实施方式中，所述剂型可以是液体剂型并以约600mg/小瓶储存。在某些实施方式中，所述剂型可以是液体剂型并以约250mg/小瓶储存。

[0275] 所述蛋白质可以以水性液体药物剂型的形式存在，其在形成剂型的缓冲溶液中包括治疗有效量的所述蛋白质。

[0276] 这些组合物可以通过常规的灭菌技术灭菌，或者可以除菌过滤。得到的水性溶液可以原样包装以备使用，或者可以被冷冻干燥，所述冷冻干燥的制剂在施用之前与无菌水性载体合并。所述制剂的pH通常在3至11之间，更优选地在5至9之间或6至8之间，最优选地在7至8之间，例如7至7.5。所述得到的固体形式的组合物可以被包装在多个单一剂量单元中，各自含有固定量的上述一种或多种药剂。所述固体形式的组合物也可以以灵活的量包装在容器中。

[0277] 在某些实施方式中，本公开提供了具有延长的储存期限的剂型，其包含本公开的蛋白质与甘露糖醇、单水柠檬酸、柠檬酸钠、二水磷酸氢二钠、二水磷酸二氢钠、氯化钠、聚山梨醇酯80、水和氢氧化钠的组合。

[0278] 在某些实施方式中，制备了一种水性剂型，其在pH缓冲的溶液中包含本公开的蛋白质。本发明的缓冲液可以具有约4至约8，例如约4.5至约6.0或约4.8至约5.5范围内的pH，或者可以具有约5.0至约5.2的pH。在上述pH之间的范围也打算作为本公开的一部分。例如，打算包括使用任何上述值的组合作为上限和/或下限的值范围。将pH控制在这个范围之内的缓冲剂的实例包括乙酸盐(例如乙酸钠)、琥珀酸盐(例如琥珀酸钠)、葡萄糖酸盐、组氨酸、柠檬酸盐和其他有机酸缓冲剂。

[0279] 在某些实施方式中，所述剂型包括含有柠檬酸盐和磷酸盐的缓冲系统，以将pH维持在约4至约8的范围内。在某些实施方式中，所述pH范围可以是约4.5至约6.0或约pH 4.8至约5.5，或在约5.0至约5.2的pH范围内。在某些实施方式中，所述缓冲系统包括单水柠檬酸、柠檬酸钠、二水磷酸氢二钠和/或二水磷酸二氢钠。在某些实施方式中，所述缓冲系统包括约1.3mg/ml柠檬酸(例如1.305mg/ml)、约0.3mg/ml柠檬酸钠(例如0.305mg/ml)、约1.5mg/ml二水磷酸氢二钠(例如1.53mg/ml)、约0.9mg/ml二水磷酸二氢钠(例如0.86)和约6.2mg/ml氯化钠(例如6.165mg/ml)。在某些实施方式中，所述缓冲系统包括1-1.5mg/ml柠檬酸、0.25至0.5mg/ml柠檬酸钠、1.25至1.75mg/ml二水磷酸氢二钠、0.7至1.1mg/ml二水磷酸二氢钠和6.0至6.4mg/ml氯化钠。在某些实施方式中，所述剂型的pH用氢氧化钠调节。

[0280] 充当等渗剂并且可以使抗体稳定的多元醇，也可以包含在所述剂型中。所述多元醇以可能根据剂型的所需等渗性而变的量添加到所述剂型。在某些实施方式中，所述水性剂型可以是等渗的。添加的多元醇的量也可能根据所述多元醇的分子量而变。例如，与二糖(例如海藻糖)相比，可以添加较低量的单糖(例如甘露糖醇)。在某些实施方式中，可以在所

述剂型中用作等渗剂的多元醇是甘露糖醇。在某些实施方式中，甘露糖醇的浓度可以是约5至约20mg/ml。在某些实施方式中，甘露糖醇的浓度可以是约7.5至15mg/ml。在某些实施方式中，甘露糖醇的浓度可以是约10-14mg/ml。在某些实施方式中，甘露糖醇的浓度可以是约12mg/ml。在某些实施方式中，多元醇山梨糖醇可以包含在所述剂型中。

[0281] 也可以向所述剂型添加去污剂或表面活性剂。示例性的去污剂包括非离子型去污剂例如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、80等)或泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)。添加的去污剂的量使得它减少所述配制的抗体的聚集和/或将所述剂型中颗粒物的形成降至最低和/或减少吸附。在某些实施方式中，所述剂型可以包含作为表面活性剂的聚山梨醇酯。在某些实施方式中，所述剂型可以含有去污剂聚山梨醇酯80或吐温80。吐温80是用于描述聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯的术语(参见Fiedler，Lexikon der Hifsstoffe，Editio Cantor Verlag Aulendorf，4th ed.，1996)。在某些实施方式中，所述剂型可以含有约0.1mg/mL至约10mg/mL之间或约0.5mg/mL至约5mg/mL之间的聚山梨醇酯80。在某些实施方式中，可以在所述剂型中添加约0.1％聚山梨醇酯80。

[0282] 在实施方式中，本公开的蛋白质产品被配制成液体剂型。所述液体剂型可以以10mg/mL的浓度存在于USP/Ph Eur I型50R小瓶中，用橡胶塞封闭并用铝制压合密封盖密封。所述橡胶塞可以由符合USP和Ph Eur的弹性体制成。在某些实施方式中，小瓶可以装填有61.2mL所述蛋白质产品溶液，以便允许可抽出体积为60mL。在某些实施方式中，可以将所述液体剂型用0.9％盐水溶液稀释。

[0283] 在某些实施方式中，本公开的液体剂型可以被制备成浓度为10mg/mL的溶液，并与稳定剂水平的糖相组合。在某些实施方式中，所述液体剂型可以在水性载体中制备。在某些实施方式中，稳定剂可以以不超过可能产生对静脉内施用来说不理想或不适合的黏度的量添加。在某些实施方式中，所述糖可以是二糖例如蔗糖。在某些实施方式中，所述液体剂型也可以包括一种或多种缓冲剂、表面活性剂和防腐剂。

[0284] 在某些实施方式中，所述液体剂型的pH可以通过添加可药用酸和/或碱来设定。在某些实施方式中，所述可药用酸可以是盐酸。在某些实施方式中，所述碱可以是氢氧化钠。

[0285] 除了聚集之外，脱酰胺是肽和蛋白质在发酵、收获/细胞澄清、纯化、药物物质/药物制品储存期间和样品分析期间可能发生的常见产品变异。脱酰胺是从蛋白质失去NH3，形成琥珀酰亚胺中间体，其可能经历水解。所述琥珀酰亚胺中间体引起母体肽的质量减少17道尔顿。随后的水解导致质量增加18道尔顿。由于在水性条件下不稳定，所述琥珀酰亚胺中间体的分离是困难的。因此，脱酰胺通常可检测为质量增加1道尔顿。天冬酰胺的脱酰胺产生天冬氨酸或异天冬氨酸。影响脱酰胺速率的参数包括pH、温度、溶剂介电常数、离子强度、一级序列、局部多肽构象和三级结构。在肽链中与Asn相邻的氨基酸残基影响脱酰胺速率。蛋白质序列中Asn之后的Gly和Ser导致对脱酰胺更高的敏感性。

[0286] 在某些实施方式中，本公开的液体剂型可以在防止所述蛋白质产品脱酰胺的pH和湿度条件下保存。

[0287] 本文中感兴趣的水性载体是可药用(对于向人类施用来说安全且无毒)并且可用于制备液体剂型的水性载体。说明性载体包括无菌注射用水(SWFI)、抑菌性注射用水(BWFI)、pH缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲盐水)、无菌盐水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。

[0288] 防腐剂可以任选地添加到本发明的剂型以减少细菌作用。防腐剂的添加可以例如

便于生产多次使用(多剂)剂型。

[0289] 在特定情况下,例如当患者在医院中在移植后通过IV途径接受所有药物时,静脉内(IV)剂型可能是优选的施用途径。在某些实施方式中,在施用前将所述液体剂型用0.9%氯化钠溶液稀释。在某些实施方式中,所述稀释的注射用药物产品是等渗的,并适合于通过静脉内输注施用。

[0290] 在某些实施方式中,盐或缓冲剂组分可以以10mM-200mM的量添加。所述盐和/或缓冲剂是可药用的,并源自于各种不同的已知酸(无机和有机酸)和"成碱"金属或胺。在某些实施方式中,所述缓冲剂可以是磷酸盐缓冲剂。在某些实施方式中,所述缓冲剂可以是甘氨酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐缓冲剂,在所述情况下,钠、钾或铵离子可以充当平衡离子。

[0291] 防腐剂可以任选地添加到本发明的剂型以减少细菌作用。防腐剂的添加可以例如便于生产多次使用(多剂)剂型。

[0292] 本文中感兴趣的水性载体是可药用(对于向人类施用来说安全且无毒)并且可用于制备液体剂型的水性载体。说明性载体包括无菌注射用水(SWFI)、抑菌性注射用水(BWFI)、pH缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲盐水)、无菌盐水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。

[0293] 本公开的蛋白质可以以冷冻干燥剂型的形式存在,其包括所述蛋白质和冻干保护剂。所述冻干保护剂可以是糖例如二糖。在某些实施方式中,所述冻干保护剂可以是蔗糖或麦芽糖。所述冷冻干燥剂型也可以包括一种或多种缓冲剂、表面活性剂、增量剂和/或防腐剂。

[0294] 可用于使所述冷冻干燥的药物制品稳定的蔗糖或麦芽糖的量可以是蛋白质与蔗糖或麦芽糖至少1:2的重量比。在某些实施方式中,所述蛋白质与蔗糖或麦芽糖的重量比可以为1:2至1:5。

[0295] 在某些实施方式中,在冷冻干燥之前,所述剂型的pH可以通过添加可药用酸和/或碱来设定。在某些实施方式中,所述可药用酸可以是盐酸。在某些实施方式中,所述可药用碱可以是氢氧化钠。

[0296] 在冷冻干燥之前,含有本公开的蛋白质的溶液的pH可以被调整到6至8之间。在某些实施方式中,用于所述冷冻干燥的药物制品的pH范围可以是7至8。

[0297] 在某些实施方式中,盐或缓冲剂组分可以以10mM-200mM的量添加。所述盐和/或缓冲剂是可药用的,并源自于各种不同的已知酸(无机和有机酸)和"成碱"金属或胺。在某些实施方式中,所述缓冲剂可以是磷酸盐缓冲剂。在某些实施方式中,所述缓冲剂可以是甘氨酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐缓冲剂,在所述情况下,钠、钾或铵离子可以充当平衡离子。

[0298] 在某些实施方式中,可以添加"增量剂"。"增量剂"是为冻干混合物增添质量并对冻干饼的物理结构有贡献(例如便于生产维持开放孔隙结构的基本上均匀的冻干饼)的化合物。说明性的增量剂包括甘露糖醇、甘氨酸、聚乙二醇和山梨糖醇。本发明的冷冻干燥剂型可以含有这些增量剂。

[0299] 防腐剂可以任选地添加到本发明的剂型以减少细菌作用。防腐剂的添加可以例如便于生产多次使用(多剂)剂型。

[0300] 在某些实施方式中,所述冷冻干燥的药物制品可以用水性载体构造。本文中感兴趣的水性载体是可药用(例如对于向人类施用来说安全且无毒)并且可用于在冷冻干燥后制备液体剂型的水性载体。说明性稀释剂包括无菌注射用水(SWFI)、抑菌性注射用水

(BWFI)、pH缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲盐水)、无菌盐水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。

[0301] 在某些实施方式中,本公开的冷冻干燥的药物制品用USP级无菌注射用水(SWFI)或USP级0.9%氯化钠注射液重构。在重构期间,将所述冷冻干燥的粉剂溶解在溶液中。

[0302] 在某些实施方式中,本公开的冷冻干燥的蛋白质产品构造到约4.5mL注射用水,并用0.9%盐水溶液(氯化钠溶液)稀释。

[0303] 本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以改变,以便获得对特定患者、组合物和施用方式来说有效实现所需治疗响应并且对所述患者无毒的活性成分的量。

[0304] 具体剂量可以是对每位患者来说均一的剂量,例如50-5000mg蛋白质。或者,患者的剂量可以根据所述患者的大致的体重或表面积定制。确定适合剂量的其他因素可以包括待治疗或预防的疾病或病症、疾病的严重性、施用途径和患者的年龄、性别和医疗状况。确定用于治疗的适合剂量所必需的计算的进一步精化由本领域技术人员按常规进行,特别是根据本文中公开的剂量信息和测定法。所述剂量也可以通过使用用于确定使用剂量的已知测定法并联合适合的剂量响应数据来确定。当监测到疾病进展时,个体患者的剂量可以进行调整。可以测量患者中可靶向构建体或复合物的血液水平,以观察是否需要调整剂量来达到或维持有效浓度。可以使用药物基因组学来确定哪些可靶向构建体和/或复合物及其剂量最可能对给定个体有效(Schmitz等,Clinica Chimica Acta 308:43-53,2001;Steimer等,Clinica Chimica Acta 308:33-41,2001)。

[0305] 一般来说,基于体重的剂量是每kg体重约0.01μg至约100mg,例如约0.01μg至约100mg/kg体重、约0.01μg至约50mg/kg体重、约0.01μg至约10mg/kg体重、约0.01μg至约1mg/kg体重、约0.01μg至约100μg/kg体重、约0.01μg至约50μg/kg体重、约0.01μg至约10μg/kg体重、约0.01μg至约1μg/kg体重、约0.01μg至约0.1μg/kg体重、约0.1μg至约100mg/kg体重、约0.1μg至约50mg/kg体重、约0.1μg至约10mg/kg体重、约0.1μg至约1mg/kg体重、约0.1μg至约100μg/kg体重、约0.1μg至约10μg/kg体重、约0.1μg至约1μg/kg体重、约1μg至约100mg/kg体重、约1μg至约50mg/kg体重、约1μg至约10mg/kg体重、约1μg至约1mg/kg体重、约1μg至约100μg/kg体重、约1μg至约50μg/kg体重、约1μg至约10μg/kg体重、约10μg至约100mg/kg体重、约10μg至约50mg/kg体重、约10μg至约10mg/kg体重、约10μg至约1mg/kg体重、约10μg至约100μg/kg体重、约10μg至约50μg/kg体重、约50μg至约100mg/kg体重、约50μg至约50mg/kg体重、约50μg至约10mg/kg体重、约50μg至约1mg/kg体重、约50μg至约100μg/kg体重、约100μg至约100mg/kg体重、约100μg至约50mg/kg体重、约100μg至约10mg/kg体重、约100μg至约1mg/kg体重、约1mg至约100mg/kg体重、约1mg至约50mg/kg体重、约1mg至约10mg/kg体重、约10mg至约100mg/kg体重、约10mg至约50mg/kg体重、约50mg至约100mg/kg体重。

[0306] 药剂可以每日、每周、每月或每年施用一次或多次,或甚至每2至20年施用一次,本领域普通技术人员可以根据体液或组织中可靶向构建体或复合物的测量到的停留时间和浓度,容易地估算施用的重复率。本发明的施用可以是静脉内、动脉内、腹膜内、肌肉内、皮下、胸膜内、鞘内、腔内、通过导管灌注或通过直接病灶内注射。这可以施用每日一次或多次、每周一次或多次、每月一次或多次或每年一次或多次。

[0307] 上面的描述描述了本发明的多个方面和实施方式。本申请具体来说设想了所述方面和实施方式的所有组合和排列。

## 实施例

[0308] 现在正一般性描述的本发明，通过下面的实施例将更容易被理解，包括所述实施例仅仅是出于说明本发明的某些方面和实施方式，并不打算限制本发明。

[0309] 实施例1-NKG2D结合结构域结合到NKG2D

[0310] NKG2D结合结构域结合到纯化的重组NKG2D

[0311] 将人类、小鼠或食蟹猴NKG2D胞外结构域(ectodomains)的核酸序列与编码人类IgG1Fc结构域的核酸序列融合，并引入到哺乳动物细胞中进行表达。在纯化后，将NKG2D-Fc融合蛋白吸附到微孔板的孔。在用牛血清白蛋白阻断所述孔以防止非特异性结合后，对NKG2D结合结构域进行滴定并将其添加到预先吸附有NKG2D-Fc融合蛋白的孔。第一抗体结合使用偶联到辣根过氧化物酶并特异性识别人类κ轻链以避免Fc交叉反应性的第二抗体来检测。向所述孔添加辣根过氧化物酶的底物3,3′,5,5′-四甲基联苯胺(TMB)以可视化结合信号，所述信号在450nm处测量并在540nm处校正。向每个孔添加NKG2D结合结构域克隆、同种型对照或阳性对照(包含选自SEQ ID NO:101-104的重链和轻链可变结构域，或可以在eBioscience获得的抗小鼠NKG2D抗体克隆MI-6和CX-5)。

[0312] 所述同种型对照显示出与重组NKG2D-Fc蛋白极小的结合，而所述阳性对照最强结合到所述重组抗原。由所有克隆产生的NKG2D结合结构域都表现出跨人类、小鼠和食蟹猴重组NKG2D-Fc蛋白的结合，尽管在不同克隆之间具有不同的亲和力。总体来说，每种抗NKG2D克隆以相近的亲和力结合到人类(图3)和食蟹猴(图4)重组NKG2D-Fc，但结合到小鼠(图5)重组NKG2D-Fc的亲和力较低。

[0313] NKG2D结合结构域结合到表达NKG2D的细胞

[0314] 对EL4小鼠淋巴瘤细胞系进行工程化改造，以表达人类或小鼠NKG2D-CD3ζ信号传导结构域嵌合抗原受体。将NKG2D结合克隆、同种型对照或阳性对照以100nM的浓度用于染色在所述EL4细胞上表达的细胞外NKG2D。抗体结合使用荧光团偶联的抗人类IgG第二抗体来检测。细胞通过流式细胞术进行分析，并使用表达NKG2D的细胞与母体EL4细胞的平均荧光强度(MFI)的比较来计算高于背景的倍数(FOB)。

[0315] 由所有克隆产生的NKG2D结合结构域都结合到表达人类和小鼠NKG2D的EL4细胞。阳性对照抗体(包含选自SEQ ID NO:101-104的重链和轻链可变结构域，或可以在eBioscience获得的抗小鼠NKG2D抗体克隆MI-6和CX-5)给出最好的FOB结合信号。在表达人类NKG2D(图6)和小鼠(图7)NKG2D的细胞之间，每种克隆的NKG2D结合亲和力相近。

[0316] 实施例2-NKG2D结合结构域阻断天然配体结合到NKG2D

[0317] 与ULBP-6的竞争

[0318] 将重组人类NKG2D-Fc蛋白吸附到微孔板的孔，并将所述孔用牛血清白蛋白阻断以降低非特异性结合。向所述孔添加饱和浓度的ULBP-6-His-生物素，然后添加NKG2D结合结构域克隆。在温育2小时后，将孔清洗，并通过链亲合素偶联的辣根过氧化物酶和TMB底物检测仍结合于NKG2D-Fc包被的孔的ULBP-6-His-生物素。吸收值在450nm处测量并在540nm处校正。在减去背景后，从被阻断与孔中的NKG2D-Fc蛋白结合的ULBP-6-His-生物素的百分率，来计算NKG2D结合结构域与NKG2D-Fc蛋白的特异性结合。阳性对照抗体(包含选自SEQ ID NO:101-104的重链和轻链可变结构域)和各种不同的NKG2D结合结构域阻断ULBP-6结合到NKG2D，而同种型对照显示出很小的与ULBP-6的竞争(图8)。

[0319] ULBP-6序列由SEQ ID NO:108表示

MAAAAIPALLLCLPLLFLLFGWSRARRDDPHSLCYDITVIPKFR

[0320] PGPRWCAVQGQVDEKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTMAWK

AQNPVLREVVDILTEQLLDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHS

SGSWQFSIDGQTFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKDVA

[0321] MSFHYISMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAPLAMSSGTTQLRAT

ATTLILCCLLIILPCFILPGI（SEQ ID NO：108）

[0322] 与MICA的竞争

[0323] 将重组人类MICA-Fc蛋白吸附到微孔板的孔,并将所述孔用牛血清白蛋白阻断以降低非特异性结合。向所述孔添加NKG2D-Fc-生物素,然后添加NKG2D结合结构域。在温育和清洗后,使用链亲合素-HRP和TMB底物检测仍结合于MICA-Fc包被的孔的NKG2D-Fc-生物素。吸收值在450nm处测量并在540nm处校正。在减去背景中,从被阻断与MICA-Fc包被的孔结合的NKG2D-Fc-生物素的百分率,来计算NKG2D结合结构域与NKG2D-Fc蛋白的特异性结合。阳性对照(包含选自SEQ ID NO:101-104的重链和轻链可变结构域)和各种不同的NKG2D结合结构域阻断MICA结合到NKG2D,而同种型对照显示出很小的与MICA的竞争(图9)。

[0324] 与Rae-1δ的竞争

[0325] 将重组小鼠Rae-1δ-Fc(购自R&D Systems)吸附到微孔板的孔,并将所述孔用牛血清白蛋白阻断以降低非特异性结合。向所述孔添加小鼠NKG2D-Fc-生物素,然后添加NKG2D结合结构域。在温育和清洗后,使用链亲合素-HRP和TMB底物检测仍结合于Rae-1δ-Fc包被的孔的NKG2D-Fc-生物素。吸收值在450nm处测量并在540nm处校正。在减去背景后,从被阻断与Rae-1δ-Fc包被的孔结合的NKG2D-Fc-生物素的百分率,来计算NKG2D结合结构域与NKG2D-Fc蛋白的特异性结合。阳性对照(包含选自SEQ ID NO:101-104的重链和轻链可变结构域,或可以在eBioscience获得的抗小鼠NKG2D抗体克隆MI-6和CX-5)和各种不同的NKG2D结合结构域克隆阻断Rae-1δ结合到小鼠NKG2D,而同种型对照抗体显示出很小的与Rae-1δ的竞争(图10)。

[0326] 实施例3-NKG2D结合结构域克隆激活NKG2D

[0327] 将人类和小鼠NKG2D的核酸序列融合到编码CD3ζ信号传导结构域的核酸序列以获得嵌合抗原受体(CAR)构建体。然后将所述NKG2D-CAR构建体使用Gibson组装克隆到逆转录病毒载体中,并转染到expi293细胞中用于逆转录病毒生产。将EL4细胞用含有NKG2D-CAR的病毒与8μg/mL聚凝胺一起感染。感染后24小时,通过流式细胞术分析所述EL4细胞中NKG2D-CAR的表达水平,并选择在细胞表面上表达高水平NKG2D-CAR的克隆。

[0328] 为了确定NKG2D结合结构域是否激活NKG2D,将它们吸附到微孔板的孔,并将NKG2D-CAR EL4细胞在布雷菲德菌素-A和莫能菌素存在下在抗体片段包被的孔上培养4小时。通过流式细胞术测定细胞内TNF-α生产这种NKG2D激活的指示。将TNF-α阳性细胞归一化到用阳性对照处理的细胞。所有NKG2D结合结构域激活人类NKG2D(图11)和小鼠NKG2D(图12)两者。

[0329] 实施例4-NKG2D结合结构域激活NK细胞

[0330] 原代人类NK细胞

[0331] 使用密度梯度离心从人类外周血血沉棕黄层分离外周血单核细胞(PBMC)。使用磁珠负选择从PBMC分离NK细胞($CD3^-CD56^+$),分离到的NK细胞的纯度通常>95%。然后将分离的NK细胞在含有100ng/mL IL-2的培养基中培养24-48小时,然后将它们转移到吸附有NKG2D结合结构域的微孔板孔,并在含有荧光团偶联的抗CD107a抗体、布雷菲德菌素-A和莫能菌素的培养基中培养。在培养后,使用荧光团偶联的针对CD3、CD56和IFN-γ的抗体通过流式细胞术测定NK细胞。在$CD3^-CD56^+$细胞中分析CD107a和IFN-γ染色,以评估NK细胞激活。CD107a/IFN-γ双阳性细胞的增加指示了通过接合两个激活受体而不是一个受体的更好的NK细胞激活。NKG2D结合结构域和阳性对照(例如由SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:103表示的重链可变结构域,和由SEQ ID NO:102或SEQ ID NO:104表示的轻链可变结构域)与同种型对照相比显示出变成$CD107a^+$和IFN-$\gamma^+$的NK细胞的百分率更高(图13和图14代表了来自于两个独立实验的数据,其各自使用不同供体的PBMC用于NK细胞制备)。

[0332] 原代小鼠NK细胞

[0333] 从C57B1/6小鼠获得脾脏并将其通过70μm细胞筛压碎,以获得单细胞悬液。将细胞离心沉淀并重悬浮在ACK裂解缓冲液(购自Thermo Fisher Scientific#A1049201;155mM氯化铵,10mM碳酸氢钾,0.01mM EDTA)中,以除去红细胞。将剩余的细胞用100ng/mL hIL-2培养72小时,然后收获并准备用于NK细胞分离。然后用磁珠使用反向贫化技术从脾细胞分离NK细胞($CD3^-NK1.1^+$),通常纯度>90%。将纯化的NK细胞在含有100ng/mL mIL-15的培养基中培养48小时,然后将它们转移到吸附有NKG2D结合结构域的微孔板孔,并在含有荧光团偶联的抗CD107a抗体、布雷菲德菌素-A和莫能菌素的培养基中培养。在NKG2D结合结构域包被的孔中培养后,使用荧光团偶联的针对CD3、NK1.1和IFN-γ的抗体通过流式细胞术测定NK细胞。在$CD3^-NK1.1^+$细胞中分析CD107a和IFN-γ染色,以评估NK细胞激活。CD107a/IFN-γ双阳性细胞的增加指示了通过接合两个激活受体而不是一个受体的更好的NK细胞激活。NKG2D结合结构域和阳性对照(选自可以在eBioscience获得的抗小鼠NKG2D抗体克隆MI-6和CX-5)与同种型对照相比显示出变成$CD107a^+$和IFN-$\gamma^+$的NK细胞的百分率更高(图15和图16代表了来自于两个独立实验的数据,其各自使用不同小鼠用于NK细胞制备)。

[0334] 实施例5-NKG2D结合结构域能够引起对靶肿瘤细胞的细胞毒性

[0335] 人类和小鼠原代NK细胞激活测定法证实了在与NKG2D结合结构域温育后NK细胞上的细胞毒性标志物增加。为了研究这是否转变成肿瘤细胞裂解的增加,利用了基于细胞的测定法,其中将每个NKG2D结合结构域开发成单特异性抗体。将Fc区用作一个靶向臂,而Fab区(NKG2D结合结构域)充当另一个靶向臂,以激活NK细胞。将人类起源并表达高水平Fc受体的THP-1细胞用作肿瘤靶,并使用Perkin Elmer DELFIA细胞毒性试剂盒。将THP-1细胞用BATDA试剂标记,并以$10^5$/mL重悬浮在培养基中。然后将标记的THP-1细胞与NKG2D抗体和分离的小鼠NK细胞在微孔板的孔中合并,在37℃下温育3小时。在温育后,取出20μL培养上清液,与200μL Europium溶液混合,并在暗处振摇温育15分钟。通过装备有时间分辨荧光模块(激发337nm,发射620nm)的PheraStar读板器随时间测量荧光,并按照试剂盒说明书计算特异性裂解。

[0336] 阳性对照ULBP-6、即NKG2D的天然配体,显示出THP-1靶细胞被小鼠NK细胞的特异性裂解的增加。NKG2D抗体也增加了THP-1靶细胞的特异性裂解,而同种型对照抗体显示出特异性裂解的减少。虚线指示在不添加抗体的情况下THP-1细胞被小鼠NK细胞的特异性裂

解(图17)。

[0337] 实施例6-NKG2D抗体显示出高的热稳定性

[0338] 使用差示扫描荧光测定法测定NKG2D结合结构域的熔解温度。外推的表观熔解温度相对于典型的IgG1抗体来说更高(图18)。

[0339] 实施例7-人类NK细胞被交联的NKG2D和CD16的协同激活

[0340] 原代人类NK细胞激活测定法

[0341] 使用密度梯度离心从人类外周血血沉棕黄层分离外周血单核细胞(PBMC)。使用负磁珠(StemCell#17955)从PBMC纯化NK细胞。通过流式细胞术确定NK细胞为>90%$CD3^-CD56^+$。然后将分离的NK细胞在含有100ng/mL hIL-2(Peprotech#200-02)的培养基中扩增48小时,然后用于激活测定法中。将抗体以2μg/ml(抗CD16抗体,Biolegend#302013)和5μg/mL(抗NKG2D抗体,R&D#MAB139)的浓度,在100μL无菌PBS中在96孔平底板上在4℃包被过夜,然后充分清洗所述孔以除去过量抗体。为了评估脱颗粒,将IL-2激活的NK细胞以$5\times10^5$个细胞/ml重悬浮在增补有100ng/mL人类hIL2和1μg/mL APC偶联的抗CD107a mAb(Biolegend#328619)的培养基中。然后将$1\times10^5$个细胞/孔添加到抗体包被的板上。分别以1:1000和1:270的最终稀释度添加蛋白质转运抑制剂布雷菲德菌素A(BFA,Biolegend#420601)和莫能菌素(Biolegend#420701)。将铺板的孔在5%$CO_2$中在37℃下温育4小时。对于IFN-γ的细胞内染色来说,将NK细胞用抗CD3抗体(Biolegend#300452)和抗CD56mAb(Biolegend#318328)标记,然后固定并通透化,并用抗IFN-γmAb(Biolegend#506507)标记。在对活的$CD56^+CD3^-$细胞进行门选后,通过流式细胞术分析NK细胞的CD107a和IFN-γ表达。

[0342] 为了调查受体组合的相对效能,通过板结合刺激进行了NKG2D或CD16的交联和两种受体的共同交联。如图19(图19A-19C)中所示,CD16和NKG2D的组合刺激产生大大提高的CD107a水平(脱颗粒)(图19A)和/或IFN-γ生产(图19B)。虚线表示每种受体的单独刺激的累加效应。

[0343] 在用抗CD16抗体、抗NKG2D抗体或两种单克隆抗体的组合进行4小时的板结合刺激后,分析IL-2激活的NK细胞的CD107a水平和细胞内IFN-γ生产。图指示了平均值(n=2)±SD。图19A显示了CD107a的水平;图19B显示了IFNγ的水平;图19C显示了CD107a和IFNγ的水平。图19A-19C中示出的数据代表了使用5位不同健康供体的5个独立实验。

[0344] 实施例8-TriNKET与细胞表达的人类NKG2D的结合的评估

[0345] 将EL4小鼠淋巴瘤细胞系工程化改造以表达人类NKG2D。试验了如图1中所示各自含有NKG2D结合结构域、肿瘤相关抗原结合结构域(例如CD20结合结构域)和结合到CD16的Fc结构域的三特异性结合蛋白(TriNKET)与表达在EL4细胞上的细胞外NKG2D的结合亲和力。将TriNKET稀释到20μg/mL,然后连续稀释。所述TriNKET与NKG2D的结合使用荧光团偶联的抗人类IgG第二抗体来检测。然后将细胞通过流式细胞术进行分析并作出柱状图。试验的TriNKET包括CD26-TriNKET-CD20(来自于克隆ADI-28226的NKG2D结合结构域和源自于利妥昔单抗的CD20结合结构域)和F04-TriNKET-CD20(来自于克隆ADI-29404的NKG2D结合结构域和源自于利妥昔单抗的CD20结合结构域)。CD26-TriNKET-CD20(虚线)和F04-TriNKET-CD20(实线)的结合情况与未染色的样品一起示出在图35中。结果显示出克隆ADI-28226和ADI-29404结合到NKG2D的不同水平。

[0346] 实施例9-TriNKET与细胞表达的人类癌抗原的结合的评估

[0347] 使用表达CD20的Raji人类淋巴瘤细胞来测定TriNKET与肿瘤相关抗原CD20的结合。将TriNKET与所述细胞温育，并使用荧光团偶联的抗人类IgG第二抗体来检测结合。将细胞通过流式细胞术进行分析并作出柱状图。如图36中所示，F04-TriNKET-CD20和CD26-TriNKET-CD20同样良好地结合到CD20。

[0348] 实施例10-TriNKET激活NK细胞

[0349] 使用密度梯度离心从人类外周血血沉棕黄层分离外周血单核细胞(PBMC)。使用磁珠负选择从PBMC分离NK细胞($CD3^-CD56^+$)，分离到的NK细胞的纯度通常＞90％。将分离的NK细胞在含有100ng/mL IL-2的培养基中培养用于激活或在没有细胞因子的情况下静息过夜。IL-2激活的NK细胞在激活后24-48小时内使用。静息NK细胞总是在纯化后当天使用。

[0350] 收获表达肿瘤抗原的人类癌细胞，并以$2x10^6$/mL重悬浮在培养基中。将靶向所述肿瘤抗原的单克隆抗体或TriNKET在培养基中稀释。收获静息和/或激活的NK细胞，清洗，并以$2x10^6$/mL重悬浮在培养基中。然后将癌细胞与单克隆抗体/TriNKET和激活的NK细胞在IL-2存在下混合。也向所述混合培养物添加布雷菲德菌素-A和莫能菌素以阻断蛋白质运输到细胞外，用于细胞内细胞因子染色。向所述混合培养物添加荧光团偶联的抗CD107a抗体，并将培养物温育4小时，然后制备样品，用于使用荧光团偶联的针对CD3、CD56和IFN-γ的抗体进行FACS分析。在$CD3^-CD56^+$细胞中分析CD107a和IFN-γ染色，以评估NK细胞激活。CD107a/IFN-γ双重阳性细胞的增加指示了通过两种激活受体而不是一种受体的接合产生的NK细胞的更好的激活。

[0351] 将原代人类NK细胞与CD20阳性人类癌细胞共培养引起原代人类NK细胞的TriNKET介导的激活(图37)。靶向CD20的TriNKET(例如C26-TriNKET-CD20和F04-TriNKET-CD20)介导与CD20阳性Raji细胞共培养的人类NK细胞的激活，正如由CD107a脱颗粒和IFN-γ细胞因子生产的增加所指示的(图37)。与单克隆抗体利妥昔单抗相比，两种TriNKET(例如C26-TriNKET-CD20和F04-TriNKET-CD20)显示出人类NK细胞的更好的激活。

[0352] 实施例11-TriNKET增强人类NK细胞对癌细胞的细胞毒性

[0353] 为了试验在TriNKET存在下人类NK细胞裂解癌细胞的能力，使用了被转导以表达人类CD16a-158v的人类NK细胞系KHYG-1细胞作为效应细胞。所有细胞毒性测定体系如下制备：从培养物收获表达感兴趣的靶的人类癌细胞系(例如CD20阳性Raji细胞)，将细胞用PBS清洗，以$10^6$/mL重悬浮在生长培养基中，用于使用BATDA试剂(Perkin Elmer AD0116)的标记。按照制造商的说明书标记所述靶细胞。在标记后，将细胞用PBS清洗3x，并以$0.5\text{-}1.0\times10^5$/mL重悬浮在培养基中。为了制备背景孔，放置标记细胞的等分试样，并将细胞从培养基离心出来。小心地一式三份向孔添加100μL所述培养基，以避免扰动沉积的细胞。向96孔板的每个孔添加100μL BATDA标记的细胞。保留用于来自于靶细胞的自发释放的孔，并通过添加1％Triton-X制备用于靶细胞的最大裂解的孔。将针对感兴趣的肿瘤靶的单克隆抗体或TriNKET在培养基中稀释，并向每个孔添加50μL稀释的单克隆抗体或TriNKET。将KHYG-1-CD16-158V细胞清洗，并根据所需的效应细胞与靶细胞的比例以$10^5$-$2.0x10^6$/mL重悬浮在培养基中。向每个板孔添加50μL NK细胞，以使总培养体积为200μL。在测定法显色之前将所述板在37℃和5％CO2下温育2-3小时。

[0354] 在培养2-3小时后，将板从温箱取出并通过以200g离心5分钟将细胞沉积。将20μL培养上清液转移到由制造商提供的清洁的微孔板，向每个孔添加200μL室温的europium溶

液。将板避光并在摇板器上以250rpm温育15分钟。使用Victor 3或SpectraMax i3X仪器读板。特异性裂解的％如下计算:特异性裂解的％＝((实验释放-自发释放)/(最大释放-自发释放))*100％。

[0355] 靶向CD20的TriNKET介导人类NK细胞对CD20阳性Raji B细胞淋巴瘤细胞的细胞毒性。如图39中所示,两种TriNKET(C26-TriNKET-CD20和F04-TriNKET-CD20)能够以剂量响应性方式增强静息人类KHYG-1-CD16a-158V效应细胞对癌细胞的细胞毒性活性。在不添加TriNKET的情况下,KHYG-1-CD16a-158V细胞对Raji细胞具有微弱活性。虚线指示了在不添加TriNKET的情况下Raji靶细胞的特异性裂解。

[0356] 将介导NK细胞对表达CD20的癌细胞的细胞毒性的F04-TriNKET-CD20与亲代单克隆抗体利妥昔单抗进行了比较。将F04-TriNKET-CD20或抗CD20单克隆抗体利妥昔单抗与KHYG-1-CD16a-158V细胞(被转导以表达人类CD16a-158V的KHYG-1细胞)和Raji细胞混合,并如上所述测量NK细胞介导的细胞毒性。图39显示,与抗CD20单克隆抗体相比,F04-TriNKET-CD20提高NK细胞对Raji细胞的细胞毒性的效能和最大杀伤率。虚线指示了在不添加所述TriNKET或抗CD20单克隆抗体的情况下Raji靶细胞被KHYG-1-CD16a-158V细胞的特异性裂解。

[0357] 通过参考并入

[0358] 本文中提到的每个专利文献和科学论文的整个公开内容为所有目的通过参考并入本文。

[0359] 等同性

[0360] 本发明可以以其他特定形式体现而不背离其精神或本质特征。因此,前述实施方式应该在所有情况下被认为是说明性的而不是限制本文描述的发明。因此,本发明的范围由随附的权利要求书而不是上面的描述指明,并且打算将进入权利要求书的意义和等同性范围之内的所有变化涵盖在其中。

序列表

<110> 蜻蜓疗法股份有限公司

<120> 结合 NKG2D、CD16 和肿瘤相关抗原的蛋白质

<130> AJ4309PT1917

<140>
<141>

<150> 62/552,146
<151> 2017-08-30

<150> 62/546,296
<151> 2017-08-16

<150> 62/546,292
<151> 2017-08-16

<150> 62/539,419
[0001] <151> 2017-07-31

<150> 62/539,416
<151> 2017-07-31

<150> 62/539,396
<151> 2017-07-31

<150> 62/510,173
<151> 2017-05-23

<160> 329

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

[0002] Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 2
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Ile
85 90 95

[0003] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 3
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 3
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

[0004]

<210> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 4
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 5
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

[0005] <220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 5
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 6
[0006] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 7
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 7
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

[0007]

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 8
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 8
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

[0008]

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Tyr Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 9
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 9
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
[0009] 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 10
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0010] Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

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

<210> 11
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

[0011]

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 12
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 12
Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0012]

<210> 13
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 13
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0013] <220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 14
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Ile
85 90 95

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

<210> 15
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 15
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

[0014]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 16
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0015]
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 17
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 17
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0016]
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 106
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 18
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0017]
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Thr
85 90 95

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

<210> 19
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 19
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

[0018]

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 20
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0019] 100 105

<210> 21
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 21
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
[0020] <211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 22
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

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

<210> 23
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

[0021]

<400> 23
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 24

[0022]

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Thr
85 90 95

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

<210> 25
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 25
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

[0023] Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 26
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

[0024] Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Phe Pro Thr
85 90 95

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

<210> 27
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 27

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

[0025]

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 28

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Ser Thr
[0026] 85 90 95

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

<210> 29
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 29
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
[0027] 115

<210> 30
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 30
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Ser Thr
85 90 95

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

<210> 31
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

[0028]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 31
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

[0029]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 32
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Phe Ile Thr
85 90 95

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

<210> 33
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 33
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

[0030] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

[0031] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

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

<210> 35
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 35
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

[0032]

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 36
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0033] 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Thr
85 90 95

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

<210> 37
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 37
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0034] 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 38
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Leu Tyr Ser Tyr
85 90 95

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

[0035]

<210> 39
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 39
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

[0036]

<210> 40
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 40
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Phe Ile Thr
85 90 95

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

<210> 41
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 41
[0037] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 42
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 42
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

[0038] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 43
Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
[0039] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 44
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 45
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 45
Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 46
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

[0040]

Ala

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 47
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 48
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 49
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 49
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

[0041] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 50
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30

[0042] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Thr Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 51
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 51
Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 52
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 52
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

[0043]

<210> 53
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 53
Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 54
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 55
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
[0044] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 56
Gln Gln Phe Asp Thr Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 57
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 57
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

[0045] Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 58
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

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

[0046]

<210> 59
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 59
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Arg Lys Ala Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

[0047]

<210> 60
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 60
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 61
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

[0048] <220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 61
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 62
[0049] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 63
Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 64
<211> 17
<212> PRT
[0050] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 64
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 65
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 65
Ala Arg Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 66
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 66
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

[0051]
<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 67
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 68

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 69
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 69
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

[0052] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 70
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0053] Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 71
Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 72
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

[0054]

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 73
Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 74
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 74
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 75
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

[0055]

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 76
Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 77
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 77

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

[0056] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 78
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 78

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

[0057] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 79
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 80
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 81
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 81
[0058] Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr
1 5 10

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 82
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 83
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 84
Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 85
[0059] <211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 85
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0060] <220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 86
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg
85 90 95

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

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 87
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

[0061]

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 88
Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 89
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 89
Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 90
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 90
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

[0062] <210> 91
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 91
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 92

Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 93
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 93
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

[0063] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 94
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0064] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Asn Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 95
Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 96
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

[0065]

<210> 97
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 97
Ala Arg Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 98
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 98
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 99
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

[0066]

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 100
Gln Gln Ser Asp Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 101
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人（Homo sapiens）

<400> 101
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

[0067]

Ala Lys Asp Arg Gly Leu Gly Asp Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 102
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Phe Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

[0068]

<210> 103
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 103
Gln Val His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ala Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Asn Trp Asp Asp Ala Phe Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 104
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

[0069]

<400> 104
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 105
Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 106
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0070]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 106
Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 107
Ala Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 108

<211> 246
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 108

Met Ala Ala Ala Ala Ile Pro Ala Leu Leu Leu Cys Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Phe Leu Leu Phe Gly Trp Ser Arg Ala Arg Arg Asp Asp Pro His Ser
20 25 30

Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg
35 40 45

Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr
50 55 60

[0071] Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys
65 70 75 80

Leu Asn Val Thr Met Ala Trp Lys Ala Gln Asn Pro Val Leu Arg Glu
85 90 95

Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu Leu Asp Ile Gln Leu Glu Asn
100 105 110

Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu
115 120 125

Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly Ser Trp Gln Phe Ser Ile Asp
130 135 140

Gly Gln Thr Phe Leu Leu Phe Asp Ser Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr
145 150 155 160

Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys
165 170 175

Asp Val Ala Met Ser Phe His Tyr Ile Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly
180 185 190

Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser
195 200 205

Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ser Ser Gly Thr Thr Gln Leu Arg Ala
210 215 220

Thr Ala Thr Thr Leu Ile Leu Cys Cys Leu Leu Ile Ile Leu Pro Cys
225 230 235 240

Phe Ile Leu Pro Gly Ile
[0072] 245

<210> 109
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 109
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly
115

[0073]

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 110
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
1 5

<210> 111
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 111

Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly
1 5

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 112
Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser
1 5

<210> 113
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0074]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 113
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
85 90 95

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

<210> 114
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 114
Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5

[0075]

<210> 115
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 115
Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 116
Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr
1 5

<210> 117
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 117
Gln Val Gln Val Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Ser
20 25 30

[0076]
Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asn Tyr His Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Lys Lys Asp His Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gly Gly Tyr Ser Leu Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala
115

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 118
Phe Ser Leu Thr Thr Ser Gly Val Ser
1 5

<210> 119
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0077]

<400> 119
Val Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asn Tyr His Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 120
Gly Gly Tyr Ser Leu Ala His
1 5

<210> 121
<211> 108
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 121
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Arg Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Asn Val Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0078]
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Trp Gly Thr Thr Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 122
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 122
Glu Asn Ile Arg Ser Asn Leu Ala

1 5

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 123
Asn Val Ala Thr Asn Leu Ala
1 5

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0079]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 124
Gln His Tyr Trp Gly Thr Thr Trp Thr
1 5

<210> 125
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 125
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Arg Ala Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

[0080] Val Ser Ser Ala
115

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 126
Gly Ser Phe Ser Pro Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 127
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 127
Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 128
Arg Ala Gly Asp Phe Asp Tyr
1 5

[0081]

<210> 129
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 129
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ile Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0082]
<400> 130
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 131
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 132
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ile
1 5

<210> 133
<211> 281
<212> PRT
<213> 智人（Homo sapiens）

<400> 133
Met Ser Ala Gln Glu Ser Cys Leu Ser Leu Ile Lys Tyr Phe Leu Phe
1 5 10 15

Val Phe Asn Leu Phe Phe Phe Val Leu Gly Ser Leu Ile Phe Cys Phe
20 25 30

[0083]

Gly Ile Trp Ile Leu Ile Asp Lys Thr Ser Phe Val Ser Phe Val Gly
35 40 45

Leu Ala Phe Val Pro Leu Gln Ile Trp Ser Lys Val Leu Ala Ile Ser
50 55 60

Gly Ile Phe Thr Met Gly Ile Ala Leu Leu Gly Cys Val Gly Ala Leu
65 70 75 80

Lys Glu Leu Arg Cys Leu Leu Gly Leu Tyr Phe Gly Met Leu Leu Leu
85 90 95

Leu Phe Ala Thr Gln Ile Thr Leu Gly Ile Leu Ile Ser Thr Gln Arg
100 105 110

Ala Gln Leu Glu Arg Ser Leu Arg Asp Val Val Glu Lys Thr Ile Gln

115 120 125

Lys Tyr Gly Thr Asn Pro Glu Glu Thr Ala Ala Glu Glu Ser Trp Asp
130 135 140

Tyr Val Gln Phe Gln Leu Arg Cys Cys Gly Trp His Tyr Pro Gln Asp
145 150 155 160

Trp Phe Gln Val Leu Ile Leu Arg Gly Asn Gly Ser Glu Ala His Arg
165 170 175

Val Pro Cys Ser Cys Tyr Asn Leu Ser Ala Thr Asn Asp Ser Thr Ile
180 185 190

Leu Asp Lys Val Ile Leu Pro Gln Leu Ser Arg Leu Gly His Leu Ala
195 200 205

[0084]

Arg Ser Arg His Ser Ala Asp Ile Cys Ala Val Pro Ala Glu Ser His
210 215 220

Ile Tyr Arg Glu Gly Cys Ala Gln Gly Leu Gln Lys Trp Leu His Asn
225 230 235 240

Asn Leu Ile Ser Ile Val Gly Ile Cys Leu Gly Val Gly Leu Leu Glu
245 250 255

Leu Gly Phe Met Thr Leu Ser Ile Phe Leu Cys Arg Asn Leu Asp His
260 265 270

Val Tyr Asn Arg Leu Ala Arg Tyr Arg
275 280

<210> 134

<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 134
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

[0085]

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala
115 120

<210> 135
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 135
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 136
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 136
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

[0086] <210> 137
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 137
Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val
1 5 10

<210> 138
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 138

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

[0087]

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 139
Ser Ser Val Ser Tyr Ile His
1 5

<210> 140
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 140
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 141
Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
1 5

[0088]

<210> 142
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 142
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

[0089]

<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 143
Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser
1 5

<210> 144
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 144
Phe Pro Gly Asp Gly Asp
1 5

<210> 145
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 145
Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr
1 5 10

<210> 146
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

[0090]

<400> 146
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 147
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 147
[0091] Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 148
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 148
Gln Met Ser Asn Leu Val Ser
1 5

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 149
Gln Met Ser Asn Leu Val Ser
1 5

<210> 150
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 150
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

[0092]
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 151
Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
1 5

<210> 152
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0093]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 152
Ser Trp Asn Ser Gly Ser
1 5

<210> 153
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 153
Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 154

<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 154
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[0094] 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 155
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 155
Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5

<210> 156
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 156
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
[0095] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 157
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 158
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 158
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Met Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

[0096]

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 159
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 160
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 160
Tyr Pro Gly Met Gly Asp
1 5

<210> 161
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 161
Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

[0097]

<210> 162
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 162
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0098]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 163
Ser Ser Val Ser Tyr Ile His
1 5

<210> 164
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 164
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 165
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 165
Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 166
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 166
[0099]
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 167
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 167
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

[0100]

<210> 168
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 168
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 169
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 169
Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 170
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 170
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

[0101]

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

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

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 171
Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5

<210> 172
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 172
Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

[0102]

<210> 173
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 173
Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 174
<211> 297
<212> PRT
<213> 智人（Homo sapiens）

<400> 174
Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro
1 5 10 15

Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg
20 25 30

Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu
35 40 45

Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile
50 55 60

Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile
65 70 75 80

Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile
85 90 95

[0103]

Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu
100 105 110

Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile
115 120 125

Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser
130 135 140

His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro
145 150 155 160

Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn
165 170 175

Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly
180 185 190

Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile
195 200 205

Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys
210 215 220

Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
245 250 255

Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu
260 265 270

Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser
[0104] 275 280 285

Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
290 295

<210> 175
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 175
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

[0105] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

<210> 176
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 176
Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 177
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 177
Trp Pro Gly Asp Gly Asp
1 5

<210> 178
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 178
Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

[0106]

<210> 179
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 179
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 180
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0107]
<400> 180
Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 181
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 181
Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser
1 5

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 182
Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 183
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 183
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0108] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Ala Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 184
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 184
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser
1 5

<210> 185
<211> 6
<212> PRT
[0109] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 185
Tyr Pro Gly Asp Gly Asp
1 5

<210> 186
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 186
Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 187
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 187
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
35 40 45

[0110] Lys Leu Leu Ile His Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 188
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 188
Glu Ser Val Asp Thr Phe Gly Ile Ser Phe Met Asn
1 5 10

<210> 189
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 189
Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser
1 5

[0111]

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 190
Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 191
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 191
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0112] Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 192
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 192
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 193

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 193
Asn Pro Tyr Asn Asp Gly
1 5

<210> 194
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0113]

<400> 194
Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 195
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 195
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

[0114]

<210> 196
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 196
Lys Ser Leu Gln Asn Val Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 197
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 197

Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser
1 5

<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 198
Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 199
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

[0115]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 199
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Met Glu Leu Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0116]
<400> 200
Gly Gly Ser Ile Ser Thr Ser Gly Met
1 5

<210> 201
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 201
Trp Trp Asp Asp Asp
1 5

<210> 202
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 202
Met Glu Leu Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 203
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 203
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0117] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Val Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 204
Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5

<210> 205
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0118]

<400> 205
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 206
Phe Gln Gly Ser Val Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 207
<211> 556
<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 207

Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met
1 5 10 15

Glu Val Arg Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp
20 25 30

Asn Ala Val Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln
35 40 45

Gln Leu Thr Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu
50 55 60

Ser Leu Gly Leu Pro Gly Leu Gly Ile His Met Arg Pro Leu Ala Ile
65 70 75 80

[0119]

Trp Leu Phe Ile Phe Asn Val Ser Gln Gln Met Gly Gly Phe Tyr Leu
85 90 95

Cys Gln Pro Gly Pro Pro Ser Glu Lys Ala Trp Gln Pro Gly Trp Thr
100 105 110

Val Asn Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp Asn Val Ser Asp
115 120 125

Leu Gly Gly Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro
130 135 140

Ser Ser Pro Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala
145 150 155 160

Lys Asp Arg Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro

165 170 175

Arg Asp Ser Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro
180 185 190

Gly Ser Thr Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser
195 200 205

Arg Gly Pro Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser
210 215 220

Leu Leu Ser Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp
225 230 235 240

Val Met Glu Thr Gly Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ala Gln Asp Ala
245 250 255

[0120]

Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu
260 265 270

Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly
275 280 285

Gly Trp Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu
290 295 300

Cys Ser Leu Val Gly Ile Leu His Leu Gln Arg Ala Leu Val Leu Arg
305 310 315 320

Arg Lys Arg Lys Arg Met Thr Asp Pro Thr Arg Arg Phe Phe Lys Val
325 330 335

Thr Pro Pro Pro Gly Ser Gly Pro Gln Asn Gln Tyr Gly Asn Val Leu

340 345 350

Ser Leu Pro Thr Pro Thr Ser Gly Leu Gly Arg Ala Gln Arg Trp Ala
355 360 365

Ala Gly Leu Gly Gly Thr Ala Pro Ser Tyr Gly Asn Pro Ser Ser Asp
370 375 380

Val Gln Ala Asp Gly Ala Leu Gly Ser Arg Ser Pro Pro Gly Val Gly
385 390 395 400

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Pro Asp Ser Glu Glu
405 410 415

Asp Ser Glu Phe Tyr Glu Asn Asp Ser Asn Leu Gly Gln Asp Gln Leu
420 425 430

[0121]

Ser Gln Asp Gly Ser Gly Tyr Glu Asn Pro Glu Asp Glu Pro Leu Gly
435 440 445

Pro Glu Asp Glu Asp Ser Phe Ser Asn Ala Glu Ser Tyr Glu Asn Glu
450 455 460

Asp Glu Glu Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Thr Met Asp Phe Leu Ser
465 470 475 480

Pro His Gly Ser Ala Trp Asp Pro Ser Arg Glu Ala Thr Ser Leu Gly
485 490 495

Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Met Arg Gly Ile Leu Tyr Ala Ala Pro Gln
500 505 510

Leu Arg Ser Ile Arg Gly Gln Pro Gly Pro Asn His Glu Glu Asp Ala

515 520 525

Asp Ser Tyr Glu Asn Met Asp Asn Pro Asp Gly Pro Asp Pro Ala Trp
530 535 540

Gly Gly Gly Gly Arg Met Gly Thr Trp Ser Thr Arg
545 550 555

<210> 208
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 208
[0122] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 209
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

[0123]

<210> 210
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 210
Asn Pro Arg Asn Asp Tyr
1 5

<210> 211
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 211
Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr

1 5

<210> 212
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 212
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

[0124]

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 213
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 213
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 214
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

[0125] <210> 215
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 215
His Gln Tyr Leu Ser Ser Trp Thr
1 5

<210> 216
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 216

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
1 5 10 15

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr Trp Ile
20 25 30

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly
35 40 45

Ile Asn Pro Gly Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Arg Arg Lys Phe Gln Gly
50 55 60

Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
65 70 75 80

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
[0126] 85 90 95

Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 217
Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 218
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 218
Asn Pro Gly Asn Asn Tyr
1 5

<210> 219
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0127]

<400> 219
Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 220
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 220
Asp Val Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Asn Ser
20 25 30

Tyr Gly Asn Thr Phe Leu Ser Trp Tyr Leu His Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

[0128]

<210> 221
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 221
Gln Ser Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Leu Ser
1 5 10

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 222
Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 223
Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr
1 5

<210> 224
<211> 121
[0129] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 224
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ser Arg Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0130]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 225
Gly Tyr Glu Phe Ser Arg Ser
1 5

<210> 226
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 226
Tyr Pro Gly Asp Gly Asp
1 5

<210> 227
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 227
Asp Gly Ser Ser Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 228
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 228
[0131]
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 229
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 229
Gln Ser Ile Val His Ser Val Gly Asn Thr Phe Leu Glu
1 5 10

[0132]

<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 230
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 231
Phe Gln Gly Ser Gln Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 232
<211> 847
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 232
Met His Leu Leu Gly Pro Trp Leu Leu Leu Leu Val Leu Glu Tyr Leu
1 5 10 15

Ala Phe Ser Asp Ser Ser Lys Trp Val Phe Glu His Pro Glu Thr Leu
20 25 30

Tyr Ala Trp Glu Gly Ala Cys Val Trp Ile Pro Cys Thr Tyr Arg Ala
35 40 45

[0133] Leu Asp Gly Asp Leu Glu Ser Phe Ile Leu Phe His Asn Pro Glu Tyr
50 55 60

Asn Lys Asn Thr Ser Lys Phe Asp Gly Thr Arg Leu Tyr Glu Ser Thr
65 70 75 80

Lys Asp Gly Lys Val Pro Ser Glu Gln Lys Arg Val Gln Phe Leu Gly
85 90 95

Asp Lys Asn Lys Asn Cys Thr Leu Ser Ile His Pro Val His Leu Asn
100 105 110

Asp Ser Gly Gln Leu Gly Leu Arg Met Glu Ser Lys Thr Glu Lys Trp
115 120 125

Met Glu Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His
130 135 140

Ile Gln Leu Pro Pro Glu Ile Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Thr
145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Phe Ser Cys Tyr Gly Tyr Pro Ile Gln Leu Gln Trp
165 170 175

Leu Leu Glu Gly Val Pro Met Arg Gln Ala Ala Val Thr Ser Thr Ser
180 185 190

Leu Thr Ile Lys Ser Val Phe Thr Arg Ser Glu Leu Lys Phe Ser Pro
195 200 205

Gln Trp Ser His His Gly Lys Ile Val Thr Cys Gln Leu Gln Asp Ala
210 215 220

[0134] Asp Gly Lys Phe Leu Ser Asn Asp Thr Val Gln Leu Asn Val Lys His
225 230 235 240

Thr Pro Lys Leu Glu Ile Lys Val Thr Pro Ser Asp Ala Ile Val Arg
245 250 255

Glu Gly Asp Ser Val Thr Met Thr Cys Glu Val Ser Ser Ser Asn Pro
260 265 270

Glu Tyr Thr Thr Val Ser Trp Leu Lys Asp Gly Thr Ser Leu Lys Lys
275 280 285

Gln Asn Thr Phe Thr Leu Asn Leu Arg Glu Val Thr Lys Asp Gln Ser
290 295 300

Gly Lys Tyr Cys Cys Gln Val Ser Asn Asp Val Gly Pro Gly Arg Ser
305 310 315 320

Glu Glu Val Phe Leu Gln Val Gln Tyr Ala Pro Glu Pro Ser Thr Val
325 330 335

Gln Ile Leu His Ser Pro Ala Val Glu Gly Ser Gln Val Glu Phe Leu
340 345 350

Cys Met Ser Leu Ala Asn Pro Leu Pro Thr Asn Tyr Thr Trp Tyr His
355 360 365

Asn Gly Lys Glu Met Gln Gly Arg Thr Glu Glu Lys Val His Ile Pro
370 375 380

Lys Ile Leu Pro Trp His Ala Gly Thr Tyr Ser Cys Val Ala Glu Asn
385 390 395 400

[0135] Ile Leu Gly Thr Gly Gln Arg Gly Pro Gly Ala Glu Leu Asp Val Gln
405 410 415

Tyr Pro Pro Lys Lys Val Thr Thr Val Ile Gln Asn Pro Met Pro Ile
420 425 430

Arg Glu Gly Asp Thr Val Thr Leu Ser Cys Asn Tyr Asn Ser Ser Asn
435 440 445

Pro Ser Val Thr Arg Tyr Glu Trp Lys Pro His Gly Ala Trp Glu Glu
450 455 460

Pro Ser Leu Gly Val Leu Lys Ile Gln Asn Val Gly Trp Asp Asn Thr
465 470 475 480

Thr Ile Ala Cys Ala Ala Cys Asn Ser Trp Cys Ser Trp Ala Ser Pro
485 490 495

Val Ala Leu Asn Val Gln Tyr Ala Pro Arg Asp Val Arg Val Arg Lys
500 505 510

Ile Lys Pro Leu Ser Glu Ile His Ser Gly Asn Ser Val Ser Leu Gln
515 520 525

Cys Asp Phe Ser Ser Ser His Pro Lys Glu Val Gln Phe Phe Trp Glu
530 535 540

Lys Asn Gly Arg Leu Leu Gly Lys Glu Ser Gln Leu Asn Phe Asp Ser
545 550 555 560

Ile Ser Pro Glu Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Cys Trp Val Asn Asn Ser
565 570 575

[0136] Ile Gly Gln Thr Ala Ser Lys Ala Trp Thr Leu Glu Val Leu Tyr Ala
580 585 590

Pro Arg Arg Leu Arg Val Ser Met Ser Pro Gly Asp Gln Val Met Glu
595 600 605

Gly Lys Ser Ala Thr Leu Thr Cys Glu Ser Asp Ala Asn Pro Pro Val
610 615 620

Ser His Tyr Thr Trp Phe Asp Trp Asn Asn Gln Ser Leu Pro Tyr His
625 630 635 640

Ser Gln Lys Leu Arg Leu Glu Pro Val Lys Val Gln His Ser Gly Ala
645 650 655

Tyr Trp Cys Gln Gly Thr Asn Ser Val Gly Lys Gly Arg Ser Pro Leu
660 665 670

Ser Thr Leu Thr Val Tyr Tyr Ser Pro Glu Thr Ile Gly Arg Arg Val
675 680 685

Ala Val Gly Leu Gly Ser Cys Leu Ala Ile Leu Ile Leu Ala Ile Cys
690 695 700

Gly Leu Lys Leu Gln Arg Arg Trp Lys Arg Thr Gln Ser Gln Gln Gly
705 710 715 720

Leu Gln Glu Asn Ser Ser Gly Gln Ser Phe Phe Val Arg Asn Lys Lys
725 730 735

Val Arg Arg Ala Pro Leu Ser Glu Gly Pro His Ser Leu Gly Cys Tyr
740 745 750

[0137] Asn Pro Met Met Glu Asp Gly Ile Ser Tyr Thr Thr Leu Arg Phe Pro
755 760 765

Glu Met Asn Ile Pro Arg Thr Gly Asp Ala Glu Ser Ser Glu Met Gln
770 775 780

Arg Pro Pro Pro Asp Cys Asp Asp Thr Val Thr Tyr Ser Ala Leu His
785 790 795 800

Lys Arg Gln Val Gly Asp Tyr Glu Asn Val Ile Pro Asp Phe Pro Glu
805 810 815

Asp Glu Gly Ile His Tyr Ser Glu Leu Ile Gln Phe Gly Val Gly Glu
820 825 830

Arg Pro Gln Ala Gln Glu Asn Val Asp Tyr Val Ile Leu Lys His
835 840 845

<210> 233
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 233
Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0138] Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala
115

<210> 234
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 234
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Thr
1 5 10

<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 235
Tyr Pro Gly Ser Gly Asn
1 5

[0139]

<210> 236
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 236
Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr
1 5

<210> 237
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 237
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

[0140] Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 238
Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 239

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 239
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0141]

<400> 240
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 241
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 241
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly His Asp Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Ser Asp Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Ala Asp Tyr Gly Asn Tyr Glu Tyr Thr Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0142]

<210> 242
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 242
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr Ile His
1 5 10

<210> 243
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 243

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Ser Asp Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 244
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 244
Arg Ala Asp Tyr Gly Asn Tyr Glu Tyr Thr Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

[0143]

<210> 245
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 245
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr His Thr Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
100 105

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0144]

<400> 246
Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5

<210> 247
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 247
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 248
Gln Gln Tyr His Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 249
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 249
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

[0145] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn His Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ser Leu Thr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 250
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 250
Ala Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 251
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0146]
<400> 251
Asp Ile Asn His Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 252
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 252
Leu Thr Ala Tyr
1

<210> 253
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 253
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0147]
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 254
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 254
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Thr

1 5 10

<210> 255
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 255
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0148]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 256
Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 257
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 257
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Val His Trp Tyr Phe His Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
100 105 110

[0149] Thr Val Ser Ser
115

<210> 258
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 258
Asn Ser Trp Met Ser
1 5

<210> 259
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 259
Asn Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 260
[0150] Val His Trp Tyr Phe His Leu
1 5

<210> 261
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 261
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

[0151]

<210> 262
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 262
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 263
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 264
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 265
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

[0152]
<400> 265
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Thr Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys His Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr Val Tyr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 266
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 266
Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

[0153]

<210> 267
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 267
Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 268
Glu Thr Val Tyr Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 269
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 269
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

[0154]
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Leu Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Trp
85 90 95

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

<210> 270
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 270
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 271
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 271
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

[0155]

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 272
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 273
<211> 595
<212> PRT
<213> 智人（Homo sapiens）

<400> 273
Met Arg Val Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu

1 5 10 15

Arg Ala Phe Pro Gln Asp Arg Pro Phe Glu Asp Thr Cys His Gly Asn
20 25 30

Pro Ser His Tyr Tyr Asp Lys Ala Val Arg Arg Cys Cys Tyr Arg Cys
35 40 45

Pro Met Gly Leu Phe Pro Thr Gln Gln Cys Pro Gln Arg Pro Thr Asp
50 55 60

Cys Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Asp Arg
65 70 75 80

Cys Thr Ala Cys Val Thr Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr
85 90 95

[0156]

Pro Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Val Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met
100 105 110

Phe Cys Ser Thr Ser Ala Val Asn Ser Cys Ala Arg Cys Phe Phe His
115 120 125

Ser Val Cys Pro Ala Gly Met Ile Val Lys Phe Pro Gly Thr Ala Gln
130 135 140

Lys Asn Thr Val Cys Glu Pro Ala Ser Pro Gly Val Ser Pro Ala Cys
145 150 155 160

Ala Ser Pro Glu Asn Cys Lys Glu Pro Ser Ser Gly Thr Ile Pro Gln
165 170 175

Ala Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Ala Thr Ser Ser Ala Ser Thr Met

180 185 190

Pro Val Arg Gly Gly Thr Arg Leu Ala Gln Glu Ala Ala Ser Lys Leu
195 200 205

Thr Arg Ala Pro Asp Ser Pro Ser Ser Val Gly Arg Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Pro Gly Leu Ser Pro Thr Gln Pro Cys Pro Glu Gly Ser Gly Asp Cys
225 230 235 240

Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Arg Cys
245 250 255

Thr Ala Cys Val Ser Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr Pro
260 265 270

[0157]

Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Thr Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met Ile
275 280 285

Cys Ala Thr Ser Ala Thr Asn Ser Cys Ala Arg Cys Val Pro Tyr Pro
290 295 300

Ile Cys Ala Ala Glu Thr Val Thr Lys Pro Gln Asp Met Ala Glu Lys
305 310 315 320

Asp Thr Thr Phe Glu Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn
325 330 335

Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln
340 345 350

Ser Leu Leu Val Asp Ser Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr

355 360 365

Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala
370 375 380

Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly
385 390 395 400

Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile
405 410 415

Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys
420 425 430

Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg
435 440 445

[0158]

Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met
450 455 460

Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu
465 470 475 480

Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser
485 490 495

Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn
500 505 510

Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly
515 520 525

Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala

530 535 540

Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr
545 550 555 560

Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met
565 570 575

Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala
580 585 590

Ser Gly Lys
595

[0159]

<210> 274
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 274
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asp Lys Ala Lys Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Pro
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
65 70 75 80

Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly His Thr Ala Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 275
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0160]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 275
Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe
1 5

<210> 276
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 276
Arg Asp Lys Ala Lys Gly Tyr Thr
1 5

<210> 277
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 277
Glu Gly His Thr Ala Ala Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 278
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 278
[0161]
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asp Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Ile Ser Arg Pro Arg
85 90 95

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

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 279
Gln Asn Ile Asp Lys Tyr Leu Asn
1 5

<210> 280
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0162]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 280
Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr
1 5

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 281
Leu Gln His Ile Ser Arg Pro Arg Thr
1 5

<210> 282

<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 282
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45

Ala Met Met Lys Thr Lys Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

[0163]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 283
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 283
Arg Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 284
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 284
Met Met Lys Thr Lys Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

[0164]
Gly

<210> 285
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 285
Asp Gly Tyr Tyr
1

<210> 286
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 286
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0165] 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Leu Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 287
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 287
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 288
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 288
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 289
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0166]

<400> 289
Trp Gln Gly Thr His Leu Trp Thr
1 5

<210> 290
<211> 595
<212> PRT
<213> 智人（Homo sapiens）

<400> 290
Met Arg Val Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15

Arg Ala Phe Pro Gln Asp Arg Pro Phe Glu Asp Thr Cys His Gly Asn
20 25 30

Pro Ser His Tyr Tyr Asp Lys Ala Val Arg Arg Cys Cys Tyr Arg Cys
35 40 45

Pro Met Gly Leu Phe Pro Thr Gln Gln Cys Pro Gln Arg Pro Thr Asp
50 55 60

Cys Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Asp Arg
65 70 75 80

Cys Thr Ala Cys Val Thr Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr
85 90 95

Pro Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Val Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met
100 105 110

Phe Cys Ser Thr Ser Ala Val Asn Ser Cys Ala Arg Cys Phe Phe His
115 120 125

[0167]

Ser Val Cys Pro Ala Gly Met Ile Val Lys Phe Pro Gly Thr Ala Gln
130 135 140

Lys Asn Thr Val Cys Glu Pro Ala Ser Pro Gly Val Ser Pro Ala Cys
145 150 155 160

Ala Ser Pro Glu Asn Cys Lys Glu Pro Ser Ser Gly Thr Ile Pro Gln
165 170 175

Ala Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Ala Thr Ser Ser Ala Ser Thr Met
180 185 190

Pro Val Arg Gly Gly Thr Arg Leu Ala Gln Glu Ala Ala Ser Lys Leu
195 200 205

Thr Arg Ala Pro Asp Ser Pro Ser Ser Val Gly Arg Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Pro Gly Leu Ser Pro Thr Gln Pro Cys Pro Glu Gly Ser Gly Asp Cys
225 230 235 240

Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Arg Cys
245 250 255

Thr Ala Cys Val Ser Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr Pro
260 265 270

Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Thr Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met Ile
275 280 285

Cys Ala Thr Ser Ala Thr Asn Ser Cys Ala Arg Cys Val Pro Tyr Pro
290 295 300

[0168] Ile Cys Ala Ala Glu Thr Val Thr Lys Pro Gln Asp Met Ala Glu Lys
305 310 315 320

Asp Thr Thr Phe Glu Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn
325 330 335

Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln
340 345 350

Ser Leu Leu Val Asp Ser Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr
355 360 365

Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala
370 375 380

Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly
385 390 395 400

Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile
405 410 415

Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys
420 425 430

Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg
435 440 445

Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met
450 455 460

Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu
465 470 475 480

[0169] Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser
485 490 495

Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn
500 505 510

Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly
515 520 525

Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala
530 535 540

Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr
545 550 555 560

Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met
565 570 575

Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala
580 585 590

Ser Gly Lys
595

<210> 291
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 291
Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

[0170] Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Phe Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asp Pro Gly Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn
65 70 75 80

Leu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Leu Gly Ala Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser
130

<210> 292
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 292
Asp Phe Glu Met His
1 5

[0171]

<210> 293
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 293
Asp Ile Asp Pro Gly Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Leu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 294
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 294
Gly Ala Phe Val Tyr
1 5

<210> 295
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 295
Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

[0172] Ala Gln Pro Ala Met Ala Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
20 25 30

Leu Pro Val Thr Phe Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu
50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
130

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 296
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

[0173]

<210> 297
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 297
Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 298
Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr
1 5

<210> 299
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 299
Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

[0174]
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Phe Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asp Pro Gly Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn
65 70 75 80

Leu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Leu Gly Ala Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser
130

<210> 300
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 300
Asp Phe Glu Met His
1 5

<210> 301
<211> 17
<212> PRT
[0175] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 301
Asp Ile Asp Pro Gly Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Leu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 302
Gly Ala Phe Val Tyr
1 5

<210> 303
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 303
Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
20 25 30

[0176]
Leu Pro Val Thr Phe Gly Glu Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu
50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
130

<210> 304
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 304
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
[0177] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 305
Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 306
Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr
1 5

<210> 307
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 307
Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Asn
35 40 45

[0178] Asn Tyr Asn Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ala Thr Phe Gly Ser Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Gly Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 308
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 308
Gly Ile Asp Leu Asn Asn Tyr Asn Met Gln
1 5 10

<210> 309
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 309
Ala Thr Phe Gly Ser Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala
1 5 10

[0179]

<210> 310
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 310
Gly Gly Leu
1

<210> 311
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 311

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Val Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Ala Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

[0180] Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ala
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gly Glu Phe Ser Cys Asp Ser Ala Asp Cys Ala Ala Phe Gly Gly
115 120 125

Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly
130 135

<210> 312
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 312
Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu
1 5 10

<210> 313
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 313
Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

[0181]

<210> 314
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 314
Gln Gly Glu Phe Ser Cys Asp Ser Ala Asp Cys Ala Ala
1 5 10

<210> 315
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 315
Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Arg Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp
50 55 60

Trp Ile Gly Tyr Ile Asp Ile Gly Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Glu Thr Ser Thr Thr Val Tyr Leu
85 90 95

[0182]

Lys Val Asn Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Val Ala Asn Ser Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 316
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 316
Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 317
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 317
Tyr Ile Asp Ile Gly Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
1 5 10

<210> 318
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0183]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 318
Gly Val Ala Asn Ser Asp Ile
1 5

<210> 319
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 319
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Phe Asn Asn Lys Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Val Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

[0184]

Gln Gly Ser Asp Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Ser Pro Phe Gly Gly Gly
115 120 125

Thr Glu Val Val Val Glu Gly
130 135

<210> 320
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 320
Gln Ser Ser Gln Ser Val Phe Asn Asn Lys Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 321

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 321
Phe Val Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 322
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 322
[0185] Gln Gly Ser Asp Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Ser Pro
1 5 10

<210> 323
<211> 865
<212> PRT
<213> 智人（Homo sapiens）

<400> 323
Met Ala Leu Val Leu Gly Ser Leu Leu Leu Leu Gly Leu Cys Gly Asn
1 5 10 15

Ser Phe Ser Gly Gly Gln Pro Ser Ser Thr Asp Ala Pro Lys Ala Trp
20 25 30

Asn Tyr Glu Leu Pro Ala Thr Asn Tyr Glu Thr Gln Asp Ser His Lys
35 40 45

Ala Gly Pro Ile Gly Ile Leu Phe Glu Leu Val His Ile Phe Leu Tyr

50 55 60

Val Val Gln Pro Arg Asp Phe Pro Glu Asp Thr Leu Arg Lys Phe Leu
65 70 75 80

Gln Lys Ala Tyr Glu Ser Lys Ile Asp Tyr Asp Lys Pro Glu Thr Val
85 90 95

Ile Leu Gly Leu Lys Ile Val Tyr Tyr Glu Ala Gly Ile Ile Leu Cys
100 105 110

Cys Val Leu Gly Leu Leu Phe Ile Ile Leu Met Pro Leu Val Gly Tyr
115 120 125

Phe Phe Cys Met Cys Arg Cys Cys Asn Lys Cys Gly Gly Glu Met His
130 135 140

[0186]

Gln Arg Gln Lys Glu Asn Gly Pro Phe Leu Arg Lys Cys Phe Ala Ile
145 150 155 160

Ser Leu Leu Val Ile Cys Ile Ile Ile Ser Ile Gly Ile Phe Tyr Gly
165 170 175

Phe Val Ala Asn His Gln Val Arg Thr Arg Ile Lys Arg Ser Arg Lys
180 185 190

Leu Ala Asp Ser Asn Phe Lys Asp Leu Arg Thr Leu Leu Asn Glu Thr
195 200 205

Pro Glu Gln Ile Lys Tyr Ile Leu Ala Gln Tyr Asn Thr Thr Lys Asp
210 215 220

Lys Ala Phe Thr Asp Leu Asn Ser Ile Asn Ser Val Leu Gly Gly Gly

225 230 235 240

Ile Leu Asp Arg Leu Arg Pro Asn Ile Ile Pro Val Leu Asp Glu Ile
245 250 255

Lys Ser Met Ala Thr Ala Ile Lys Glu Thr Lys Glu Ala Leu Glu Asn
260 265 270

Met Asn Ser Thr Leu Lys Ser Leu His Gln Gln Ser Thr Gln Leu Ser
275 280 285

Ser Ser Leu Thr Ser Val Lys Thr Ser Leu Arg Ser Ser Leu Asn Asp
290 295 300

Pro Leu Cys Leu Val His Pro Ser Ser Glu Thr Cys Asn Ser Ile Arg
305 310 315 320

[0187]

Leu Ser Leu Ser Gln Leu Asn Ser Asn Pro Glu Leu Arg Gln Leu Pro
325 330 335

Pro Val Asp Ala Glu Leu Asp Asn Val Asn Asn Val Leu Arg Thr Asp
340 345 350

Leu Asp Gly Leu Val Gln Gln Gly Tyr Gln Ser Leu Asn Asp Ile Pro
355 360 365

Asp Arg Val Gln Arg Gln Thr Thr Thr Val Val Ala Gly Ile Lys Arg
370 375 380

Val Leu Asn Ser Ile Gly Ser Asp Ile Asp Asn Val Thr Gln Arg Leu
385 390 395 400

Pro Ile Gln Asp Ile Leu Ser Ala Phe Ser Val Tyr Val Asn Asn Thr

405 410 415

Glu Ser Tyr Ile His Arg Asn Leu Pro Thr Leu Glu Glu Tyr Asp Ser
420 425 430

Tyr Trp Trp Leu Gly Gly Leu Val Ile Cys Ser Leu Leu Thr Leu Ile
435 440 445

Val Ile Phe Tyr Tyr Leu Gly Leu Leu Cys Gly Val Cys Gly Tyr Asp
450 455 460

Arg His Ala Thr Pro Thr Thr Arg Gly Cys Val Ser Asn Thr Gly Gly
465 470 475 480

Val Phe Leu Met Val Gly Val Gly Leu Ser Phe Leu Phe Cys Trp Ile
485 490 495

[0188]

Leu Met Ile Ile Val Val Leu Thr Phe Val Phe Gly Ala Asn Val Glu
500 505 510

Lys Leu Ile Cys Glu Pro Tyr Thr Ser Lys Glu Leu Phe Arg Val Leu
515 520 525

Asp Thr Pro Tyr Leu Leu Asn Glu Asp Trp Glu Tyr Tyr Leu Ser Gly
530 535 540

Lys Leu Phe Asn Lys Ser Lys Met Lys Leu Thr Phe Glu Gln Val Tyr
545 550 555 560

Ser Asp Cys Lys Lys Asn Arg Gly Thr Tyr Gly Thr Leu His Leu Gln
565 570 575

Asn Ser Phe Asn Ile Ser Glu His Leu Asn Ile Asn Glu His Thr Gly

580 585 590

Ser Ile Ser Ser Glu Leu Glu Ser Leu Lys Val Asn Leu Asn Ile Phe
595 600 605

Leu Leu Gly Ala Ala Gly Arg Lys Asn Leu Gln Asp Phe Ala Ala Cys
610 615 620

Gly Ile Asp Arg Met Asn Tyr Asp Ser Tyr Leu Ala Gln Thr Gly Lys
625 630 635 640

Ser Pro Ala Gly Val Asn Leu Leu Ser Phe Ala Tyr Asp Leu Glu Ala
645 650 655

Lys Ala Asn Ser Leu Pro Pro Gly Asn Leu Arg Asn Ser Leu Lys Arg
660 665 670

[0189]

Asp Ala Gln Thr Ile Lys Thr Ile His Gln Gln Arg Val Leu Pro Ile
675 680 685

Glu Gln Ser Leu Ser Thr Leu Tyr Gln Ser Val Lys Ile Leu Gln Arg
690 695 700

Thr Gly Asn Gly Leu Leu Glu Arg Val Thr Arg Ile Leu Ala Ser Leu
705 710 715 720

Asp Phe Ala Gln Asn Phe Ile Thr Asn Asn Thr Ser Ser Val Ile Ile
725 730 735

Glu Glu Thr Lys Lys Tyr Gly Arg Thr Ile Ile Gly Tyr Phe Glu His
740 745 750

Tyr Leu Gln Trp Ile Glu Phe Ser Ile Ser Glu Lys Val Ala Ser Cys

755 760 765

Lys Pro Val Ala Thr Ala Leu Asp Thr Ala Val Asp Val Phe Leu Cys
770 775 780

Ser Tyr Ile Ile Asp Pro Leu Asn Leu Phe Trp Phe Gly Ile Gly Lys
785 790 795 800

Ala Thr Val Phe Leu Leu Pro Ala Leu Ile Phe Ala Val Lys Leu Ala
805 810 815

Lys Tyr Tyr Arg Arg Met Asp Ser Glu Asp Val Tyr Asp Asp Val Glu
820 825 830

Thr Ile Pro Met Lys Asn Met Glu Asn Gly Asn Asn Gly Tyr His Lys
835 840 845

[0190]

Asp His Val Tyr Gly Ile His Asn Pro Val Met Thr Ser Pro Ser Gln
850 855 860

His
865

<210> 324
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 324
Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 325
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 325
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 326
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

[0191]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 326
Ala Arg Arg Gly Arg Lys Ala Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 327
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 327
Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 328
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0192] <400> 328
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 329
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 329
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

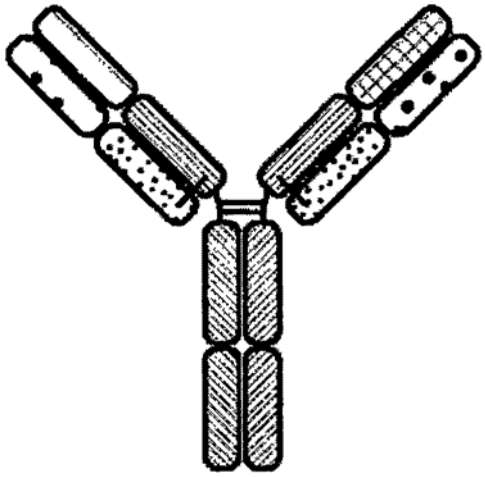


图1

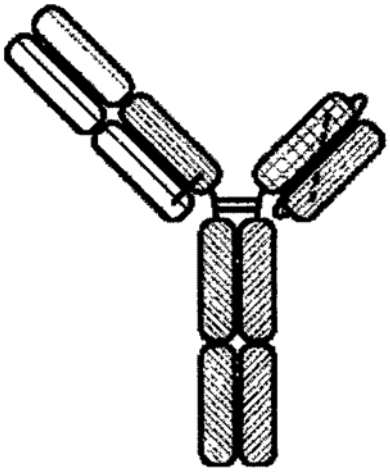


图2

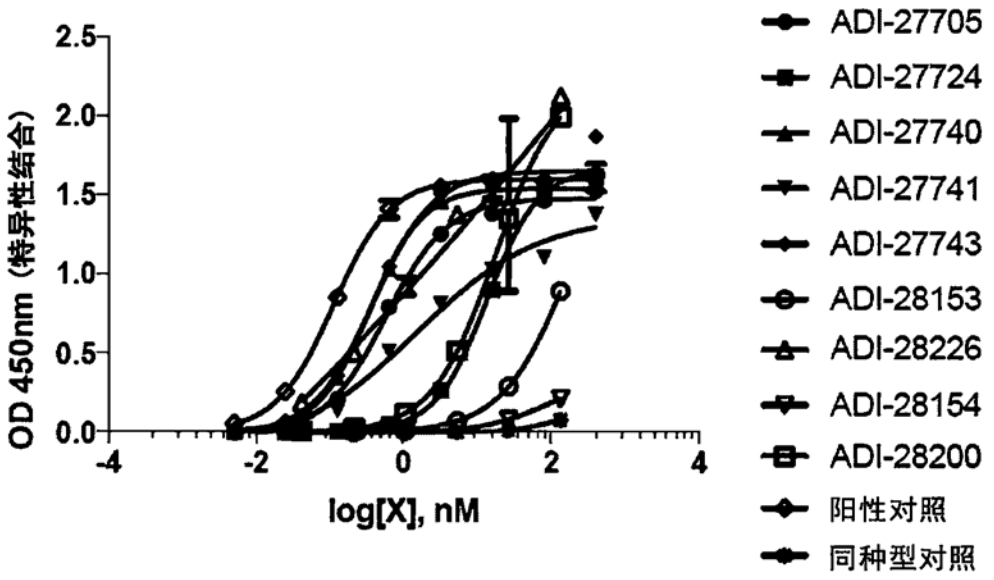

OD 450nm（特异性结合）
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
阳性对照
同种型对照

图3

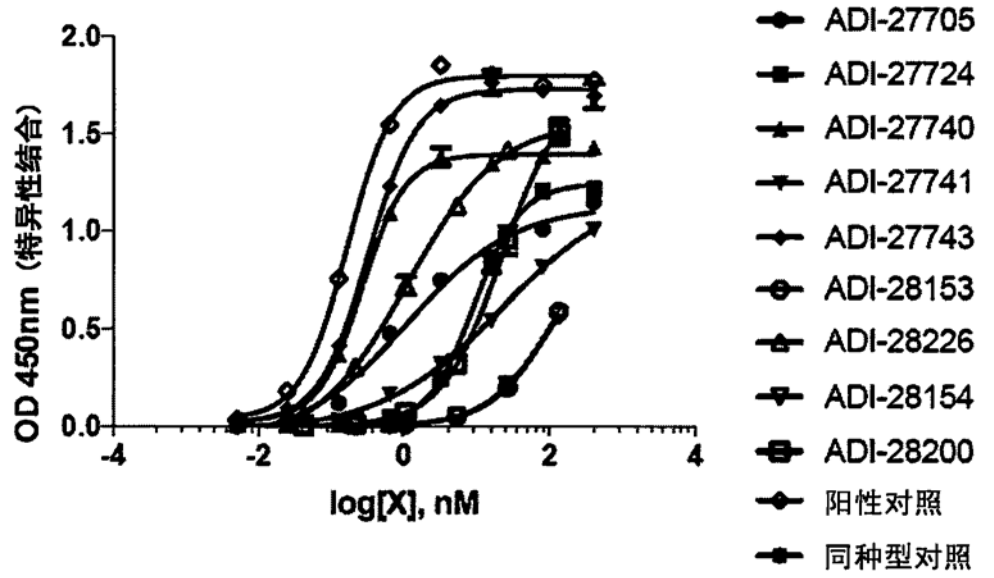

OD 450nm（特异性结合）
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
阳性对照
同种型对照

图4

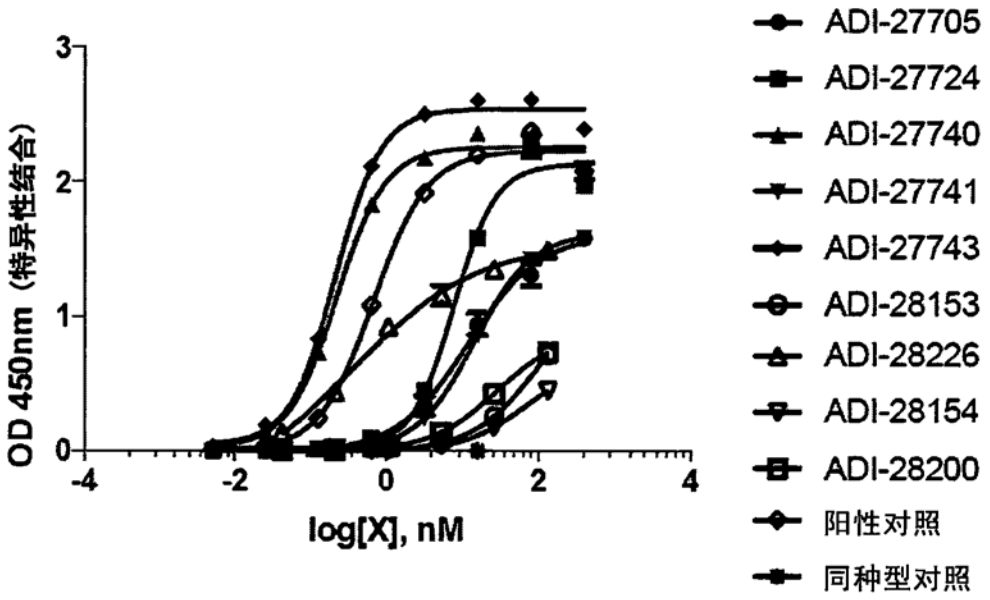

OD 450nm（特异性结合）
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
阳性对照
同种型对照

图5

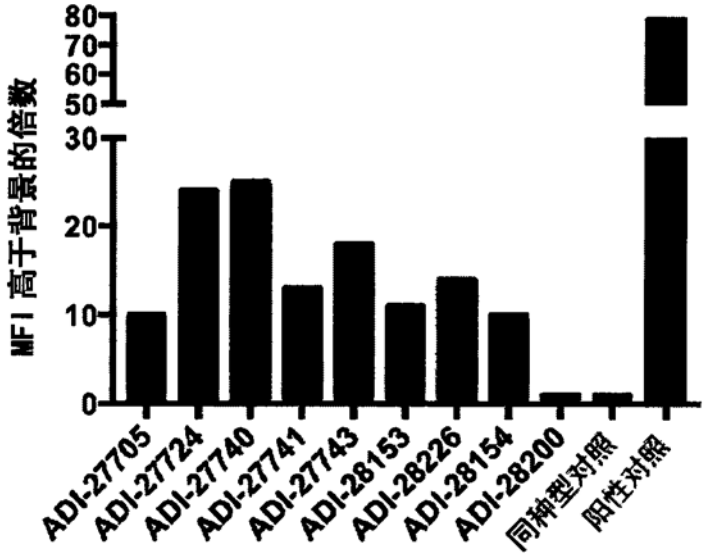

MFI 高于背景的倍数
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
同种型对照
阳性对照

图6

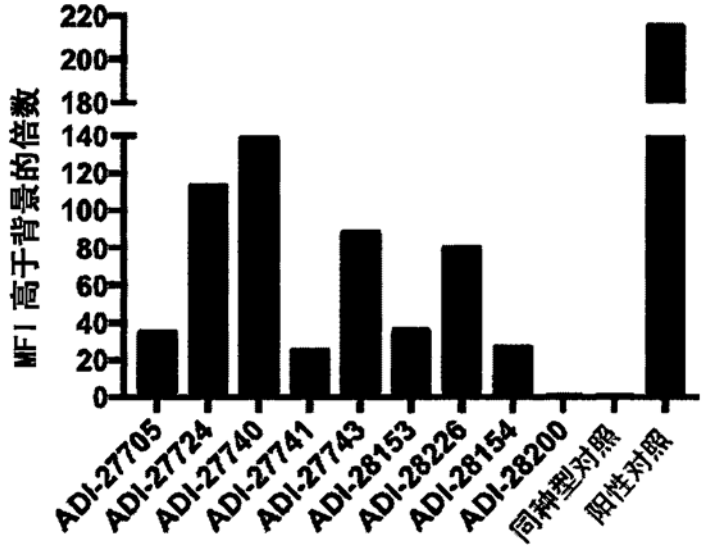

MFI 高于背景的倍数
220
200
180
140
120
100
80
60
40
20
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
同种型对照
阳性对照

图7

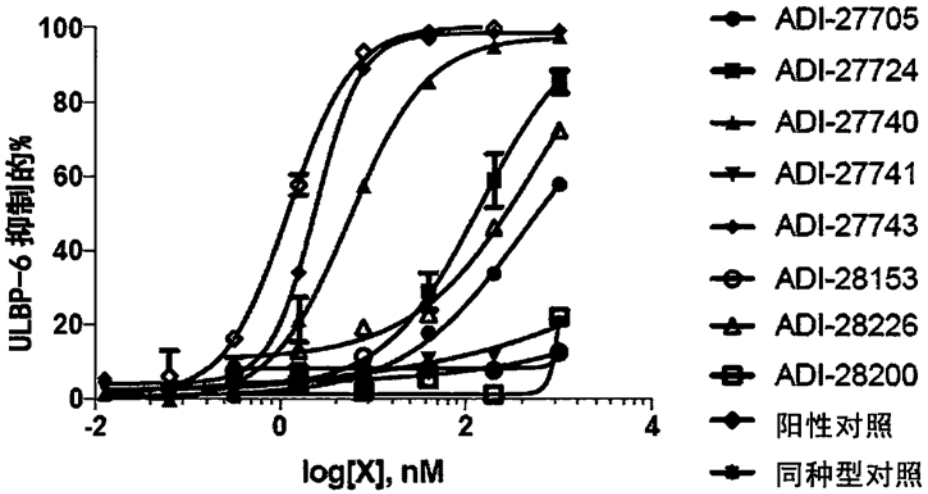

ULBP-6 抑制的%
100
80
60
40
20
0
-2
0
2
4
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28200
阳性对照
同种型对照

图8

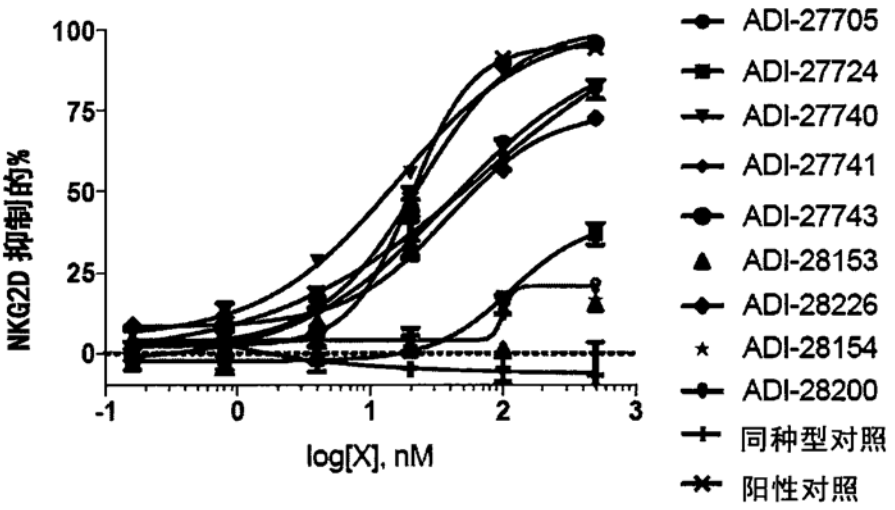

NKG2D 抑制的%
100
75
50
25
0
-1
0
1
2
3
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
同种型对照
阳性对照

图9

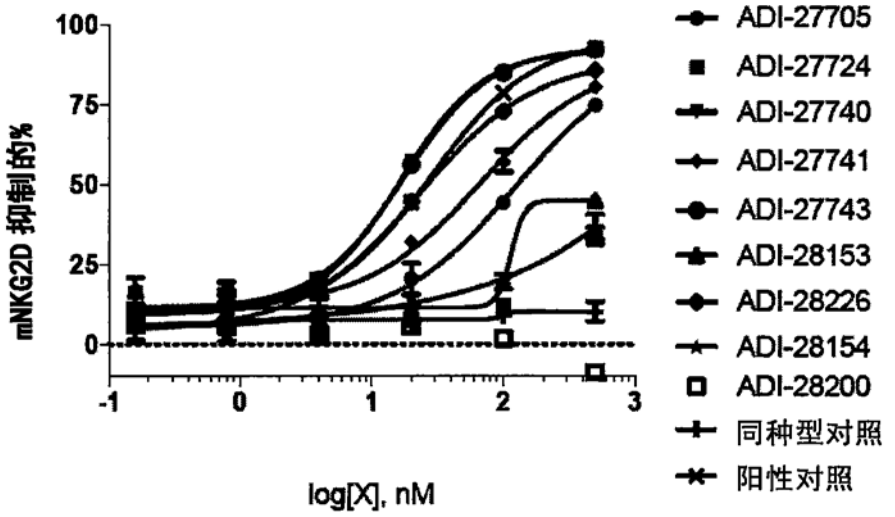

mNKG2D 抑制的%
100
75
50
25
0
-1
0
1
2
3
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
同种型对照
阳性对照

图10

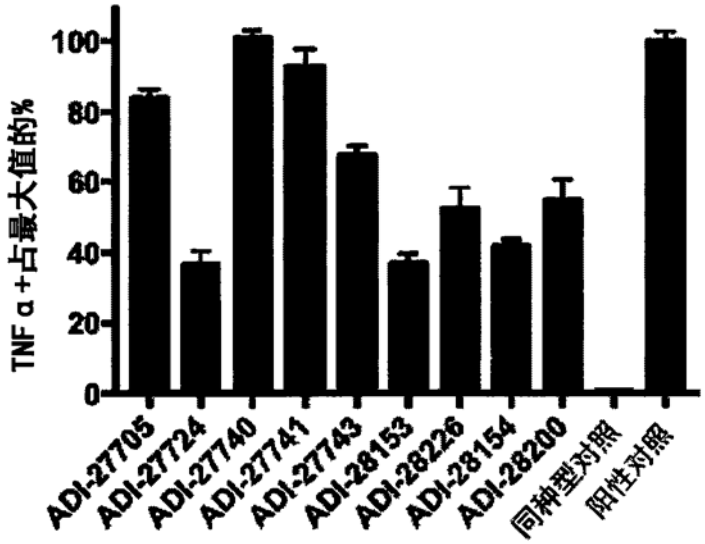

TNF α+占最大值的%
100
80
60
40
20
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
同种型对照
阳性对照

图11

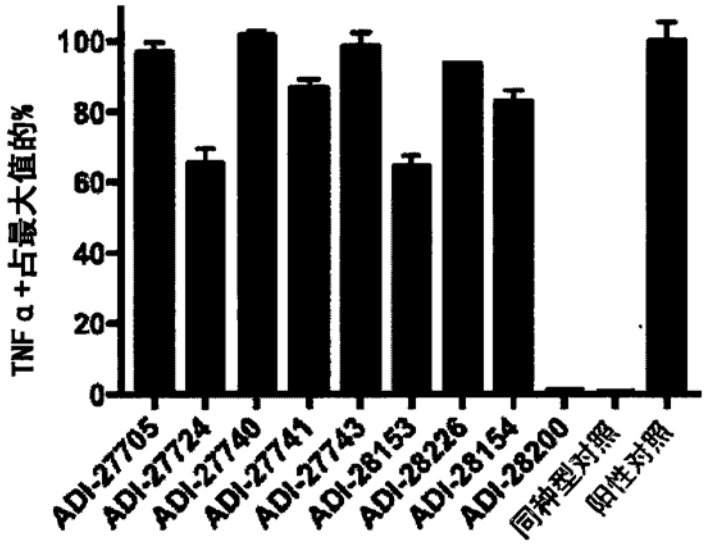

TNF α+占最大值的%
100
80
60
40
20
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
同种型对照
阳性对照

图12

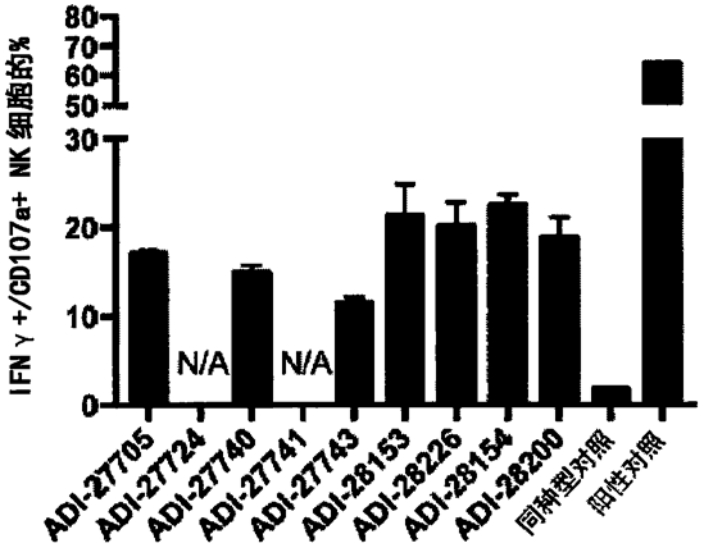

IFN γ +/CD107a+ NK 细胞的%
80
70
60
50
30
20
10
0
N/A
N/A
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
同种型对照
阳性对照

图13

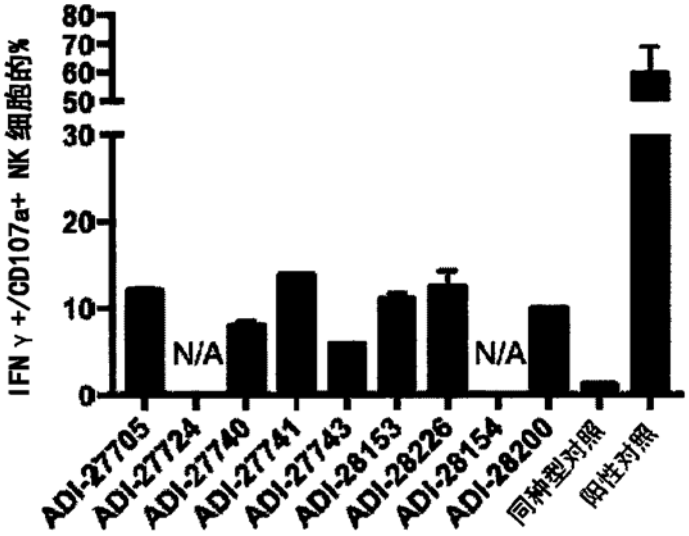

IFN γ +/CD107a+ NK 细胞的%
80
70
60
50
30
20
10
0
N/A
N/A
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
同种型对照
阳性对照

图14

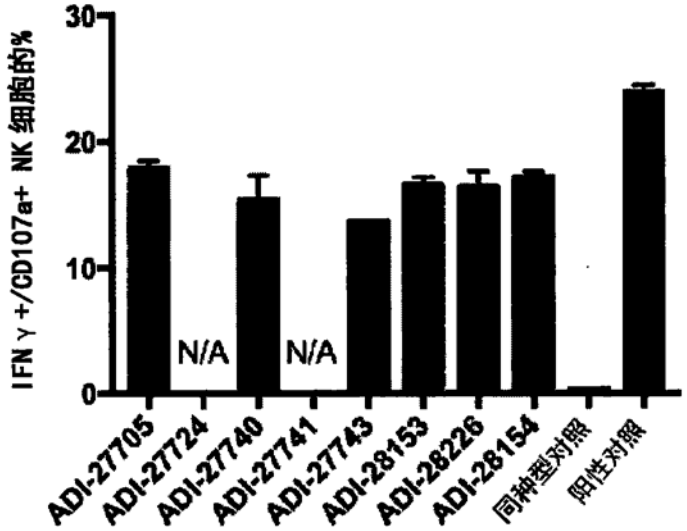

IFN γ +/CD107a+ NK 细胞的%
30
20
10
0
N/A
N/A
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
同种型对照
阳性对照

图15

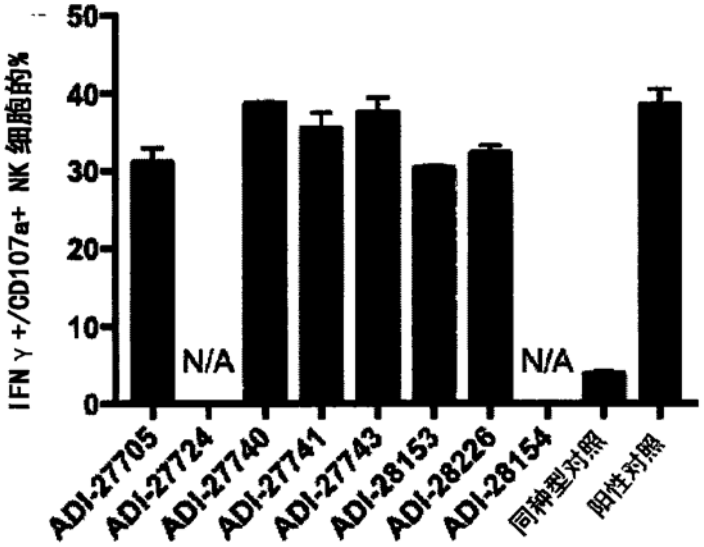

IFN γ +/CD107a+ NK 细胞的%
50
40
30
20
10
0
N/A
N/A
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
同种型对照
阳性对照

图16

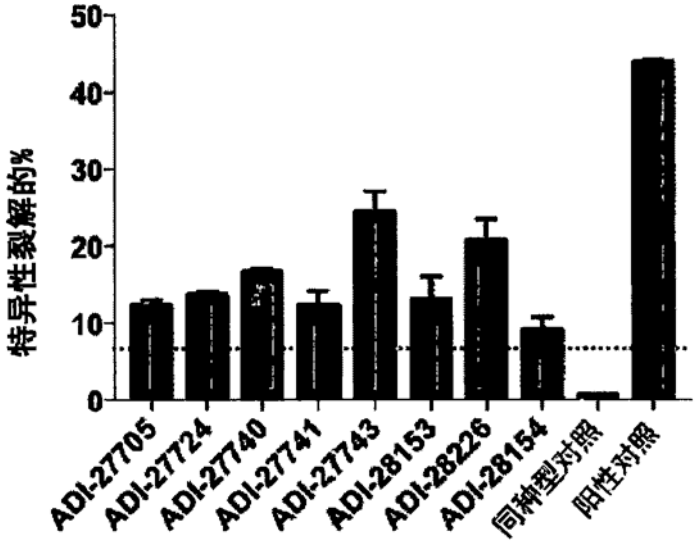

特异性裂解的%
50
40
30
20
10
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
同种型对照
阳性对照

图17

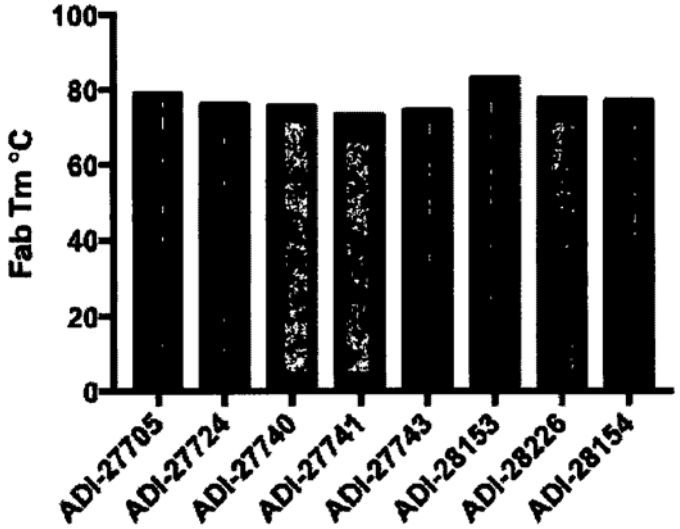

Fab Tm °C
100
80
60
40
20
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154

图18

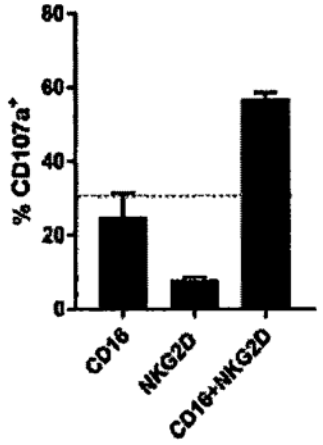



图19A

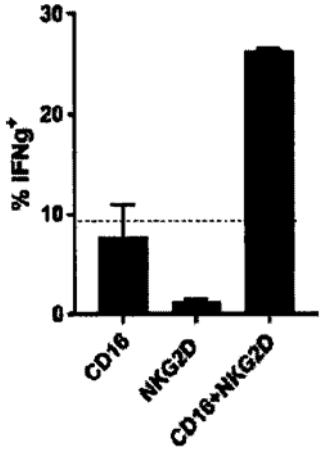



图19B

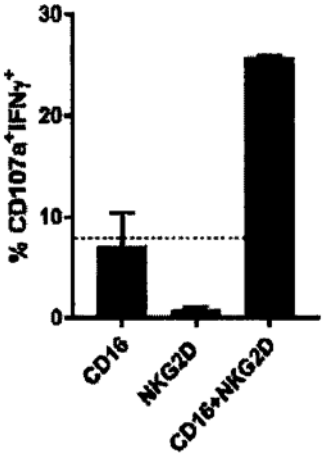



图19C

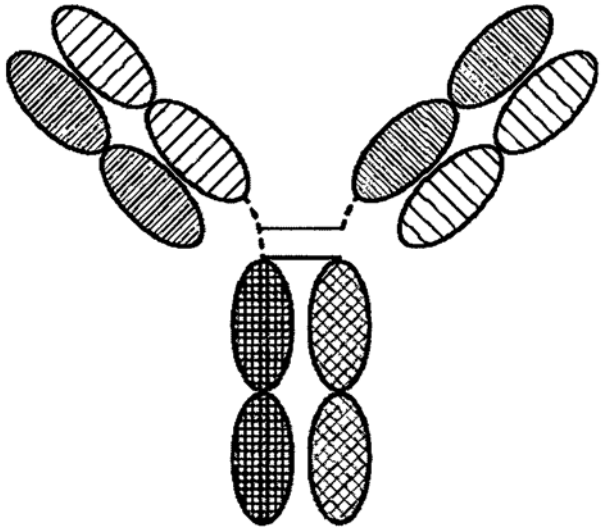


图20

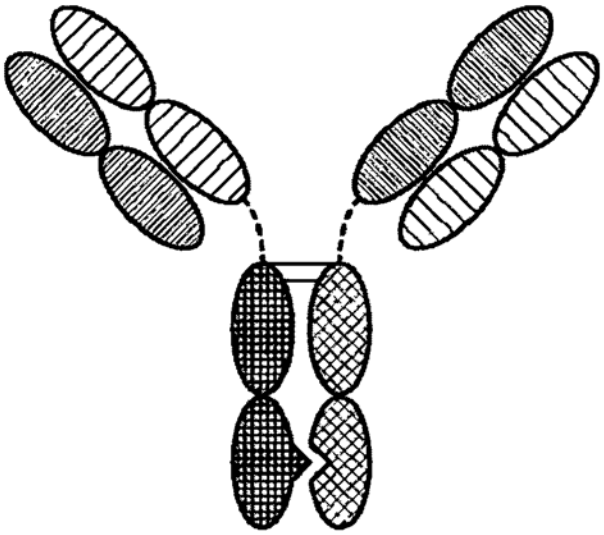


图21

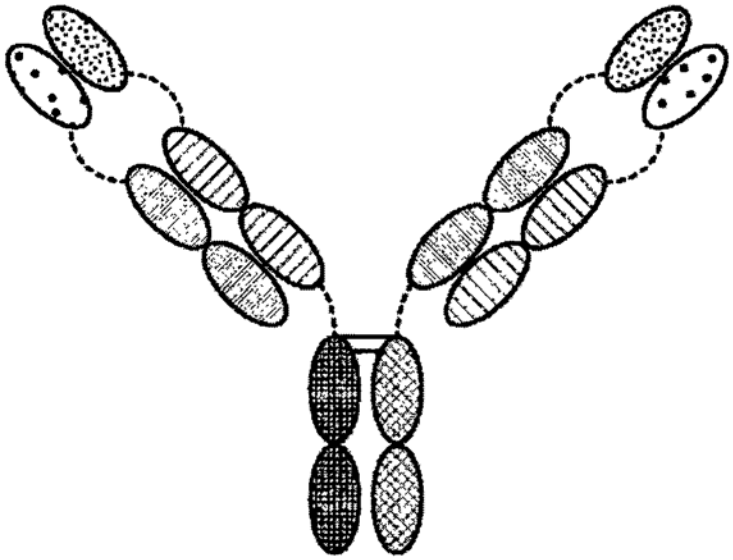


图22

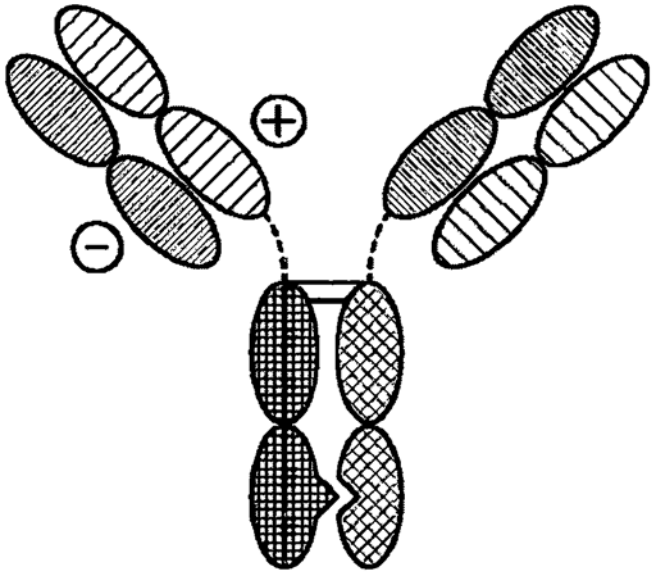



图23

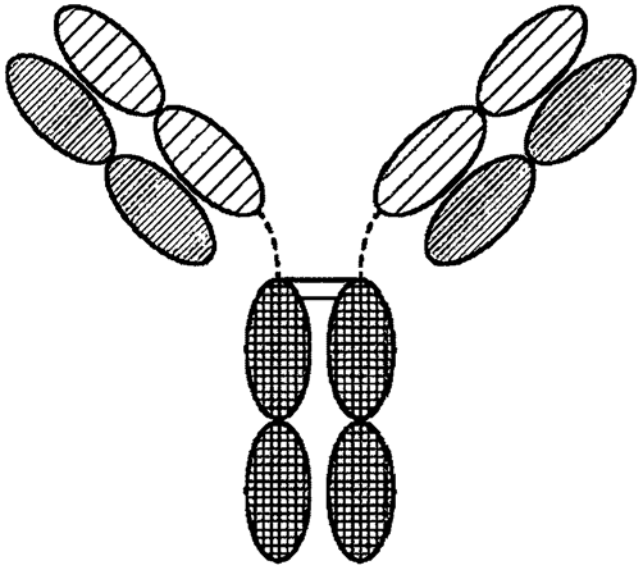


图24

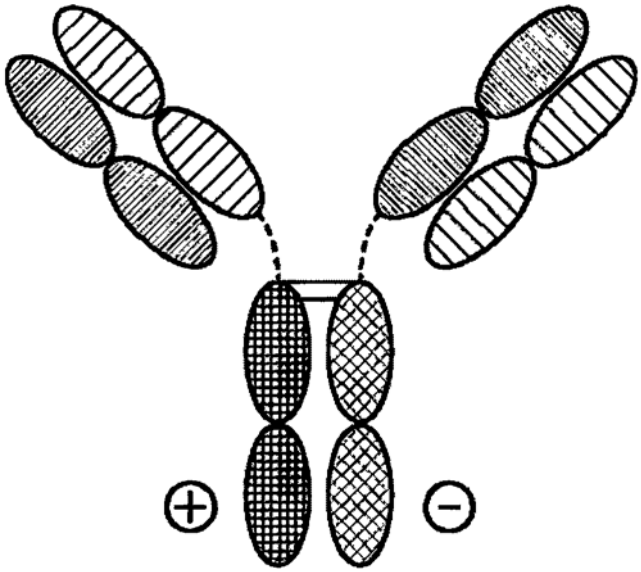



图25

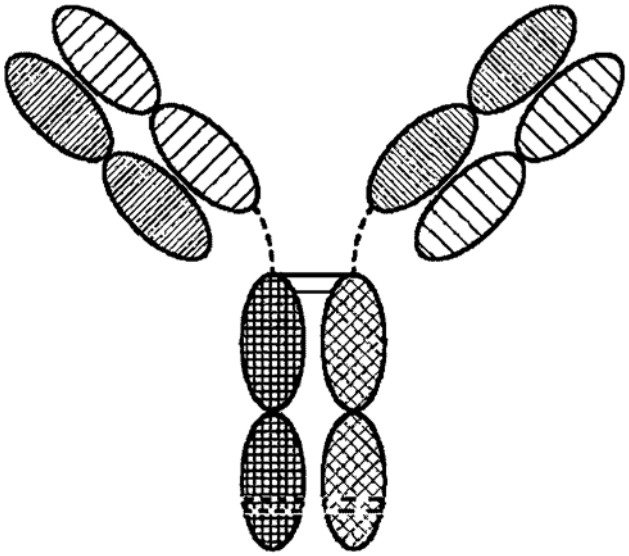


图26

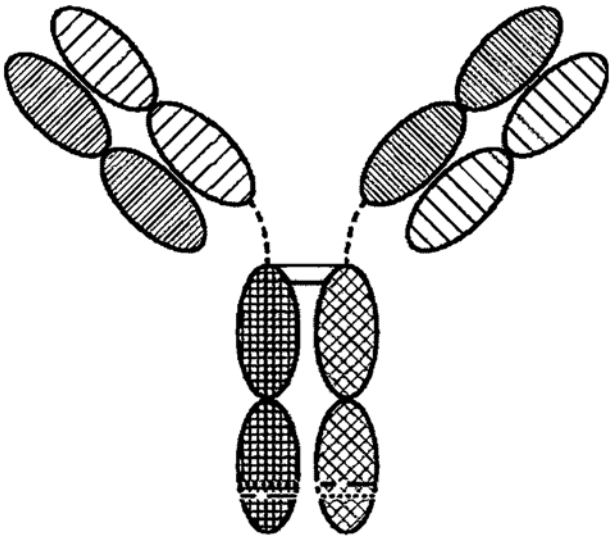


图27

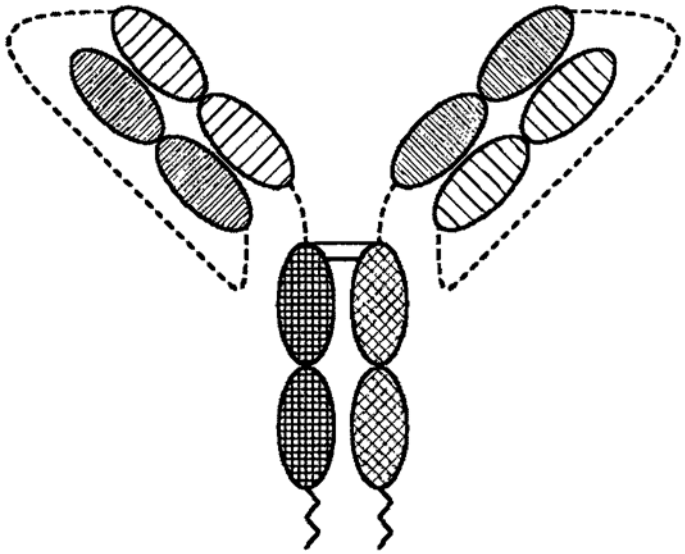


图28

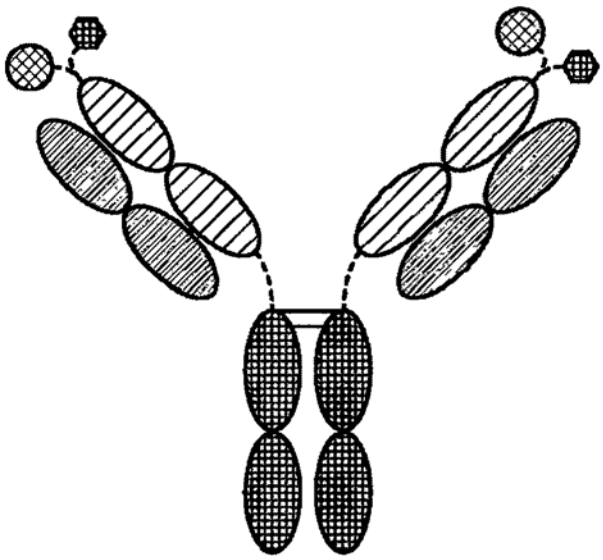


图29

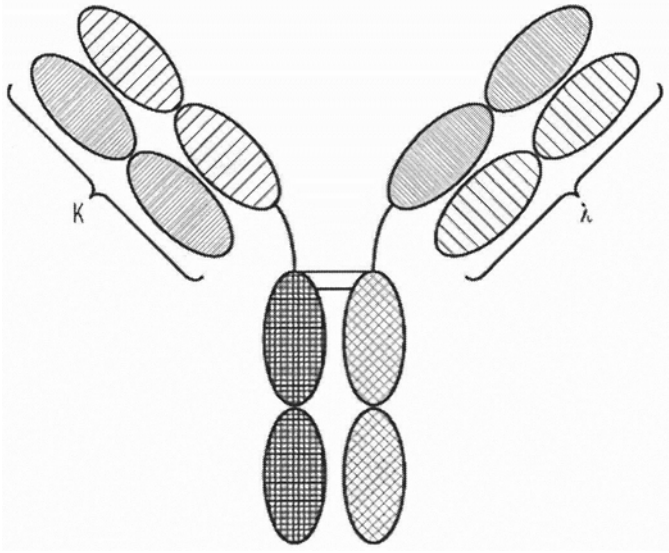



图30A

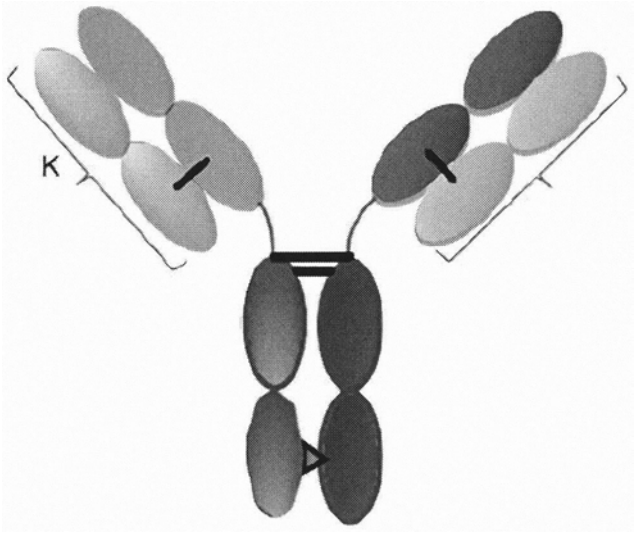



图30B

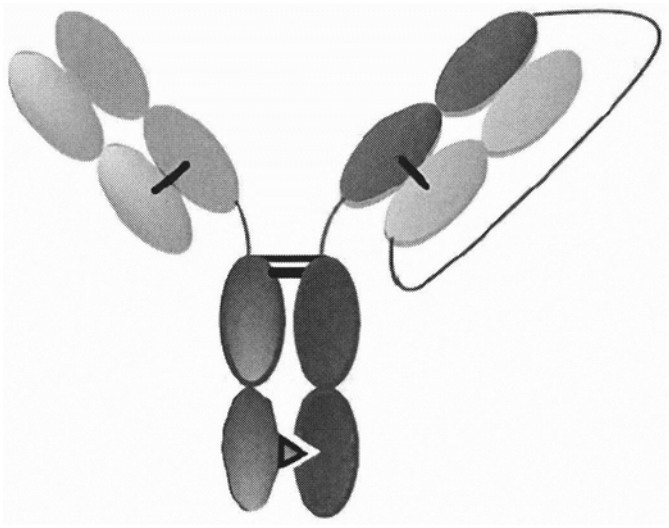


图31

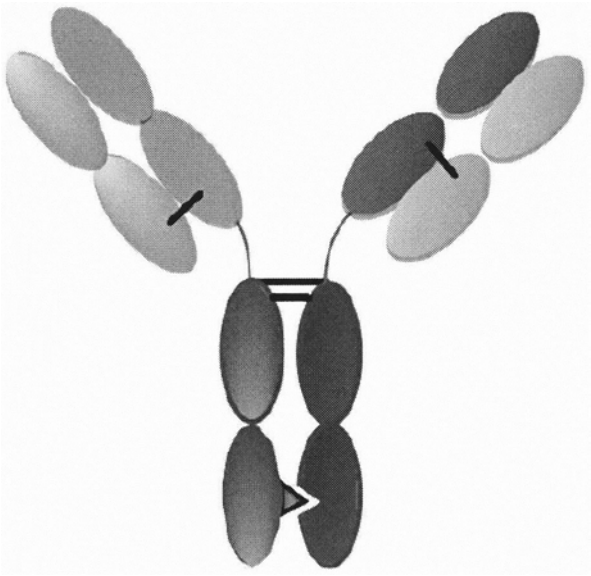


图32

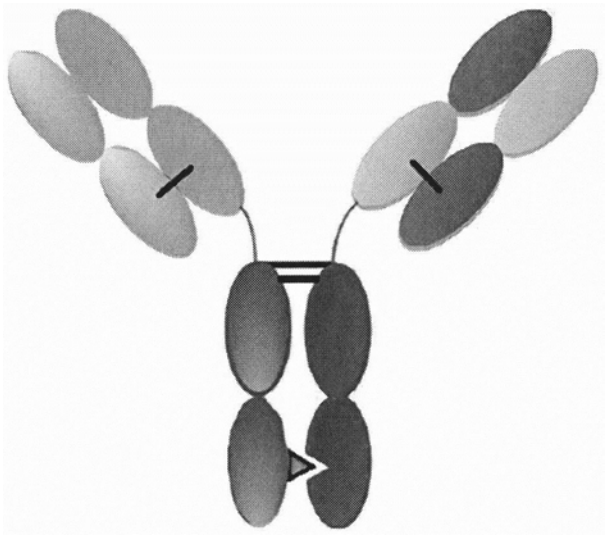


图33



图34

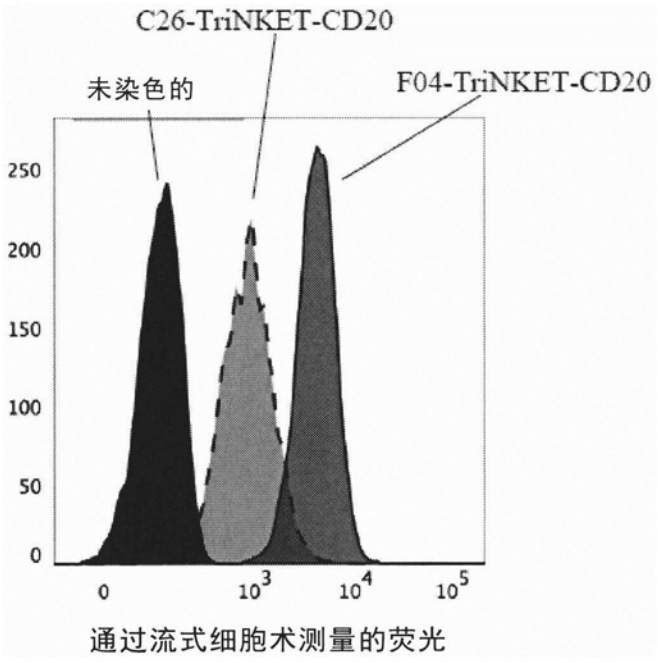

C26-TriNKET-CD20
未染色的
F04-TriNKET-CD20
250
200
150
100
50
0
0
$10^3$
$10^4$
$10^5$
通过流式细胞术测量的荧光

图35

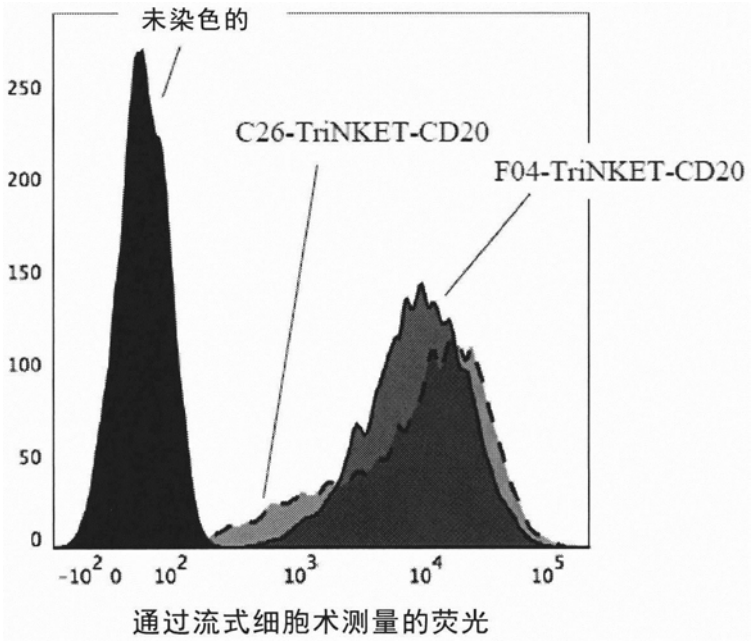

未染色的
C26-TriNKET-CD20
F04-TriNKET-CD20
250
200
150
100
50
0
$-10^2$ 0
$10^2$
$10^3$
$10^4$
$10^5$
通过流式细胞术测量的荧光

图36

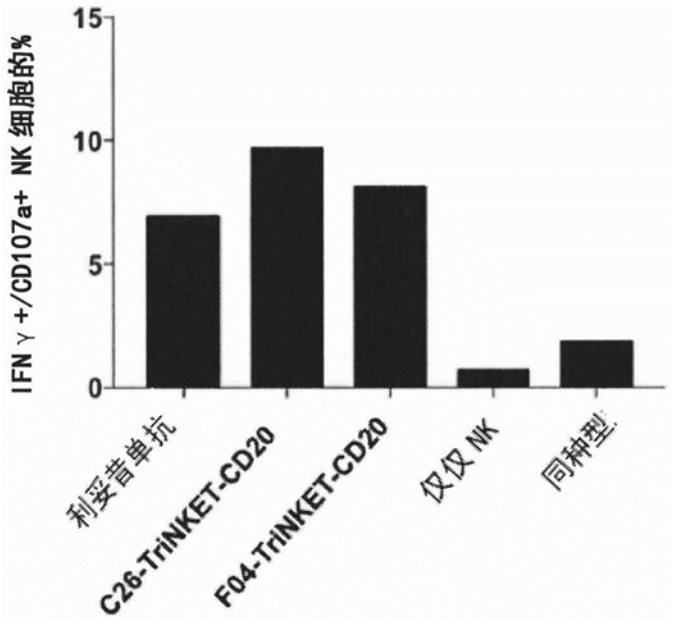

IFN γ +/CD107a+ NK 细胞的%
15
10
5
0
利妥昔单抗
C26-TriNKET-CD20
F04-TriNKET-CD20
仅仅 NK
同种型

图37

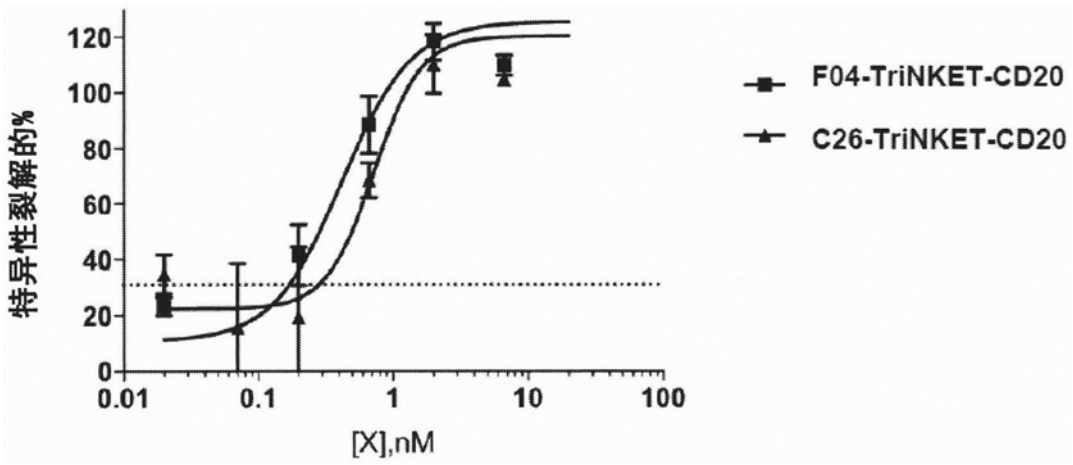

特异性裂解的%
120
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
[X],nM
F04-TriNKET-CD20
C26-TriNKET-CD20

图38

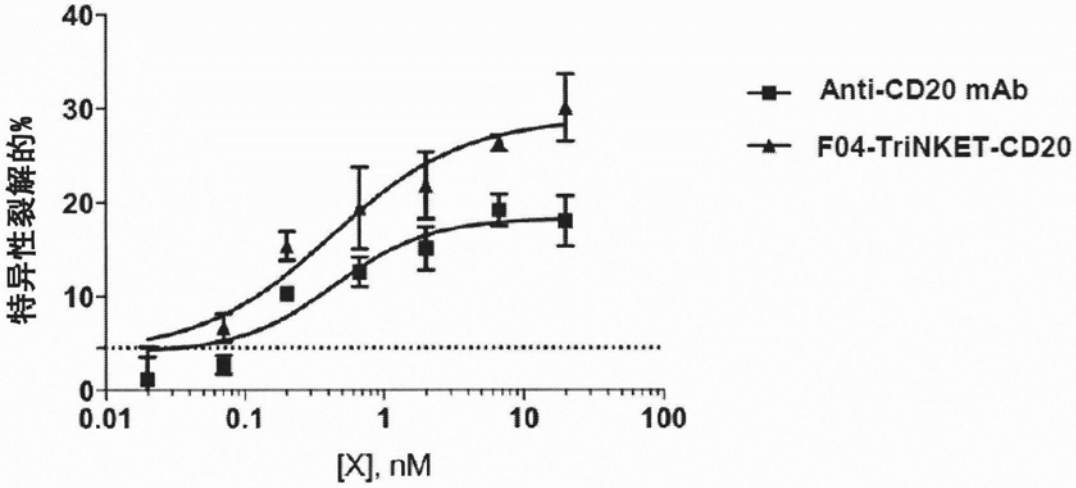

特异性裂解的%
40
30
20
10
0
0.01
0.1
1
10
100
[X], nM
Anti-CD20 mAb
F04-TriNKET-CD20

图39