(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108383909 B
(45)授权公告日 2021.08.24

(21)申请号 201810153825.5
(22)申请日 2013.02.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108383909 A
(43)申请公布日 2018.08.10
(30)优先权数据
61/603,203 2012.02.24 US
(62)分案原申请数据
201380010534.6 2013.02.22
(73)专利权人 艾伯维施特姆森特克斯有限责任公司
地址 美国伊利诺斯
(72)发明人 L·萨乌恩德斯 S·J·戴拉 O·弗尔德 R·A·司徒尔 M·托尔果夫 邵辉 D·刘
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
代理人 唐宏
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 47/68(2017.01)
A61P 35/00(2006.01)
G01N 33/574(2006.01)
(56)对比文件
CN 102131828 A,2011.07.20
WO 2012019060 A1,2012.02.09
US 2003211991 A1,2003.11.13
GeorgeOsaki等.The distribution of the seizure-related gene 6 (Sez-6) protein during postnatal development of the mouse forebrain suggests multiple functions for this protein: An analysis using a new antibody.《Brain Research》.2011,第1386卷第58-69页.
邵志华 等.SEZ6基因在人肿瘤细胞的表达.《同济大学学报(医学版)》.2009,第30卷(第1期),第36-39页.
审查员 任长辉

权利要求书1页 说明书114页
序列表241页 附图60页

(54)发明名称

抗SEZ6抗体及使用方法

(57)摘要

本申请涉及抗SEZ6抗体及使用方法。本申请总体上涉及诊断、预防、治疗或改善增生性病症及其任何扩张、复发、再发或转移的新颖化合物、组合物及其使用方法。在一个广泛方面,本发明涉及癫痫相关的6同系物(SEZ6)调节剂(包括抗SEZ6抗体和融合构建体)的用途,用于治疗、诊断或预防赘生性病症。本发明的所选实施方式提供了此类SEZ6调节剂(包括抗体药物缀合物)的用途,用于恶性肿瘤的免疫治疗性治疗,优选地包括肿瘤起始细胞的频率的降低。

CN 108383909 B

1.一种抗体药物偶联物,其具有式Ab-[L-D]n,其中:

(a)Ab是特异性结合人癫痫相关的6同系物(SEZ6)蛋白的单克隆抗体;

(b)L是接头;

(c)D是药物,其为细胞毒性剂;和

(d)n是1到20的整数,

其中所述单克隆抗体包含由以下组成的轻链可变区的三个互补决定区CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3和重链可变区的三个互补决定区CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3:CDR-L1:SEQ ID NO:190的残基24-34,CDR-L2:SEQ ID NO:190的残基50-56,CDR-L3:SEQ ID NO:190的残基89-97,CDR-H1:SEQ ID NO:191的残基31-35,CDR-H2:SEQ ID NO:191的残基50-65,和CDR-H3:SEQ ID NO:191的残基95-102,其中所述残基根据Kabat进行编号;或

其中所述单克隆抗体包含由以下组成的轻链可变区的三个互补决定区CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3和重链可变区的三个互补决定区CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3:CDR-L1:SEQ ID NO:190的残基23-34,CDR-L2:SEQ ID NO:190的残基50-56,CDR-L3:SEQ ID NO:190的残基89-97,CDR-H1:SEQ ID NO:191的残基26-32,CDR-H2:SEQ ID NO:191的残基50-58,和CDR-H3:SEQ ID NO:191的残基95-102,其中所述残基根据Chothia进行编号;或

其中所述单克隆抗体包含由以下组成的轻链可变区的三个互补决定区CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3和重链可变区的三个互补决定区CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3:CDR-L1:SEQ ID NO:190的残基30-36,CDR-L2:SEQ ID NO:190的残基46-55,CDR-L3:SEQ ID NO:190的残基89-96,CDR-H1:SEQ ID NO:191的残基30-35,CDR-H2:SEQ ID NO:191的残基47-58,和CDR-H3:SEQ ID NO:191的残基93-101,其中所述残基根据MacCallum进行编号。

2.权利要求1的抗体药物偶联物,其中所述细胞毒性剂是卡奇霉素、倍癌霉素、奥立抑素、鹅膏菌素、吡咯并苯并二氮杂䓬、类美登醇或放射性同位素。

3.权利要求1的抗体药物偶联物,其中所述细胞毒性剂是卡奇霉素。

4.一种药物组合物,其包含权利要求1-3中任一项的抗体药物偶联物。

5.根据权利要求1-3中任一项的抗体药物偶联物,其用于制备治疗癌症的药物。

6.根据权利要求1-3中任一项的抗体药物偶联物,其用于制备治疗肺癌的药物。

7.根据权利要求6的抗体药物偶联物,其中所述肺癌是小细胞肺癌。

抗SEZ6抗体及使用方法

[0001] 本申请是申请日为2013年2月22日、申请号为201380010534.6的同名申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2012年2月24日提交的美国临时专利申请序列号61/603,203的优先权,将其通过引用以其全文并入本文中。

[0004] 序列表

[0005] 本申请含有一份已经以ASCII格式经EFS-Web递交的序列表并且该序列表通过引用以其全文并入本文。创建于2013年2月19日的所述ASCII副本名称为11200.0014-00304并且大小为450,013字节。

发明领域

[0006] 本申请总体上涉及诊断、预防、治疗或改善增生性病症及其任何扩张、复发、再发或转移的新颖化合物、组合物及其使用方法。在一个广泛方面,本发明涉及癫痫相关的6同系物(SEZ6)调节剂(包括抗SEZ6抗体和融合构建体)的用途,用于治疗、诊断或预防赘生性病症。本发明的所选实施方式提供了此类SEZ6调节剂(包括抗体药物缀合物)的用途,用于恶性肿瘤的免疫治疗性治疗,优选地包括肿瘤起始细胞的频率的降低。

[0007] 发明背景

[0008] 干细胞和祖细胞分化和细胞增殖是用于在器官发生和细胞替代期间支持组织生长并且在所有活生物体的寿命期间修复大部分组织的正常的持续进行的过程。在这些事件的正常进程中,细胞分化和增殖是通过众多因素和信号进行控制,这些因素和信号一般被平衡以维持细胞命运决定和组织架构。因此,在很大程度上,是这一得到控制的微环境调控着细胞分裂和组织成熟,其中信号是基于该生物体的需求而适当地产生。就这一点来说,细胞增殖和分化通常仅仅视受损或死亡的细胞替代或者视生长的需要而发生。不幸的是,细胞增殖和/或分化的破坏可以由诸多因素引起,包括例如,不同信号传导化学品的不足或过剩、改变的微环境的存在、遗传突变或其某一组合。当正常细胞增殖和/或分化被扰乱或以某种方式被破坏时,它可能导致各种疾病或病症,包括增生性病症,如癌症。

[0009] 癌症的常规治疗包括化学疗法、放射疗法、手术、免疫疗法(例如,生物反应改变剂、疫苗或靶向性治疗剂)或其组合。不幸的是,某些癌症对于这些治疗是无反应性或最低反应性的。举例来说,在一些患者中,尽管所选疗法具有总体效用,但肿瘤展现出使其无反应性的基因突变。此外,取决于癌症的类型和它呈现的形式,一些可用的治疗,如手术,可能无法作为可行的替代方案。当试图对曾经历过先前治疗并且随后再发的患者时,当前的医疗标准治疗法中固有的局限是特别显而易见的。在这些情形中,失败的治疗方案和由此引起的患者恶化可能引起难治性肿瘤,这些肿瘤本身经常表现为一种侵袭性相对较高的疾病,该疾病最终被证实是不可治愈的。尽管多年来在癌症的诊断和治疗中已经取得极大改善,但许多实体肿瘤的总体存活率因现有疗法无法预防再发、肿瘤复发及转移而在很大程度上保持不变。因此,开发对于增生性病症更具靶向性并且有效的疗法仍是一个挑战。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供这些和其他目的，在广义上，本发明针对可以用于治疗SEZ6相关病症(例如增生性病症或赘生性病症)的方法、化合物、组合物及制品。为此，本发明提供了新颖的癫痫相关的6同系物(或SEZ6)调节剂，这些调节剂有效地靶向肿瘤细胞和/或癌症干细胞，并且可以用于治疗罹患多种恶性肿瘤的患者。如在此将更详细地论述，存在至少两种天然存在的SEZ6同种型或变体，并且所披露的调节剂可以包含一种同种型或另一种同种型或两者，或与一种同种型或另一种同种型或两者选择性缔合。此外，在某些实施方式中，所披露的SEZ6调节剂可以进一步与一个或多个SEZ家族成员(例如SEZ6L或SEZ6L2)反应，或在其他实施方案中，可以产生并且选择这样的SEZ6调节剂以便仅仅与一种或多种SEZ6同种型缔合或反应。在任何情形中，这些调节剂可以包含识别SEZ6多肽或基因(或其片段)、与其相竞争、对其提供激动作用、对其进行拮抗、与其相互作用、与其结合或与其缔合并且调节、调整、改变、变化或改良该SEZ6蛋白对一个或多个生理途径的影响的任何化合物。因此，在广义上，本发明总体上针对分离的SEZ6调节剂及其用途。在优选的实施方案中，本发明更具体地针对分离的SEZ6调节剂，这些调节剂包含抗体(即，与SEZ6的至少一种同种型免疫优先地结合、反应或缔合的抗体)，在特别优选的实施方案中，这些抗体与一种或多种细胞毒性剂缔合或缀合。此外，如以下详尽地论述的，这些调节剂可以用于提供多种可用于预防、诊断或治疗增生性病症的药物组合物。

[0012] 在本发明的所选实施方式中，SEZ6调节剂可以包含一种呈分离的形式，或与其他部分融合或缔合(例如，Fc-SEZ6、PEG-SEZ6或与靶向性部分缔合的SEZ6)的SEZ6多肽或其片段。在其他所选实施方式中，SEZ6调节剂可以包含SEZ6拮抗剂，出于本申请的目的，这些拮抗剂应当被视作指识别SEZ6、与其相竞争、与其相互作用、与其结合或与其缔合并且对包括肿瘤起始细胞在内的赘生性细胞生长进行中和、消除、减少、敏化、再编程、抑制或控制的任何构建体或化合物。在优选的实施方式中，本发明的SEZ6调节剂包含抗SEZ6抗体，或者其片段或衍生物，已经出乎意料地发现它们对肿瘤起始细胞繁殖、维持、扩增、增殖或以其他方式促进赘生性细胞存活、复发、再生和/或转移的能力进行沉默、中和、减少、降低、耗竭、缓解、减小、再编程、消除或以其他方式进行抑制。在特别优选的实施方式中，这些抗体或免疫反应性片段可以与一种或多种抗癌剂(例如细胞毒性剂)缔合或缀合。

[0013] 就这些调节剂来说，应理解的是，可相容的抗体可以呈现多种形式中的任一种，包括例如，多克隆和单克隆抗体、嵌合抗体、CDR移植的抗体、人源化抗体及人类抗体，以及前述每一种抗体的免疫反应性片段和/或变体。优选的实施方式将包含相对无免疫原性的抗体，如人源化或完全人类构建体。当然，鉴于本披露，本领域的普通技术人员无需过度实验，就可以容易地鉴别出与SEZ6抗体调节剂的重链和轻链可变区缔合的一个或多个互补决定区(CDR)并且使用那些CDR来工程改造或制造嵌合、人源化或CDR移植的抗体。因此，在某些优选的实施方式中，该SEZ6调节剂包含一种抗体，该抗体掺入了一个或多个如图10A和10B中所定义的以及衍生自在其中所示的连续轻链(图10A)或重链(图10B)鼠类可变区(SEQ ID NOS:20-169)的CDR。这些具有人类框架的CDR移植的可变区及其变体也示于图10中，其包含SEQ ID NOS:170-199。在优选的实施方式中，这些抗体将包含单克隆抗体，并且在甚至更优选的实施方式中，将包含嵌合抗体、CDR移植的抗体或人源化抗体。

[0014] 编码图10A和10B中所示的每一氨基酸序列的示例性核酸序列在序列表中附上并

且包含SEQ ID NOS:220到399。就这一点来说，应理解的是，本发明另外包含编码所披露的抗体可变区氨基酸序列(包括所附序列表中所示的那些)的核酸分子(和相关构建体、载体及宿主细胞)。

[0015] 更明确地说，在所选实施方式中，可相容的SEZ6调节剂可以包含这样的抗体，该抗体具有轻链可变区和重链可变区，其中所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60％一致性的氨基酸序列，该组由如以下各项中所示的氨基酸序列组成：SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:166以及SEQ ID NO:168，并且其中所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60％的一致性的氨基酸序列，该组由如以下各项中所示的氨基酸序列组成：SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:167以及SEQ ID NO:169。在其他优选的实施方式中，这些所选调节剂将包含与以上提到的鼠类序列具有65％、70％、75％或80％的一致性的重链和轻链可变区。在又一些其他实施方式中，这些调节剂将包含与所披露的鼠类序列具有85％、90％或甚至95％的一致性的重链和轻链可变区。

[0016] 当然，鉴于本披露，本领域的普通技术人员无需过度实验，就可以容易地鉴别出与以上提到的每一重链和轻链可变区缔合的CDR并且使用那些CDR来工程改造或制造嵌合、人

源化或CDR移植的抗体。因此，在所选实施方式中，本发明针对抗SEZ6抗体，这些抗体包含一个或多个来自陈述于图10A或图10B中的可变区序列的CDR。在优选的实施方式中，这些抗体将包含单克隆抗体，并且在甚至更优选的实施方式中，将包含嵌合抗体、CDR移植的抗体或人源化抗体。如以下更详细地论述，又一些其他实施方式将包含与一种或多种细胞毒性剂缔合或缀合的这样的抗体。

[0017] 本发明的另一方面包含获得自或衍生自以下各项的调节剂：SC17.1、SC17.2、SC17.3、SC17.4、SC17.8、SC17.9、SC17.10、SC17.11、SC17.14、SC17.15、SC17.16、SC17.17、SC17.18、SC17.19、SC17.22、SC17.24、SC17.27、SC17.28、SC17.29、SC17.30、SC17.32、SC17.34、SC17.35、SC17.36、SC17.38、SC17.39、SC17.40、SC17.41、SC17.42、SC17.45、SC17.46、SC17.47、SC17.49、SC17.50、SC17.53、SC17.54、SC17.56、SC17.57、SC17.59、SC17.61、SC17.63、SC17.71、SC17.72、SC17.74、SC17.76、SC17.77、SC17.79、SC17.81、SC17.82、SC17.84、SC17.85、SC17.87、SC17.89、SC17.90、SC17.91、SC17.93、SC17.95、SC17.97、SC17.99、SC17.102、SC17.114、SC17.115、SC17.120、SC17121、SC17.122、SC17.140、SC17.151、SC17.156、SC17.161、SC17.166、SC17.187、SC17.191、SC17.193、SC17.199以及SC17.200。

[0018] 在又一些其他可相容的实施方式中，本发明将包含CDR移植的或人源化的SEZ6调节剂hSC17.16、hSC17.17、hSC17.24、hSC17.28、SC17.34、hSC17.46、SC17.151、SC17.155、SC17.156、SC17.161以及SC17.200。仍一些其他实施方式针对SEZ6调节剂，该调节剂包含人源化抗体，其中所述人源化抗体包含轻链可变区和重链可变区，其中所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60％的一致性的氨基酸序列，该组由如以下各项中所示的氨基酸序列组成：SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:188以及SEQ ID NO:190，并且其中所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60％的一致性的氨基酸序列，该组由如以下各项中所示的氨基酸序列组成：SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:179以及SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:189以及SEQ ID NO:191。另外，根据本文的教导，提供了轻链可变区(SEQ ID NO:192)和重链可变区(SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198以及SEQ ID NO:199)的某些人源化变体。此外，如以上刚刚描述的，编码这些示例性人源化重链和轻链可变区的核酸序列在所附序列表中以SEQ ID NOS:370-399显示。

[0019] 除以上提到的各方面外，本发明的其他优选实施方式将包含与一种或多种药物缔合或缀合以提供调节剂缀合物的SEZ6调节剂，这些缀合物可以特别有效地治疗增生性病症(单独或与其他药物活性剂组合)。更总体而言，一旦制造并选择了本发明的调节剂，就可以将其与药物活性或诊断性部分或生物相容性改良剂连接、融合、缀合(例如，共价或非共价地)或以其他方式缔合。如在此所使用，术语“缀合物”或“调节剂缀合物”或“抗体缀合物”将被广泛使用并且意指与所披露的调节剂缔合的任何生物活性或可检测分子或药物，不管缔合方法如何。就这一点来说，应了解的是，这些缀合物除所披露的调节剂外，还可以包含肽、多肽、蛋白质、在体内代谢成活性剂的前药、聚合物、核酸分子、小分子、结合剂、模拟剂、合成药物、无机分子、有机分子及放射性同位素。此外，如以上所指示，所选缀合物可以与该调

节剂共价或非共价缔合或连接，并且展现不同的化学计量摩尔比率(至少部分取决于用于实现该缀合的方法)。

[0020] 本发明的特别优选的方面将包含抗体调节剂缀合物或抗体-药物缀合物，这些缀合物可以用于诊断和/或治疗增生性病症。这些缀合物可以通式M-[L-D]n表示，其中M代表所披露的调节剂或靶结合部分，L是任选的连接子或连接子单元，D是可相容的药物或前药，并且n是从约1到约20的整数。应理解的是，除非上下文另外规定，否则术语“抗体-药物缀合物”或“ADC”或通式M-[L-D]n应当被视作涵盖同时包含治疗部分和诊断部分的缀合物。在这些实施方式中，抗体-药物缀合物化合物通常将包含作为调节剂单元(M)的抗SEZ6、治疗或诊断部分(D)，及任选地将该药物与该抗原结合剂相接连的连接子(L)。在一个优选的实施方式中，该抗体为SEZ6mAb，它包含至少一个来自如以上所描述的重链和轻链可变区的CDR。

[0021] 如先前所指示，本发明的一个方面可以包含SEZ6多肽与癌症干细胞的出乎意料的缔合。因此，在某些其他实施方式中，本发明将包含一种SEZ6调节剂，该调节剂在给予一名受试者之后使肿瘤起始细胞的频率降低。优选地，该频率的降低将使用体外或体内限制性稀释分析来测定。在特别优选的实施方式中，此类分析可以使用体内限制性稀释分析来进行，该分析包括将活的人类肿瘤细胞移植到免疫受损的小鼠中。作为替代方案，该限制性稀释分析可以使用体外限制性稀释分析来进行，该分析包括将活的人类肿瘤细胞限制性稀释沉积于体外集落支持性条件中。在任一情形中，有关该频率的降低的分析、计算或定量将优选地包含使用泊松分布统计学来提供一个准确的核算。应理解的是，尽管这些定量方法是优选的，但也可以使用其他劳动密集性更低的方法，如流式细胞术或免疫组织化学，来提供所希望的值，并且因此，这些方法明确地涵盖在本发明的范围内。在这些情形中，该频率的降低可以使用对已知肿瘤起始细胞富集的肿瘤细胞表面标记物进行流式细胞分析或免疫组织化学检测来测定。

[0022] 因此，在本发明的另一个优选实施方式中包含一种治疗SEZ6相关病症的方法，该方法包括向一位有需要的受试者给予一种治疗有效量的SEZ6调节剂，藉此使肿瘤起始细胞的频率降低。优选地，该SEZ6相关病症包含一种赘生性病症。同样地，该肿瘤起始细胞频率的降低将优选地使用体外或体内限制性稀释分析来测定。

[0023] 就这一点来说，应理解的是，本发明至少部分基于以下发现：SEZ6免疫原与肿瘤保持细胞(即，癌症干细胞)相关联，这些细胞涉及到不同赘瘤的病因学。更具体地说，本申请出乎意料地证实，给与各种示例性SEZ6调节剂可以介导、减少、耗竭、抑制或消除由肿瘤起始细胞引起的肿瘤发生信号传导(即，降低肿瘤起始细胞的频率)。这一减少的信号传导，无论是通过这些肿瘤起始细胞的耗竭、中和、减少、消除、再编程或沉默还是通过改变肿瘤细胞形态(例如诱导的分化、小生境破坏)引起，继而允许通过抑制肿瘤发生、肿瘤维持、扩张和/或转移及复发而更有效的治疗SEZ6相关病症。

[0024] 除以上提到的与癌症干细胞的关联之外，还有证据证实，SEZ6同种型可能牵涉到包含神经内分泌特征的肿瘤的生长、复发或转移潜力。出于本发明的目的，这些肿瘤将包含神经内分泌肿瘤和假神经内分泌肿瘤。因此，使用在此描述的新颖SEZ6调节剂干预这些肿瘤发生细胞的增殖可以通过超过一种机制(即，肿瘤起始细胞减少和致癌路径信号传导的破坏)提供加成性或协同作用来改善或治疗一种病症。又一些其他优选的实施方式可以利用细胞表面SEZ6的细胞内化来递送一种调节剂介导的抗癌剂。就这一点来说，应理解的是，

本发明不受任何特定作用机制的限制，而是涵盖所披露的调节剂治疗SEZ6相关病症(包括各种赘瘤)的广泛用途。

[0025] 因此，在其他实施方式中，本发明将包含所披露的调节剂在有此需要的受试者中治疗包含神经内分泌特征的肿瘤的用途。当然，相同的调节剂可以用于这些相同肿瘤的预防、预后、诊断、治疗诊断、抑制或维持疗法。

[0026] 本发明的其他方面利用了所披露的调节剂潜在地破坏致癌路径，同时使肿瘤起始细胞沉默的能力。这些多活性SEZ6调节剂(例如SEZ6拮抗剂)当与医疗标准抗癌剂或减瘤剂组合使用时，可以证明是特别有效的。因此，本发明的优选实施方式包含在初始治疗之后，使用所披露的调节剂作为维持疗法的抗转移剂。此外，根据本公开内容，可以组合使用两种或更多种SEZ6拮抗剂(例如，特异性结合SEZ6上的两个离散表位的抗体)。另外，如以下相当详细地论述的，本发明的SEZ6调节剂可以以缀合或未缀合状态使用，并且任选地，作为一种敏化剂与多种化学或生物抗癌剂组合使用。

[0027] 因此，本发明的另一个优选实施方式包含一种使受试者内的肿瘤对于用抗癌剂进行的治疗敏感的方法，该方法包括向所述受试者给与SEZ6调节剂的步骤。其他实施方式包含在治疗之后减少转移或肿瘤复发的方法，该方法包括向有此需要的受试者给予SEZ6调节剂。在本发明的一个特别优选的方面，如使用体外或体内限制性稀释分析所测定的，该SEZ6调节剂将特异性地引起肿瘤起始细胞频率的降低。

[0028] 更总体来说，本发明的优选实施方式包含一种治疗有此需要的受试者中SEZ6相关病症的方法，该方法包括向该受试者给予SEZ6调节剂的步骤。在特别优选的实施方式中，该SEZ6调节剂将与抗癌剂缔合(例如，缀合)。在又一些其他实施方式中，该SEZ6调节剂在与该细胞表面上或附近的SEZ6缔合或结合之后将内化。此外，不管该受试者肿瘤组织与正常邻近组织相比较而言是展现升高的SEZ6水平还是降低或减低的SEZ6水平，都可以实现本发明的有益方面，包括信号传导路径的任何破坏和间接益处。特别优选的实施方式将包含与正常组织或非肿瘤发生细胞相比较而言在肿瘤发生细胞上展现升高的SEZ6水平的病症的治疗。

[0029] 在又另一个方面，本发明将包含治疗罹患赘生性病症的受试者的方法，该方法包括给予治疗有效量的至少一种内化性SEZ6调节剂的步骤。优选的实施方式将包含内化性抗体调节剂的给予，其中，在其他所选实施方式中，这些内化性抗体调节剂与细胞毒性剂缀合或缔合。

[0030] 其他实施方式针对一种治疗罹患SEZ6相关病症的受试者的方法，该方法包括给予治疗有效量的至少一种耗竭性SEZ6调节剂的步骤。

[0031] 在又另一个实施方式中，本发明提供了维持疗法的方法，其中在被设计用于去除至少一部分肿瘤块的初始操作(例如，化学治疗、放射或手术)之后，在一段时间内给与所披露的效应物或调节剂。这样的治疗方案可以在数周时间、数月时间或甚至是数年时间内给予，其中这些SEZ6调节剂可以起预防作用以抑制转移和/或肿瘤复发。在又一些其他实施方式中，所披露的调节剂可以联合已知的减瘤方案给与，以预防或延迟转移、肿瘤维持或复发。

[0032] 应进一步理解的是，本发明的SEZ6调节剂可以被产生和选择成与SEZ6的一种或多种已知同种型或该蛋白质的单一同种型反应，或相反地，可以包含泛SEZ6调节剂，除SEZ6

外，该调节剂还与至少一个另外的SEZ6家族成员(例如，SEZ6L或SEZ6L2及其同种型)反应或缔合。更具体地说，如在此所披露的，优选的调节剂(如抗体)可以被产生并选择成使得它们与仅SEZ6展现的结构域(或其中的表位)或与在两个或更多个SEZ6家族成员间至少有些保守的结构域反应。

[0033] 在又一些其他优选实施方式中，这些调节剂将与SEZ6的特定表位、部分、基元或结构域缔合或结合。如将在以下相当详细地论述的，两种SEZ6同种型并入了一个一致的细胞外区域(参见图1E)，该区域至少包含一个N末端结构域、两个交替的Sushi和CUB结构域以及三个另外的串联Sushi结构域重复序列。另外，该SEZ6蛋白包含跨膜结构域和胞质结构域。因此，在某些实施方式中，这些调节剂将与SEZ6的N末端结构域(即，该成熟蛋白质中的氨基酸1-335)结合或缔合，或结合或缔合至其中的表位。本发明的其他方面包含与位于SEZ6的特定Sushi结构域中的特异性表位缔合或结合的调节剂。就这一点来说，该特定调节剂可以与位于Sushi结构域1(氨基酸336-395)、Sushi结构域2(氨基酸511-572)、Sushi结构域3(氨基酸690-748)、Sushi结构域4(氨基酸750-813)或Sushi结构域5(氨基酸817-878)中的表位缔合或结合。本发明的其他方面包含与位于SEZ6的特定CUB样结构域中的特异性表位缔合或结合的调节剂。就这一点来说，该特定调节剂可以与位于CUB结构域1(氨基酸397-508)或CUB结构域2(氨基酸574-685)中的表位缔合或结合。当然，应理解的是，以上提到的结构域各自可以包含超过一个表位并且可以与超过一个面元(bin)缔合。

[0034] 就调节剂或抗体“面元”来说，应理解的是，该SEZ6抗原可以使用本领域认可的技术，通过竞争性抗体结合来分析或作图，以确定沿着该蛋白质定位的特定面元。尽管在此更详细地论述并且以下在实施方式9和10中显示，如果两种抗体(其中一种可以称为“参考抗体”、“面元划界抗体”或“划界抗体”)实质性地彼此竞争与靶抗原的结合，那么它们可以被视为在同一面元中。在这些情形中，主题抗体表位可以相同、实质上相同或足够接近(在它们通过数个氨基酸隔开的线性意义上或在构象上)，以致两种抗体在空间上或在静电上被抑制或阻止与该抗原结合。这些确定的面元一般可以与某些SEZ6结构域缔合(例如，该参考抗体将与特定结构域中所含的表位结合)，不过该相关性不总是精确的(例如，在一个结构域中可以存在超过一个面元或该面元可以是构象上确定的并且包含超过一个结构域)。应理解的是，本领域的普通技术人员可以容易地确定这些SEZ6结构域与凭经验确定的面元之间的关系。

[0035] 就本发明来说，使用本领域认可的技术(例如，ELISA、表面等离子体共振或生物层干涉术)进行的竞争性结合分析确定了至少七个相异的面元，发现这些面元各自含有多种抗体调节剂。出于本公开内容的目的，这七个面元被称为面元A-F和面元U。面元A-F是独特的面元，并且这些面元各自所含的抗体彼此竞争与SEZ6蛋白的结合。面元U含有不与面元A-F中的抗体竞争的抗体，但是可以彼此竞争结合。因此，在所选的实施方式中，本发明将包含驻留在选自下组的面元中的调节剂，该组由以下各项组成：面元A、面元B、面元C、面元D、面元E、面元F以及面元U。在其他实施方式中，本发明包含驻留在由选自下述的参考抗体所确定的面元中的调节剂：SC17.1、SC17.2、SC17.3、SC17.4、SC17.8、SC17.9、SC17.10、SC17.11、SC17.14、SC17.15、SC17.16、SC17.17、SC17.18、SC17.19、SC17.22、SC17.24、SC17.27、SC17.28、SC17.29、SC17.30、SC17.32、SC17.34、SC17.35、SC17.36、SC17.38、SC17.39、SC17.40、SC17.41、SC17.42、SC17.45、SC17.46、SC17.47、SC17.49、SC17.50、SC17.53、

SC17.54、SC17.56、SC17.57、SC17.59、SC17.61、SC17.63、SC17.71、SC17.72、SC17.74、SC17.76、SC17.77、SC17.79、SC17.81、SC17.82、SC17.84、SC17.85、SC17.87、SC17.89、SC17.90、SC17.91、SC17.93、SC17.95、SC17.97、SC17.99、SC17.102、SC17.114、SC17.115、SC17.120、SC17121、SC17.122、SC17.140、SC17.151、SC17.156、SC17.161、SC17.166、SC17.187、SC17.191、SC17.193、SC17.199以及SC17.200。在又一些其他实施方式中，本发明将包含来自面元A的调节剂、来自面元B的调节剂、来自面元C的调节剂、来自面元D的调节剂、来自面元E的调节剂、来自面元F的调节剂或来自面元U的调节剂。又一些其他优选的实施方式将包含参考抗体调节剂及与该参考抗体竞争的任何抗体。

[0036] 术语“竞争”或“竞争抗体”当在所披露的调节剂的上下文中使用时，意指如通过以下检验所测定的抗体之间的结合竞争，在该检验中，参考抗体或免疫功能片段实质上防止或抑制(例如，大于40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％或90％地)测试抗体与共同抗原的特异性结合。用于测定此类竞争的可相容的方法包含本领域中已知的技术，如例如生物层干涉法、表面等离子体共振、流式细胞术、竞争性ELISA等。

[0037] 在一个所选实施方式中，本发明包含与SEZ6缔合的泛SEZ6调节剂以及至少一种其他SEZ6家族成员(例如，SEZ6L或SEZ6L2)。在其他所选实施方式中，本发明包含SEZ6调节剂，它与SEZ6的一种或多种同种型发生免疫特异性缔合，但不与任何其他SEZ6家族成员免疫特异性地缔合。在又一些其他实施方式中，本发明包含治疗有此需要的受试者的方法，该方法包括给予治疗有效量的泛SEZ6调节剂。仍一些其他实施方式包含一种治疗有此需要的受试者的方法，该方法包括给予治疗有效量的SEZ6调节剂，该调节剂与SEZ6的一种或多种同种型免疫特异性地缔合，但不与任何其他SEZ6家族成员免疫特异性缔合。

[0038] 除以上论述的治疗用途外，还应理解的是，本发明的调节剂可以用于对SEZ6相关病症并且特别是增生性病症进行检测、诊断或分类。在一些实施方式中，可以将该调节剂给予该受试者并且在体内进行检测或监测。本领域的普通技术人员将理解，这些调节剂可以用如以下所披露的标记物或报告子进行标记或与其缔合，并且使用多种标准技术(例如，MRI、CAT扫描、PET扫描等)中的任一种进行检测。

[0039] 因此，在一些实施方式中，本发明将包含在有此需要的受试者中体内诊断、检测或监测SEZ6相关病症的方法，该方法包括给予SEZ6调节剂的步骤。

[0040] 在其他情况下，这些调节剂可以被用于使用本领域认可的程序的体外诊断环境中。因此，一个优选的实施方式包含一种在有此需要的受试者中诊断增生性病症的方法，该方法包括以下步骤：

[0041] a.从所述受试者获得组织样品；

[0042] b.使该组织样品与至少一种SEZ6调节剂接触；并且

[0043] c.对与该样品缔合的SEZ6调节剂进行检测或定量。

[0044] 这样的方法可以结合本申请容易地分辨，并且可以容易地使用一般可用的商业技术，如自动读板器、专用报告子系统等进行。在所选实施方式中，该SEZ6调节剂将与该样品中存在的肿瘤保持细胞缔合。在其他优选的实施方式中，该检测或定量步骤将包含肿瘤起始细胞频率的降低及其检测。此外，可以如先前所述的进行限制性稀释分析，并且将优选使用泊松分布统计学，以提供关于频率降低的准确核算。

[0045] 在一种类似情形(vein)中，本发明还提供了可用于诊断并监测SEZ6相关病症(如

癌症)的试剂盒或装置及相关方法。为此,本发明优选地提供一种可用于诊断或治疗SEZ6相关病症的制品,该制品包括含有SEZ6调节剂及指导性材料的容器,这些指导材料是有关使用所述SEZ6调节剂治疗或诊断该SEZ6相关病症的说明。在所选实施方式中,这些装置和相关方法将包括接触至少一个循环肿瘤细胞的步骤。

[0046] 本发明的其他优选实施方式还利用了所披露的调节剂作为仪器的特性,该仪器可用于通过如流式细胞分析(包括荧光活化细胞分选术(FACS))或激光介导的分组等方法对肿瘤起始细胞群或亚群进行鉴别、表征、分离、分组(sectioning)或富集。

[0047] 因此,本发明的另一个优选的实施方式针对一种对肿瘤起始细胞群进行鉴别、分离、分组(sectioning)或富集的方法,该方法包括使所述肿瘤起始细胞与SEZ6调节剂接触的步骤。

[0048] 上述是概述,因此在必要时含有简化、概括及细节的省略;因此,本领域的普通技术人员将理解,该概述只是说明性的并且不打算以任何方式限制。在此描述的方法、组合物和/或装置和/或其他主题内容的其他方面、特征及优势将于在此所示的教导内容而变得显而易见。提供的概述以一种简化的形式介绍了众多观念的选择,以下在详细说明中将对其作进一步描述。这一概述不打算鉴别所要求的主题内容的关键特征或必要特征,也不打算被作为一种辅助手段用于确定所主张的主题内容的范围。

[0049] 附图简要说明

[0050] 图1A-1E是SEZ6的不同表示,包括关于在此所描述的SEZ6调节剂的核酸或氨基酸序列。图1A和1B(SEQ ID NOS:1和2)分别描绘了含有编码SEZ6变体1和2的开放阅读框(ORF)(加下划线的)的全长mRNA序列。图1C和1D(SEQ ID NOS:3和4)分别提供了图1A和1B中表示的ORF的相应氨基酸序列,其中加单下划线的氨基酸残基指示每种蛋白质同种型的预测的跨膜结构域(transmembrane spanning domain),加双下划线的氨基酸残基指示信号肽;图1E描绘了两种蛋白质同种型(SEQ ID NOS:3和4)的比对,以说明每种同种型的胞质末端的序列差异,其中加下划线的残基指示两个序列之间的差异;并且图1F提供了SEZ6蛋白的胞外区域的示意性图示,说明不同结构域的位置。

[0051] 图2A-2C提供了SEZ6的最近的人类同种型与恒河猴、食蟹猕猴、小鼠或大鼠SEZ6蛋白之间在蛋白质水平上的百分比同一性的表格表示(图2A);提供了SEZ6基因家族的报导的同种型各自的不同cDNA或蛋白质序列录入号的表格列表(图2B);并且提供了人类SEZ6、SEZ6L以及SEZ6L2蛋白的最长同种型之间在蛋白质水平上的百分比同一性(图2C)。

[0052] 图3A-3C提供了与免疫原或细胞系的产生有关的核酸或氨基酸序列的不同表示,这些免疫原或细胞系用于产生或表征在此所描述的SEZ6调节剂。对于人类SEZ6,从一种商业cDNA克隆(BC146292;SEQ ID NO:7)构建了编码完整的成熟人类SEZ6蛋白(图3B;SEQ ID NO:6)的特定cDNA克隆(图3A;SEQ ID NO:5),该商业cDNA克隆针对SEZ6蛋白而言与来自数据库参考序列NP_849191(SEQ ID NO:3)具有已知的差异(图3C)。

[0053] 图4A和4B提供了一种cDNA(图4A;SEQ ID NO:8),该cDNA被用于在CHO-S细胞中表达Fc-SEZ6构建体并产生蛋白质免疫原(图4B;SEQ ID NO:9),该蛋白质免疫原包含融合至人类IgG2Fc结构域的人类SEZ6的ECD,其中加下划线的序列对应于人类IgG2Fc结构域,加双下划线的序列对应于IgK信号肽,并且粗体的氨基酸对应于由用于克隆hSCRx17片段的限制性位点形成的残基。

[0054] 图5A-5J提供了与免疫原或细胞系的产生有关的核酸或氨基酸序列的不同表示，这些免疫原或细胞系用于产生或表征在此所描述的SEZ6调节剂，其中加下划线的序列表示针对所说明的特定SEZ6或SEZ6家族成员的蛋白质ECD，并且这些图包含编码以下各项的构建体的cDNA序列：成熟的鼠类SEZ6(图5A，SEQ ID NO:10)、成熟的大鼠SEZ6(图5C，SEQ ID NO:12)、成熟的食蟹猕猴SEZ6(图5E，SEQ ID NO:14)、人类SEZ6L蛋白的成熟的ECD(图5G，SEQ ID NO:16)、或人类SEZ6L2蛋白的成熟的ECD(图5I，SEQ ID NO:18)，或由这些cDNA构建体编码的对应的蛋白质，即成熟的鼠类SEZ6(图5B，SEQ ID NO:11)、成熟的大鼠SEZ6(图5D，SEQ ID NO:13)、成熟的食蟹猕猴SEZ6(图5F，SEQ ID NO:15)、人类SEZ6L蛋白的成熟的ECD(图5H，SEQ ID NO:17)、或人类SEZ6L2蛋白的成熟的ECD(图5J，SEQ ID NO:19)。

[0055] 图6A和6B是不同基因的mRNA表达水平的描绘，如使用衍生自肿瘤细胞亚群或正常组织的mRNA的全转录组(SOLiD)测序所测量的。图6A是与具有神经内分泌特征的肿瘤相关的基因的表格表示；并且图6B是正常组织和若干衍生自肺癌的非传统性异种移植(NTX)肿瘤中的SEZ6mRNA表达的图形表示。

[0056] 图7A-7F描绘了使用微阵列分析的mRNA表达水平。图7A是46个肿瘤株和两种正常组织的微阵列分布的无监督群集的图形表示；图7B和7C是对应于与神经内分泌表型(图7B)或Notch信号传导路径(图7C)相关的所选基因的相对表达水平的归一化强度值的表格表示，其中没有阴影的单元格和相对较小的数字指示极少到无表达，更暗的单元格和相对更大的数字指示更高的表达水平；图7D是一个图形表示，示出了不同肿瘤和对照组织中HES6mRNA的相对表达水平，如使用qRT-PCR所测量的；图7E是对应于指示神经发生、神经定向(neural commitment)或朝向神经命运的分化的所选基因相对表达水平的归一化强度值的表格表示，其中没有阴影的单元格指示极少到无表达，更暗的单元格指示更高的表达水平；并且图7F是对应于不同NTX肿瘤株中SEZ6的相对表达的归一化强度值的图形表示。

[0057] 图8A和8B是示出了SEZ6mRNA转录物在多种分离自正常组织或块状神经内分泌NTX肿瘤(图8A)和多种其他NTX肿瘤(图8B)的RNA样品中的相对表达水平的图形表示，如通过RT-PCR所测量的。

[0058] 图9A和9B是示出了人类SEZ6在完整肿瘤试样(灰点)或来自罹患十八种不同实体瘤类型之一的患者的匹配的正常邻近组织(NAT；白点)中的绝对(图9A)或归一化(图9B)mRNA表达水平的图形表示，如通过RT-PCR所测量的。

[0059] 图10A和10B以表格形式提供了多种如本文实施方式中所描述而分离、克隆并工程改造的鼠类和人源化示例性SEZ6调节剂的重链和轻链可变区的连续氨基酸序列。

[0060] 图11列出了本发明的示例性调节剂的不同特征。图11A示出了如以表格格式表示的示例性SEZ6调节剂的生物化学和免疫学特性；并且图11B提供了抗体结合至其上的结构域与该抗体在体外杀死测定中的功效之间的相关性。

[0061] 图12A和12B示出了SEZ6的表达的检测。图12A示出了被工程改造以过量表达人类SEZ6蛋白(h293T-HuSEZ6)的HEK-293T细胞中的SEZ6表达，其中使用抗SEZ6抗体SC17.33；图12B示出了在不同NTX肿瘤和正常组织裂解物中人类SEZ6的相对蛋白质表达，如使用电化学发光测定所测量的。

[0062] 图13A和13B示出了使用不同抗SEZ6抗体，通过流式细胞术检测SEZ6蛋白在NTX肿瘤细胞上的表达(图13A)；而图13B示出了使用不同抗SEZ6抗体，与NTG亚群相比较而言，

SEZ6蛋白在CSC中的表达增强(图13B)。

[0063] 图14A和14B显示,与不表达SEZ6的CSC相比较,表达SEZ6的CSC展示出增强的肿瘤发生。图14A是一个等值线图,示出了基于CD324(CSC的标记物)和SEZ6的表达,通过肺肿瘤(LU37)中细胞的FACS而进行细胞分选;图14B是植入进免疫功能低下的小鼠中后,$CD324^+SEZ6^+$(黑圈)或$CD324^+SEZ6^-$(白圈)型的肿瘤细胞的生长的图形表示。表达CD324和SEZ6两者的肿瘤细胞展示出增强的肿瘤发生。

[0064] 图15A和15B分别提供了一个表格表示和一个图形表示,说明披露的调节剂可以有效地用作靶向部分,以将细胞毒性有效载荷导向被工程改造以表达SEZ6的细胞(图15A)以及体外生长的NTX肺肿瘤(LU80、LU37和LU100)(图15B),其中归一化的相对发光单位(RLU)的减少指示通过皂草素毒素的内化的细胞杀死。

[0065] 图16是免疫组织化学结果的表格表示,示出了SEZ6在不同NTX肿瘤上的表达。

[0066] 图17A和17B描绘了缀合的抗SEZ6小鼠抗体延迟NTX肿瘤细胞的体外和体内生长的能力。图17A示出了使用抗SEZ6ADC的体外杀死测定在过表达SEZ6的HEK293细胞上的结果;而图17B示出了抗SEZ6ADC对SCLC(LU86)和LCNEC(LU50)肿瘤的体内生长的效果。

[0067] 图18A和18B描绘了缀合的人源化抗SEZ6抗体延迟四种SCLC肿瘤(LU80、LU64、LU111以及LU117)的体内生长并且在免疫缺陷小鼠中实现持久缓解的能力。

[0068] 发明详细描述

[0069] I.引言

[0070] 尽管可以按许多不同的方式实施本发明,但在此披露了其具体的说明性实施方式,这些实施方式举例说明了本发明的原理。应当强调的是,本发明不限于所说明的这些具体的实施方式。另外,在此使用的任何章节标题只是出于组织的目的,而不应解释为限制所描述的主题内容。最后,除非另外指出,否则出于本披露的目的,所有标识的序列登录号都可以见于NCBI参考序列(RefSeq)数据库和/或NCBI GenBank®档案序列数据库。

[0071] 如先前所暗指的,已经意外地发现,SEZ6的表达与赘生性生长和增生性病症相关联,特别是在具有神经内分泌特征的肿瘤的情况下,并且SEZ6及其变体或同种型提供了可以用于治疗相关疾病的有用肿瘤标记物。此外,如本申请中所示,已经出乎意料地发现,SEZ6标记物或决定子(如细胞表面SEZ6蛋白)与癌症干细胞(又称为肿瘤保持细胞)相关联并且可以被有效地用于使癌症干细胞消除或沉默。选择性地减少或消除癌症干细胞(例如,通过使用缀合的SEZ6调节剂)的能力特别令人意外,这是因为已知这些细胞一般对许多常规治疗具有抗性。也就是说,传统以及更近期的靶向性治疗方法的效用经常受到抗性癌症干细胞的存在和/或出现的限制,这些癌症干细胞甚至在面临这些各样的治疗方法时也能够保持这种癌症。另外,与癌症干细胞相关联的决定子因表达量低或不一致、无法保持与肿瘤发生细胞的关联或无法存在于细胞表面处而经常提供较弱的治疗靶。与现有技术的传授内容形成鲜明的对比,本披露的化合物和方法有效地克服了这一固有的抗性,使这些癌症干细胞的分化特异性消除、耗竭、沉默或促进,藉此打消了它们持续或再诱导潜在肿瘤生长的能力。

[0072] 更具体地说,已经发现SEZ6调节剂(如在此所披露的那些)可以被有利地用于有此需要的受试者中增生性病症(例如赘生性病症)的预后、诊断、治疗诊断、治疗或预防。因此,尽管以下特别是在特定结构域、区域或表位方面,或在包含神经内分泌特征的癌症干细胞

或肿瘤及它们与所披露的调节剂的相互作用的上下文中将详尽地论述本发明的优选实施方式，但本领域的普通技术人员应理解的是，本发明的范围不受这些示例性实施方式限制。相反地，本发明的最广泛的实施方式和所附权利要求书广泛地并且明确地针对SEZ6调节剂(包括缀合的调节剂)和它们在多种SEZ6相关或介导的病症(包括赘生性或增生性病症)的预后、诊断、治疗诊断、治疗或预防方面的用途，不管任何特定的作用机制或被特异性靶向的肿瘤、细胞或分子组分如何。

[0073] 为此，并且如本申请中所证实的，已经出乎意料地发现，所披露的SEZ6调节剂可以被有效地用于靶向并消除增殖性或肿瘤发生细胞或以其他方式使其失能，并且治疗SEZ6相关病症(例如赘瘤)。如在此所使用，“SEZ6相关病症”应当被视作意谓在所述疾病或病症的进程或病因学期间，通过SEZ6遗传组分或表达的表型或基因型异常来标记、诊断、检测或鉴别的任何病症或疾病(包括增生性病症)。就这一点来说，SEZ6表型异常或决定子可以例如包含SEZ6蛋白表达的水平升高或减低、在某些可确定的细胞群上的异常SEZ6蛋白表达或在细胞生命周期的不当时期或阶段时的异常SEZ6蛋白表达。当然，应理解的是，SEZ6的基因型决定子(例如，mRNA转录水平)的类似表达模式也可以用于对SEZ6相关病症进行分类或检测。

[0074] 如在此所使用，术语“决定子”或“SEZ6决定子”应当意谓可鉴别性地与特定细胞、细胞群或组织相关联，或者特异性地见于特定细胞、细胞群或组织中或其上的任何可检测的性状、特性、标记物或因子，包括在受SEZ6相关疾病或病症影响的组织、细胞或细胞群之中或之上鉴别的那些。在所选的优选实施方式中，这些SEZ6调节剂可以直接地与该SEZ6决定子(例如细胞表面SEZ6蛋白或SEZ6mRNA)缔合、结合或反应，并藉此改善该病症。更总体而言，决定子可以是形态性的、功能性的或生物化学性的，并且可以是基因型的或表型的。在其他优选实施方式中，该决定子是由特定细胞类型(例如癌症干细胞)或由细胞在某些条件下(例如在细胞周期的特定时间点或在特定小生境中的细胞)有差别地或优先地表达(或不表达)的细胞表面抗原或遗传组分。在又一些其他优选实施方式中，该决定子可以包含在特定细胞或离散的细胞群中受到不同地调控(上调或下调)的基因或遗传实体、针对物理结构和化学组成进行有差别地修饰的基因，或在物理上与基因相关联、显示出有差别的化学修饰的蛋白质或蛋白质集合。在此涵盖的决定子特定地被视作呈阳性或阴性，并且可以通过其存在(阳性)或不存在(阴性)来表示细胞、细胞亚群或组织(例如肿瘤)。

[0075] 在一种类似情形中，本发明的“SEZ6调节剂”广泛地包含对SEZ6变体或同种型(或其特定结构域、区域或表位)或其遗传组分进行识别、与其反应、与其相竞争、对其进行拮抗、与其相互作用、与其结合、对其提供激动作用或与其缔合的任何化合物。通过这些相互作用，这些SEZ6调节剂可以有利地消除、降低或缓和肿瘤发生细胞(例如，肿瘤保持细胞或癌症干细胞)的频率、活性、复发、转移或迁移。在此披露的示例性调节剂包含核苷酸、寡核苷酸、多核苷酸、肽或多肽。在某些优选实施方式中，所选调节剂将包含针对SEZ6蛋白同种型的抗体或者其免疫反应性片段或衍生物。这些抗体可以是拮抗性或激动性的，并且可以任选地与治疗或诊断剂缀合或缔合。另外，这样的抗体或抗体片段可以包含耗竭性、中和性或内化性抗体。在其他实施方式中，在本发明范围内的调节剂将构成包含SEZ6同种型或其反应性片段的SEZ6构建体。应理解的是，这些构建体可以包含融合蛋白，并且可以包括来自如免疫球蛋白等其他多肽的反应性结构域或生物反应改良剂。在又一些其他方面，该SEZ6

调节剂将包含在基因组水平上发挥所希望的作用的核酸部分(例如,miRNA、siRNA、shRNA、反义构建体等)。与本传授内容可相容的又一些其他调节剂将于以下详细地论述。

[0076] 更总体而言,本发明的SEZ6调节剂广泛地包含对包括细胞表面SEZ6蛋白在内的SEZ6决定子(基因型或表型的)进行识别、与其反应、与其相竞争、对其进行拮抗、与其相互作用、与其结合、对其提供激动作用或与其缔合的任何化合物。不管最终选择何种形式的调节剂,它在引入受试者中之前优选地处于分离并且纯化的状态。就这一点来说,术语“分离的SEZ6调节剂”或“分离的SEZ6抗体”应当在广义上并且根据标准药学实践进行解释,意味着包含处于实质上不含不想要的污染物(生物或其他方面)的状态的调节剂的任何制剂或组合物。此外,必要时,这些制剂可以使用各种本领域认可的技术进行纯化并配制。当然,应理解的是,必要时,这些“分离的”制剂可以有意地与惰性或活性成分一起配制或组合以改进成品的商业、制造或治疗方面,并且提供药物组合物。在更广泛的含义上,相同的综合考虑可以适用于“分离的”SEZ6同种型或变体或编码其的“分离的”核酸。

[0077] 另外,已经意外地发现,与特定SEZ6结构域、基元或表位相互作用、缔合或结合的调节剂在消除肿瘤发生细胞和/或使癌症干细胞对肿瘤生长或扩展的效果沉默或减弱方面尤其有效。也就是说,与邻近于细胞表面的结构域(例如,Sushi或CUB样结构域之一)反应或缔合的调节剂在耗竭或中和肿瘤发生细胞方面有效,同时已经出乎意料地发现,与相对更远离细胞表面的结构域、基元或区域缔合或结合的调节剂在使肿瘤发生细胞消除、中和、耗竭或沉默方面也有效。这对于包含细胞毒性剂的缀合的调节剂(例如抗SEZ6抗体药物缀合物)尤其如此。

[0078] 尽管本发明清楚地涵盖任何SEZ6调节剂在治疗任何SEZ6病症(包括任何类型的赘瘤)方面的用途,但在特别优选的实施方式中,所披露的调节剂可以用于对包括神经内分泌肿瘤在内的包含神经内分泌特征(基因型或表型的)的肿瘤进行预防、治疗或诊断。真性或“典型神经内分泌肿瘤”(NET)由弥散性内分泌系统引起并且通常是高度侵袭性的。神经内分泌肿瘤发生于肾、泌尿生殖道(膀胱、前列腺、卵巢、子宫颈及子宫内膜)、胃肠道(胃、结肠)、甲状腺(髓样甲状腺癌)及肺(小细胞肺癌瘤和大细胞神经内分泌癌瘤)中。另外,所披露的调节剂可以有利地用于治疗、预防或诊断假性神经内分泌肿瘤(pNET),这些肿瘤在基因型上或表型上模拟、包含、类似或展现与典型神经内分泌肿瘤共同的性状。“假性神经内分泌肿瘤”是由弥散神经内分泌系统的细胞或由神经内分泌分化级联已经在癌发生过程期间异常地再活化的细胞引起的肿瘤。这样的pNET常常与传统上确定的神经内分泌肿瘤共有某些基因型、表型或生物化学特征,包括产生生物活性胺、神经递质及肽激素亚组的能力。因此,出于本发明的目的,短语“包含神经内分泌特征的肿瘤”或“展现神经内分泌特征的肿瘤”应当被视作包含神经内分泌肿瘤和假性神经内分泌肿瘤两者,除非上下文另外规定。

[0079] 除与以上总体上论述的肿瘤相关联外,还存在所选肿瘤起始细胞(TIC)与SEZ6决定子之间表型或基因型关联的指示。就这一点来说,当与正常组织和非肿瘤发生细胞(NTG)(其通常构成实体肿瘤的大部分)相比较时,所选TIC(例如,癌症干细胞)可以表达升高水平的SEZ6蛋白。因此,SEZ6决定子可以包含肿瘤相关标记物(或者抗原或免疫原)并且所披露的调节剂可以提供多种用于检测并抑制因细胞表面上或肿瘤微环境中这些蛋白质的含量改变而引起的TIC和相关赘瘤的有效药剂。因此,SEZ6调节剂,包括与这些蛋白质缔合、结合或反应的免疫反应性拮抗剂和抗体,可以有效地降低肿瘤起始细胞的频率,并且可以用于

使这些肿瘤起始细胞消除、耗竭、失能、减少，促进其分化，或以其他方式排除或限制这些细胞保持休眠状态和/或继续为患者体内的肿瘤生长、转移或复发提供燃料的能力。就这一点来说，本领域的普通技术人员应理解的是，本发明另外提供了SEZ6调节剂和它们在降低肿瘤起始细胞的频率方面的用途。

[0080] II.SEZ6生理学

[0081] SEZ6(又称为癫痫相关的6同系物)是一种I型跨膜蛋白，其最初克隆自用惊厥剂戊四唑(pentylentetrazole)处理的小鼠大脑皮质衍生的细胞(清水-西川(Shimizu-Nishikawa)，1995;PMID:7723619)。代表性SEZ6蛋白直系同源物包括但不限于人类(NP_849191;NP_001092105)、黑猩猩(XP_511368,NP_001139913)、小鼠(NP_067261)以及大鼠(NP_001099224)。在人类中，SEZ6基因由位于染色体17q11.2上跨51.1kBp的17个外显子组成。在最后一个外显子内相隔仅16个碱基对的替代性剪接受体位点产生两种加工的转录物，一个为大约4210个碱基(NM_178860;图1A)，一个为大约4194个碱基(NM_001098635,图1B)。前一转录物编码一种994个氨基酸的蛋白质(NP_849191;图1C)，而后者编码一种993个氨基酸的蛋白质(NP_001092105;图1D)。SEZ6的这两种蛋白质同种型在其细胞外结构域和其跨膜结构域内享有总体上100％一致性，不同之处仅在于最后的十个氨基酸残基(图1E)。已经报导有第三种剪接变体，产生SEZ6分泌形式(清水-西川(Shimizu-Nishikawa)，1995;PMID:7723619)，但是它还未被包括在与NCBI数据库基因页面条目相关的RefSeq中。本发明的调节剂可以与这些剪接变体中的任一者结合。

[0082] 尽管一项研究已经表明，当其表达在来自鼠类SEZ6敲除小鼠的神经元中被恢复时，膜与可溶性蛋白的作用相反，但是这些同种型的生物关联性仍不清楚(贡纳森(Gunnersen)等2007,PMID:18031681)。SEZ6蛋白的跨物种蛋白序列一致性列于图2A中。在人类基因组中，存在两种密切相关的基因-癫痫相关的6同系物样(SEZ6L)和癫痫相关的6同系物样2(SEZ6L2)，每一种都具有多个编码许多同种型的剪接变体(图2B)。人类中这一SEZ6样蛋白家族的成员各自的最长蛋白质的百分比同一性示于图2C中。出于本申请的目的，将SEZ6、SEZ6L和SEZ6L2(包括其不同同种型)一并被称为SEZ6家族。本发明的SEZ6调节剂包含特异性针对SEZ6、SEZ6L或SEZ6L2中每一个的调节剂。可替代地，本发明的调节剂可以与SEZ6和SEZ6L和/或SEZ6L2之一或两者交叉反应。

[0083] 成熟的SEZ6蛋白由一系列结构性结构域组成：一个胞质结构域、一个跨膜结构域和一个胞外结构域，该胞外结构域包含一个独特的N末端结构域，随后是两个交替的Sushi和CUB样结构域，以及三个另外的串联Sushi结构域重复序列。存在SEZ6抗原的两种同种型，其不同之处仅在于极端羧基末端，胞质结构域。

[0084] 图1F提供了SEZ6蛋白的细胞外区域的示意图，说明了Sushi和CUB结构域、以及N末端结构域的总体并置。总体而言，这些结构域被识别为出现在约氨基酸残基336-395(Sushi结构域1)、397-508(CUB结构域1)、511-572(Sushi结构域2)、574-685(CUB结构域2)、690-748(Sushi结构域3)、750-813(Sushi结构域4)、817-878(Sushi结构域5)，其中N末端结构域出现在约氨基酸残基1-335，并且在约氨基酸残基71-169有富含脯氨酸残基的组成性偏向(compositional bias)。

[0085] Sushi重复序列类似于在其他人类补体调节蛋白中发现的短共有重复序列(即，补体C3b/C4b结合位点)。CUB样结构域类似于在其他哺乳动物补体结合蛋白中发现的CUB结构

域，这些补体结合蛋白与大范围的参与除补体活化以外的许多生物过程的蛋白质缔合，这些生物过程包括但不限于模式化、轴突导向、炎症、以及肿瘤抑制(Bork and Beckman，1993，PMID:8510165)。Sushi和CUB结构域两者都为SEZ6提供了参与和其他蛋白质细胞外地结合的功能。包含CUB结构域的蛋白质也已经与细胞信号传导路径相联系，并且与这一功能一致地，SEZ6C-末端胞质结构域包含Asn-Pro-Thr-Tyr基元(SEQ ID NO:403)，该基元是一个被Src酪氨酸激酶家族成员磷酸化的潜在靶标。如果属实，那么这将把SEZ6与导致Ras活化的细胞信号转导路径联系起来了，从而说明SEZ6可能是一种神经营养性受体。

[0086] 应注意，如在此所使用的术语“成熟蛋白质”或“成熟多肽”是指产生的不具有19个氨基酸的信号肽的SEZ6蛋白的一种或多种形式，该信号肽可以在细胞表面表达之前被切割。除非另外指示，否则SEZ6氨基酸编号(用于结构域、区域、表位等)将按照不具有前导区的成熟蛋白质的情形。

[0087] SEZ6在啮齿动物的肾脏、肝脏、心脏、肺和胸腺中是通过RT-PCR可以低水平检测到的，尽管仅在脑中观察到强的蛋白质表达，同时在睾丸中表达显著水平(赫布斯特(Herbst)和尼克林(Nicklin)，1997，PMID:9073173)。使用针对SEZ6的多克隆血清，在小鼠前脑发育的第13天检测到蛋白质表达。在发育中的皮层板和下板(sub-plate)的有丝分裂后成熟中的神经元中能够检测到强染色。这一染色在成体脑中减少，其中在与进行的形态可塑性相关的其他脑区(如海马、小脑以及嗅球)以及视网膜和脊髓的神经元中能够检测到SEZ6表达(贡纳森(Gunnersen)等，2007，PMID:18031681)。在具有神经元细胞体最大浓度的区域中发现最密集信号。不管SEZ6的广泛视网膜表达如何，不存在SEZ6的情况下的视网膜功能不受影响(贡纳森等，2009，PMID:19662096)。SEZ6染色模式与新皮层和海马的出现密切相关，并且意味着这一基因在发育过程中的前脑特异性作用。在人类和小鼠中发现SEZ6在新皮质的高度特异区域中差异性表达(贡纳森等，2007，同上)。

[0088] 已经将人类SEZ6基因中的突变与热性癫痫(FS)相联系，热性癫痫是一种与体温升高和儿童中最常见类型的癫痫有关的一种惊厥(于(Yu)等，2007，PMID:17086543)。取决于持续时间、复发和被癫痫影响的身体范围，可以将FS分类为简单型或复杂型。在一个中国组中，在15位健康对照中在SEZ6中未发现突变，但是在60个罹患FS的患者中发现其中的21个有突变，其中最常见类型的突变是cDNA的位置1435处的杂合胞嘧啶插入(移码突变)。在罹患复杂型FS的患者中和在具有阳性家族史的患者中，突变发生率显著更高。因为罹患复杂型FS的儿童在以后的生活中将有80％机会罹患癫痫，所以作者建议筛选SEZ6中的突变在预测FS复发或羊痫风的发展中可以是有价值的(于等，2007，同上)。随后的研究已经质疑这一研究的发生率、相关性及其具有足够力量来暗示因果关系的能力，但是的确支持SEZ6可能是在癫痫症中可以发挥作用的许多基因之一(穆雷(Mulley)等，2011，PMID:21785725)。

[0089] SEZ6的特异性分子功能仍不清楚。如以上所论述，由同源性和序列分析所鉴别的蛋白质的结构模块分析表明在信号传导、细胞间通讯以及神经发育中的可能作用。形成信号传导网络(其构成脑回路)的神经元树突状分枝和连接性出现并且由神经细胞内的固有分子程序以及外在信号二者指定。锥形神经元(哺乳动物前脑中的主要神经元)中的树突状生长过程产生具有特色形态学的神经元-一个锥体细胞体以及两个不同的复杂的树突树：一个自尖端出现，而另一个由细胞体基部出现。贡纳森等(2007，同上)已经证实SEZ6无义小鼠在这些神经元的树突树中展示出过量的短树突，但是在总树突域方面未显示出增加，树

突域是一个给定的神经元与其连接的神经元的范围。在敲除神经元中恢复膜结合型SEZ6同种型的表达产生抗分支效应。在行为测试中，SEZ6无义小鼠显示出特异性的探索、运动以及认知缺陷。这些数据表明在发育过程中复杂的树突棘的精化(elaboration)过程中，SEZ6对于树突延伸与分支之间的必要平衡的实现是重要的。

[0090] 总的来说，以上研究强烈地表明SEZ6蛋白在神经发育的背景下是重要的，并且可能在细胞间通讯和信号传导中发挥某种作用。通常在肿瘤中观察到发育的信号传导路径的不当再活化或正常信号传导路径的失调(哈里斯(Harris)等，2012)。一批共有指示发育程序的部分再活化的特征的肿瘤是具有神经内分泌表型的肿瘤(姚(Yao)2008；PMID:18565894)，其中不同激素和内分泌标记物被表达和/或分泌，并且指示神经发生、神经约束(neural commitment)或朝向神经命运的分化的不同神经标记物被表达。具有神经内分泌特征的肿瘤在许多原发位点很少见，并且尽管其详尽分类仍成问题(姚；PMID:18565894；柯林斯塔(Klimstra)2010；PMID:20664470；克罗佩尔(Klöppel)，2011；PMID:22005112)，但它们可以分为四种主要类型：低级别良性类癌瘤、具有恶性行为的低级别分化良好的神经内分泌肿瘤、具有混合的神经内分泌和上皮特征的肿瘤及高级别分化不良的神经内分泌癌瘤。在这些分类中，分化不良的神经内分泌癌瘤(包括小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)亚组)是具有可怕预后的癌症类型。据假设，SCLC是支气管原起源的，部分地由肺部神经内分泌细胞引起(加伦佐(Galluzzo)和博查特(Bocchetta)，2011；PMID:21504320)。无论这些肿瘤的原始细胞来源是什么，清楚的是它们显示出分化不良的内分泌表型，通常是高度增殖性和侵袭性的，并且经常过量表达神经蛋白。这些肿瘤中神经表达标记物(其以其它方式可能主要局限于神经系统，或者在发育期间显示有限的表达，其中SEZ6可能是一个实施例)的增多可以因此为具有神经内分泌表型的肿瘤提供一种独特的治疗靶标。

[0091] III.癌症干细胞

[0092] 如以上所暗指的，已经意外地发现，异常的SEZ6表达(基因型和/或表型的)与不同的肿瘤发生细胞亚群相关联。就这一点来说，本发明提供了SEZ6调节剂，这些调节剂可以特别适用于靶向这些细胞，尤其是肿瘤保持细胞，藉此促进赘生性病症的治疗、管理或预防。因此，在优选的实施方式中，根据本传授内容，SEZ6决定子(表型或基因型的)的调节剂可以有利地用于降低肿瘤起始细胞频率，并且藉此促进增生性病症的治疗或管理。

[0093] 出于本申请的目的，术语“肿瘤起始细胞”(TIC)涵盖“肿瘤保持细胞”(TPC；即，癌症干细胞或CSC)以及高增殖性的“肿瘤祖细胞”(称为TProg)，这些细胞一起一般包含块状肿瘤或实体的独特亚群(即，0.1％-40％)。出于本披露的目的，术语“肿瘤保持细胞”和“癌症干细胞”或“赘生性干细胞”是等效的并且可以在此互换使用。TPC与TProg的不同之处在于，TPC可以完全地重现肿瘤内存在的肿瘤细胞的组成，并且如通过较低数量的分离的细胞的连续移植(通过小鼠进行两次或更多次传代)所证实，它具有无限的自更新能力，而TProg将不呈现无限的自更新能力。

[0094] 本领域的普通技术人员应理解，使用适当细胞表面标记物进行的荧光活化的细胞分选(FACS)至少部分由于它在单个细胞与细胞丛(即，成对物等)之间进行区别的能力而成为分离高度富集的癌症干细胞亚群(例如，>99.5％的纯度)的一种可靠方法。使用这些技术，已经显示，当将较低细胞数量的高度纯化的TProg细胞移植到免疫功能低下的小鼠中时，它们可以为原代移植物中肿瘤的生长提供燃料。然而，不同于纯化的TPC亚群，TProg产

生的肿瘤在表型细胞异质性方面不会完全地反映亲本肿瘤，并且在随后的移植物中再起始连续肿瘤发生方面可证实地无效。相比之下，TPC亚群完全地重新构成亲本肿瘤的细胞异质性，并且当连续地分离并移植时，可以有效地起始肿瘤。因此，本领域的普通技术人员将认识到，虽然TPC和TProg都可以在原代移植物中产生肿瘤，但这两者之间的确定性差异是TPC在以较低细胞数量连续移植时为异质肿瘤生长永久地提供燃料的独特能力。对TPC进行表征的其他常用方法涉及形态学和细胞表面标记物的检查，转录谱及药物反应，不过标记物表达可以随培养条件和体外细胞系传代而变化。

[0095] 因此，出于本发明的目的，肿瘤保持细胞，像在正常组织中支持细胞分层的正常干细胞一样，优选地通过它们无穷地自更新同时维持多谱系分化能力的能力来定义。因此，肿瘤保持细胞能够产生肿瘤发生子代(即，肿瘤起始细胞：TPC和TProg)和非肿瘤发生(NTG)子代。如在此所使用，“非肿瘤发生细胞”(NTG)是指由肿瘤起始细胞产生，但自身不具有自更新或产生包含肿瘤的肿瘤细胞异质谱系的能力的肿瘤细胞。根据实验，NTG细胞不能在小鼠中可再现地形成肿瘤，即使是在移植过量的细胞数量时也如此。

[0096] 如所指示，TProg因它们在小鼠中产生肿瘤的能力有限，也被归为肿瘤起始细胞(或TIC)。TProg是TPC的子代并且典型地能够进行有限次数的非自更新细胞分裂。另外，TProg细胞可以进一步分成早期肿瘤祖细胞(ETP)和晚期肿瘤祖细胞(LTP)，这些细胞各自可以通过表型(例如，细胞表面标记物)和重现肿瘤细胞架构的不同能力来区别。尽管存在这些技术差异，但ETP和LTP两者与TPC在功能上的不同之处在于，它们当以较低细胞数量移植时一般不太能够连续地重新构成肿瘤并且典型地不反映亲本肿瘤的异质性。尽管存在前述差别，但也已经显示，各种TProg群在个别情况下可以得到通常归因于干细胞的自更新能力并且自身变为TPC(或CSC)。在任何情形中，两种类型的肿瘤起始细胞很可能以单个患者的典型肿块形式呈现，并且经历用如在此所披露的调节剂进行的治疗。也就是说，所披露的组合物一般在降低这些SEZ6阳性肿瘤起始细胞的频率或改变其化学敏感性方面有效，不管以肿瘤代表的特定实施方式或混合物如何。

[0097] 在本发明的上下文中，TPC比TProg(ETP和LTP)、NTG细胞及构成肿块的肿瘤浸润性非TPC衍生的细胞(例如，成纤维细胞/基质、内皮及造血细胞)更易发生肿瘤，相对更静止并且经常更具化学抗性。鉴于常规疗法和方案在很大程度上已经被设计成使肿瘤减负荷并且迅速地攻击增殖性细胞，TPC对于常规疗法和方案的抗性可能比更快增殖的TProg和其他块状肿瘤细胞群更强。另外，TPC经常表达其他特征，这些特征使其对于常规疗法相对具有化学抗性，如多药抗性转运蛋白表达的增加、DNA修复机制的增强及抗细胞凋亡蛋白。这些特性(它们各自有助于TPC的药物耐受性)构成了标准肿瘤学治疗方案不能确保大多数晚期赘瘤患者的长期益处的一个关键原因；即，无法适当地靶向并且根除为持续肿瘤生长和复发提供燃料的那些细胞(即，TPC或CSC)。

[0098] 不同于许多现有技术治疗，本发明的新颖组合物优选地在给予受试者之后使肿瘤起始细胞的频率降低，不管所选调节剂的形式或具体靶标(例如，遗传物质、SEZ6抗体或配体融合构建体)如何。如以上所述，肿瘤起始细胞频率的降低可以因以下原因而发生：a)肿瘤起始细胞的消除、耗竭、敏化、沉默或抑制；b)控制肿瘤起始细胞的生长、扩增或复发；c)打断肿瘤起始细胞的起始、繁殖、维持或增殖；或d)通过其他方式妨碍这些肿瘤发生细胞的存活、再生和/或转移。在一些实施方式中，肿瘤起始细胞频率的降低由于一个或多个生理

路径中的改变而发生。该路径的改变，无论是通过肿瘤起始细胞的减少或消除还是通过改良其潜能(例如，诱导分化、小生境破坏)或以其他方式干扰它们影响肿瘤环境或其他细胞的能力引起，均又允许通过抑制肿瘤发生、肿瘤维持和/或转移及复发来进行SEZ6相关病症的更有效治疗。

[0099] 在可以用于评估此种肿瘤起始细胞频率的降低的本领域认可的方法中，包括在体外或体内进行的限制性稀释分析，优选地随后为使用泊松分布统计学进行的计数或评估预先确定的确定性事件(如在体内产生或不产生肿瘤的能力)的频率。尽管此类限制性稀释分析包含计算肿瘤起始细胞频率的降低的优选方法，但也可以使用其他要求不太高的方法有效地测定所希望的值，即使有些不太准确，也是与在此的传授内容为完全可相容的。因此，如本领域的普通技术人员所理解，通过众所周知的流式细胞术或免疫组织化学手段测定频率值的降低也是可能的。有关所有以上提到的方法，参见例如，黛拉(Dylla)等，2008，PMID:18560594及霍依(Hoey)等，2009，PMID:19664991；这些文献各自以引用以其全文并且明确地说有关所披露的方法结合于此。

[0100] 关于限制性稀释分析，肿瘤起始细胞频率的体外计数可以通过将分级分离或未分级分离的人类肿瘤细胞(例如，对应地来自经过治疗和未治疗的肿瘤)沉积于促进集落形成的体外生长条件中来实现。以这种方式，可能通过对集落的简单计数和表征，或通过由例如将人类肿瘤细胞以连续稀释液沉积于板中并在接种之后至少10天将每一孔评为对集落形成呈阳性或阴性所组成的分析来对集落形成细胞进行计数。体内限制性稀释实验或分析(它们测定肿瘤起始细胞频率的能力一般更准确)涵盖将来自未治疗对照或经过治疗的群体的人类肿瘤细胞以连续稀释液移植到免疫功能低下的小鼠中，并且随后在移植之后至少60天，将每一小鼠评为对肿瘤形成呈阳性或阴性。由体外或体内限制性稀释分析引起的细胞频率值优选地通过将泊松分布统计学应用于已知的阳性和阴性事件的频率得出，藉此提供有关满足阳性事件定义的事件(在这一情形中，对应地为集落或肿瘤形成)的频率。

[0101] 关于与本发明可相容的可以用于计算肿瘤起始细胞频率的其他方法，最常用的包括可定量的流式细胞技术和免疫组织化学染色程序。虽然不如以上刚刚描述的限制性稀释分析技术那么精确，但这些程序的劳动密集性低得多并且在一个相对较短的时间框中提供合理的值。因此，应理解的是，熟练的业内人士可以使用流式细胞术细胞表面标记物谱测定，采用一种或多种抗体或试剂，该一种或多种抗体或试剂结合已知在肿瘤起始细胞上富集的本领域认可的细胞表面蛋白质(例如潜在地可相容的标记物，如PCT申请2012/031280中所陈述，该案通过引用以其全文结合于此)并藉此测量不同样品中的TIC水平。在又另一种可相容的方法中，本领域的普通技术人员可能通过使用一种或多种抗体或试剂进行的免疫组织化学，对TIC频率进行原位(例如，在组织切片中)计数，这些抗体或试剂能够结合被认为区分这些细胞的细胞表面蛋白质。

[0102] 本领域的普通技术人员将认识到，众多标记物(或其不存在)已经与各种癌症干细胞群相关联，并且被用于分离或表征肿瘤细胞亚群。在这一方面，示例性癌症干细胞标记物包括OCT4、Nanog、STAT3、EPCAM、CD24、CD34、NB84、TrkA、GD2、CD133、CD20、CD56、CD29、B7H3、CD46、转铁蛋白受体、JAM3、羧肽酶M、ADAM9、抑瘤素M、Lgr5、Lgr6、CD324、CD325、巢蛋白、Sox1、Bmi-1、eed、easyh1、easyh2、mf2、yy1、smarcA3、smarckA5、smarcD3、smarcE1、mllt3、FZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD6、FZD7、FZD8、FZD9、FZD10、WNT2、WNT2B、WNT3、WNT5A、WNT10B、

WNT16、AXIN1、BCL9、MYC、(TCF4)SLC7A8、IL1RAP、TEM8、TMPRSS4、MUC16、GPRC5B、SLC6A14、SLC4A11、PPAP2C、CAV1、CAV2、PTPN3、EPHA1、EPHA2、SLC1A1、CX3CL1、ADORA2A、MPZL1、FLJ10052、C4.4A、EDG3、RARRES1、TMEPAI、PTS、CEACAM6、NID2、STEAP、ABCA3、CRIM1、IL1R1、OPN3、DAF、MUC1、MCP、CPD、NMA、ADAM9、GJA1、SLC19A2、ABCA1、PCDH7、ADCY9、SLC39A1、NPC1、ENPP1、N33、GPNMB、LY6E、CELSR1、LRP3、C20orf52、TMEPAI、FLVCR、PCDHA10、GPR54、TGFBR3、SEMA4B、PCDHB2、ABCG2、CD166、AFP、BMP-4、β-连环蛋白、CD2、CD3、CD9、CD14、CD31、CD38、CD44、CD45、CD74、CD90、CXCR4、decorin、EGFR、CD105、CD64、CD16、CD16a、CD16b、GLI1、GLI2、CD49b及CD49f。参见例如，斯托伦伯格(Schulenburg)等，2010，PMID:20185329，U.S.P.N.7,632,678及U.S.P.Ns.2007/0292414、2008/0175870、2010/0275280、2010/0162416及2011/0020221，各自通过引用结合于此。另外应理解的是，在本发明的双特异性或多特异性抗体的情况下，以上提到的每一种标记物还可以被用作二次靶抗原。

[0103] 类似地，与某些肿瘤类型的癌症干细胞相关联的细胞表面表型的非限制性实施例包括$CD44^{hi}CD24^{low}$、$ALDH^{+}$、$CD133^{+}$、$CD123^{+}$、$CD34^{+}CD38^{-}$、$CD44^{+}CD24^{-}$、$CD46^{hi}CD324^{+}CD66c^{-}$、$CD133^{+}CD34^{+}CD10^{-}CD19^{-}$、$CD138^{-}CD34^{-}CD19^{+}$、$CD133^{+}RC2^{+}$、$CD44^{+}\alpha_2\beta_1^{hi}CD133^{+}$、$CD44^{+}CD24^{+}ESA^{+}$、$CD271^{+}$、$ABCB5^{+}$以及本领域中已知的其他癌症干细胞表面表型。参见例如，斯托伦伯格等，2010，同上文；维斯维达(Visvader)等，2008，PMID:18784658；及U.S.P.N.2008/0138313，各自通过引用以其全文结合于此。本领域的普通技术人员应理解的是，标记物表型(如以上刚刚举例说明的那些)可以与标准流式细胞分析和细胞分选技术联合使用以对TIC和/或TPC细胞或细胞群进行表征、分离、纯化或富集以供进一步分析。关于本发明值得关注的是，CD46、CD324，及任选地CD66c在许多人类结肠直肠(“CR”)癌、乳房(“BR”)癌、非小细胞肺(NSCLC)癌、小细胞肺(SCLC)癌、胰腺(“PA”)癌、黑素瘤(“Mel”)、卵巢(“OV”)癌及头颈癌(“HN”)肿瘤细胞的表面上高水平或异质地表达，而不管所分析的肿瘤样品是原发患者肿瘤样品还是患者衍生的NTX肿瘤。

[0104] 使用如本领域中已知的以上参考的任何方法和所选标记物，则有可能根据在此的传授内容对由所披露的SEZ6调节剂(包括缀合到细胞毒性剂的那些)所提供的TIC(或其中的TPC)频率的降低进行定量。在一些情形中，本发明的化合物可以使TIC或TPC的频率降低(通过以上所述的多种机制，包括消除、诱导分化、小生境破坏、沉默等)10％、15％、20％、25％、30％或甚至是35％。在其他实施方式中，TIC或TPC频率的降低可以为约40％、45％、50％、55％、60％或65％。在某些实施方式中，所披露的化合物可以使TIC或TPC的频率降低70％、75％、80％、85％、90％或甚至是95％。当然，应理解的是，TIC或TPC频率的任何降低都可能引起赘瘤的肿瘤发生、持续、复发及侵袭性的相应降低。

[0105] IV.SEZ6调节剂

[0106] 在任何情形中，本发明针对SEZ6调节剂(包括SEZ6拮抗剂)的用途，这些调节剂用于进行包括多种SEZ6相关恶性疾病中任一种在内的不同病症的诊断、治疗诊断、治疗和/或预防。所披露的调节剂可以单独或联合多种抗癌化合物使用，这些抗癌化合物如化学治疗剂或免疫治疗剂(例如治疗性抗体)或生物反应改良剂。在其他所选实施方式中，可以组合使用两种或更多种离散的SEZ6调节剂以提供增强的抗赘瘤作用或可以用于制造多特异性构建体。

[0107] 在某些实施方式中，本发明的SEZ6调节剂将包含核苷酸、寡核苷酸、多核苷酸、肽

或多肽。更明确地说，示例性的本发明调节剂可以包含抗体及其抗原结合片段或衍生物、蛋白质、肽、糖蛋白、糖肽、糖脂、多糖、寡糖、核酸、反义构建体、siRNA、miRNA、生物有机分子、肽模拟物、药剂和其代谢物、转录和翻译控制序列等。在某些实施方式中，这些调节剂将包含可溶性SEZ6(sSEZ6)或其某种形式、变体、衍生物或片段，包括例如SEZ6融合构建体(例如SEZ6-Fc、SEZ6靶向性部分等)或SEZ6缀合物(例如，SEZ6-PEG、SEZ6-细胞毒性剂、SEZ6-brm等)。还应理解的是，在其他实施方式中，这些SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段或衍生物。在特别优选的实施方式中，本发明的调节剂将包含中和抗体或其衍生物或片段。在其他实施方式中，这些SEZ6调节剂可以包含内化抗体或其片段。在又一些其他实施方式中，这些SEZ6调节剂可以包含耗竭抗体或其片段。此外，如同以上提到的融合构建体一样，这些抗体调节剂可以与所选细胞毒性剂、聚合物、生物反应改良剂(BRM)等缀合、连接或以其他方式缔合，以提供利用不同(并且任选地多种)作用机制的定向免疫疗法。如以上所暗指的，这些抗体可以为泛SEZ6抗体并且与两个或更多个SEZ6家族成员(例如，如示于图11A中的SEZ6和SEZ6L)或免疫特异性抗体缔合，这些免疫特异性抗体与SEZ6的一种或两种同种型选择性反应。在又一些其他实施方式中，这些调节剂可以在基因水平上起作用并且可以包含与SEZ6决定子的基因型组分相互作用或缔合的化合物，如反义构建体、siRNA、miRNA等。

[0108] 还应理解的是，取决于例如SEZ6调节剂的形式、任何相缔合的载荷或给药及递送方法，所披露的SEZ6调节剂可以通过多种机制，包括对所选途径提供激动作用或拮抗作用，或消除特定细胞，来耗竭肿瘤细胞(包括TPC)和/或相关赘瘤、使其沉默、对其进行中和、使其消除或者抑制其生长、增殖或存活。因此，尽管在此披露的优选实施方式针对特定肿瘤细胞亚群(如肿瘤保持细胞)的耗竭、抑制或沉默，或针对与特定表位或结构域相互作用的调节剂，但必须强调的是，这些实施方式只是说明性的并且在任何意义上都不是限制性的。而是如所附权利要求书所陈述，本发明广泛地针对SEZ6调节剂及它们在不同SEZ6相关病症的治疗、管理或预防方面的用途，不管任何特定机制、结合区或靶肿瘤细胞群如何。

[0109] 无论所选调节剂的形式如何，应理解的是，所选化合物可以是拮抗性的。如在此所使用，“拮抗剂”是指能够对特定或指定的靶(例如SEZ6)的活性(包括受体与配体的结合，或酶与底物的相互作用)进行中和、阻断、抑制、废除、降低或干扰的分子。就这一点来说，应理解的是，本发明的SEZ6拮抗剂可以包含对SEZ6蛋白或其片段进行识别、与其反应、与其结合、与其组合、与其相竞争、与其相缔合或以其他方式与其相互作用并且使肿瘤起始细胞或其他赘生性细胞(包括肿块)或NTG细胞的生长消除、沉默、减少、抑制、妨碍、约束或控制的任何配体、多肽、肽、融合蛋白、抗体或其免疫活性片段或衍生物。可相容的拮抗剂可以另外包括小分子抑制剂、适体、反义构建体、siRNA、miRNA等，其受体或配体分子及衍生物，它们识别SEZ6基因型或表型决定子或与其相缔合，藉此改变表达模式或隔绝它与底物、受体或配体的结合或相互作用。

[0110] 如在此所使用，拮抗剂是指能够对特定或指定蛋白质的活性(包括受体与配体的结合，或酶与底物的相互作用)进行中和、阻断、抑制、废除、降低或干扰的分子。更总体而言，本发明的拮抗剂可以包含抗体及其抗原结合片段或衍生物、蛋白质、肽、糖蛋白、糖肽、糖脂、多糖、寡糖、核酸、反义构建体、siRNA、miRNA、生物有机分子、肽模拟物、药剂和其代谢物、转录和翻译控制序列等。拮抗剂还可以包括小分子抑制剂、融合蛋白、与蛋白质特异性结合并藉此隔绝该蛋白质与其底物靶标的结合的受体分子和衍生物、该蛋白质的拮抗剂变

体、针对该蛋白质的反义分子、RNA适体以及对抗该蛋白质的核酶。

[0111] 如在此所使用并且应用于两种或更多种分子或化合物，术语“识别”或“缔合”应当被视作意谓这些分子的共价或非共价反应、结合、特异性结合、组合、相互作用、连接、键联、统一、聚结、合并或接合，藉此一个分子对另一个分子发挥作用。

[0112] 此外，如在此的实施例中所证实(例如，参见图11)，一些人类SEZ6调节剂在某些情形中可以与来自除人类外的物种(例如大鼠或食蟹猕猴)的SEZ6交叉反应。在其他情形中，示例性调节剂可以对人类SEZ6的一种或多种同种型具有特异性，并且不会展现与来自其他物种的SEZ6直系同源物的交叉反应性。当然，联合在此的传授内容，这些实施方式可以包含与来自单一物种的两个或更多个SEZ6家族成员缔合的泛SEZ6抗体，或只与SEZ6缔合的抗体。

[0113] 在任何情形中，并且如以下将更详细地论述，本领域的普通技术人员应理解，所披露的调节剂可以以缀合或未缀合形式使用。也就是说，该调节剂可以与药物活性化合物、生物反应改良剂、抗癌剂、细胞毒性或细胞生长抑制剂、诊断部分或生物相容性改良剂缔合或缀合(例如共价或非共价地)。就这一点来说，应了解的是，这些缀合物可以包含肽、多肽、蛋白质、融合蛋白、核酸分子、小分子、模拟剂、合成药物、无机分子、有机分子及放射性同位素。另外，如在此所指示，至少部分取决于用于实现缀合的方法，所选缀合物可以与SEZ6调节剂以不同的摩尔比率共价或非共价连接。

[0114] V.调节剂的制造和供应

[0115] A.抗体调节剂

[0116] 1.综述

[0117] 如先前所暗指的，本发明的特别优选的实施方式包含呈抗体形式的SEZ6调节剂，这些调节剂优先地与SEZ6的一种或多种同种型缔合(并且，任选地，可以与其他SEZ6家族成员交叉反应)。本领域的普通技术人员应理解充分开发的基于抗体的知识，如例如以下各项中所陈述：阿巴斯(Abbas)等，《细胞与分子免疫学》(Cellular and Molecular Immunology)，第6版，W.B.桑德公司(W.B.Saunders Company)(2010)或墨菲(Murphey)等，《简氏免疫学》(Janeway’s Immunobiology)，第8版，加兰德科技出版社(Garland Science)(2011)，各自通过引用以其全文结合于此。

[0118] 术语“抗体”打算涵盖多克隆抗体(polyclonal antibody)、多个克隆的抗体(multiclonal antibody)、单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体及灵长类化抗体、人类抗体、重组产生的抗体、胞内抗体(intrabodies)、多特异性抗体、双特异性抗体、单价抗体、多价抗体、抗独特型抗体、合成抗体(包括突变蛋白及其变体)；抗体片段，如Fab片段、F(ab’)片段、单链FvFc、单链Fv；及其衍生物，包括Fc融合物和其他修饰，及任何其他免疫活性分子，只要它们展现所希望的生物活性(即，抗原缔合或结合)即可。另外，除非上下文另外规定，否则该术语另外包含抗体的所有类别(即，IgA、IgD、IgE、IgG及IgM)及所有亚型(即，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)，以及其变化形式。对应于不同类别的抗体的重链恒定结构域对应地由相应的小写希腊字母α、δ、ε、γ及μ表示。来自任何脊椎动物物种的抗体的轻链基于其恒定结构域的氨基酸序列可以被分配到两种明显相异的类型之一，称为κ和λ。

[0119] 尽管所有这些抗体都在本发明的范围内，但出于说明的目的，只在此相当详细地论述包含免疫球蛋白的IgG类别的优选实施方式。然而，应了解的是，该披露只是对实施本

发明的示例性组合物和方法的论证，并且不打算以任何方式限制本发明或其所附权利要求书的范围。

[0120] 众所周知，轻链(V_L)和重链(V_H)部分的可变结构域决定了抗原识别和特异性，并且轻链(C_L)和重链(C_H1、C_H2或C_H3)的恒定结构域赋予并且调控多种重要的生物特性，如分泌、经胎盘迁移率、循环半衰期、补体结合等。

[0121] “可变”区包括轻链和重链可变结构域二者中的高变位点，这些位点本身以常称为互补决定区(CDR)的三个区段显现。侧接CDR的可变结构域的更高度保守的部分称为构架区(FR)。举例来说，当抗体在水性环境中呈现其三维构象时，在天然存在的单体免疫球蛋白G(IgG)抗体中，存在于“Y”的每个臂上的六个CDR是较短的不连续氨基酸序列，它们被特定地定位以形成抗原结合位点。因此，每种天然存在的IgG抗体包含邻近于Y的每个臂的氨基末端的两个相同结合位点。

[0122] 应理解的是，CDR的位置可以由本领域的普通技术人员使用标准技术容易地鉴别。本领域的技术人员也熟悉卡贝特(Kabat)等(1991，NIH出版(NIH Publication)91-3242，国家技术信息服务公司(National Technical Information Service)，弗吉尼亚州西斯普林菲尔德(Springfield,Va.))中所描述的编号系统。就这一点来说，卡贝特等定义了一种针对可变结构域序列的编号系统，它可适用于任何抗体。本领域的普通技术人员可以将这一“卡贝特编号”系统明确地分配给任何可变结构域序列，无需依靠除序列本身外的任何实验数据。除非另外说明，否则提到的抗体中特定氨基酸残基位置的编号是根据卡贝特编号系统。

[0123] 因此，根据卡贝特，在V_H中，残基31-35构成CDR1，残基50-65构成CDR2，并且残基95-102构成CDR3，而在V_L中，残基24-34是CDR1，残基50-56构成CDR2并且残基89-97构成CDR3。对于上下文，在V_H中，FR1对应于可变区中涵盖氨基酸1-30的结构域；FR2对应于可变区中涵盖氨基酸36-49的结构域；FR3对应于可变区中涵盖氨基酸66-94的结构域，并且FR4对应于可变区中从氨基酸103到该可变区结束的结构域。轻链的FR类似地由每一轻链可变区CDR隔开。

[0124] 应注意，CDR随抗体而变化极大(并且根据定义，将不与卡贝特共有序列展现同源性)。此外，由于种间或等位基因分歧，在任何给定的卡贝特位点编号处某些个别残基的身份可以随抗体链而变化。替代性编号陈述于查赛(Chothia)等，《分子生物学杂志》(J.Mol.Biol.)196:901-917(1987)及麦克卡伦(MacCallum)等，《分子生物学杂志》262:732-745(1996)中，不过如在卡贝特中一样，FR边界是由如以上所描述的对应CDR末端隔开。也参见查赛(Chothia)等，《自然》(Nature)342，第877-883页(1989)及S.杜贝儿(S.Dubel)编，《治疗性抗体手册》(Handbook of Therapeutic Antibodies)，第3版，德国威利出版公司(WILEY-VCH Verlag GmbH and Co.)(2007)，其中定义包括当针对彼此相比较时氨基酸残基的重叠或子集。以上提到的参考文献各自通过引用以其全文结合于此，并且构成了如以上引用的每一参考文献所定义的结合区或CDR的氨基酸残基如下所述用于比较。

[0125] CDR定义

[0126]

	卡贝特[1]	查赛[2]	麦克卡伦[3]
V_H CDR1	31-35	26-32	30-35
V_H CDR2	50-65	50-58	47-58

V_H CDR3	95-102	95-102	93-101
V_L CDR1	24-34	23-34	30-36
V_L CDR2	50-56	50-56	46-55
V_L CDR3	89-97	89-97	89-96

[0127] [1]残基编号遵循卡贝特等,同上文的命名法

[0128] [2]残基编号遵循查赛等人,同上文的命名法

[0129] [3]残基编号遵循麦克卡伦等,同上文的命名法

[0130] 在本发明的上下文中,应理解的是,衍生自图10A或图10B中所示的鼠类可变区氨基酸序列的任何所披露的轻链和重链CDR都可以组合或重排以提供根据本传授内容的优化的抗SEZ6(例如人源化、CDR移植的或嵌合抗hSEZ6)抗体。也就是说,衍生自图10A中所示的轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NOS:20-168,偶数)或图10B中所示的重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NOS:21-169,奇数)的一个或多个CDR可以并入SEZ6调节剂中,并且在特别优选的实施方式中,并入到与一种或多种SEZ6同种型免疫特异性缔合的CDR移植抗体或人源化抗体中。这些人源化调节剂的轻链(SEQ ID NOS:170-192,偶数)和重链(SEQ ID NOS:171-193,奇数以及194-199)可变区氨基酸序列的实施例也示于图10A和10B中。

[0131] 应注意,hSC17.200vL1(SEQ ID NO:192)是人源化轻链构建体hSC17.200(SEQ ID NO:190)的变体,hSC17.155vH1-vH6(SEQ ID NOS:193-198)是衍生自SC17.90(SEQ ID NO:127)的重链构建体hSC.155(SEQ ID NO:184)的变体,并且hSC161vH1(SEQ ID NO:199)是重链构建体hSC17.161(SEQ ID NO:189)的变体。如以下将更详细地论述,对这些变体进行构建和测试,以优化亲本抗体的一种或多种生物化学特性。

[0132] 总体而言,这些新颖的氨基酸序列描绘了根据本发明的七十五种鼠类和十一种人源化示例性调节剂(连同报导的变体)。此外,图10A和10B中所示的这七十五种示例性鼠类调节剂和十一种人源化调节剂以及变体各自的相应核酸序列包括在本申请的序列表中(SEQ ID NOS:220-399)。

[0133] 在图10A和10B中,注释的CDR是使用查赛编号来定义。然而,如在此所论述并且在以下实施例8中所证实,本领域的普通技术人员可以容易地对如由卡贝特等、查赛等或麦克卡伦等关于图10A或图10B中所示的每一对应重链和轻链序列所定义的CDR进行定义、鉴别、衍生化和/或计数。因此,通过所有这些命名法定义的主题CDR和包含CDR的抗体各自明确地包括在本发明的范围内。更广泛地,术语“可变区CDR氨基酸残基”或更简单地“CDR”包括如使用如以上所示的基于任何序列或结构的方法所鉴别的CDR中的氨基酸。

[0134] 2.抗体调节剂的产生

[0135] a.多克隆抗体

[0136] 在不同宿主动物(包括兔、小鼠、大鼠等)中多克隆抗体的产生是本领域中众所周知的。在一些实施方式中,含有多克隆抗SEZ6抗体的血清是通过对该动物进行抽血或将其处死来获得的。该血清可以以从该动物获得的形式用于研究目的,或在替代方案中,这些抗SEZ6抗体可以部分地或完全地纯化以提供免疫球蛋白级分或均质抗体制剂。

[0137] 简单地说,用SEZ6免疫原(例如,可溶性SEZ6或sSEZ6)对所选动物进行免疫接种,该免疫原可以例如包含所选同种型、结构域和/或肽,或者表达SEZ6或其免疫反应性片段的活细胞或细胞制剂。取决于接种的物种,可以用于增加免疫反应的本领域已知的佐剂包括

但不限于，弗氏(Freund's)(完全和不完全)佐剂；矿物凝胶，如氢氧化铝；表面活性物质，如溶血卵磷脂、普朗尼克多元醇类、聚阴离子类、肽类、油乳液类、匙孔血蓝蛋白类、二硝基苯酚；及潜在地有用的人用佐剂，如BCG(卡介苗(bacille Calmette-Guerin))和短小棒杆菌。这些佐剂可以通过以局部沉积物隔绝抗原来保护其免于快速分散，或它们可以含有刺激宿主分泌因子的物质，这些因子是巨噬细胞和免疫系统的其他组分的趋化因子。优选地，免疫接种方案将涉及在一段预定的时间内，扩散开的所选免疫原的两次或更多次给与。

[0138] 可以对如图1C或1D中所示的SEZ6蛋白的氨基酸序列进行分析以选择SEZ6蛋白的特定区域用于产生抗体。举例来说，使用SEZ6氨基酸序列的疏水性和亲水性分析来鉴别该SEZ6结构中的亲水性区域。SEZ6蛋白中显示免疫原性结构的区域，以及其他区域和结构域，可以使用本领域中已知的不同其他方法，如周-法斯曼(Chou-Fasman)、加纳-罗伯森(Garnier-Robson)、凯特-多利特(Kyte-Doolittle)、艾森伯格(Eisenberg)、卡普拉斯-斯图尔兹(Karplus-Schultz)或詹姆森-沃尔夫(Jameson-Wolf)分析容易地鉴别。平均柔性轮廓可以使用巴克卡伦R.(Bhaskaran R.)，庞努斯瓦米P.K.(Ponnuswamy P.K.)，1988，《国际肽研究杂志》(Int.J.Pept.Protein Res.)32:242-255的方法产生。β-转角轮廓可以使用德勒吉G.(Deleage,G.)，洛克斯B.(Roux B.)，1987，《蛋白质工程》(Protein Engineering)1:289-294的方法产生。因此，通过这些程序或方法中任一种鉴别的每一SEZ6区域、结构域或基元都在本发明的范围内，并且可以经过分离或工程改造以提供免疫原，从而产生包含所希望的特性的调节剂。用于产生SEZ6抗体的优选方法借助于在此提供的实施例进一步说明。用以制备用作免疫原的蛋白质或多肽的方法是本领域中众所周知的。本领域中也众所周知用于制备蛋白质与载体(如BSA、KLH或其他载体蛋白)的免疫原性缀合物的方法。在一些情况下，使用使用例如碳化二亚胺试剂进行的直接缀合；在其他情况下，连接试剂是有效的。如本领域中所了解，SEZ6免疫原的给与经常是通过在一段适合的时期内并且使用适合的佐剂进行注射来进行。在免疫接种方案中，抗体滴度可以如以下实施例中所描述来取得以确定抗体形成的适合性。

[0139] b.单克隆抗体

[0140] 此外，本发明还涵盖单克隆抗体的使用。如本领域中所知，术语“单克隆抗体”(或mAb)是指从实质上均质的抗体群获得的抗体，即，构成该群体的个体抗体除可能以微量存在的可能的突变(例如，天然存在的突变)外是一致的。在某些实施方式中，此类单克隆抗体包括包含与抗原结合或缔合的多肽序列的抗体，其中该抗原结合多肽序列是通过包括从多个多肽序列中选择单个靶结合多肽序列的方法获得的。

[0141] 更总体而言，并且如在此的实施例6中举例说明的，单克隆抗体可以使用本领域中已知的多种技术制备，包括杂交瘤、重组技术、噬菌体展示技术、转基因动物(例如，XenoMouse®)或其中某种组合。举例来说，可以使用杂交瘤以及本领域认可的生物化学和遗传工程技术来产生单克隆抗体，如以下各项中更详细地描述：安志刚(An,Zhigiang)(编)《治疗性单克隆抗体：从工作台到诊所》(Therapeutic Monoclonal Antibodies:From Bench to Clinic)，约翰威立公司(John Wiley and Sons)，第1版，2009；夏尔(Shire)等(编)《当前单克隆抗体开发和制造的趋势》(Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing)，施普林格科学+商业媒体公司(Springer Science+Business Media LLC)，第1版，2010；哈罗(Harlow)等，《抗体技术实验指南》(Antibodies:A

Laboratory Manual),冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press),第2版,1988;哈姆林(Hammerling)等:《单克隆抗体及T细胞杂交瘤》(Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas)563-681(纽约爱思唯尔(Elsevier,N.Y.),1981),这些文献各自通过引用以其全文结合于此。应当了解的是,所选结合序列可以进一步改变,以便例如改善对于靶的亲和力,使靶结合序列人源化,改善它在细胞培养物中的产量,降低其体内免疫原性,产生多特异性抗体等,并且包含改变的靶结合序列的抗体也是本发明的抗体。

[0142] c.嵌合抗体

[0143] 在另一个实施方式中,本发明的抗体可以包含嵌合抗体,这些抗体衍生自来自至少两种不同物种或抗体类型的共价连接的蛋白质区段。如本领域中所知,术语“嵌合”抗体是针对这样一些构建体,其中重链和/或轻链的一部分与衍生自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列一致或同源,而该(这些)链的其余部分与衍生自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列一致或同源,以及这些抗体的片段,只要它们展现出所希望的生物活性即可(U.S.P.N.4,816,567;和莫里森(Morrison)等,《美国国家科学院院刊》(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)81:6851-6855(1984))。

[0144] 在一个实施方式中,根据在此的传授内容的嵌合抗体可以包含鼠类V_H和V_L氨基酸序列及衍生自人类来源的恒定区。在其他可相容的实施方式中,本发明的嵌合抗体可以包含如以下所描述的人源化抗体。在另一个实施方式中,所谓的“CDR移植”的抗体,该抗体包含来自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的一个或多个CDR,而该(这些)抗体链的其余部分与衍生自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列一致或同源。对于用于人类中,所选啮齿动物CDR可以移植到人类抗体中,替代该人类抗体的一个或多个天然存在的可变区或CDR。这些构建体一般具有以下益处:提供全强度的调节剂功能(例如,CDC(补体依赖性细胞毒性)、ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)等),同时减少了受试者对该抗体的不想要的免疫反应。

[0145] d.人源化抗体

[0146] 与该CDR移植抗体类似的是“人源化”抗体。如在此所使用,非人类抗体(例如,鼠类)的“人源化”形式是含有衍生自一种或多种非人类免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体。在一个实施方式中,人源化抗体是这样一种人类免疫球蛋白(接受者或受体抗体),其中来自接受者的CDR的残基被经来自具有所希望的特异性、亲和力和/或能力的如小鼠、大鼠、兔或非人类灵长类动物等非人类物种(供体抗体)CDR的残基替代。在某些优选实施方式中,该人类免疫球蛋白可变结构中的一个或多个FR中的残基被来自供体抗体的相应非人类残基替代,从而帮助维持移植的CDR的适当三维构型,并藉此改善亲和力。另外,人源化抗体可以包含在接受者抗体中或在供体抗体中未发现的残基,以便例如进一步精制抗体性能。

[0147] CDR移植和人源化抗体描述于例如U.S.P.N.6,180,370和5,693,762中。人源化抗体任选地还可以包含免疫球蛋白Fc的至少一部分,通常是人类免疫球蛋白Fc的至少一部分。有关进一步细节,参见例如,琼斯(Jones)等,《自然》321:522-525(1986);及U.S.P.N.6,982,321和7,087,409。又另一种方法称为“人类工程改造(humaneering)”,它描述于例如U.S.P.N.2005/0008625中。另外地,非人类抗体还可以通过WO 98/52976和WO 00/34317中所披露的方法特定地缺失人类T细胞表位或“去免疫”来进行修饰。以上提到的参考文献各自以其全文结合于此。

[0148] 人源化抗体也可以使用常用分子生物学技术，如对编码来自重链或轻链中至少一种的全部或一部分免疫球蛋白可变区的核酸序列进行分离、操作并表达，来进行生物工程改造。除以上所述的这种核酸的来源外，人类生殖系(germline)序列也是可用的，如例如以下各项中所披露：汤姆林森I.A.(Tomlinson,I.A.)等(1992)《分子生物学杂志》227:776-798；库克G.P.(Cook,G.P.)等(1995)《今日免疫学》(Immunol.Today)16:237-242；查夏D.(Chothia,D.)等(1992)《分子生物学杂志》227:799-817；及汤姆林森等(1995)《欧洲分子生物学学会杂志》(EMBO J)14:4628-4638。V-BASE名录(VBASE2-瑞特(Retter)等，《核酸研究》(Nucleic Acid Res.)33;671-674,2005)提供了人类免疫球蛋白可变区序列的一个全面名录(由汤姆林森I.A.等，MRC蛋白质工程中心(MRC Centre for Protein Engineering)，英国剑桥(Cambridge,UK))。也可以使用共有人类FR，例如，如U.S.P.N.6,300,064中所描述。

[0149] 在所选实施方式中并且如以下实施例8中详述，人源化抗体重链或轻链可变区氨基酸残基中至少60％、65％、70％、75％或80％将对应于接受者FR和CDR序列的那些。在其他实施方式中，这些人源化抗体可变区残基中至少85％或90％将对应于接受者FR和CDR序列的那些。在另一优选实施方式中，这些人源化抗体可变区残基中超过95％将对应于接受者FR和CDR序列的那些。

[0150] e.人类抗体

[0151] 在另一个实施方式中，这些抗体可以包含完全人类抗体。术语“人类抗体”是指这样一种抗体，它具有对应于由人类产生的抗体的氨基酸序列的一个氨基酸序列和/或已经使用任何用于制备人类抗体的技术来产生。

[0152] 人类抗体可以使用本领域中已知的不同技术产生。一项技术是噬菌体展示，其中在噬菌体上合成(优选地人类)抗体的文库，用所关注抗原或其抗体结合部分对该文库进行筛选，并且分离出结合该抗原的噬菌体，由此可以获得免疫反应性片段。用于制备并筛选这些文库的方法是本领域中众所周知的，并且用于产生噬菌体展示文库的试剂盒是可商购的(例如，法玛西亚重组噬菌体抗体系统(Pharmacia Recombinant Phage Antibody System)，目录号27-9400-01；及斯特塔杰(Stratagene)的SurfZAP™噬菌体呈现试剂盒，目录号240612)。还存在其他方法和试剂可以用于产生并筛选抗体展示文库(参见例如，U.S.P.N.5,223,409；PCT公开号WO 92/18619、WO 91/17271、WO 92/20791、WO 92/15679、WO 93/01288、WO 92/01047、WO 92/09690；及巴贝斯(Barbas)等，《美国国家科学院院刊》88:7978-7982(1991))。

[0153] 在一个实施方式中，可以通过对如以上制备的重组的组合抗体文库进行筛选来分离重组人类抗体。在一个实施方式中，该文库是使用由从B细胞分离的mRNA制备的人类V_L和V_H cDNA产生的scFv噬菌体展示文库。

[0154] 由天然文库(自然或合成的)产生的抗体可以具有适度亲和力(K_a为约10^6到10^7M^{-1})，但也可以如本领域中所描述，通过构建第二文库并从其中再选择，在体外模拟亲和力成熟。举例来说，可以在体外通过使用易错聚合酶随机引入突变(报导于梁(Leung)等，《技术》(Technique)，1:11-15(1989)中)。另外地，可以通过在所选个别Fv克隆中，例如使用以带有跨所关注CDR的随机序列的引物进行的PCR使一个或多个CDR随机突变，并针对更高亲和力的克隆进行筛选来进行亲和力成熟。WO 9607754描述了一种用于在免疫球蛋白轻链的CDR中诱导诱变以建立轻链基因文库的方法。另一种有效的方法是将通过噬菌体展示所选择的

V_H或V_L结构域与自未免疫接种的供体获得的天然存在的V结构域变体库重组并在若干轮链重新改组中针对更高亲和力进行筛选，如马克斯(Marks)等，《生物技术》(Biotechnol.)，10:779-783(1992)中所描述。这一技术允许产生解离常数KD(k_{off}/k_{on})为约10^{-9}M或更低的抗体和抗体片段。

[0155] 在其他实施方式中，可以采用类似的程序，使用多个包含在表面上表达结合对的真核细胞(例如酵母)的文库。参见例如，U.S.P.N.7,700,302和U.S.S.N.12/404,059。在一个实施方式中，人类抗体选自噬菌体文库，其中该噬菌体文库表达人类抗体(沃格汉(Vaughan)等，《自然-生物技术》(Nature Biotechnology)14:309-314(1996)：夏特(Sheets)等，《美国国家科学院院刊》95:6157-6162(1998))。在其他实施方式中，人类结合对可以从在如酵母等真核细胞中产生的组合抗体文库分离。参见例如，U.S.P.N.7,700,302。这些技术有利地允许进行大量候选调节剂的筛选并且提供对候选序列的相对容易的操作(例如，通过亲和力成熟或重组改组)。

[0156] 还可以通过将人类免疫球蛋白基因座引入转基因动物中来制备人类抗体，这些转基因动物例如为已经使内源免疫球蛋白基因部分地或完全地失活并且引入了人类免疫球蛋白基因的小鼠。在攻击时，观察到人类抗体的产生，这在所有方面都紧密地类似于在人类中所见，包括基因重排、组装及抗体库。这一方法描述于例如U.S.P.N.5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;5,661,016;及关于XenoMouse®技术的U.S.P.N.6,075,181和6,150,584;以及隆伯格(Lonberg)和胡斯扎(Huszar)，《国际免疫学评述》(Intern.Rev.Immunol.)13:65-93(1995)中。作为替代方案，可以经由产生针对靶抗原的抗体的人类B淋巴细胞(这些B淋巴细胞可以从罹患赘生性病症的个体回收或可能已经在体外进行免疫接种)进行永生化来制备人类抗体。参见例如，寇勒(Cole)等，《单克隆抗体和癌症疗法》(Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy)，艾伦R.李斯(Alan R.Liss)，第77页(1985)；博纳(Boerner)等，《免疫学杂志》(J.Immunol)，147(1):86-95(1991)；及U.S.P.N.5,750,373。

[0157] 3.进一步加工

[0158] 不管如何获得，都可以针对所希望的特征(包括稳固生长、高抗体产量及如以下更详细地论述的所希望的抗体特征)对调节剂产生细胞(例如，杂交瘤、酵母集落等)进行选择、克隆并且进一步筛选。杂交瘤可以在体内在同系动物中、在缺乏免疫系统的动物(例如裸小鼠)中，或在体外于细胞培养物中扩增。选择、克隆并扩增杂交瘤和/或集落(它们各自产生离散的抗体种类)的方法是本领域的普通技术人员众所周知的。

[0159] B.重组调节剂的产生

[0160] 1.综述

[0161] 一旦来源是完善的，就可以容易地使用常规程序(例如，通过使用能够特异性结合到编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)对编码所希望的SEZ6调节剂的DNA进行分离并测序。如果该调节剂是一种抗体，那么分离并且亚克隆的杂交瘤细胞(或噬菌体或酵母衍生的集落)可以用作此类DNA的优选来源。必要时，可以如在此所描述对该核酸进行进一步操作以产生多种药剂，包括融合蛋白，或者嵌合、人源化或完全人类抗体。更明确地说，可以使用分离的DNA(它可以是经过修饰的)来克隆这些制造抗体的恒定区和可变区序列。

[0162] 因此，在示例性实施方式中，可以使用常规程序(如以下各项中陈述的那些：奥鲁

贝(Al-Rubeai)、安(An)及夏利(Shire)等,都同上文,及萨姆布鲁克J.(Sambrook J.)和鲁塞尔D.(Russell D.),《分子克隆实验指南》(Molecular Cloning:A Laboratory Manual),第3版,冷泉港实验室出版社,纽约冷泉港(Cold Spring Harbor,N.Y.)(2000);奥苏贝尔(Ausubel)等,《精编分子生物学实验指南:当代分子生物学实验指南的方法概要》(Short Protocols in Molecular Biology:A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology),约翰威立公司(Wiley,John&Sons,Inc.)(2002))重组产生抗体,其中分离并且亚克隆的杂交瘤细胞(或噬菌体或酵母衍生的集落)用作核酸分子的优选来源。

[0163] 如在此所使用,术语“核酸分子”打算包括DNA分子和RNA分子及其人工变体(例如,肽核酸),不管是单链还是双链的。这些核酸可以编码本发明抗体的一条或两条链,或其片段或衍生物。本发明的核酸分子还包括足以用作杂交探针的多核苷酸;用于对编码多肽的多核苷酸进行鉴别、分析、突变或扩增的PCR引物或测序引物;用于抑制多核苷酸的表达的反义核酸;以及互补序列。这些核酸可以是任何长度。它们可以为例如5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1,000、1,500、3,000、5,000或更多个核苷酸长度,和/或可以包含一个或多个另外的序列,例如调控序列,和/或作为一个更大核酸(例如载体)的一部分。应理解的是,这些核酸序列可以进行进一步操作以产生调节剂,包括嵌合、人源化或完全人类抗体。更明确地说,可以使用分离的核酸分子(它可以是经过修饰的)来克隆这些制造抗体的恒定区和可变区序列,如U.S.P.N.7,709,611中所描述。

[0164] 术语“分离的核酸”意谓该核酸(i)在体外例如通过聚合酶链反应(PCR)进行扩增的,(ii)通过克隆来重组地产生的,(iii)例如通过裂解和凝胶电泳分级分离来纯化的,或(iv)例如通过化学合成来合成的。分离的核酸是可用于通过重组DNA技术进行操作的核酸。

[0165] 不管编码该抗体的所希望的免疫反应性部分的核酸的来源是获自或衍生自噬菌体展示技术、酵母文库、基于杂交瘤的技术还是合成的,应了解的是,本发明涵盖了编码这些抗体或其抗原结合片段或衍生物的核酸分子和序列。另外,本发明针对包含这些核酸分子的载体和宿主细胞。

[0166] 2.杂交和序列一致性

[0167] 如所指示的,本发明另外提供了在特定杂交条件下与其他核酸杂交的核酸。更具体地说,本发明涵盖在中等或高严格度杂交条件(例如,如以下所定义)下与本发明的核酸分子杂交的核酸分子。用于杂交核酸的方法是本领域中众所周知的。如众所周知的,中等严格的杂交条件包含一种含5x氯化钠/柠檬酸钠(SSC)、0.5%SDS、1.0mM EDTA(pH 8.0)的预洗涤溶液,具有约50%甲酰胺、6x SSC的杂交缓冲液,及55℃的杂交温度(或其他类似的杂交溶液,如含有约50%甲酰胺的杂交溶液,以及42℃的杂交温度),以及60℃在0.5x SSC、0.1%SDS中的洗涤条件。比较来说,在高度严格的杂交条件下进行的杂交包含在45℃下用6x SSC洗涤,随后在68℃下于0.1x SSC、0.2%SDS中洗涤一次或多次。另外,本领域的普通技术人员可以操作这些杂交和/或洗涤条件以增加或降低杂交的严格度,由此使包含彼此至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%一致的核苷酸序列的核酸通常保持彼此杂交。

[0168] 本发明还包括与所描述的核酸分子“实质上一致”的核酸分子。在一个实施方式

中，关于核酸序列的术语实质上一致意思可以解释为一系列核酸分子展现出至少约65％、70％、75％、80％、85％或90％的序列一致性。在其他实施方式中，这些核酸分子与参考核酸序列展现95％或98％的序列一致性。

[0169] 影响杂交条件的选择的基本参数以及有关设计适合条件的指导示于例如下述中：萨姆布鲁克，傅雷特奇(Fritsch)及马纳提斯(Maniatis)(1989，《分子克隆实验指南》，冷泉港实验室出版社，纽约冷泉港，第9和11章；及《现代分子生物学实验技术》(Current Protocols in Molecular Biology)，1995，奥苏贝尔等编，约翰威立公司，第2.10和6.3-6.4节)，并且可以由本领域的普通技术人员基于例如该核酸的长度和/或碱基组成容易地确定。

[0170] 多肽的序列相似性，又称为序列一致性，通常使用序列分析软件进行测量。蛋白质分析软件使用了分配不同取代、缺失及其他修饰(包括保守氨基酸取代)的相似性措施来匹配相似序列。举例来说，序列分析工具GCG(艾克斯软件公司(Accelrys Software Inc.))含有如“GAP”和“BEST-FIT”等程序，这些程序可以在默认参数下使用以确定紧密相关的多肽(如来自不同生物体物种的同源多肽)之间，或野生型蛋白质与其突变蛋白之间的序列同源性或序列一致性。(参见例如，6.1版GCG或杜冰(Durbin)等，《生物序列分析：蛋白质和核酸的概率模型》(Biological Sequence Analysis:Probabilistic models of proteins and nucleic acids.)，剑桥出版社(Cambridge Press)(1998))。

[0171] 也可以使用FASTA使用默认的或推荐的参数(6.1版GCG中的程序)来比较多肽序列。FASTA(例如FASTA2和FASTA3)提供了询问序列与搜索序列之间的最佳重叠区域的比对和序列一致性百分比(佩尔森(Pearson)(2000)，同上文)。当比较本发明的序列与含有大量来自不同生物体的序列的数据库时，另一个优选的算法是使用默认参数的计算机程序BLAST，尤其是blastp或tblastn。参见例如，奥特查尔(Altschul)等(1990)《分子生物学杂志》(J.Mol.Biol.)215:403 410；及奥特查尔等(1997)《核酸研究》(Nucleic Acids Res.)25:3389 402，各自通过引用结合于此。

[0172] 就这一点来说，本发明还包括编码关于抗体可变区多肽序列(例如，供体轻链或重链可变区、受体轻链或重链可变区或所得人源化构建体)“实质上一致”的多肽的核酸分子。当应用于这些多肽时，术语“实质上的一致性”或“实质上一致”意谓着，两个肽序列当如通过程序GAP或BEST-FIT，使用默认缺口权重最佳地比对时，共有至少60％或65％序列一致性，优选地至少70％、75％、80％、85％或90％序列一致性，甚至更优选地至少93％、95％、98％或99％序列一致性。优选地，不一致的残基位置因保守氨基酸取代而不同。“保守氨基酸取代”是一个氨基酸残基被具有化学特性(例如，电荷或疏水性)类似的侧链(R基团)的另一个氨基酸残基取代的氨基酸取代。总体来说，保守氨基酸取代不会实质上改变蛋白质的功能特性。在两个或更多个氨基酸序列因保守取代而彼此不同的情形中，序列一致性百分比或相似性程度可以向上调整以校正该取代的保守性质。

[0173] 3.表达

[0174] 重组表达的不同方法，即RNA或RNA和蛋白质/肽的产生，是众所周知的，如例如以下各项中所陈述：伯格(Berger)和凯米尔(Kimmel)，《分子克隆技术指南》(Guide to Molecular Cloning Techniques)，酶学方法(Methods in Enzymology)第152卷，学术出版公司(Academic Press,Inc.)，加利福尼亚州圣地亚哥(San Diego,Calif.)；萨姆布鲁克

等,《分子克隆实验指南》(第3版),第1-3卷,冷泉港实验室出版社,纽约冷泉港,(2000);及《现代分子生物学实验技术》,F.M.奥苏贝尔等编,《实验室指南》(Current Protocols),格林出版协会公司(Greene Publishing Associates,Inc.)与约翰威立公司(John Wiley& Sons,Inc.)之间的合资企业,(2006年增刊)。

[0175] 所关注的某些术语包括“表达控制序列”,它包含启动子、核糖体结合位点、增强子及调控基因转录或mRNA翻译的其他控制元件。如众所周知的,“启动子”或“启动子区”涉及一般位于所表达的核酸序列的上游(5')并且通过为RNA聚合酶提供识别和结合位点来控制序列表达的核酸序列。

[0176] 根据本发明的可相容的示例性启动子包括SP6、T3及T7聚合酶的启动子、人类U6RNA启动子、CMV启动子,及其人工杂合启动子(例如CMV),其中一个部分或多个部分与其他细胞蛋白质(如例如人类GAPDH(甘油醛-3-磷酸脱氢酶))的基因的启动子的一个部分或多个部分(包括或不包括一个(多个)另外的内含子)融合。

[0177] 在某些实施方式中,该核酸分子可以存在于载体中,适当时,带有控制该核酸表达的启动子。众所周知的术语“载体”包含用于核酸的任何中间运载工具,它使得所述核酸例如能够被引入原核和/或真核细胞中,并且适当时,整合到基因组中。转化哺乳动物细胞的方法是本领域中众所周知的。参见例如,U.S.P.Ns.4,399,216、4,912,040、4,740,461及4,959,455。这些载体可以包括编码本发明抗体(例如,完整抗体、抗体重链或轻链、抗体的V_H或V_L,或其一部分,或者重链或轻链CDR、单链Fv,或其片段或变体)的核苷酸序列,它可操作地连接到启动子(参见例如,PCT公开WO 86/05807;PCT公开WO 89/01036;及U.S.P.N.5,122,464)。

[0178] 多种宿主表达载体系统是可商购的,并且许多与在此的传授内容可相容并且可以用于表达本发明的调节剂。这些系统包括但不限于,用含有调节剂编码序列的重组细菌噬菌体DNA、质粒DNA或粘粒DNA表达载体转化的微生物,如细菌(例如大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、链霉菌);用含有调节剂编码序列的重组酵母表达载体转染的酵母(例如酵母属、毕赤酵母属);用含有调节剂编码序列的重组病毒表达载体(例如杆状病毒)感染的昆虫细胞系统;用含有调节剂编码序列的重组病毒表达载体(例如花椰菜花叶病毒;烟草花叶病毒)感染或用含有调节剂编码序列的重组质粒表达载体(例如Ti质粒)转染的植物细胞系统(例如烟草、拟南芥属、浮萍、玉米、小麦、马铃薯等);或带有重组表达构建体的哺乳动物细胞系统(例如,COS、CHO、BHK、293、3T3细胞等),这些构建体含有衍生自哺乳动物细胞基因组(例如金属硫蛋白启动子)或衍生自哺乳动物病毒(例如腺病毒晚期启动子;牛痘病毒7.5K启动子)的启动子。

[0179] 如在此所使用,术语“宿主细胞”涵盖了可以工程改造成产生本发明的多肽和抗原结合分子的任何种类的细胞系统。在一个实施方式中,该宿主细胞被工程改造成允许产生具有经过修饰的糖型的抗原结合分子。在一个优选实施方式中,该抗原结合分子,或变体抗原结合分子,是抗体、抗体片段或融合蛋白。在某些实施方式中,这些宿主细胞已经进一步操作以表达水平增加的一种或多种具有N-乙酰葡糖胺转移酶III(GnTI11)活性的多肽。可相容的宿主细胞包括培养的细胞,例如(仅举几个例子)哺乳动物的培养细胞,如CHO细胞、BHK细胞、NSO细胞、SP2/0细胞、YO骨髓瘤细胞、P3X63小鼠骨髓瘤细胞、PER细胞、PER.C6细胞或杂交瘤细胞;酵母细胞;昆虫细胞;及植物细胞,而且包括在转基因动物、转基因植物或培

养的植物或动物组织内包含的细胞。

[0180] 对于长期高产率产生重组蛋白来说，稳定表达是优选的。因此，稳定地表达所选调节剂的细胞系可以使用标准的本领域认可的技术进行工程改造。不再使用含有病毒复制起点的表达载体，而是可以用通过适当表达控制元件(例如启动子、增强子、序列、转录终止子、聚腺苷酸化位点等)和可选择标记物控制的DNA来转化宿主细胞。可以使用本领域中众所周知的任何选择系统，包括谷氨酰胺合成酶基因表达系统(GS系统)，该系统提供了一种用于在某些条件下增强表达的有效方法。GS系统在EP专利0 216 846、0 256 055、0 323 997及0 338 841以及U.S.P.N.s 5,591,639和5,879,936(各自通过引用结合于此)中完整或部分地进行了论述。另一个优选的表达系统，Freedom™ CHO-S试剂盒在商业上是由生命技术公司(Life Technologies)(目录号A13696-01)提供的，也允许开发出可以用于产生调节剂的稳定细胞系。

[0181] 这些宿主表达系统表示多种运载工具，通过这些运载工具，可以产生所关注的编码序列并且随后进行纯化，而且还表示多种细胞，这些细胞当用适当核苷酸编码序列转化或转染时可以原位表达本发明的分子。该宿主细胞可以用本发明的两个表达载体共转染，例如，编码重链衍生多肽的第一载体和编码轻链衍生多肽的第二载体。

[0182] 因此，在某些实施方式中，本发明提供了允许表达抗体或其部分的重组宿主细胞。通过在这些重组宿主细胞中表达来产生的抗体在此称为重组抗体。本发明还提供了这些宿主细胞的子代细胞，以及由其产生的抗体。

[0183] C.化学合成

[0184] 此外，这些调节剂可以使用本领域中已知的技术化学地合成(例如参见，克雷顿(Creighton)，1983，《蛋白质结构与分子原理》(Proteins:Structures and Molecular Principles)，纽约W.H.弗雷曼公司(W.H.Freeman&Co.,N.Y.)，及汉克派勒M.(Hunkapiller,M.)等，1984，《自然》310:105-111)。另外，必要时，可以将非经典氨基酸或化学氨基酸类似物(如常见氨基酸的D-异构体、2,4-二氨基丁酸、a-氨基异丁酸、4-氨基丁酸等)作为取代或添加引入到多肽序列中。

[0185] D.转基因系统

[0186] 在其他实施方式中，可以通过产生对于如免疫球蛋白重链和轻链序列等重组分子来说为转基因并且产生可回收形式的希望化合物的哺乳动物或植物，以转基因方式产生调节剂。这包括在例如山羊、牛或其他哺乳动物的乳汁中生产以及从中回收蛋白质调节剂(例如抗体)。参见例如，U.S.P.Ns.5,827,690、5,756,687、5,750,172及5,741,957。在一些实施方式中，对包含人类免疫球蛋白基因座的非人类转基因动物进行免疫接种以产生抗体。

[0187] 其他转基因技术陈述于以下各项中：霍甘(Hogan)等，《小鼠胚胎操作实验指南》(Manipulating the Mouse Embryo:A Laboratory Manual)第2版，冷泉港出版社(1999)；杰克森(Jackson)等，《小鼠遗传学与转基因学实践方法》(Mouse Genetics and Transgenics:A Practical Approach)，牛津大学出版社(Oxford University Press)(2000)；及皮克特(Pinkert)，《转基因动物技术实验手册》(Transgenic Animal Technology:A Laboratory Handbook)，学术出版社(1999)，和U.S.P.N.6,417,429。在一些实施方式中，这些非人类动物是小鼠、大鼠、绵羊、猪、山羊、牛或马，并且所希望的产物是在血液、乳汁、尿、唾液、泪、粘液及使用本领域认可的纯化技术可容易地获得的其他体液中产

生的。

[0188] 其他可相容的生产系统包括用于在植物中制备抗体的方法，如描述于例如U.S.P.Ns.6,046,037和5,959,177(这些文献关于这些技术结合于此)中。

[0189] E.分离/纯化

[0190] 一旦已经通过重组表达或任何其他所披露的技术产生了本发明的调节剂，就可以通过本领域中已知用于纯化免疫球蛋白或蛋白质的任何方法对其进行纯化。就这一点来说，该调节剂可以是“分离的”，意谓它已经从其天然环境的组分鉴别出并分离和/或回收到。其天然环境的污染组分是会干扰该多肽的诊断或治疗应用的材料，并且可以包括酶、激素及其他蛋白质或非蛋白质溶质。分离的调节剂包括在重组细胞内原位的调节剂，因为该多肽的天然环境的至少一种组分将不存在。

[0191] 如果在细胞内产生所希望的分子，那么作为第一步骤，可以例如通过离心或超滤来去除宿主细胞或裂解片段的颗粒状碎片。在将该调节剂分泌到培养基中的情况下，一般首先使用可商购的蛋白质浓缩过滤器，例如艾美康(Amicon)或佩利康(Pellicon)超滤单元(密理博公司(Millipore Corp.))，对来自这些表达系统的上清液进行浓缩。一旦去除了不溶性污染物，就可以使用标准技术，如例如羟基磷灰石色谱法、凝胶电泳、透析及亲和色谱法对该调节剂制剂进行进一步纯化，其中亲和色谱法特别值得关注。就这一点来说，蛋白质A可以用来纯化基于人类IgG1、IgG2或IgG4重链的抗体(林德马克(Lindmark)等，《免疫方法杂志》(J Immunol Meth)62:1(1983))，而蛋白质G被推荐用于所有小鼠同型和人类IgG3(古斯(Guss)等，《欧洲分子生物学学会杂志》5:1567(1986))。取决于有待回收的抗体，也可使用其他用于蛋白质纯化的技术，如在离子交换柱上的分级分离、乙醇沉淀、反相HPLC、在二氧化硅上进行色谱法、在肝素上进行的色谱法、在阴离子或阳离子交换树脂(如聚天冬氨酸柱)上进行的琼脂糖凝胶色谱法、色谱聚焦、SDS-PAGE及硫酸铵沉淀。在特别优选的实施方式中，本发明的调节剂将至少部分使用蛋白质A或蛋白质G亲和色谱法进行纯化。

[0192] VI.SEZ6调节剂片段和衍生物

[0193] 无论选择何种制作和生产方法，本发明的调节剂都将与靶决定子(例如抗原)反应、结合、组合、复合、连接、附着、接合、相互作用或以其他方式缔合，并藉此提供所希望的结果。在该调节剂包含抗体或其片段、构建体或衍生物的情况下，这些缔合可以通过在该抗体上表达的一个或多个“结合位点”或“结合组分”进行，其中结合位点包含负责选择性地结合到所关注的靶分子或抗原的多肽的区域。结合结构域包含至少一个结合位点(例如，完整IgG抗体将具有两个结合结构域和两个结合位点)。示例性结合结构域包括抗体可变结构域、配体的受体结合结构域、受体的配体结合结构域或酶促结构域。

[0194] A.抗体

[0195] 如以上所述，术语“抗体”打算至少涵盖多克隆抗体(polyclonal antibody)、多克隆抗体(multiclonal antibody)、嵌合抗体、CDR移植的抗体、人源化抗体及灵长类化抗体、人类抗体、重组产生的抗体、胞内抗体、多特异性抗体、双特异性抗体、单价抗体、多价抗体、抗独特型抗体以及合成抗体。

[0196] B.片段

[0197] 无论选择何种形式的调节剂(例如，嵌合、人源化等形式)来实行本发明，应理解的是，其免疫反应性片段都可以根据在此的传授内容使用。“抗体片段”包含完整抗体的至少

一部分。如在此所使用，术语抗体分子的“片段”包括抗体的抗原结合片段，并且术语“抗原结合片段”是指免疫球蛋白或抗体中与所选抗原或其免疫原性决定子免疫特异性结合或反应，或与衍生这些片段的完整抗体竞争特异性抗原结合的多肽片段。

[0198] 示例性片段包括：V_L、V_H、scFv、F(ab')2片段、Fab片段、Fd片段、Fv片段、单结构域抗体片段、微型双功能抗体(diabodies)、线性抗体、单链抗体分子及由抗体片段形成的多特异性抗体。此外，活性片段包含该抗体中保持它与抗原/底物或受体相互作用的能力并且以类似于完整抗体的方式(不过可能具有略微降低的效率)对其进行修饰的一部分。

[0199] 在其他实施方式中，抗体片段是包含Fc区并且保持当存在于完整抗体中时通常与Fc区相关的至少一种生物功能(如FcRn结合、抗体半衰期调节、ADCC功能及补体结合)的抗体片段。在一个实施方式中，抗体片段是其体内半衰期实质上类似于完整抗体的单价抗体。举例来说，此类抗体片段可以包含连接到能够赋予该片段以体内稳定性的Fc序列的抗原结合臂。

[0200] 如本领域的普通技术人员将充分认识到的，片段可以经由化学或酶促处理(如木瓜蛋白酶或胃蛋白酶)完整或完全抗体或抗体链，或者通过重组手段获得。有关抗体片段的更详细说明，参见例如，《基础免疫学》(Fundamental Immunology)，W.E.鲍尔(W.E.Paul)编，纽约瑞文出版社(Raven Press,N.Y.)(1999)。

[0201] C.衍生物

[0202] 本发明另外包括包含一种或多种修饰的免疫反应性调节剂衍生物和抗原结合分子。

[0203] 1.多价抗体

[0204] 在一个实施方式中，本发明的调节剂可以是单价或多价(例如二价、三价等)的。如在此所使用，术语“价态”是指与抗体缔合的潜在靶结合位点的数目。每一靶结合位点特异性结合一个靶分子或在靶分子上的特定位置或部位。当抗体是单价时，该分子的每个结合位点将特异性结合到单一抗原位置或表位。当抗体包含超过一个靶结合位点(多价)时，每个靶结合位点可以特异性结合相同或不同的分子(例如，可以结合到不同的配体或不同的抗原，或在同一抗原上的不同表位或位置)。参见例如，U.S.P.N.2009/0130105。在每一情形中，这些结合位点中至少一个将包含与SEZ6同种型缔合的表位、基元或结构域。

[0205] 在一个实施方式中，这些调节剂是双特异性抗体，其中两条链具有不同的特异性，如米尔斯坦(Millstein)等，1983，《自然》，305:537-539中所描述。其他实施方式包括具有另外的特异性的抗体，如三特异性抗体。其他更复杂的相容性多特异性构建体及其制造方法陈述于U.S.P.N.2009/0155255，以及WO 94/04690；苏瑞希(Suresh)等，1986，《酶学方法》(Methods in Enzymology)，121:210；及WO96/27011中。

[0206] 如以上暗指的，多价抗体可以免疫特异性结合到所希望的靶分子的不同表位或可以免疫特异性结合到靶分子以及异源表位，如异源多肽或固体支持材料。尽管抗SEZ6抗体的优选实施方式仅结合两个抗原(即，双特异性抗体)，但本发明也涵盖具有另外的特异性的抗体，如三特异性抗体。双特异性抗体还包括交联或“异种缀合”抗体。举例来说，在该异种缀合物中的一种抗体可以偶合抗生物素蛋白，另一种偶合生物素。已经例如推荐将这些抗体用于使免疫系统细胞靶向不想要的细胞(U.S.P.N.4,676,980)，以及用于治疗HIV感染(WO 91/00360、WO 92/200373及EP 03089)。异种缀合抗体可以使用任何常规的交联方法制

备。适合的交联剂以及多种交联技术是本领域中众所周知的，并且披露于U.S.P.N.4,676,980中。

[0207] 在又一些其他实施方式中，使用本领域的普通技术人员众所周知的方法，将具有希望的结合特异性(抗体-抗原组合位点)的抗体可变结构域与免疫球蛋白恒定结构域序列(如包含铰链区、C_H2和/或C_H3区的至少一部分的免疫球蛋白重链恒定结构域)融合。

[0208] 2.Fc区修饰

[0209] 除对于以上陈述的所披露的调节剂(例如，Fc-SEZ6或抗SEZ6抗体)的可变区或结合区的各种修饰、取代、添加或缺失以外，本领域的普通技术人员应理解的是，所选本发明的实施方式还可以包含恒定区(即，Fc区)的取代或修饰。更明确地说，预期本发明的SEZ6调节剂可以特别地含有一个或多个另外的氨基酸残基取代、突变和/或修饰，得到具有优选特征的化合物，这些特征包括但不限于：改变的药物动力学、增加的血清半衰期、增加的结合亲和力、降低的免疫原性、增加的产量、改变的Fc配体与Fc受体(FcR)的结合、增强或减弱的“ADCC”(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)或“CDC”(补体依赖性细胞毒性)活性、改变的糖基化和/或二硫键及改良的结合特异性。就这一点来说，应理解的是，这些Fc变体可以有利地用于增强所披露的调节剂的有效抗赘生特性。

[0210] 为此，本发明的某些实施方式可以包含Fc区的取代或修饰，例如一个或多个氨基酸残基的添加、取代、突变和/或修饰，以产生具有增强的或优选的Fc效应子功能的化合物。举例来说，涉及Fc结构域与Fc受体(例如，FcγRI、FcγRIIA和B、FcγRIII及FcRn)之间的相互作用的氨基酸残基的变化可以导致细胞毒性增加和/或药物动力学改变，如血清半衰期增加(参见例如，拉维奇(Ravetch)和金纳特(Kinet)，《免疫学年鉴》(Annu.Rev.Immunol)9:457-92(1991)；卡佩尔(Capel)等，《免疫方法》(Immunomethods)4:25-34(1994)；及德哈斯(de Haas)等，《实验与临床医学杂志》(J.Lab.Clin.Med.)126:330-41(1995)，各自通过引用结合于此)。

[0211] 在所选实施方式中，具有增加的体内半衰期的抗体可以通过对鉴别为涉及Fc结构域与FcRn受体之间的相互作用的氨基酸残基进行修饰(例如，取代、缺失或添加)来产生(参见例如，国际公开号WO 97/34631；WO 04/029207；U.S.P.N.6,737,056和U.S.P.N.2003/0190311)。就这些实施方式来说，Fc变体可以在哺乳动物，优选人类中提供超过5天、超过10天、超过15天、优选超过20天、超过25天、超过30天、超过35天、超过40天、超过45天、超过2个月、超过3个月、超过4个月或超过5个月的半衰期。半衰期的增加引起更高的血清滴度，由此使抗体施用的频率降低和/或使有待施用的抗体的浓度降低。可以例如在表达人类FcRn的转基因小鼠或转染的人类细胞系中，或在施用了具有变体Fc区的多肽的灵长类动物中，对人类FcRn高亲和力结合多肽在体内与人类FcRn的结合及血清半衰期进行检验。WO 2000/42072描述了与FcRn的结合改善或减少的抗体变体。也参见例如，谢尔德(Shields)等，《生物化学杂志》(J.Biol.Chem.)9(2):6591-6604(2001)。

[0212] 在其他实施方式中，Fc变化可以引起ADCC或CDC活性的增强或减弱。如本领域中所知，CDC是指在补体存在下靶细胞的裂解，而ADCC是指一种细胞毒性形式，其中结合到存在于某些细胞毒性细胞(例如，自然杀伤细胞、中性粒细胞及巨噬细胞)上的FcR的分泌型Ig使这些细胞毒性效应子细胞能够特异性结合到带有抗原的靶细胞并且随后用细胞毒素杀灭这些靶细胞。在本发明的上下文中，提供了具有“改变的”FcR结合亲和力的抗体变体，其与

亲本或未修饰抗体或与包含天然序列FcR的抗体相比较而言具有增强或减少的结合。呈现出减少的结合的这些变体可以具有极少或没有可感知的结合，例如与天然序列相比较，0％-20％结合到FcR，例如，如通过本领域中众所周知的技术所测定的。在其他实施方式中，如与天然免疫球蛋白Fc结构域相比较，该变体将展现增强的结合。应理解的是，这些类型的Fc变体可以有利地用于增强所披露的抗体的有效抗赘生特性。在又一些其他实施方式中，这些变化引起结合亲和力的增加、免疫原性的降低、产量增加、糖基化和/或二硫键(例如，对于缀合位点)变化、结合特异性改良、胞噬作用增加，和/或细胞表面受体(例如，B细胞受体;BCR)下调等。

[0213] 3.改变的糖基化

[0214] 又一些其他实施方式包含一种或多种工程改造的糖型，即，包含变化的糖基化模式或变化的共价附接到该蛋白质(例如，在Fc结构域中)的碳水化合物的组成的SEZ6调节剂。参见例如，谢尔德R.L.等(2002)，《生物化学杂志》277:26733-26740。工程改造的糖型可以用于多种目的，包括但不限于，增强或减弱效应子功能、增加调节剂对靶的亲和力或促进调节剂的产生。在希望降低的效应子功能的某些实施方式中，该分子可以工程改造成表达一种去糖基化的形式。可以引起一个或多个可变区构架糖基化位点的消除以藉此消除该位点处的糖基化的取代是众所周知的(参见例如，U.S.P.Ns.5,714,350和6,350,861)。相反地，可以通过在一个或多个另外的糖基化位点中进行工程改造来赋予含Fc分子以增强的效应子功能或改善的结合。

[0215] 其他实施方式包括具有变化的糖基化组成的Fc变体，如具有减少的岩藻糖基残基量的低岩藻糖基化抗体或具有增加的二分GlcNAc结构的抗体。已证明这些变化的糖基化模式可增加抗体的ADCC能力。工程改造过的糖型可以通过本领域的普通技术人员已知的任何方法产生，例如，通过使用工程改造的或变体表达株、通过与一种或多种酶(例如，N-乙酰葡糖胺基转移酶III(GnTI11))共表达、通过在不同生物体或来自不同生物体的细胞系中表达包含Fc区的分子、或通过在表达了包含Fc区的分子之后对碳水化合物进行修饰(参见例如，WO 2012/117002)。

[0216] 4.另外的加工

[0217] 这些调节剂可以在产生期间或之后有差别地进行修饰，例如通过糖基化、乙酰化、磷酸化、酰胺化、以已知的保护/阻断基团衍生化、蛋白水解裂解、连接到抗体分子或其他细胞配体等。众多化学修饰中的任一种可以通过已知技术进行，包括但不限于，通过溴化氰进行特异性化学裂解、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、木瓜蛋白酶、V8蛋白酶、$NaBH_4$、乙酰化、甲酰化、氧化、还原、在衣霉素存在下进行代谢合成等。

[0218] 本发明还涵盖各种翻译后修饰，包括例如N连接或O连接的碳水化合物链、N末端或C末端加工、化学部分附接到氨基酸主链、N连接或O连接的碳水化合物链的化学修饰，及由原核宿主细胞表达引起的N末端甲硫氨酸残基的添加或缺失。另外，这些调节剂还可以用如酶标记、荧光标记、放射性同位素标记或亲和标记等可检测标记进行修饰，以允许该调节剂的检测和分离。

[0219] VII.调节剂特征

[0220] 不管如何获得调节剂或该调节剂呈现何种以上提到的形式，所披露的调节剂的不同实施方式都可以展现某些特征。在所选实施方式中，可以针对有利的特性，包括例如稳固

生长、高调节剂产量及如以下更详细地论述的所希望的调节剂特征，对抗体产生细胞(例如，杂交瘤或酵母集落)进行选择、克隆并且进一步筛选。在其他情形中，可以通过选择用于接种动物的特定抗原(例如，特定SEZ6同种型或其片段)或所述靶抗原的免疫反应性片段来赋予或影响该调节剂的特征。在又一些其他实施方式中，所选调节剂可以如以上所描述进行工程改造以增强或精制免疫化学特征，如亲和力或药物动力学。

[0221] A.中和调节剂

[0222] 在某些实施方式中，这些调节剂将包含“中和”抗体或者其衍生物或片段。也就是说，本发明可以包含抗体分子，所述抗体分子结合特定结构域、基元或表位并且能够使SEZ6的生物活性阻断、降低或抑制。更总体来说，术语“中和抗体”是指与靶分子或配体结合或相互作用并且防止该靶分子与结合伙伴(如受体或底物)结合或缔合，藉此中断原本将由这些分子的相互作用引起的生物反应的抗体。

[0223] 应理解的是，可以使用本领域中已知的竞争性结合检验来评估抗体或其免疫功能片段或衍生物的结合和特异性。就本发明来说，当如例如通过受损的神经营养性配体活性或在体外竞争性结合检验中所测量，过量的抗体使结合到SEZ6的结合伙伴的量减少至少约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、85％、90％、95％、97％、99％或更多时，抗体或片段将被视作抑制或减少SEZ6与结合伙伴或底物(例如，神经营养性配体)的结合。在针对例如SEZ6的抗体的情形中，中和抗体或拮抗剂将优选使配体活性变化至少约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、85％、90％、95％、97％、99％或更多。应理解的是，这一改良的活性可以使用本领域认可的技术直接地测量，或可以通过变化的活性的下游影响(例如，瘤发生、细胞存活或路径活化)来测量。

[0224] B.内化调节剂

[0225] 尽管有证据表明SEZ6或其所选同种型可能的可溶性形式存在，但是至少一些SEZ6似乎仍与细胞表面缔合，籍此允许所披露的调节剂的内化。因此，本发明的抗SEZ6抗体至少在一定程度上可以被表达SEZ6的细胞内化。举例来说，与肿瘤起始细胞的表面上的SEZ6结合的抗SEZ6抗体可以被肿瘤起始细胞内化。在一些特别优选的实施方式中，这些抗SEZ6抗体可以与在内化之后杀灭细胞的抗癌剂(如细胞毒性部分)缔合或缀合。在特别优选的实施方式中，该调节剂将包含内化抗体药物缀合物。

[0226] 如在此所使用，“内化”的调节剂是在结合到所缔合的抗原或受体之后被细胞吸收(与任何载荷一起)的调节剂。如所理解的，在优选实施方式中，该内化调节剂可以包含抗体(包括抗体片段及其衍生物)，以及抗体缀合物。内化可以在体外或体内发生。对于治疗应用，内化将优选在有此需要的受试者中在体内发生。内化的抗体分子的数量可以足以或适于杀灭抗原表达细胞，尤其是抗原表达癌症干细胞。取决于抗体或抗体缀合物的效力，在一些情况下，单个抗体分子向细胞中的摄入足以杀灭该抗体所结合的靶细胞。举例来说，某些毒素高度有效以致缀合到抗体的数分子毒素的内化就足以杀灭肿瘤细胞。抗体在结合到哺乳动物细胞之后是否内化可以通过不同的检验来测定，包括以下实施例(例如实施例15，17和18)中所描述的那些。检测抗体是否内化到细胞中的方法也描述于U.S.P.N.7,619,068中，该案通过引用以其全文结合于此。

[0227] C.耗竭调节剂

[0228] 在其他实施方式中，这些抗体将包含耗竭抗体或其衍生物或片段。术语“耗竭”抗

体是指优选地与在细胞表面之上或附近的抗原结合或缔合并且诱导、促进或引起该细胞的死亡或消除(例如,通过CDC、ADCC或引入细胞毒性剂)的抗体。在一些实施方式中,所选耗竭抗体将与细胞毒性剂缔合或缀合。

[0229] 优选地,耗竭抗体将能够使预定的细胞群中至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、97%或99%的SEZ6肿瘤发生细胞去除、失能、消除或杀灭。在一些实施方式中,该细胞群可以包含富集、分割、纯化或分离的肿瘤保持细胞。在其他实施方式中,该细胞群可以包含完整肿瘤样品或异质肿瘤提取物,它们包含肿瘤保持细胞。本领域的普通技术人员应理解,可以使用如以下实施例(例如实施例14和15)中所描述的标准生物化学技术,根据在此的传授内容对肿瘤发生细胞或肿瘤保持细胞的耗竭进行监测并定量。

[0230] D.面元划分和表位结合

[0231] 还应理解的是,所披露的抗SEZ6抗体调节剂将与由所选靶或其片段呈现的离散的表位或免疫原性决定子缔合或结合。在某些实施方式中,表位或免疫原性决定子包括化学活性表面分子群,如氨基酸、糖侧链、磷酰基或磺酰基,并且在某些实施方式中,可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。因此,如在此所使用,术语“表位”包括能够特异性结合到免疫球蛋白或T细胞受体,或以其他方式与分子相互作用的任何蛋白质决定子。在某些实施方式中,当抗体在蛋白质和/或大分子的复杂混合物中优先地识别其靶抗原时,认为它与抗原特异性结合(或免疫特异性结合或反应)。在优选实施方式中,当平衡解离常数(K_D)小于或等于10^{-6}M,或者低于或等于10^{-7}M时,更优选地当平衡解离常数小于或等于10^{-8}M,并且甚至更优选地当解离常数小于或等于10^{-9}M时,认为抗体特异性结合抗原。

[0232] 更直接地,术语“表位”是以其常用的生物化学含义使用,是指靶抗原的能够被特定抗体调节剂识别并特异性结合的部分。当该抗原为多肽(如SEZ6)时,表位一般可以由通过蛋白质的三级折叠而并置的连续氨基酸和不连续氨基酸形成(“构象表位”)。在此类构象表位中,相互作用的点跨过蛋白质上彼此线性地分开的氨基酸残基发生。由连续氨基酸形成的表位(有时称为“线性”或“连续”表位)在蛋白质变性之后通常被保留,而通过三级折叠形成的表位在蛋白质变性之后通常丧失。在任何情形中,抗体表位通常在独特的空间构象中包括至少3个,并且更通常包括至少5个或8-10个氨基酸。

[0233] 就这一点来说,应理解的是,在某些实施方式中,表位可以与SEZ6蛋白的一个或多个区域、结构域或基元(例如,成熟同种型1的氨基酸1-906)相关或存在于其中。如在此更详细地论述的,SEZ6蛋白的细胞外区域包含一系列普遍认可的结构域,包括五个Sushi结构域和两个CUB结构域连同一个N末端结构域。出于本披露的目的,术语“结构域”将根据它一般认可的意义使用,并且将被视作是指在蛋白质内展现显著二级结构含量的可鉴别或可确定的保守结构实体。在许多情形中,具有共同功能的同源结构域通常将显示出序列相似性,并且在许多全异的蛋白质中发现(例如,Sushi结构域被报导在大量不同蛋白质中发现)。类似地,本领域认可的术语“基元”将根据其常用的意义使用,并且一般应当指蛋白质中通常为十到二十个连续氨基酸残基的短保守区域。如通篇所论述,所选实施方式包含与SEZ6特定区域、结构域或基元内的表位缔合或结合的调节剂。

[0234] 在任何情形中,一旦在抗原上确定了所希望的表位,就有可能例如通过使用本发明中所描述的技术,用包含该表位的肽进行免疫接种来产生针对该表位的抗体。作为替代

方案，在该开发过程期间，抗体的产生和表征可以阐明有关位于特定结构域或基元中的所希望的表位的信息。从这一信息，然后有可能竞争性筛选结合到同一表位的抗体。实现这一点的一种方法是进行进行竞争研究以发现彼此竞争性结合的抗体，即，抗体竞争与该抗原的结合。基于交叉竞争对于抗体进行面元划分的高通量方法描述于WO 03/48731中。以下实施例9和10中陈述了面元划分或结构域水平或表位作图的其他方法，包括调节剂竞争或在酵母上进行抗原片段表达。

[0235] 如在此所使用，术语“面元划分”是指基于其抗原结合特征和竞争而对于抗体进行分组或分类而使用的方法。尽管这些技术可用于对本发明的调节剂进行定义并分类，但面元并不总是与表位直接地相关，并且表位结合的这些初始确定可以通过如在此所描述的本领域认可的其他方法进一步精制并确认。然而，如以下实施例中所论述并显示，将抗体调节剂凭经验分配到个别面元提供了可以指示所披露的调节剂的治疗潜力的信息。

[0236] 更具体地说，可以通过使用本领域中已知并且在此的实施例中所示的方法确定所选参考抗体(或其片段)是否与第二测试抗体(即，在同一面元中)结合相同的表位或交叉竞争结合。在一个实施方式中，参考抗体调节剂在饱和条件下与SEZ6抗原缔合，然后使用标准免疫化学技术测定第二或测试抗体调节剂结合到SEZ6的能力。如果该测试抗体能够与参考抗SEZ6抗体同时实质上结合到SEZ6，那么该第二或测试抗体结合到与第一或参考抗体不同的表位。然而，如果该测试抗体不能够同时实质上结合到SEZ6，那么该测试抗体结合到相同表位、重叠表位或与一次抗体所结合的表位紧密邻近(至少在空间上)的表位。也就是说，该测试抗体竞争抗原结合并且与参考抗体处于相同面元中。

[0237] 当用于所披露的调节剂的上下文中时，术语“竞争”或“竞争抗体”意谓如通过一种检验所测定的抗体之间的竞争，在该检验中，测试抗体或免疫功能片段在测试时阻止或抑制参考抗体与共同抗原的特异性结合。典型地，此类检验涉及使用结合到固体表面或带有未标记的测试免疫球蛋白和标记的参考免疫球蛋白这些中任一种的细胞的纯化抗原(例如，SEZ6或其结构域或片段)。竞争性抑制是通过在测试免疫球蛋白存在下，测定结合到固体表面或细胞的标记的量来测量。通常，该测试免疫球蛋白是以过量存在和/或允许首先结合。通过竞争检验(竞争抗体)鉴别的抗体包括结合到与参考抗体相同的表位的抗体及结合到与参考抗体所结合的表位足够地邻近以致发生空间位阻的相邻表位的抗体。有关用于测定竞争性结合的方法的其他细节提供于在此的实施例中。通常，当竞争抗体过量存在时，它将使参考抗体与共同抗原的特异性结合抑制至少30％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％或75％。在一些情况下，结合被抑制至少80％、85％、90％、95％或97％，或更多。

[0238] 相反地，当参考抗体结合时，它将优选地使随后添加的测试抗体(即，SEZ6调节剂)的结合抑制至少30％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％或75％。在一些情况下，测试抗体的结合被抑制至少80％、85％、90％、95％或97％，或更多。

[0239] 就本发明来说并且如以下实施例9和10中所陈述，已经确定(经由表面等离子体共振或生物层干涉法)的是，SEZ6的细胞外结构域通过竞争性结合确定至少七个面元，在此称为“面元A”到“面元F”和面元U。

[0240] 就这一点来说，并且如本领域中已知并如以下实施例中所详述，所希望的面元划分或竞争性结合数据可以使用固相直接或间接放射性免疫检验(RIA)、固相直接或间接酶免疫检验(EIA或ELISA)、夹心竞争检验、Biacore™ 2000系统(即，表面等离子体共振—GE医

疗集团(GE Healthcare))、ForteBio® 分析仪(即,生物层干涉法—福特生物有限公司(ForteBio,Inc.))或流式细胞法获得。如在此所使用,术语“表面等离子体共振”是指一种光学现象,它允许通过检测生物传感器矩阵内蛋白质浓度的变化来分析实时特异性相互作用。术语“生物层干涉法”是指分析从以下两个表面反射的白光的干涉图案的一种光学分析技术:生物传感器尖端上固定的蛋白质层和内部参考层。结合到生物传感器尖端的分子数量的任何改变都引起可以实时测量的干涉图案的转变。在一些特别优选的实施方式中,该分析(无论是表面等离子共振、生物层干涉法还是流式细胞术)是使用Biacore或ForteBio仪器或流式细胞仪(例如,FACSAria II)进行的,如以下实施例中所证实。

[0241] 为了进一步表征所披露的SEZ6抗体调节剂所缔合或结合的表位,使用寇克伦(Cochran)等(《免疫方法杂志》(J Immunol Methods.)287(1-2):147-158(2004),通过引用结合于此)所描述的方案的改良方案来进行结构域水平的表位作图。简单地说,在酵母表面上对包含特定氨基酸序列的SEZ6的个体结构域进行表达并且通过流式细胞术测定每一SEZ6抗体的结合。结果论述于下实施例10中并且示于图14A和14B中。

[0242] 其他可相容的表位作图技术包括丙氨酸扫描突变体、肽印迹(雷纳克(Reineke)(2004)《分子生物学方法》(Methods Mol Biol)248:443-63)(通过引用以其全文特定地结合于此)或肽裂解分析。此外,可以采用如表位切除、表位提取及抗原的化学修饰等方法(汤莫(Tomer)(2000)《蛋白质科学》(Protein Science)9:487-496)(通过引用以其全文特定地结合于此)。在其他实施方式中,修饰辅助的谱分析(MAP),又称为基于抗原结构的抗体谱分析(ASAP)提供了这样一种方法,该方法根据每一抗体与化学或酶促修饰的抗原表面的结合谱的相似性对针对相同抗原的大量单克隆抗体(mAb)进行分类(U.S.P.N.2004/0101920,通过引用以其全文特定地结合于此)。每一类别可能反映与另一类别所代表的表位明显不同或部分地重叠的独特表位。这一技术允许对遗传上一致的抗体进行快速过滤,由此表征可以集中在遗传上相异的抗体。应理解的是,可以使用MAP将本发明的hSEZ6抗体调节剂分选到结合不同表位的抗体组中。

[0243] 可用于改变固定的抗原的结构的试剂包括多种酶,如蛋白水解酶(例如胰蛋白酶、内切蛋白酶Glu-C、内切蛋白酶Asp-N、胰凝乳蛋白酶等)。可用于改变固定的抗原的结构的试剂还可以是化学试剂,如琥珀酰亚胺基酯及其衍生物、含伯胺化合物、肼及碳酰肼、游离氨基酸等。

[0244] 抗原蛋白可以固定在生物传感器芯片表面或聚苯乙烯珠粒上。后者可以用例如一种检验(如多重LUMINEX™检测检验(路明克斯公司(Luminex Corp.))进行加工。由于LUMINEX能够以多达100种不同类型的珠粒处理多重分析,故LUMINEX提供了几乎无限的具有不同修饰的抗原表面,使得经生物传感器检验进行抗体表位谱分析的分辨率得以改善。

[0245] E.调节剂结合特征

[0246] 除表位特异性外,所披露的抗体可以使用如例如结合亲和力等物理特征来表征。就这一点来说,本发明另外涵盖了对一种或多种SEZ6同种型具有高结合亲和力或在全抗体情形中对于SEZ6家族的超过一个成员具有高结合亲和力的抗体的使用。

[0247] 如在此所使用,术语“K_D”意指特定抗体-抗原相互作用的解离常数。当解离常数K_D(k_{off}/k_{on})≤10^{-7}M时,本发明的抗体被认为免疫特异性结合其靶抗原。当K_D≤5×10^{-9}M时,该抗体以高亲和力特异性结合抗原,并且当K_D≤5×10^{-10}M时,抗体以极高亲和力特异性结合

抗原。在本发明的一个实施方式中，该抗体具有≤10^{-9}M的K_D及约1×10^{-4}/sec的解离速率。在本发明的一个实施方式中，解离速率<1×10^{-5}/sec。在本发明的其他实施方式中，这些抗体将以介于约10^{-7}M与10^{-10}M之间的K_D结合到SEZ6，并且在又另一实施方式中，它将以K_D≤2×10^{-10}M结合。本发明的又一些其他所选实施方式包含解离常数或K_D(k_{off}/k_{on})小于10^{-2}M、小于5×10^{-2}M、小于10^{-3}M、小于5×10^{-3}M、小于10^{-4}M、小于5×10^{-4}M、小于10^{-5}M、小于5×10^{-5}M、小于10^{-6}M、小于5×10^{-6}M、小于10^{-7}M、小于5×10^{-7}M、小于10^{-8}M、小于5×10^{-8}M、小于10^{-9}M、小于5×10^{-9}M、小于10^{-10}M、小于5×10^{-10}M、小于10^{-11}M、小于5×10^{-11}M、小于10^{-12}M、小于5×10^{-12}M、小于10^{-13}M、小于5×10^{-13}M、小于10^{-14}M、小于5×10^{-14}M、小于10^{-15}M或小于5×10^{-15}M的抗体。

[0248] 在一些具体实施方式中，免疫特异性结合到SEZ6的本发明抗体具有的缔合速率常数或k_{on}(或k_a)速率(SEZ6(Ab)+抗原(Ag)$^{k_{on}}$←Ab-Ag)为至少$10^5M^{-1}s^{-1}$、至少$2\times10^5M^{-1}s^{-1}$、至少$5\times10^5M^{-1}s^{-1}$、至少$10^6M^{-1}s^{-1}$、至少$5\times10^6M^{-1}s^{-1}$、至少$10^7M^{-1}s^{-1}$、至少$5\times10^7M^{-1}s^{-1}$或至少$10^8M^{-1}s^{-1}$。

[0249] 在另一个实施方式中，免疫特异性结合到SEZ6的本发明抗体具有的解离速率常数或k_{off}(或k_d)速率(SEZ6(Ab)+抗原(Ag)$^{k_{off}}$←Ab-Ag)小于$10^{-1}s^{-1}$、小于$5\times10^{-1}s^{-1}$、小于$10^{-2}s^{-1}$、小于$5\times10^{-2}s^{-1}$、小于$10^{-3}s^{-1}$、小于$5\times10^{-3}s^{-1}$、小于$10^{-4}s^{-1}$、小于$5\times10^{-4}s^{-1}$、小于$10^{-5}s^{-1}$、小于$5\times10^{-5}s^{-1}$、小于$10^{-6}s^{-1}$、小于$5\times10^{-6}s^{-1}$、小于$10^{-7}s^{-1}$、小于$5\times10^{-7}s^{-1}$、小于$10^{-8}s^{-1}$、小于$5\times10^{-8}s^{-1}$、小于$10^{-9}s^{-1}$、小于$5\times10^{-9}s^{-1}$或小于$10^{-10}s^{-1}$。

[0250] 在本发明的其他所选实施方式中，抗SEZ6抗体具有的亲和力常数或K_a(k_{on}/k_{off})将为至少10^2M^{-1}、至少$5\times10^2M^{-1}$、至少10^3M^{-1}、至少$5\times10^3M^{-1}$、至少10^4M^{-1}、至少$5\times10^4M^{-1}$、至少10^5M^{-1}、至少$5\times10^5M^{-1}$、至少10^6M^{-1}、至少$5\times10^6M^{-1}$、至少10^7M^{-1}、至少$5\times10^7M^{-1}$、至少10^8M^{-1}、至少$5\times10^8M^{-1}$、至少10^9M^{-1}、至少$5\times10^9M^{-1}$、至少$10^{10}M^{-1}$、至少$5\times10^{10}M^{-1}$、至少$10^{11}M^{-1}$、至少$5\times10^{11}M^{-1}$、至少$10^{12}M^{-1}$、至少$5\times10^{12}M^{-1}$、至少$10^{13}M^{-1}$、至少$5\times10^{13}M^{-1}$、至少$10^{14}M^{-1}$、至少$5\times10^{14}M^{-1}$、至少$10^{15}M^{-1}$或至少$5\times10^{15}M^{-1}$。

[0251] 除以上提到的调节剂特征外，本发明的抗体可以使用包括例如热稳定性(即，熔融温度；Tm)和等电点在内的另外的物理特征进一步表征。(参见例如，布杰奎斯特(Bjellqvist)等，1993，《电泳》(Electrophoresis)14:1023；维摩(Vermeer)等，2000，《生物物理学杂志》(Biophys.J.)78:394-404；维摩等，2000，《生物物理学杂志》79:2150-2154，各自通过引用而结合)。

[0252] VIII.缀合的调节剂

[0253] A.综述

[0254] 一旦根据在此的传授内容产生和/或制造并选择了本发明的调节剂，就可以将其与药物活性或诊断部分或生物可相容的改良剂相连接、融合、缀合(例如，共价或非共价地)或以其他方式缔合。如在此所使用，术语“缀合物”或“调节剂缀合物”或“抗体缀合物”将在广义上使用并且被视作意谓与所披露的调节剂缔合的任何生物活性或可检测分子或药物，不管缔合方法如何。就这一点来说，应了解的是，这些缀合物除所披露的调节剂外，还可以包含肽、多肽、蛋白质、在体内代谢成活性剂的前药、聚合物、核酸分子、小分子、结合剂、模拟剂、合成药物、无机分子、有机分子及放射性同位素。此外，如以上所指示，所选缀合物可以与该调节剂共价或非共价缔合或连接，并且至少部分地取决于用于实现该缀合的方法而展现不同的化学计量摩尔比率。

[0255] 本发明的特别优选的方面将包含抗体调节剂缀合物或抗体-药物缀合物，这些缀合物可以用于诊断和/或治疗增生性病症。应理解的是，除非上下文另作规定，否则术语“抗体-药物缀合物”或“ADC”或公式M-[L-D]n应当被视作涵盖同时包含治疗部分和诊断部分的缀合物。在这些实施方式中，抗体-药物缀合物化合物将包含作为调节剂或细胞结合单元(在此缩写为CBA、M或Ab)的SEZ6调节剂(通常为抗SEZ6调节剂)、治疗部分(例如抗癌剂)或诊断部分(D)及任选地将该药物与该抗原结合剂接合的连接子(L)。出于本披露的目的，“n”应当被视作意谓从1到20的整数。在一个优选的实施方式中，该调节剂为SEZ6mAb，它包含至少一个来自如以上所描述的重链和轻链可变区的CDR。

[0256] 本领域的普通技术人员应理解，有许多不同的反应可用于治疗部分或诊断部分和/或连接子与结合剂的附接或缔合。在所选实施方式中，这可以通过结合剂(例如抗体分子)的氨基酸残基的反应来实现，包括赖氨酸的胺基、谷氨酸和天冬氨酸的游离羧酸基团、半胱氨酸的硫氢基及芳香族氨基酸的不同部分。最常用的非特异性共价附接方法之一是碳化二亚胺反应，将化合物的羧基(或氨基)连接到抗体的氨基(或羧基)。另外地，已经使用了如二醛或酰亚胺酯等双官能试剂来连接化合物的氨基与抗体分子的氨基。也可用于附接药物与结合剂的是席夫碱反应。这一方法涉及含有二醇或羟基的药物的高碘酸(盐)氧化，由此形成醛，该醛然后与该结合剂反应。附接是经由与结合剂的氨基形成席夫碱来发生。也可以使用异硫氰酸酯和吖内酯作为偶合剂用于共价地附接药物与结合剂。

[0257] 在其他实施方式中，所披露的本发明调节剂可以与赋予所选特征的蛋白质、多肽或肽(例如生物毒素、生物标记物、纯化标签等)缀合或缔合。在某些优选实施方式中，本发明涵盖了与异源蛋白质或肽重组地融合或化学地缀合(包括共价和非共价缀合)的调节剂或其片段的用途，其中该蛋白质或肽包含至少10个、至少20个、至少30个、至少40个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少90个或至少100个氨基酸。该构建体未必需要直接地连接，而是可以通过氨基酸连接子序列发生。举例来说，可以使用抗体，通过将本发明的调节剂与特定细胞表面受体特异性的抗体融合或缀合以提供双特异性构建体来使异源多肽在体外或体内靶向表达SEZ6的特定细胞类型。另外，与异源多肽融合或缀合的调节剂也可以用于体外免疫检验中，并且可能与如本领域中已知的纯化方法(例如his标签)特别相容。参见例如，国际公开号WO 93/21232；欧洲专利号EP 439,095；楢村(Naramura)等，1994，《免疫学快报》(Immunol.Lett.)39:91-99；美国专利号5,474,981；吉利斯(Gillies)等，1992,PNAS 89:1428-1432；及费尔(Fell)等，1991，《免疫学杂志》(J.Immunol.)146:2446-2452。

[0258] B.连接子

[0259] 除以上提到的肽连接子或间隔子外，应理解的是，可以使用若干其他种类或类型的连接子将所披露的调节剂与药物活性或诊断部分或生物可相容改良剂缔合。在一些实施方式中，该连接子在细胞内条件下为可裂解的，由此该连接子的裂解在细胞内环境中从该抗体释放出药物单元。在又一些其他实施方式中，该连接子单元是不可裂解的，并且该药物是例如通过抗体降解来释放。

[0260] ADC的连接子优选在细胞外是稳定的，防止ADC分子聚集并且使ADC在水性介质中并且在单体状态下保持自由地可溶。在运输或递送到细胞中之前，抗体-药物缀合物(ADC)优选地为可溶的并且保持完整，即，该抗体保持连接到药物部分。这些连接子在靶细胞外是

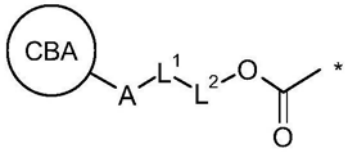
稳定的并且可以在细胞内部以某一有效速率裂解。一种有效的连接子将：(i)维持该抗体的特异性结合特性；(ii)允许该缀合物或药物部分的细胞内递送；(iii)保持稳定和完整(即，未裂解)，直到该缀合物已经被递送或运输到其靶位点；并且(iv)维持PBD药物部分的细胞毒性、杀细胞作用或细胞生长抑制作用。ADC的稳定性可以通过标准分析技术，如质谱法、HPLC及分离/分析技术LC/MS来测量。抗体与药物部分的共价附接需要该连接子具有两个反应性官能团，即，在反应性的意义上为二价的。可用于附接两个或更多个功能性或生物活性部分(如肽、核酸、药物、毒素、抗体、半抗原及报告子基团)的二价连接子试剂是已知的，并且由其产生缀合物的方法已经加以描述(赫曼森G.T.(Hermanson,G.T.)(1996)《生物缀合技术》(Bioconjugate Techniques)；学术出版社：纽约，第234-242页)。

[0261] 为此，本发明的某些实施方式包含使用通过裂解剂可裂解的连接子，该连接子存在于细胞内环境中(例如，在溶酶体或核内体或细胞凹陷内)。该连接子可以例如为肽基连接子，它被细胞内肽酶或蛋白酶(包括但不限于，溶酶体或核内体蛋白酶)裂解。在一些实施方式中，该肽基连接子为至少两个氨基酸长或至少三个氨基酸长。裂解剂可以包括组织蛋白酶B和D及纤溶酶，已知它们各自水解二肽药物衍生物，引起靶细胞内部活性药物的释放。通过硫醇依赖性蛋白酶组织蛋白酶-B可裂解的示例性肽基连接子是包含Phe-Leu的肽，因为已经发现组织蛋白酶-B在癌性组织中高度表达。此类连接子的其他实施例描述于例如U.S.P.N.6,214,345和U.S.P.N.2012/0078028，各自通过引用以其全文结合于此。在一个特别优选的实施方式，通过细胞内蛋白酶可裂解的肽基连接子为Val-Cit连接子、Ala-Val连接子或Phe-Lys连接子，如U.S.P.N.6,214,345中所描述。使用该治疗剂的细胞内蛋白水解释放的一个优势是当缀合时药剂通常衰减，并且该缀合物的血清稳定性通常较高。

[0262] 在其他实施方式中，可裂解连接子是pH敏感性的，即，对在某些pH值下水解敏感。通常，该pH敏感性连接子在酸性条件下可水解。举例来说，可以使用在溶酶体中可水解的酸不稳定性连接子(例如，腙、肟、缩氨基脲、缩氨基硫脲、顺-乌头酰胺、原酸酯、乙缩醛、缩酮等)(参见例如，U.S.P.N.5,122,368；5,824,805；5,622,929)。这些连接子在中性pH条件(如在血液中的那些)下相对稳定，但在低于pH 5.5或5.0(近似为溶酶体的pH值)下不稳定。

[0263] 在又一些其他实施方式中，该连接子在还原条件下为可裂解的(例如，二硫化物连接子)。本领域中已知多种二硫化物连接子，包括例如，可以使用SATA(N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰基硫代乙酸酯)、SPDP(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯)、SPDB(N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丁酸酯)及SMPT(N-琥珀酰亚胺基-氧基羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基-二硫代)甲苯)形成的那些。在又一些其他特定实施方式中，该连接子是丙二酸酯连接子(琼森(Johnson)等，1995，《抗癌研究》(Anticancer Res.)15:1387-93)、顺丁烯二酰亚胺基苯甲酰基连接子(罗(Lau)等，1995，《生物有机化学与医药化学》(Bioorg-Med-Chem.)3(10):1299-1304)，或3′-N-酰胺类似物(罗等，1995，《生物有机化学与医药化学》3(10):1305-12)。在又一些其他实施方式中，该连接子单元是不可裂解的，并且该药物可通过抗体降解来释放。(参见美国公开号2005/0238649，通过引用以其全文结合于此并用于所有目的)。

[0264] 更明确地说，在优选实施方式中(陈述于U.S.P.N.2011/0256157中，通过引用以其全文结合于此)，可相容连接子将包含：

[0265] 

[0266] 其中星号指示与细胞毒性剂的连接点，CBA是一种细胞结合剂/调节剂，L^1为连接子，A为将L^1连接到该细胞结合剂的连接基团，L^2为共价键或连同-OC(=O)-一起形成自分解型连接子，并且L^1或L^2是可裂解连接子。

[0267] L^1优选为该可裂解连接子，并且可以被视为用于活化该连接子以进行裂解的引发剂。

[0268] 当存在时，L^1和L^2的性质可以变化极大。这些基团是基于其裂解特征选择的，这些特征可以通过递送该缀合物的位点处的条件规定。在酶作用下裂解的那些连接子是优选的，不过也可以使用通过pH值(例如，酸或碱不稳定的)、温度改变或在照射时(例如，光不稳定的)而可裂解的连接子。在还原或氧化条件下可裂解的连接子也可以用于本发明中。

[0269] L^1可以包含连续的氨基酸序列。该氨基酸序列可以是酶裂解的靶底物，藉此允许从N10位置释放R^{10}。

[0270] 在一个实施方式中，L^1是通过酶作用可裂解的。在一个实施方式中，该酶是酯酶或肽酶。

[0271] 在一个实施方式中，L^2是存在的并且连同-C(=O)O-形成自分解型连接子。在一个实施方式中，L^2为酶活性的底物，藉此允许从N10位置释放R^{10}。

[0272] 在一个实施方式中，在L^1在酶作用下可裂解并且L^2存在的情况下，该酶将L^1与L^2之间的键裂解。

[0273] L^1和L^2，当存在时，可以通过选自以下各项的键连接：

[0274] -C(=O)NH-、-C(=O)O-、-NHC(=O)-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NHC(=O)O-、-OC(=O)NH-及-NHC(=O)NH-。

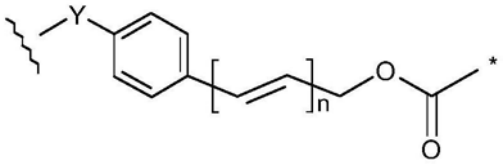
[0275] L^1中连接到L^2的氨基可以是氨基酸的N末端，或可以衍生自氨基酸侧链的氨基，例如赖氨酸的氨基酸侧链。

[0276] L^1中连接到L^2的羧基可以是氨基酸的C末端，或可以衍生自氨基酸侧链的羧基，例如谷氨酸的氨基酸侧链。

[0277] L^1中连接到L^2的羟基可以衍生自氨基酸侧链的羟基，例如丝氨酸的氨基酸侧链。

[0278] 术语“氨基酸侧链”包括见于以下各项中的那些基团：(i)天然存在的氨基酸，如丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸及缬氨酸；(ii)微量氨基酸，如鸟氨酸和瓜氨酸；(iii)非天然氨基酸、β-氨基酸、天然氨基酸的合成类似物和衍生物；及(iv)其所有对映异构体、非对映异构体、异构体富集形式、同位素标记(例如，^2H、^3H、^{14}C、^{15}N)、被保护形式及外消旋混合物。

[0279] 在一个实施方式中，-C(=O)O-和L^2一起形成以下基团：

[0280] 

[0281] 其中星号指示与药物或细胞毒性剂位置的附接点，波浪线指示与连接子L^1的附接点，Y为-N(H)-、-O-、-C(=O)N(H)-或-C(=O)O-，并且n为0到3。亚苯基环任选地被一个、两个或三个如在此所描述的取代基取代。在一个实施方式中，该亚苯基任选地被卤素、NO_2、R或OR取代。

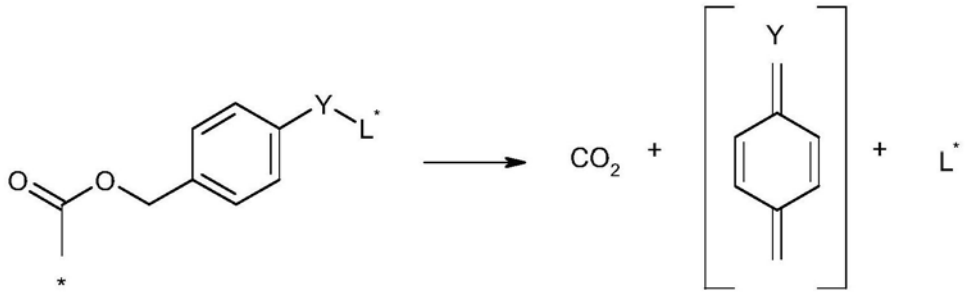
[0282] 在一个实施方式中，Y是NH。

[0283] 在一个实施方式中，n是0或1。优选地，n为0。

[0284] 在Y为NH并且n为0时，自分解型连接子可以称为对氨基苯甲基羰基连接子(PABC)。

[0285] 当远端位点被活化时，该自分解型连接子将允许释放被保护的化合物，沿以下所示的线进行(对于n=0)：

[0286]

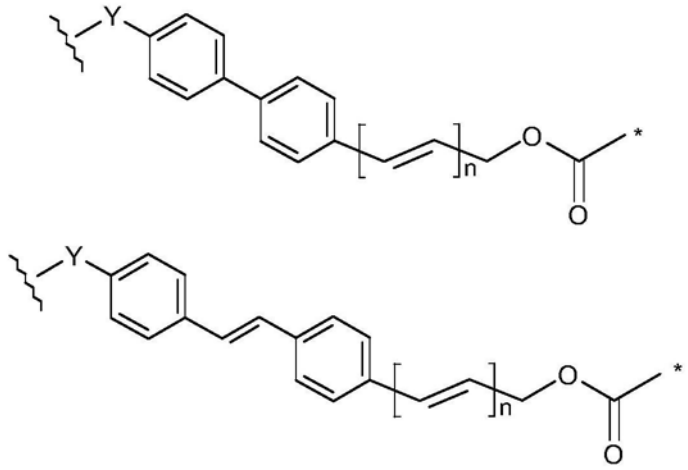


[0287] 其中L^*是该连接子的其余部分的被活化形式。这些基团具有将受保护的化合物与活化位点隔开的优势。如以上所描述，亚苯基可以是任选地取代的。

[0288] 在本文所描述的一个实施方式中，基团L^*是如在此所描述的连接子L^1，它可以包括二肽基团。

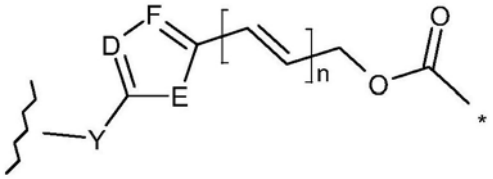
[0289] 在另一个实施方式中，-C(=O)O-和L^2一起形成选自以下各项的基团：

[0290]



[0291] 其中星号、波浪线、Y及n如以上所定义。每个亚苯基环任选地被一个、两个或三个如在此所描述的取代基取代。在一个实施方式中，具有Y取代基的亚苯基环是任选地取代的，并且不具有Y取代基的亚苯基环为未取代的。在一个实施方式中，具有Y取代基的亚苯基环是未取代的，并且不具有Y取代基的亚苯基环为任选地取代的。

[0292] 在另一个实施方式中，-C(=O)O-和L^2一起形成选自以下各项的基团：

[0293] 

[0294] 其中星号、波浪线、Y及n如以上所定义，E为O、S或NR，D为N、CH或CR，并且F为N、CH或CR。

[0295] 在一个实施方式中，D是N。

[0296] 在一个实施方式中，D是CH。

[0297] 在一个实施方式中，E是O或S。

[0298] 在一个实施方式中，F是CH。

[0299] 在一个优选实施方式中，连接子为组织蛋白酶不稳定性连接子。

[0300] 在一个实施方式中，L^1包含二肽。该二肽可以表示为-NH-X_1-X_2-CO-，其中-NH-和-CO-对应地表示氨基酸基团X_1和X_2的N末端和C末端。该二肽中的氨基酸可以是天然氨基酸的任何组合。在该连接子为组织蛋白酶不稳定性连接子的情况下，该二肽可以为组织蛋白酶介导的裂解的作用位点。

[0301] 另外地，对于具有羧基或氨基侧链官能团的那些氨基酸，对应地例如Glu和Lys，CO和NH可以表示该侧链的官能团。

[0302] 在一个实施方式中，二肽-NH-X_1-X_2-CO-中的基团-X_1-X_2-选自：

[0303] -Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-、-Val-Cit-、-Phe-Cit-、-Leu-Cit-、-Ile-Cit-、-Phe-Arg-及-Trp-Cit-，其中Cit为瓜氨酸。

[0304] 优选地，二肽-NH-X_1-X_2-CO-中的基团-X_1-X_2-选自：

[0305] -Phe-Lys-、-Val-Ala-、-Val-Lys-、-Ala-Lys-及-Val-Cit-。

[0306] 最优选地，二肽NH-X_1-X_2-CO-中的基团-X_1-X_2-为-Phe-Lys-或-Val-Ala-。

[0307] 可以使用其他二肽组合，包括杜波维克(Dubowchik)等，《生物缀合化学》，2002，13,855-869(通过引用结合于此)所描述的那些。

[0308] 在一个实施方式中，适当时，氨基酸侧链被衍生化。举例来说，氨基酸侧链的氨基或羧基可以被衍生化。

[0309] 在一个实施方式中，侧链氨基酸(如赖氨酸)的氨基NH_2是选自下组的衍生化形式，该组由NHR和NRR'组成。

[0310] 在一个实施方式中，侧链氨基酸(如天冬氨酸)的羧基COOH是选自下组的衍生化形式，该组由COOR、$CONH_2$、CONHR以及CONRR'组成。

[0311] 在一个实施方式中，适当时，氨基酸侧链被化学保护。侧链保护基可以是如以下关于基团R^L所论述的基团。被保护的氨基酸序列是通过酶可裂解的。举例来说，已经确定的是，包含Boc侧链保护的Lys残基的二肽序列是通过组织蛋白酶可裂解的。

[0312] 用于氨基酸侧链的保护基是本领域中众所周知的，并且描述于诺瓦生物化学目录(Novabiochem Catalog)中。另外的保护基策略陈述于格里尼与伍兹(Greene and Wuts)的《有机合成中的保护基》中。

[0313] 用于具有反应性侧链官能团的那些氨基酸的可能的侧链保护基显示于下：

[0314] Arg:Z、Mtr、Tos；

[0315] Asn:Trt、Xan;

[0316] Asp:Bzl、t-Bu;

[0317] Cys:Acm、Bzl、Bzl-OMe、Bzl-Me、Trt;

[0318] Glu:Bzl、t-Bu;

[0319] Gln:Trt、Xan;

[0320] His:Boc、Dnp、Tos、Trt;

[0321] Lys:Boc、Z-Cl、Fmoc、Z、Alloc;

[0322] Ser:Bzl、TBDMS、TBDPS;

[0323] Thr:Bz;

[0324] Trp:Boc;

[0325] Tyr:Bzl、Z、Z-Br。

[0326] 在一个实施方式中,当存在时,侧链保护被选择成与作为封端基团或作为封端基团一部分提供的基团正交。因此,侧链保护基的去除不会去除封端基团或作为该封端基团一部分的任何保护基官能团。

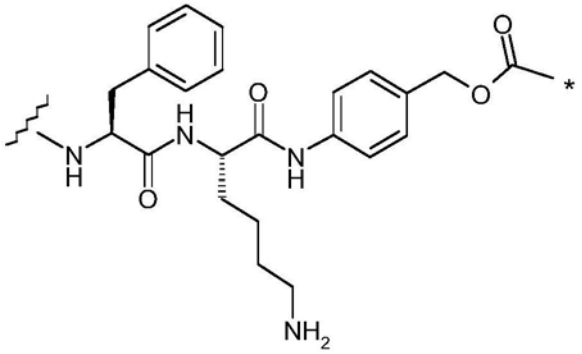
[0327] 在本发明的其他实施方式中,所选氨基酸是不具有反应性侧链官能性的那些。举例来说,氨基酸可以选自:Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Phe、Pro及Val。

[0328] 在一个实施方式中,该二肽是与自分解型连接子组合使用。该自分解型连接子可以连接到-X_2-。

[0329] 在存在自分解型连接子的情况下,-X_2-直接地连接到该自分解型连接子。优选地,基团-X_2-CO-连接到Y(其中Y为NH),藉此形成基团-X_2-CO-NH-。

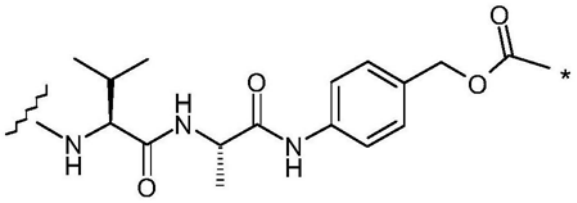
[0330] -NH-X_1-直接地连接到A。A可以包含官能团-CO-,藉此与-X_1-形成酰胺键。

[0331] 在一个实施方式中,L^1和L^2连同-OC(=O)-一起构成基团NH-X_1-X_2-CO-PABC。该PABC基团直接地连接到细胞毒性剂。优选地,自分解型连接子和二肽一起形成基团-NH-Phe-Lys-CO-NH-PABC-,该基团图解于下:

[0332] 

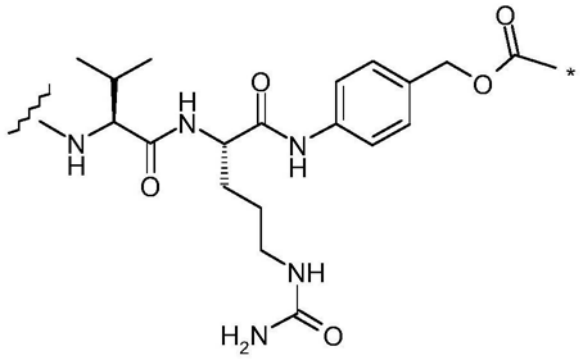
[0333] 其中星号指示与所选细胞毒性部分的附接点,并且波浪线指示与连接子L^1的其余部分的附接点或与A的附接点。优选地,波浪线指示与A的附接点。Lys氨基酸的侧链可以例如用Boc、Fmoc或Alloc进行保护,如以上所描述。

[0334] 作为替代方案,自分解型连接子和二肽一起形成基团-NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-,该基团图解于下:

[0335] 

[0336] 其中星号和波浪线如以上所定义。

[0337] 作为替代方案，自分解型连接子和二肽一起形成基团-NH-Val-Cit-CO-NH-PABC-，该基团图解于下：

[0338] 

[0339] 其中星号和波浪线如以上所定义。

[0340] 在本发明的一些实施方案中，可以优选的是，如果药物部分含有未保护的亚胺键，例如，如果存在部分B，那么该连接子不含游离氨(H_2N-)基。因此，如果该连接子具有结构-A-L^1-L^2-，那么这将优选地不含游离氨基。当该连接子含有二肽例如作为L^1时，这一优先选择特别相关；在这一实施方式中，优选的是，两个氨基酸之一不是选自赖氨酸。

[0341] 不希望受理论的束缚，药物部分中的未被保护的亚胺键与该连接子中的游离氨基的组合可以引起药物-连接子部分的二聚化，这可能干扰此类药物-连接子部分与抗体的缀合。在游离氨基是作为铵离子(H_3N^+-)存在的情形中，如当使用了强酸(例如TFA)来使游离氨基脱保护时，这些基团的交叉反应可以被加速。

[0342] 在一个实施方式中，A是共价键。因此，L^1与细胞结合剂直接地连接。举例来说，在L^1包含连续氨基酸序列的情况下，该序列的N末端可以直接地连接到细胞结合剂。

[0343] 因此，在A为共价键的情况下，细胞结合剂与L^1之间的连接可以选自：

[0344] -C(=O)NH-、-C(=O)O-、-NHC(=O)-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NHC(=O)O-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、-C(=O)NHC(=O)-、-S-、-S-S-、-CH_2C(=O)-及=N-NH-。

[0345] L^1中连接到SEZ6调节剂的氨基可以是氨基酸的N末端，或可以衍生自氨基酸侧链的氨基，例如赖氨酸的氨基酸侧链。

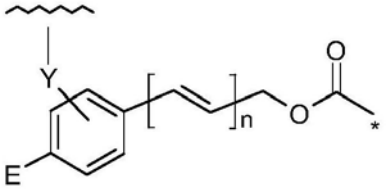
[0346] L^1中连接到该调节剂的羧基可以是氨基酸的C末端，或可以衍生自氨基酸侧链的羧基，例如谷氨酸的氨基酸侧链。

[0347] L^1中连接到细胞结合剂的羟基可以衍生自氨基酸侧链的羟基，例如丝氨酸的氨基酸侧链。

[0348] L^1中连接到调节剂的硫醇基可以衍生自氨基酸侧链的硫醇基，例如丝氨酸的氨基酸侧链。

[0349] 以上关于L^1的氨基、羧基、羟基及硫醇基的评论也适用于细胞结合剂。

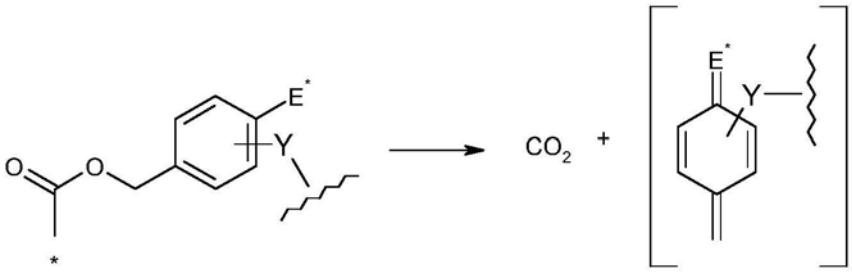
[0350] 在一个实施方式中，L^2连同-OC(=O)-一起表示：

[0351] 

[0352] 其中星号指示与N10位置的附接点，波浪线指示与L^1的附接点，n为0到3，Y是共价键或官能团，并且E是一种例如通过酶作用或光可活化的基团，藉此产生自分解型单元。亚苯基环任选地被一个、两个或三个如在此所描述的取代基进一步取代。在一个实施方式中，该亚苯基任选地被卤素、NO_2、R或OR进一步取代。优选地，n为0或1，最优选地为0。

[0353] E选择成使该基团易受活化(例如，通过光或通过酶作用)的影响。E可以是-NO_2或葡糖醛酸。前者可能易受硝基还原酶的作用影响，后者易受β-葡萄糖苷酸酶的作用影响。

[0354] 在这一实施方式中，当E被活化时，该自分解型连接子将允许释放被保护的化合物，沿以下所示的线进行(对于n=0)：

[0355] 

[0356] 其中星号指示与N10位置的附接点，E^*为E的活化形式，并且Y如以上所描述。这些基团具有将受保护的化合物与活化位点隔开的优势。如以上所描述，亚苯基可以任选地被进一步取代。

[0357] 基团Y可以是与L^1的共价键。

[0358] 基团Y可以是选自以下各项的官能团：

[0359] -C(=O)-、-NH-、-O-、-C(=O)NH-、-C(=O)O-、-NHC(=O)-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NHC(=O)O-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、-NHC(=O)NH、-C(=O)NHC(=O)-及-S-。

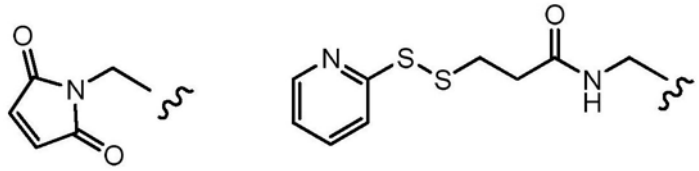
[0360] 在L^1为二肽的情况下，优选的是，Y为-NH-或-C(=O)-，藉此在L^1与Y之间形成酰胺键。在这一实施方式中，该二肽序列无需为酶活性的底物。

[0361] 在另一个实施方式中，A是间隔基。因此，L^1与细胞结合剂间接地连接。

[0362] L^1与A可以通过选自以下各项的键连接：

[0363] -C(=O)NH-、-C(=O)O-、-NHC(=O)-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NHC(=O)O-、-OC(=O)NH-及-NHC(=O)NH-。

[0364] 优选地，该连接子含有亲电子官能团以与该调节剂上的亲核官能团反应。在抗体上的亲核基团包括但不限于：(i)N末端胺基；(ii)侧链胺基，例如赖氨酸；(iii)侧链硫醇基，例如半胱氨酸；及(iv)糖羟基或氨基，其中该抗体为糖基化的。胺、硫醇及羟基是亲核性的并且能够与连接子部分和连接子试剂上的亲电子基团反应形成共价键，这些连接子部分和连接子试剂包括：(i)顺丁烯二酰亚胺基；(ii)活化的二硫化物；(iii)活性酯，如NHS(N-羟基琥珀酰亚胺)酯、HOBt(N-羟基苯并三唑)酯、卤代甲酸酯及酸卤化物；(iv)烷基和苯甲基卤化物，如卤代乙酰胺；及(v)醛、酮、羧基，并且其中有一些举例说明如下：

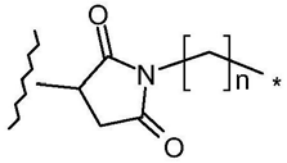


[0365]

[0366] 某些抗体具有可还原的链间二硫键，即，半胱氨酸桥。可以通过用如DTT(二硫苏糖醇)等还原剂处理来使抗体对于与连接子试剂缀合具有反应性。每个半胱氨酸桥在理论上将由此形成两个反应性硫醇亲核试剂。另外的亲核基团可以通过赖氨酸与2-亚胺基硫杂环戊烷(托特氏试剂(Traut's reagent))反应，使得胺转变成硫醇而引入抗体中。反应性硫醇基团可以通过引入一个、两个、三个、四个或更多个半胱氨酸残基而引入抗体(或其片段)中(例如，制备出包含一个或多个非天然半胱氨酸氨基酸残基的突变抗体)。US 7521541教导了通过引入反应性半胱氨酸氨基酸来工程改造抗体。

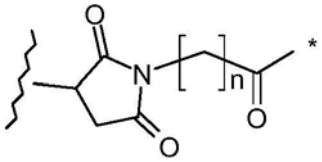
[0367] 在一些实施方式中，连接子具有反应性亲核基团，该基团与抗体上存在的亲电子基团具有反应性。抗体上的有用亲电子基团包括但不限于，醛和酮羰基。连接子的亲核基团的杂原子可以与抗体上的亲电子基团反应并且与抗体单元形成共价键。连接子上的有用亲核基团包括但不限于，酰肼、肟、氨基、羟基、肼、缩氨基硫脲、肼羧酸酯及芳基酰肼。抗体上的亲电子基团提供了一个便利的位点用于与连接子附接。

[0368] 在一个实施方式中，基团A为：

[0369] 

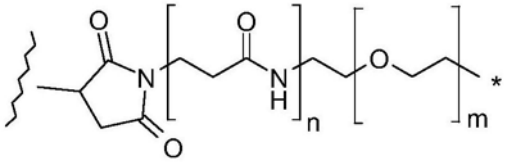
[0370] 其中星号指示与L^1的附接点，波浪线指示与细胞结合剂的附接点，并且n为0到6。在一个实施方式中，n是5。

[0371] 在一个实施方式中，基团A为：

[0372] 

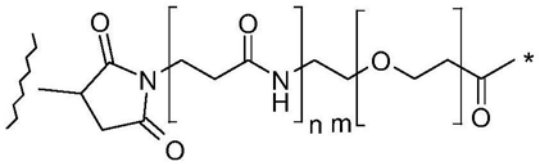
[0373] 其中星号指示与L^1的附接点，波浪线指示与细胞结合剂的附接点，并且n为0到6。在一个实施方式中，n是5。

[0374] 在一个实施方式中，基团A为：

[0375] 

[0376] 其中星号指示与L^1的附接点，波浪线指示与细胞结合剂的附接点，n为0或1，并且m为0到30。在一个优选实施方式中，n为1，并且m为0到10、1到8，优选地为4到8并且最优选地为4或8。在另一个实施方式中，m为10到30，并且优选地为20到30。作为替代方案，m为0到50。在这一实施方式中，m优选地为10到40并且n为1。

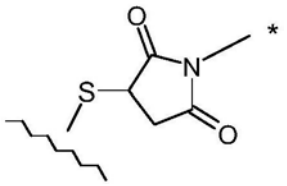
[0377] 在一个实施方式中，基团A为：

[0378] 

[0379] 其中星号指示与L^1的附接点，波浪线指示与细胞结合剂的附接点，n为0或1，并且m为0到30。在一个优选实施方式中，n为1，并且m为0到10、1到8，优选地为4到8并且最优选地为4或8。在另一个实施方式中，m为10到30，并且优选地为20到30。作为替代方案，m为0到50。在这一实施方式中，m优选地为10到40并且n为1。

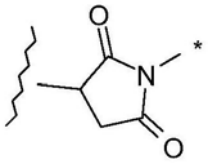
[0380] 在一个实施方式中，细胞结合剂与A之间的连接是通过细胞结合剂的硫醇残基与A的顺丁烯二酰亚胺基进行。

[0381] 在一个实施方式中，细胞结合剂与A之间的连接为：

[0382] 

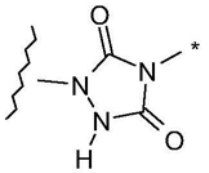
[0383] 其中星号指示与A的其余部分的附接点，并且波浪线指示与细胞结合剂的其余部分的附接点。在这一实施方式中，S原子典型地衍生自调节剂。

[0384] 在以上每一实施方式中，可以使用替代性官能团代替以下所示的顺丁烯二酰亚胺衍生的基团：

[0385] 

[0386] 其中如前述，波浪线指示与细胞结合剂的附接点，并且星号指示与A基团的其余部分的键。

[0387] 在一个实施方式中，顺丁烯二酰亚胺衍生的基团被以下基团置换：

[0388] 

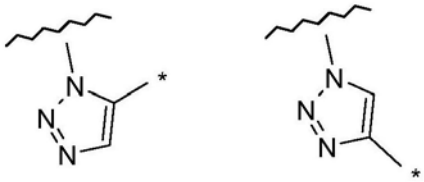
[0389] 其中波浪线指示与细胞结合剂的附接点，并且星号指示与A基团的其余部分的键。

[0390] 在一个实施方式中，顺丁烯二酰亚胺衍生的基团被一个基团置换，该基团任选地连同细胞结合剂一起选自：

[0391] -C(=O)NH-、-C(=O)O-、-NHC(=O)-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NHC(=O)O-、-OC

(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、-NHC(=O)NH、-C(=O)NHC(=O)-、-S-、-S-S-、-CH_2C(=O)-、-C(=O)CH_2、=N-NH以及-NH-N=。

[0392] 在一个实施方式中，顺丁烯二酰亚胺衍生的基团被一个基团置换，该基团任选地连同细胞结合剂一起选自：

[0393] 

[0394] 其中波浪线指示与细胞结合剂的附接点或与A基团的其余部分的键，并且星号指示与细胞结合剂的另一附接点或与A基团的其余部分的键。

[0395] 适于将L^1连接到所选调节剂的其他基团描述于WO 2005/082023中。

[0396] 在另一个优选实施方式中，本发明的调节剂可以与包含药物连接子单元的生物可相容聚合物缔合。就这一点来说，一个此种类型的可相容聚合物包含Fleximer®聚合物(莫萨纳治疗剂公司(Mersana Therapeutics))。这些聚合物被报导为生物可降解的，耐受性良好并且已经在临床得到验证。另外，这些聚合物与多种可定制的连接子技术和化学法可相容，从而允许控制药物动力学、药物释放的定位及生物分布的改善。

[0397] 所选调节剂也可以直接地缀合放射性同位素，或可以包含可用于缀合放射性金属离子(如在此所描述)的大环螯合剂。在某些实施方式中，大环螯合剂为1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N",N"-四乙酸(DOTA)，它可以经由连接子分子附接到抗体。这些连接子分子在本领域中常常为已知的并且描述于德纳多(Denardo)等，1998，《临床癌症研究》(Clin Cancer Res.)4:2483；佩特森(Peterson)等，1999，《生物缀合化学》10:553；及泽莫曼(Zimmerman)等，1999，《核医学与生物学》(Nucl Med Biol)26:943。

[0398] 更一般来说，用于将治疗部分或细胞毒性剂缀合到调节剂的技术是众所周知的。如以上所论述，可以通过任何本领域认可的方法，包括但不限于，醛/席夫键联、硫氢基键联、酸不稳定性键联、顺-乌头酰基键联、腙键联、酶可降解键联，将多个部分缀合到调节剂(一般参见加纳特(Garnett)，2002，《先进药物递送评论》(Adv Drug Deliv Rev)53:171)。又参见例如，艾蒙(Amon)等，"在癌症疗法中用于药物的免疫靶向的单克隆抗体(Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy)"，《单克隆抗体与癌症疗法》(Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy)，瑞斯菲尔德(Reisfeld)等(编)，第243-56页(艾伦R.利斯公司(Alan R.Liss,Inc.)1985)；希尔斯托(Hellstrom)等，"用于药物递送的抗体(Antibodies For Drug Delivery)"，《药物控制递送》(Controlled Drug Delivery)(第2版)，罗宾森(Robinson)等(编)，第623-53页(玛西尔戴克公司(Marcel Dekker,Inc.)1987)；托普(Thorpe)，"癌症疗法中细胞毒性剂的抗体载体评述(Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy:A Review)"，《单克隆抗体第84期：生物和临床应用》(Monoclonal Antibodies'84:Biological And Clinical Applications)，皮彻阿(Pinchera)等(编)，第475-506页(1985)；"癌症疗法中放射性标记的抗体的治疗应用的分析、结果及未来展望(Analysis,Results,And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy)"，《用于癌症检测和疗法的单克隆抗体》(Monoclonal Antibodies For Cancer

Detection And Therapy)，博德维(Baldwin)等(编)，第303-16页(学术出版社1985)；及托普等，1982，《免疫学研究》(Immunol.Rev.)62:119。在优选实施方式中，与治疗部分或细胞毒性剂缀合的SEZ6调节剂在结合到与细胞表面缔合的SEZ6分子之后可以被细胞内化，藉此递送治疗载荷。

[0399] C.生物可相容改良剂

[0400] 在所选实施方式中，本发明的调节剂可以与生物可相容改良剂缀合或以其他方式缔合，这些改良剂可以根据需要用于调整、改变、改善或缓和调节剂特征。举例来说，可以通过附接相对较高分子量的聚合物分子(如可商购的聚乙二醇(PEG)或类似的生物可相容聚合物)来产生具有增加的体内半衰期的抗体或融合构建体。本领域的普通技术人员应理解，PEG可以许多不同的分子量和分子构象获得，这些可以经过选择以赋予该抗体以特别特性(例如，可以定制半衰期)。PEG可以在存在或不存在多官能连接子情况下，通过PEG与所述抗体或抗体片段的N末端或C末端位点特异性缀合或经由赖氨酸残基上存在的ε-氨基附接到调节剂或抗体片段或衍生物。可以使用使生物活性的损失最少的线性或分支聚合物衍生化。缀合程度可以通过SDS-PAGE和质谱法密切监测以确保PEG分子与抗体分子的最佳缀合。未反应的PEG可以通过例如尺寸排阻法或离子交换色谱法与抗体-PEG缀合物分开。以一种类似的方式，可以将所披露的调节剂缀合到白蛋白，以便使该抗体或抗体片段在体内更稳定或具有更长的体内半衰期。这些技术是本领域中众所周知的，参见例如，国际公开号WO 93/15199、WO 93/15200及WO 01/77137；及欧洲专利号0 413,622。其他生物可相容缀合物对于普通技术人员是显而易见的并且可以容易地根据在此的传授内容鉴别。

[0401] D.诊断或检测剂

[0402] 在其他优选实施方式中，将本发明的调节剂，或其片段或衍生物缀合到诊断或可检测试剂、标记物或报告子，它可以例如为生物分子(例如肽或核苷酸)、小分子、荧光团或放射性同位素。标记的调节剂可以用于监测过度增生性病症的发生或发展，或作为临床测试程序的一部分，以确定包括所披露的调节剂的特定疗法(即，治疗诊断剂)的功效或确定治疗的未来过程。这些标记物或报告子也可以用于纯化所选调节剂、调节剂分析学(例如表位结合或抗体面元划分)、分开或分离TIC，或用于临床前程序或毒理学研究中。

[0403] 此类诊断分析和/或检测可以通过将调节剂与可检测物质偶合实现，这些可检测物质包括但不限于，不同酶，包含例如辣根过氧化酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶；辅基，如但不限于，链霉亲和素生物素和抗生物素蛋白/生物素；荧光材料，如但不限于，伞酮、荧光素、荧光素异硫氰酸酯、若丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红素；发光材料，如但不限于，鲁米诺；生物发光材料，如但不限于，荧光素酶、虫荧光素及水母发光蛋白；放射性材料，如但不限于，碘(^{131}I、^{125}I、^{123}I、^{121}I、)、碳(^{14}C)、sulfur(^{35}S)、氚(^{3}H)、铟(^{115}In、^{113}In、^{112}In、^{111}In、)和锝(^{99}Tc)、铊(^{201}Ti)、镓(^{68}Ga、^{67}Ga)、钯(^{103}Pd)、molybdenum(^{99}Mo)、氙(^{133}Xe)、氟(^{18}F)、^{153}Sm、^{177}Lu、^{159}Gd、^{149}Pm、^{140}La、^{175}Yb、^{166}Ho、^{90}Y、^{47}Sc、^{186}Re、^{188}Re、^{142}Pr、^{105}Rh、^{97}Ru、^{68}Ge、^{57}Co、^{65}Zn、^{85}Sr、^{32}P、^{153}Gd、^{169}Yb、^{51}Cr、^{54}Mn、^{75}Se、^{113}Sn以及^{117}Tin；以及使用不同正电子发射断层扫描的正电子发射金属、非放射性顺磁性金属离子，及放射性标记或缀合到特定放射性同位素的分子。在这些实施方式中，适当的检测方法是本领域中众所周知的并且是容易地从众多商业来源可获得的。

[0404] 如以上所指示，在其他实施方式中，可以将调节剂或其片段与标记物序列或化合

物(如肽或荧光团)融合或缀合以促进纯化或诊断或分析程序,如免疫组织化学、生物层干涉法、表面等离子体共振、流式细胞术、竞争性ELISA、FAC等。在优选实施方式中,该标记物包含his标签,如由pQE载体(凯杰公司(Qiagen))等提供的那些,其中有许多是可商购的。可用于纯化的其他肽标签包括但不限于,血球凝集素“HA”标签,该标签对应于衍生自流感血球凝集素蛋白的表位(威尔森(Wilson)等,1984,《细胞》(Cell)37:767);及“flag”标签(U.S.P.N.4,703,004)。

[0405] E.治疗部分

[0406] 如先前所暗指的,调节剂或其片段或衍生物也可以与“治疗部分”或“药物”,如抗增殖剂或抗癌剂缀合、连接或融合,或以其他方式缔合,所述抗增殖剂或抗癌剂包括但不限于,细胞毒性剂、细胞生长抑制剂、抗血管生成剂、减瘤剂、化学治疗剂、放射性疗法及放射性治疗剂、靶向性抗癌剂、BRM、治疗性抗体、癌症疫苗、细胞因子、激素疗法、放射疗法及抗转移剂和免疫治疗剂。

[0407] 优选的示例性抗癌剂包括细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、多柔比星、柔红霉素、二羟基蒽二酮、类美登醇(如DM-1和DM-4(英诺杰公司(Immunogen,Inc.)))、二酮、米托蒽醌、光辉霉素、放线菌素D、1-去氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、表柔比星及环磷酰胺,以及其类似物或同系物。其他的可相容细胞毒素包括海兔毒素和奥立抑素(auristatin),包括单甲基奥立抑素E(MMAE)和单甲基奥立抑素F(MMAF)(赛特基因公司(Seattle Genetics,Inc.));鹅膏菌素,如α-鹅膏菌素、β-鹅膏菌素、γ-鹅膏菌素或ε-鹅膏菌素(海德伯格制药公司(Heidelberg Pharma AG));DNA小沟结合剂,如倍癌霉素衍生物(信达加公司(Syntarga,B.V.))和改良型吡咯并苯并二氮杂二聚物(赛普杰有限公司(Spirogen,Ltd.));剪接抑制剂,如米亚霉素(meayamycin)类似物或衍生物(例如FR901464,如U.S.P.N.7,825,267中所陈述);小管结合剂,如环氧噻唑酮类似物和紫杉醇;及DNA损伤剂,如卡奇霉素和埃斯培拉霉素。此外,在某些实施方式中,本发明的SEZ6调节剂可以与抗CD3结合分子缔合以募集细胞毒性T细胞并且使其靶向肿瘤起始细胞(百特技术公司(BiTE technology);参见例如,福尔曼S.(Fuhrmann,S.)等,《美国癌症研究学会年会》(Annual Meeting of AACR)摘要,第5625期(2010),通过引用结合于此)。

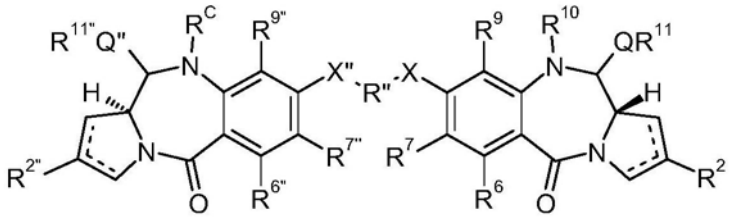
[0408] 另外一些可相容抗癌剂包括但不限于,抗代谢物(例如甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷及5-氟尿嘧啶氨烯咪胺)、烷化剂(例如氮芥、塞替派、苯丁酸氮芥、美法兰、卡莫司汀(BCNU)及罗莫司汀(CCNU)、白消安(busulfan)、二溴甘露醇、链唑霉素及顺二氯二胺络铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如柔红霉素(以前称为道诺霉素)及多柔比星)、抗生素(例如更生霉素(以前称为放线菌素)、博来霉素及安曲霉素(AMC))及抗有丝分裂剂(例如长春新碱和长春碱)。更广泛的治疗部分清单可以见于PCT公开WO 03/075957和U.S.P.N.2009/0155255,各自通过引用结合于此。

[0409] 如以上所指示,本发明的所选实施方式针对包含吡咯并苯并二氮杂(PBD)作为细胞毒性剂的缀合的SEZ6调节剂,如抗SEZ6抗体药物缀合物。应理解的是,PBD是烷化剂,其通过共价结合到小沟中的DNA并抑制核酸合成来发挥抗肿瘤活性。就这一点来说,已经显示PBD具有有效的抗肿瘤特性,同时展现出最少的骨髓抑制。与本发明可相容的PBD可以使用若干类型连接子中的任一种(例如包含顺丁烯二酰亚胺基部分并带有游离硫氢基的肽基连

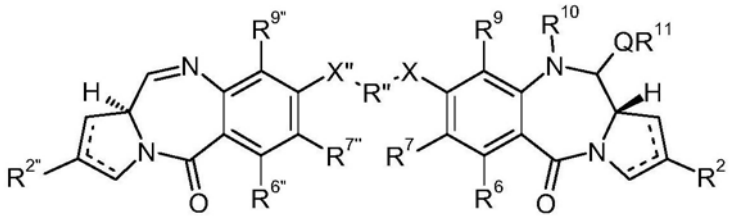
接子)连接到SEZ6调节剂,并且在某些实施方式中呈二聚物形式(即,PBD二聚物)。可以缀合到所披露的调节剂的可相容的PBD(和任选的连接子)描述于例如U.S.P.N.s 6,362,331、7,049,311、7,189,710、7,429,658、7,407,951、7,741,319、7,557,099、8,034,808、8,163,736、U.S.P.N.2011/0256157以及PCT文件WO2011/130613、WO2011/128650及WO2011/130616,各案通过引用结合于此。因此,在特别优选的实施方式中,该调节剂将包含与一种或多种PBD二聚物(即,SEZ6-PBD ADC)缀合或缔合的抗SEZ6抗体。

[0410] 在特别优选的实施方式中,可以与所披露的调节剂缀合的可相容PBD描述于U.S.P.N.2011/0256157中。在这一披露中,PBD二聚物,即,包含两个PBD部分的那些,可以是优选的。因此,本发明的优选的缀合物是具有化学式(AB)或(AC)的那些:

[0411]



AB



AC

[0412] 其中:

[0413] 虚线指示在C1与C2或C2与C3之间任选存在双键;

[0414] R^2独立地选自H、OH、=O、$=CH_2$、CN、R、OR、$=CH-R^D$、$=C(R^D)_2$、$O-SO_2-R$、CO_2R以及COR,并且任选地另外选自卤代或二卤代;

[0415] 其中R^D独立地选自R、CO_2R、COR、CHO、CO_2H及卤代;

[0416] R^6和R^9独立地选自H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR'、NO_2、Me_3Sn及卤代;

[0417] R^7独立地选自H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR'、NO_2、Me_3Sn及卤代;

[0418] R^{10}为连接到如以上所描述的调节剂或其片段或衍生物的连接子;

[0419] Q独立地选自O、S及NH;

[0420] R^{11}为H或R,或当Q为O时为SO_3M,其中M是金属阳离子;

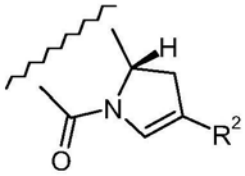
[0421] R和R'各自独立地选自任选地取代的C_{1-12}烷基、C_{3-20}杂环基及C_{5-20}芳基,并且任选地与基团NRR'有关,R和R'连同它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的4-、5-、6-或7元杂环状环;并且

[0422] 其中$R^{2''}$、$R^{6''}$、$R^{7''}$、$R^{9''}$、X"、Q"以及$R^{11''}$对应地如根据R^2、R^6、R^7、R^9、X、Q以及R^{11}所定义,并且R^C为封端基团。

[0423] 双键

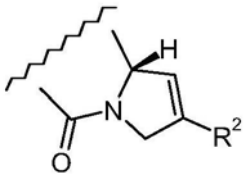
[0424] 在一个实施方式中,在C1与C2和C2与C3之间不存在双键。

[0425] 在一个实施方式中，这些虚线指示了在C2与C3之间任选地存在双键，如以下所示：

[0426] 

[0427] 在一个实施方式中，当R^2为C_{5-20}芳基或C_{1-12}烷基时，在C2与C3之间存在双键。

[0428] 在一个实施方式中，这些虚线指示了在C1与C2之间任选地存在双键，如以下所示：

[0429] 

[0430] 在一个实施方式中，当R^2为C_{5-20}芳基或C_{1-12}烷基时，在C1与C2之间存在双键。

[0431] $\underline{R}^2$

[0432] 在一个实施方式中，R^2独立地选自H、OH、＝O、＝CH_2、CN、R、OR、＝CH-R^D、＝C$(R^D)_2$、O-SO_2-R、CO_2R以及COR，并且任选地另外选自卤代或二卤代。

[0433] 在一个实施方式中，R^2独立地选自H、OH、＝O、＝CH_2、CN、R、OR、＝CH-R^D、＝C$(R^D)_2$、O-SO_2-R、CO_2R以及COR。

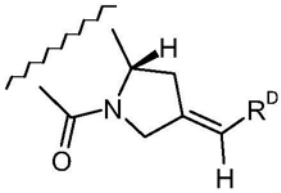
[0434] 在一个实施方式中，R^2独立地选自H、＝O、＝CH_2、R、＝CH-R^D以及＝C$(R^D)_2$。

[0435] 在一个实施方式中，R^2独立地为H。

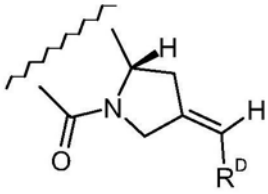
[0436] 在一个实施方式中，R^2独立地为＝O。

[0437] 在一个实施方式中，R^2独立地为＝CH_2。

[0438] 在一个实施方式中，R^2独立地为＝CH-R^D。在该PBD化合物内，基团＝CH-R^D可以具有以下所示的任一构型：

[0439] 

(I)



(II)

[0440] 在一个实施方式中，该构型为构型(I)。

[0441] 在一个实施方式中，R^2独立地为＝C$(R^D)_2$。

[0442] 在一个实施方式中，R^2独立地为＝CF_2。

[0443] 在一个实施方式中，R^2独立地为R。

[0444] 在一个实施方式中，R^2独立地为任选地取代的C_{5-20}芳基。

[0445] 在一个实施方式中，R^2独立地为任选地取代的C_{1-12}烷基。

[0446] 在一个实施方式中，R^2独立地为任选地取代的C_{5-20}芳基。

[0447] 在一个实施方式中，R^2独立地为任选地取代的C_{5-7}芳基。

[0448] 在一个实施方式中，R^2独立地为任选地取代的C_{8-10}芳基。

[0449] 在一个实施方式中，R^2独立地为任选地取代的苯基。

[0450] 在一个实施方式中，R^2独立地为任选地取代的萘基。

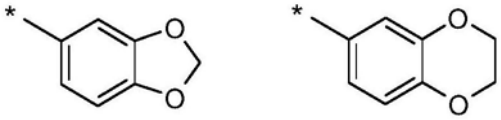
[0451] 在一个实施方式中，R^2独立地为任选地取代的吡啶基。

[0452] 在一个实施方式中，R^2独立地为任选地取代的喹啉基或异喹啉基。

[0453] 在一个实施方式中，R^2带有一个到三个取代基，其中1个和2个为更优选，并且单取代的基团是最优选的。这些取代可以是任何位置。

[0454] 在R^2为C_{5-7}芳基的情况下，单一取代基优选地在不与到该化合物的其余部分的键相邻的环原子上，即，优选地在到该化合物的其余部分的键的β或γ位。因此，在该C_{5-7}芳基为苯基的情况下，该取代基优选地在间位或对位，并且更优选地在对位中。

[0455] 在一个实施方式中，R^2选自：

[0456] 

[0457] 其中星号指示连接点。

[0458] 在R^2为C_{8-10}芳基，例如喹啉基或异喹啉基的情况下，它可以在这些喹啉或异喹啉环的任何位置处带有任何数量的取代基。在一些实施方式中，它带有一个、两个或三个取代基，并且这些可以在任一近端和远端环或两者(如果有超过一个取代基)上。

[0459] 在一个实施方式中，在R^2任选地被取代的情况下，这些取代基选自以下取代基部分中所给的那些取代基。

[0460] 在R任选地被取代的情况下，这些取代基优选地选自：

[0461] 卤代、羟基、醚、甲酰基、酰基、羧基、酯、酰氧基、氨基、酰胺基、酰基酰胺基、氨基羰氧基、脲基、硝基、氰基及硫醚。

[0462] 在一个实施方式中，在R或R^2任选地被取代的情况下，这些取代基选自下组，该组由以下各项组成：R、OR、SR、NRR'、NO_2、卤代、CO_2R、COR、$CONH_2$、CONHR以及CONRR'。

[0463] 在R^2为C_{1-12}烷基的情况下，任选的取代基可以另外地包括C_{3-20}杂环基和C_{5-20}芳基。

[0464] 在R^2为C_{3-20}杂环基的情况下，任选的取代基可以另外地包括C_{1-12}烷基和C_{5-20}芳基。

[0465] 在R^2为C_{5-20}芳基的情况下，任选的取代基可以另外地包括C_{3-20}杂环基和C_{1-12}烷基。

[0466] 应了解的是，术语“烷基”涵盖烯基和炔基以及环烷基亚类。因此，在R^2为任选地取代的C_{1-12}烷基的情况下，应了解的是，该烷基任选地含有一个或多个碳-碳双键或三键，这些键可以形成一个共轭系统的一部分。在一个实施方式中，该任选地取代的C_{1-12}烷基含有至少一个碳-碳双键或三键，并且这一键与出现在C1与C2或C2与C3之间的双键共轭。在一个实施方式中，该C_1-$_{12}$烷基是选自以下各项的基团：饱和的C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基以及C_{3-12}环烷基。

[0467] 如果在R^2上的一个取代基为卤代，那么它优选地为F或Cl，更优选地为Cl。

[0468] 如果在R^2上的一个取代基为醚，那么在一些实施方式中，它可以是烷氧基，例如C_{1-7}烷氧基(例如甲氧基、乙氧基)，或在一些实施方式中，它可以是C_{5-7}芳氧基(例如苯氧基、吡啶氧基、呋喃氧基)。

[0469] 如果在R^2上的一个取代基为C_{1-7}烷基，那么它可以优选地为C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基)。

[0470] 如果在R^2上的一个取代基为C_{3-7}杂环基，那么在一些实施方式中，它可以是含C_6氮的杂环基，例如吗啉基、硫吗啉基、哌啶基、哌嗪基。这些基团可以经由氮原子结合到PBD部分的其余部分。这些基团可以进一步被例如C_{1-4}烷基取代。

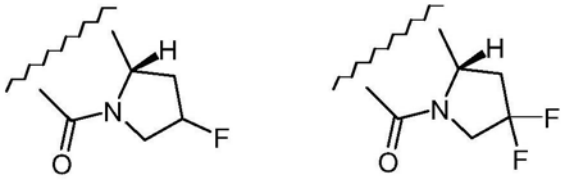
[0471] 如果在R^2上的一个取代基为双-氧基-C_{1-3}亚烷基，那么这优选地为双-氧基-亚甲基或双-氧基-亚乙基。

[0472] R^2的特别优选的取代基包括甲氧基、乙氧基、氟代、氯代、氰基、双-氧基-亚甲基、甲基-哌嗪基、吗啉基及甲基-噻吩基。

[0473] 特别优选的取代的R^2基团包括但不限于，4-甲氧基-苯基、3-甲氧基苯基、4-乙氧基-苯基、3-乙氧基-苯基、4-氟代-苯基、4-氯代-苯基、3,4-双氧基亚甲基-苯基、4-甲基噻吩基、4-氰基苯基、4-苯氧基苯基、喹啉-3-基及喹啉-6-基、异喹啉-3-基及异喹啉-6-基、2-噻吩基、2-呋喃基、甲氧基萘基及萘基。

[0474] 在一个实施方式中，R^2为卤代或二卤代。在一个实施方式中，R^2为-F或-F_2，这些取代基在以下对应地以(III)和(IV)说明：

[0475]



(III) (IV)

[0476] R^D

[0477] 在一个实施方式中，R^D独立地选自R、CO_2R、COR、CHO、CO_2H及卤代。

[0478] 在一个实施方式中，R^D独立地为R。

[0479] 在一个实施方式中，R^D独立地为卤代。

[0480] R^6

[0481] 在一个实施方式中，R^6独立地选自H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR'、NO_2、Me_3Sn-及卤代。

[0482] 在一个实施方式中，R^6独立地选自H、OH、OR、SH、NH_2、NO_2及卤代。

[0483] 在一个实施方式中，R^6独立地选自H和卤代。

[0484] 在一个实施方式中，R^6独立地为H。

[0485] 在一个实施方式中，R^6和R^7一起形成基团-O-$(CH_2)_p$-O-，其中p为1或2。

[0486] R^7

[0487] R^7独立地选自H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR'、NO_2、Me_3Sn及卤代。

[0488] 在一个实施方式中，R^7独立地为OR。

[0489] 在一个实施方式中，R^7独立地为OR^{7A}，其中R^{7A}独立地为任选地取代的C_{1-6}烷基。

[0490] 在一个实施方式中，R^{7A}独立地为任选地取代的饱和C_{1-6}烷基。

[0491] 在一个实施方式中，R^{7A}独立地为任选地取代的C_{2-4}烯基。

[0492] 在一个实施方式中，R^{7A}独立地为Me。

[0493] 在一个实施方式中，R^{7A}独立地为CH_2Ph。

[0494] 在一个实施方式中，R^{7A}独立地为烯丙基。

[0495] 在一个实施方式中，该化合物是一种二聚物，其中每一单体的R^7基团一起形成具有化学式X-R″-X的二聚物桥，连接这些单体。

[0496] $\underline{R^8}$

[0497] 在一个实施方式中，该化合物是二聚物，其中每一单体的R^8基团一起形成一种具有化学式X-R″-X的二聚物桥，连接这些单体。

[0498] 在一个实施方式中，R^8独立地为OR^{8A}，其中R^{8A}独立地为任选地取代的C_{1-4}烷基。

[0499] 在一个实施方式中，R^{8A}独立地为任选地取代的饱和C_{1-6}烷基或任选地取代的C_{2-4}烯基。

[0500] 在一个实施方式中，R^{8A}独立地为Me。

[0501] 在一个实施方式中，R^{8A}独立地为CH_2Ph。

[0502] 在一个实施方式中，R^{8A}独立地为烯丙基。

[0503] 在一个实施方式中，R^8和R^7一起形成基团$-O-(CH_2)_p-O-$，其中p为1或2。

[0504] 在一个实施方式中，R^8和R^9一起形成基团$-O-(CH_2)_p-O-$，其中p为1或2。

[0505] $\underline{R^9}$

[0506] 在一个实施方式中，R^9独立地选自H、R、OH、OR、SH、SR、NH_2、NHR、NRR’、NO_2、Me_3Sn-及卤代。

[0507] 在一个实施方式中，R^9独立地为H。

[0508] 在一个实施方式中，R^9独立地为R或OR。

[0509] R和R’

[0510] 在一个实施方式中，R独立地选自任选地取代的C_{1-12}烷基、C_{3-20}杂环基及C_{5-20}芳基。这些基团各自在以下取代基部分中进行定义。

[0511] 在一个实施方式中，R独立地为任选地取代的C_{1-12}烷基。

[0512] 在一个实施方式中，R独立地为任选地取代的C_{3-20}杂环基。

[0513] 在一个实施方式中，R独立地为任选地取代的C_{5-20}芳基。

[0514] 在一个实施方式中，R独立地为任选地取代的C_{1-12}烷基。

[0515] 以上关于R^2的描述是与优选的烷基和芳基以及任选的取代基的身份和数目有关的不同实施方式。适当时，由于R^2适用于R，故关于其所示的优先选择适用于所有其他R，例如，其中R^6、R^7、R^8或R^9为R。

[0516] 关于R之优先选择也适用于R’。

[0517] 在本发明的一些实施方式中，提供了一种具有取代基-NRR’的化合物。在一个实施方式中，R和R’连同它们所连接的氮原子形成任选地取代的4-、5-、6-或7元杂环状环。该环可以含有另外的杂原子，例如N、O或S。

[0518] 在一个实施方式中，该杂环状环本身被基团R取代。在另外的N杂原子存在的情况下，该取代基可以位于该N杂原子上。

[0519] R”

[0520] R″为C_{3-12}亚烷基，该链可以间杂有一个或多个杂原子，例如O、S、N(H)、NMe；和/或芳香族环，例如苯或吡啶，这些环任选地取代的。

[0521] 在一个实施方式中，R″为C_{3-12}亚烷基，该链可以间杂有一个或多个杂原子和/或芳香族环，例如苯或吡啶。

[0522] 在一个实施方式中，该亚烷基任选地间杂有一个或多个选自O、S及NMe之杂原子和/或芳香族环，这些环任选地被取代。

[0523] 在一个实施方式中，该芳香族环为C_{5-20}亚芳基，其中亚芳基属于通过从芳香族化合物的两个芳香族环原子去除两个氢原子获得的二价部分，该部分具有从5到20个环原子。

[0524] 在一个实施方式中，R″为C_{3-12}亚烷基，该链可以间杂有一个或多个杂原子，例如O、S、N(H)、NMe；和/或芳香族环，例如苯或吡啶，这些环任选地被NH_2取代。

[0525] 在一个实施方式中，R″为C_{3-12}亚烷基。

[0526] 在一个实施方式中，R″选自C_3、C_5、C_7、C_9以及C_{11}亚烷基。

[0527] 在一个实施方式中，R″选自C_3、C_5以及C_7亚烷基。

[0528] 在一个实施方式中，R″选自C_3和C_5亚烷基。

[0529] 在一个实施方式中，R″为C_3亚烷基。

[0530] 在一个实施方式中，R″为C_5亚烷基。

[0531] 以上所列的亚烷基可以任选地间杂有一个或多个杂原子和/或芳香族环，例如苯或吡啶，这些环任选地被取代。

[0532] 以上所列的亚烷基可以任选地间杂有一个或多个杂原子和/或芳香族环，例如苯或吡啶。

[0533] 以上所列的亚烷基可以为未取代的线性脂肪族亚烷基。

[0534] X

[0535] 在一个实施方式，X选自O、S或N(H)。

[0536] 优选地，X为O。

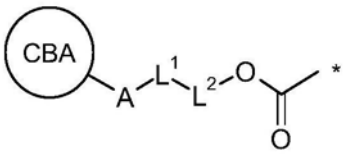
[0537] R^{10}

[0538] 优选地可相容的连接子(如以上所描述的那些)将SEZ6调节剂(CBA/Ab/M)通过在R^{10}位(即，N10)处的共价键连接到PBD药物部分D。该连接子是一种双官能或多官能部分，它可以用于连接一个或多个药物部分(D)和调节剂(优选地为抗体)以形成抗体-药物缀合物(ADC)。该连接子(L)可以是在细胞外部(即，细胞外)稳定的，或它可以是通过酶活性、水解或其他代谢条件可裂解的。抗体-药物缀合物(ADC)可以便利地使用对于结合到该药物部分和该抗体具有反应性官能性的连接子来制备。该抗体(Ab)的半胱氨酸硫醇，或胺(例如，N末端或氨基酸侧链，如赖氨酸)可以与连接子或间隔试剂、PBD药物部分(D)或药物-连接子试剂(D-L)的官能团形成键。

[0539] 该连接子上附接到PBD部分的N10位的许多官能团可以用于与细胞结合剂反应。举例来说，可以由连接子-PBD药物中间物和细胞结合剂反应而形成酯、硫酯、酰胺、硫酰胺、氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯、脲、硫脲、醚、硫醚或二硫键。

[0540] 在另一个实施方式中，该连接子可以经多个调节聚集、溶解性或反应性的基团取代。举例来说，取决于用于制备ADC的合成途径，磺酸酯基取代基可以增加该试剂的水溶性并且促进该连接子试剂与该抗体或药物部分的偶合反应，或促进Ab-L与D、或D-L与Ab的偶合反应。

[0541] 在一个优选的实施方式中，R^{10}为以下基团：

[0542] 

[0543] 其中星号指示与N10位置的连接点，CBA是细胞结合剂/调节剂，L^1为连接子，A为将L^1连接到该细胞结合剂的连接基团，L^2为共价键或连同-OC(=O)-一起形成自分解型连接子，并且L^1或L^2是可裂解连接子。

[0544] L^1优选为可裂解连接子，并且可以被视为用于活化该连接子以进行裂解的引发剂。

[0545] 如以上连接子章节所论述，L^1和L^2(当存在时)的性质可以变化极大。这些基团是基于其裂解特征选择，这些特征可以由递送该缀合物的位点处的条件确定。在酶作用下裂解的那些连接子是优选的，不过也可以使用通过pH值(例如，酸或碱不稳定的)、温度改变或在照射时(例如，光不稳定的)而可裂解的连接子。在还原或氧化条件下可裂解的连接子也可以用于本发明中。

[0546] L^1可以包含连续的氨基酸序列。该氨基酸序列可以是酶裂解的靶底物，藉此允许从N10位置释放R^{10}。

[0547] 在一个实施方式中，L^1是通过酶作用可裂解的。在一个实施方式中，该酶是酯酶或肽酶。

[0548] 在一个实施方式中，L^2是存在的并且连同-C(=O)O-形成自分解型连接子。在一个实施方式中，L^2为酶活性的底物，藉此允许从N10位置释放R^{10}。

[0549] 在一个实施方式中，在L^1在酶作用下可裂解并且L^2存在的情况下，该酶将L^1与L^2之间的键裂解。

[0550] 对于将所选连接子连接到所选PBD来说，基团R^C是从某些PBD部分的N10位置可去除的，从而留下N10-C11亚胺键、甲醇胺、取代的甲醇胺，在QR^{11}为OSO_3M情况下为亚硫酸氢酯(根)加合物、硫代甲醇胺、取代的硫代甲醇胺或取代的甲醇胺。

[0551] 在一个实施方式中，R^C可以是保护基，它为可去除的，从而留下N10-C11亚胺键、甲醇胺、取代的甲醇胺，或在QR^{11}为OSO_3M情况下为亚硫酸氢酯(根)加合物。在一个实施方式中，R^C为保护基，它为可去除的，从而留下N10-C11亚胺键。

[0552] 基团R^C打算为在与去除基团R^{10}所需的那些相同的条件下可去除的，例如以得到N10-C11亚胺键、甲醇胺等等。封端基团充当在N10位置处的预定官能团的保护基。该封端基团打算对细胞结合剂无反应性。举例来说，R^C与R^L不同。

[0553] 具有封端基团的化合物可以在具有亚胺单体的二聚物的合成中用作中间物。作为替代方案，具有封端基团的化合物可以用作缀合物，其中在靶位置处去除该封端基团以得到亚胺、甲醇胺、取代的甲醇胺等等。因此，在这一实施方式中，该封端基团可以被视作治疗上可去除的氮保护基，如在WO00/12507中所定义。

[0554] 在一个实施方式中，基团R^C是在使基团R^{10}的连接子R^L裂解的条件下可去除的。因此，在一个实施方式中，该封端基团是在酶作用下可裂解的。

[0555] 在一个替代实施方式中，该封端基团是在将连接子R^L连接到调节剂之前可去除的。在这一实施方式中，该封端基团是在不裂解连接子R^L的条件下可去除的。

[0556] 在化合物包括官能团G^1以与细胞结合剂形成连接的情况下，该封端基团是在添加或暴露G^1之前可去除的。

[0557] 该封端基团可以用作保护基策略的一部分以确保二聚物中仅一个单体单元连接到细胞结合剂。

[0558] 该封端基团可以用于掩蔽N10-C11亚胺键。该封端基团可以在如该化合物中需要亚胺官能团时去除。该封端基团还可以用于掩蔽甲醇胺、取代的甲醇胺及亚硫酸氢酯(根)加合物(如以上所描述)。

[0559] 在一个实施方式中，R^C是氨基甲酸酯保护基。

[0560] 在一个实施方式中，该氨基甲酸酯保护基选自：

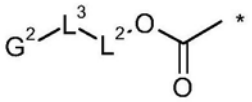
[0561] Alloc、Fmoc、Boc、Troc、Teoc、Psec、Cbz及PNZ。

[0562] 任选地，该氨基甲酸酯保护基另外选自Moc。

[0563] 在一个实施方式中，R^C是缺乏连接到细胞结合剂的官能团的连接子基团R^L。

[0564] 这一应用与作为氨基甲酸酯的那些R^C基团特别相关。

[0565] 在一个实施方式中，R^C为以下基团：

[0566] 

[0567] 其中星号指示与N10位置的连接点，G^2为末端基团，L^3为共价键或可裂解连接子L^1，L^2为共价键或连同OC(=O)一起形成自分解型连接子。

[0568] 在L^3和L^2都是共价键的情况下，G^2和OC(=O)一起形成氨基甲酸酯保护基，如以下所定义。

[0569] L^1是如以上关于R^{10}所定义。

[0570] L^2是如以上关于R^{10}所定义。

[0571] 不同封端基团描述于下，包括基于众所周知的保护基的那些。

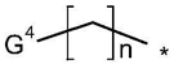
[0572] 在一个实施方式中，L^3为可裂解连接子L^1，并且L^2连同OC(=O)一起形成自分解型连接子。在这一实施方式中，G^2为Ac(乙酰基)或Moc，或选自以下的氨基甲酸酯保护基：Alloc、Fmoc、Boc、Troc、Teoc、Psec、Cbz及PNZ。任选地，该氨基甲酸酯保护基另外选自Moc。

[0573] 在另一个实施方式中，G^2为酰基-C(=O)G^3，其中G^3选自烷基(包括环烷基、烯基及炔基)、杂烷基、杂环基及芳基(包括杂芳基及碳芳基(carboaryl))。这些基团可以为任选地取代的。适当时，酰基连同L^3或L^2的氨基一起可以形成酰胺键。适当时，酰基连同L^3或L^2的羟基一起可以形成酯键。

[0574] 在一个实施方式中，G^3为杂烷基。该杂烷基可以包含聚乙二醇。适当时，该杂烷基可以具有如O或N等杂原子，邻近于酰基，藉此在适当时，连同基团L^3或L^2中存在的杂原子一起形成氨基甲酸酯或碳酸酯基团。

[0575] 在一个实施方式中，G^3选自NH_2、NHR以及NRR'。优选地，G^3为NRR'。

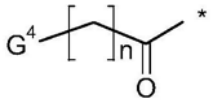
[0576] 在一个实施方式中，G^2为以下基团：

[0577] 

[0578] 其中星号指示与L^3的连接点，n为0到6，并且G^4选自OH、OR、SH、SR、COOR、$CONH_2$、CONHR、CONRR'、NH_2、NHR、NRR'、NO_2及卤代。基团OH、SH、NH_2及NHR被保护。在一个实施方式中，

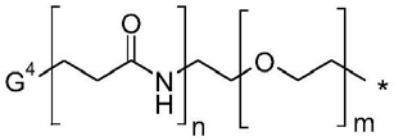
n为1到6，并且优选地n为5。在一个实施方式中，G^4为OR、SR、COOR、$CONH_2$、CONHR、CONRR'及NRR'。在一个实施方式中，G^4为OR、SR及NRR'。优选地，G^4选自OR和NRR'，最优选地，G^4为OR。最优选地，G^4为OMe。

[0579] 在一个实施方式中，基团G^2为：

[0580] 

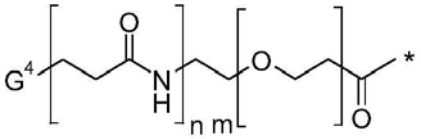
[0581] 其中星号指示与L^3的连接点，并且n和G^4如以上所定义。

[0582] 在一个实施方式中，基团G^2为：

[0583] 

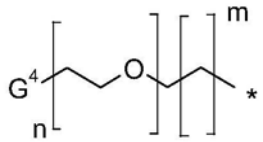
[0584] 其中星号指示与L^3的连接点，n为0或1，m为0到50，并且G^4选自OH、OR、SH、SR、COOR、$CONH_2$、CONHR、CONRR'、NH_2、NHR、NRR'、NO_2及卤代。在一个优选实施方式中，n为1并且m为0到10、1到2，优选地为4到8并且最优选地为4或8。在另一个实施方式中，n为1并且m为10到50，优选地为20到40。基团OH、SH、NH_2及NHR被保护。在一个实施方式中，G^4为OR、SR、COOR、$CONH_2$、CONHR、CONRR'及NRR'。在一个实施方式中，G^4为OR、SR及NRR'。优选地，G^4选自OR和NRR'，最优选地，G^4为OR。优选地，G^4为OMe。

[0585] 在一个实施方式中，基团G^2为：

[0586] 

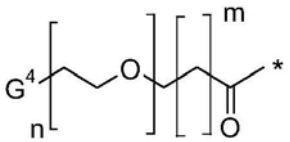
[0587] 其中星号指示与L^3的连接点，并且n、m及G^4如以上所定义。

[0588] 在一个实施方式中，基团G^2为：

[0589] 

[0590] 其中n为1到20，m为0-6，并且G^4选自OH、OR、SH、SR、COOR、$CONH_2$、CONHR、CONRR'、NH_2、NHR、NRR'、NO_2及卤代。在一个实施方式中，n是1-10。在另一个实施方式中，n为10到50，优选地为20到40。在一个实施方式中，n是1。在一个实施方式中，m是1。基团OH、SH、NH_2及NHR被保护。在一个实施方式中，G^4为OR、SR、COOR、$CONH_2$、CONHR、CONRR'及NRR'。在一个实施方式中，G^4为OR、SR及NRR'。优选地，G^4选自OR和NRR'，最优选地，G^4为OR。优选地，G^4为OMe。

[0591] 在一个实施方式中，基团G^2为：

[0592] 

[0593] 其中星号指示与L^3的连接点，并且n、m及G^4如以上所定义。

[0594] 在以上每一实施方式中，G^4可以是OH、SH、NH_2及NHR。这些基团优选地为被保护的。

[0595] 在一个实施方式中，OH被Bzl、TBDMS或TBDPS保护。

[0596] 在一个实施方式中，SH被Acm、Bzl、Bzl-OMe、Bzl-Me或Trt保护。

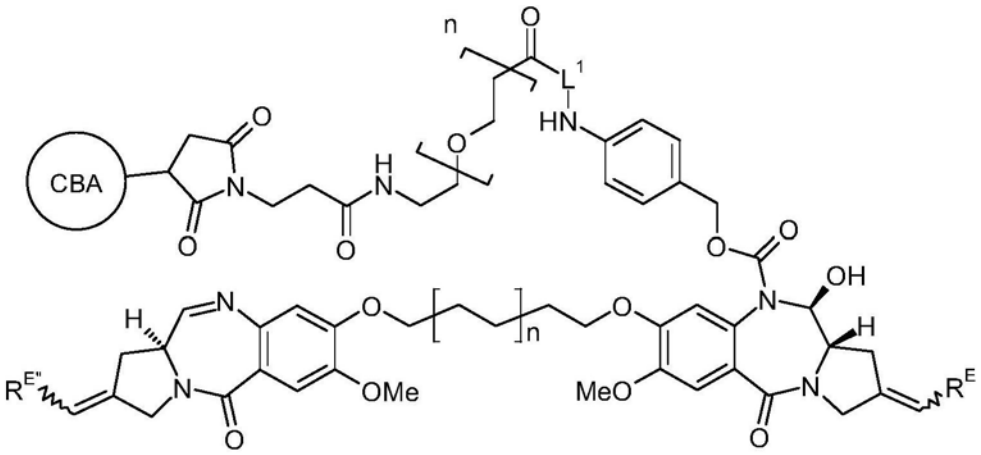
[0597] 在一个实施方式中，NH_2或NHR被Boc、Moc、Z-Cl、Fmoc、Z或Alloc保护。

[0598] 在一个实施方式中，基团G^2与基团L^3组合存在，该基团为二肽。

[0599] 该封端基团不打算连接到调节剂。因此，该二聚物中存在的另一个单体用作经由连接子连接到调节剂的连接点。因此，优选该封端基团中存在的官能团不可用于与调节剂反应。因此，优选地避免反应性官能团，如OH、SH、NH_2、COOH。然而，如果如以上所描述进行保护，那么此类官能团可以存在于该封端基团中。

[0600] 因此，根据在此的传授内容，本发明的一个实施方式包含缀合物，该缀合物包含化合物：

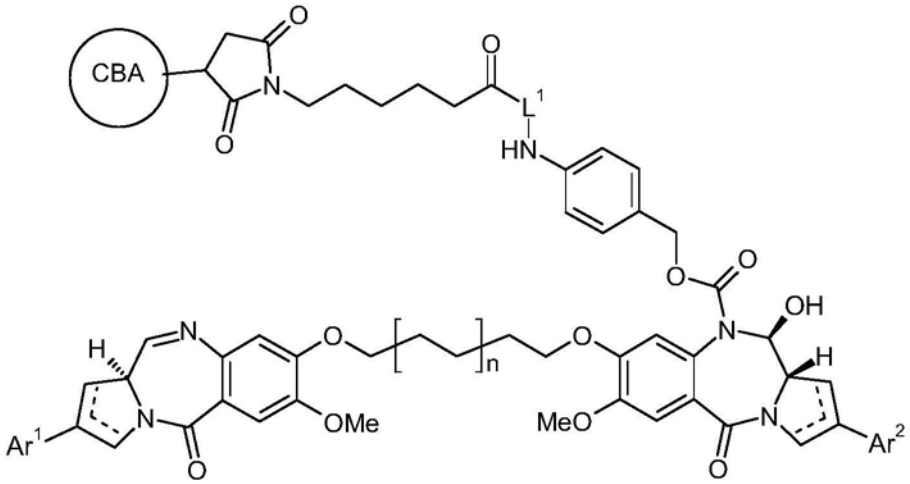
[0601]



[0602] 其中CBA是一种细胞结合剂/调节剂，并且n为0或1。L^1是如先前所定义，并且R^E和$R^{E"}$各自独立地选自H或R^D。

[0603] 在另一个实施方式中，该缀合物包含化合物：

[0604]



[0605] 其中CBA是一种细胞结合剂/调节剂，L^1如先前所定义，Ar^1和Ar^2各自独立地为任选地取代的C_{5-20}芳基，并且n为0或1。

[0606] 本领域的普通技术人员应理解，其他对称和不对称PBD二聚物和连接子是与本发明可相容的并且可以基于在此的传授内容和现有技术进行选择，无需过多实验。

[0607] 本发明的另一个方面包括包含放射性同位素的ADC。可能与这些实施方式可相容的示例性放射性同位素包括但不限于，碘（^{131}I、^{125}I、^{123}I、^{121}I、）、碳（^{14}C）、铜（^{62}Cu、^{64}Cu、

^{67}Cu)、硫(^{35}S)、氚(^{3}H)、铟(^{115}In、^{113}In、^{112}In、^{111}In、)、铋(^{212}Bi、^{213}Bi)、锝(^{99}Tc)、铊(^{201}Ti)、镓(^{68}Ga、^{67}Ga)、钯(^{103}Pd)、钼(^{99}Mo)、氙(^{133}Xe)、氟(^{18}F)、^{153}Sm、^{177}Lu、^{159}Gd、^{149}Pm、^{140}La、^{175}Yb、^{166}Ho、^{90}Y、^{47}Sc、^{186}Re、^{188}Re、^{142}Pr、^{105}Rh、^{97}Ru、^{68}Ge、^{57}Co、^{65}Zn、^{85}Sr、^{32}P、^{153}Gd、^{169}Yb、^{51}Cr、^{54}Mn、^{75}Se、^{113}Sn、^{117}Sn、^{225}Ac、^{76}Br以及^{211}At。其他放射性核素也可用作诊断和治疗剂，尤其是在60到4,000keV能量范围内的那些。取决于所治疗的病症和希望的治疗特征，本领域的普通技术人员可以容易地选择适当的放射性同位素用于所披露的调节剂。

[0608] 本发明的SEZ6调节剂也可以与改良给定的生物反应的治疗部分或药物(例如，生物反应改良剂或BRM)缀合。也就是说，与本发明可相容的治疗剂或部分不应解释为局限于经典的化学治疗剂。举例来说，在特别优选的实施方式中，该药物部分可以是具有所希望的生物活性的蛋白质或多肽或其片段。这些蛋白质可以包括例如毒素，如相思豆毒素、蓖麻毒素A、豹蛙酶(或另一种细胞毒性RNA酶)、绿脓杆菌外毒素、霍乱毒素或白喉毒素；蛋白质，如肿瘤坏死因子、α-干扰素、β-干扰素、神经生长因子、血小板衍生的生长因子、组织纤溶酶原活化物、细胞凋亡剂(例如TNF-α、TNF-β、AIM I(参见国际公开号WO 97/33899)、AIM II(参见国际公开号WO 97/34911)、Fas配体(高桥(Takahashi)等，1994，《免疫学杂志》(J.Immunol.)，6:1567)及VEGI(参见国际公开号WO 99/23105))、血栓剂或抗血管生成剂(例如，血管抑素或内皮抑素)；或生物反应改良剂，如例如淋巴因子(例如白细胞介素-1(“IL-1”)、白细胞介素-2(“IL-2”)、白细胞介素-6(“IL-6”)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(“GM-CSF”)及粒细胞集落刺激因子(“G-CSF”)或生长因子(例如，生长激素(“GH”))。如以上所陈述，用于将调节剂与多肽部分融合或缀合的方法是本领域中已知的。除先前所披露的主要参考文献外，参见例如，U.S.P.Ns.5,336,603；5,622,929；5,359,046；5,349,053；5,447,851；及5,112,946；EP 307,434；EP 367,166；PCT公开WO 96/04388和WO 91/06570；阿什肯纳兹(Ashkenazi)等，1991，PNAS USA 88:10535；郑(Zheng)等，1995，《免疫学杂志》154:5590；及维尔(Vil)等，1992，PNAS USA 89:11337，各自通过引用结合于此。另外，如以上所陈述，调节剂与这些部分的缔合未必需要是直接的，而是也可以通过连接子序列发生。如先前所暗指的，这些连接子分子常为本领域中已知的并且描述于德纳多等，1998，《临床癌症研究》4:2483；佩特森等，1999，《生物缀合化学》10:553；泽莫曼等，1999，《核医学与生物学》26:943；加纳特，2002，《先进药物递送评论》53:171，各自结合于此。

[0609] IX.诊断和筛选

[0610] A.诊断

[0611] 在又其他实施方式中，本发明提供了用于检测、诊断或监测增生性病症的体外或体内方法以及筛选来自患者的细胞以鉴别肿瘤发生细胞(包括CSC)的方法。这些方法包括鉴别患有癌症的个体以治疗或监测癌症的发展，包括使该患者或从患者获得的样品(即，在体内或体外)与如在此所描述的调节剂接触并且检测经结合调节剂或样品中游离靶分子的存在或不存在，或缔合水平。在特别优选的实施方式中，该调节剂将包含可检测标记或报告子分子，如在此所描述。

[0612] 在一些实施方式中，该调节剂(如抗体)与样品中特定细胞的缔合可能表示，该样品可能含有CSC，藉此指示该患有癌症的个体可以用如在此所描述的调节剂有效地治疗。这些方法可以另外包括将结合水平与对照相比较。相反地，当该调节剂是Fc构建体时，可以利用并监测(直接地或间接地，体内或体外)当与该样品接触时的结合特性以提供所希望的信

息。

[0613] 示例性可相容的检验方法包括放射免疫检验、酶免疫检验、竞争性结合检验、荧光免疫检验、免疫印迹检验、蛋白质印迹分析、流式细胞术检验及ELISA检验。如本领域的普通技术人员所知，可相容的体内治疗诊断或诊断可以包括本领域认可的成像或监测技术，如磁共振成像、计算机断层扫描(例如CAT扫描)、正电子断层扫描(例如PET扫描)、放射线照相术、超声波等。

[0614] 在另一个实施方式中，本发明提供了在体内分析癌症发展和/或发病机理的方法。在另一个实施方式中，癌症发展和/或发病机理的体内分析包括测定肿瘤发展的范围。在另一个实施方式中，分析包括肿瘤的鉴别。在另一个实施方式中，肿瘤发展的分析是针对原发肿瘤进行的。在另一个实施方式中，如本领域的普通技术人员所知，取决于癌症的类型，分析是随时间而进行的。在另一个实施方式中，起源于原发肿瘤的转移性细胞的继发肿瘤的进一步分析是在体内分析的。在另一个实施方式中，对继发肿瘤的大小和形状进行分析。在一些实施方式中，进行了进一步离体分析。

[0615] 在另一个实施方式中，本发明提供了在体内分析癌症发展和/或发病机理的方法，包括确定细胞转移或对循环肿瘤细胞的水平进行检测并定量。在又另一个实施方式中，细胞转移的分析包括在与原发肿瘤不连续的部位处细胞的进行性生长的测定。在另一个实施方式中，细胞转移分析部位包括赘瘤扩散的途径。在一些实施方式中，细胞可以经由血管系统、淋巴腺、在体腔内或其组合来扩散。在另一个实施方式中，细胞转移分析是考虑到细胞迁移、播散、外渗、增殖或其组合来进行的。

[0616] 因此，在一个特别优选的实施方式中，本发明的调节剂可以用于检测并定量患者样品(例如，血浆或血液)中SEZ6水平，而这些水平又可以用于检测、诊断或监测SEZ6相关病症，包括增生性病症。在相关实施方式中，本发明的调节剂可以用于在体内或体外对循环肿瘤细胞进行检测、监测和/或定量(参见例如WO 2012/0128801，通过引用结合于此)。在又一些其他优选实施方式中，循环肿瘤细胞可以包含癌症干细胞。

[0617] 在某些实施例中，可以在疗法或方案之前，使用所披露的调节剂对受试者或来自受试者的样品中肿瘤发生细胞进行评估或表征，以确立基线。在其他实施例中，该样品衍生自经过治疗的受试者。在一些实施例中，在受试者开始或终止治疗之后至少约1、2、4、6、7、8、10、12、14、15、16、18、20、30、60、90天、6个月、9个月、12个月或>12个月，从该受试者取得样品。在某些实施例中，在一定数量的剂量(例如，在2、5、10、20、30或更多剂疗法之后)之后对肿瘤发生细胞进行评估或表征。在其他实施例汇总，在接受了一次或多次疗法之后的1周、2周、1个月、2个月、1年、2年、3年、4年或更多年之后对肿瘤发生细胞进行表征或评估。

[0618] 在另一方面，并且如以下更详细地论述，本发明提供了用于检测、监测或诊断过度增生性病症、鉴别患有此类病症的个体用于可能的治疗或监测患者病症的发展(或消退)的试剂盒，其中该试剂盒包含如在此所描述的调节剂，及用于检测该调节剂对样品的影响的试剂。

[0619] 本发明的又另一个方面包含使用标记的SEZ6进行免疫组织化学(IHC)。就这一点来说，SEZ6IHC可以被用作诊断工具以帮助诊断不同增生性病症并监测对于包括SEZ6调节剂疗法在内的治疗的潜在反应。可相容的诊断检验可以对已经化学地固定(包括但不限于：甲醛、戊二醛、四氧化锇、重铬酸钾、乙酸、醇类、锌盐类、氯化汞、四氧化铬及苦味酸)并包埋

(包括但不限于:甲基丙烯酸乙二醇酯、石蜡及树脂)或经由冷冻保存的组织进行。如以下更详细地论述,这些检验可以用于指导治疗决定并且确定给药方案及时程。

[0620] B.筛选

[0621] 在某些实施方式中,这些调节剂也可以用于对通过与抗原(例如,其基因型或表型组分)相互作用来改变肿瘤发生细胞或其子代的功能或活性的化合物或试剂(例如药物)进行筛选或鉴别。这样的化合物和试剂可以是筛选用于治疗例如增生性病症的药物候选物。在一个实施方式中,一种系统或方法包括包含SEZ6的肿瘤发生细胞和化合物或试剂(例如药物),其中这些细胞和化合物或试剂彼此相接触。在这些实施方式中,可能已经使用所披露的调节剂对主题细胞进行鉴别、监测和/或富集。

[0622] 在又另一个实施方式中,一种方法包括使肿瘤发生细胞或其子代与测试剂或化合物直接地或间接地接触,并确定该测试剂或化合物是否调节抗原缔合的肿瘤发生细胞的活性或功能。直接相互作用的一个实施例是物理相互作用,而间接相互作用包括组合物对中间分子的作用,而这又作用于参考实体(例如,细胞或细胞培养物)。可以被调节的示例性活性或功能包括细胞形态或活力的变化、标记物的表达、分化或去分化、细胞呼吸、线粒体活性、膜完整性、成熟、增殖、活力、细胞凋亡或细胞死亡。

[0623] 筛选并鉴别试剂和化合物的方法包括适于高通量筛选的那些,这些包括任选地定位或放置于预先确定的位置或地址处的细胞阵列(例如微阵列)。举例来说,细胞可以定位或放置(预先接种)于培养皿、管、烧瓶、转瓶或板(例如,单个多孔板或皿,如8、16、32、64、96、384及1536多孔板或皿)上。高通量机械或人工处理方法可以在较短时间段内探查化学相互作用并且确定许多基因的表达水平。已经开发出利用分子信号(例如经由荧光团)以及以极快速率处理信息的自动分析的技术(参见例如,皮哈索夫(Pinhasov)等,《组合化学与高通量筛选》(Comb.Chem.High Throughput Screen.)7:133(2004))。举例来说,已经广泛地使用微阵列技术一次性探查数千基因的相互作用,同时提供特定基因的信息(参见例如,莫科林(Mocellin)和罗斯(Rossi),《实验医学与生物学研究进展》(Adv.Exp.Med.Biol.)593:19(2007))。

[0624] 可以筛选的文库包括例如,小分子文库、噬菌体展示文库、完全人类抗体酵母展示文库(艾迪玛公司(Adimab,LLC))、siRNA文库及腺病毒转染载体。

[0625] X.药物制剂和治疗应用

[0626] A.配制物和给药途径

[0627] 取决于调节剂连同任何任选的缀合物的形式、预定的递送模式、所治疗或监测的疾病及众多其他变量,必要时,可以使用本领域认可的技术对本发明的组合物进行配制。在一些实施方式中,本发明的治疗组合物可以纯形式或与极少量另外的组分一起给与,而其他可以任选地配制成含有适合的药学上可接受的载体,这些载体包含本领域众所周知的赋形剂和佐剂(参见例如,杰纳罗(Gennaro),《雷氏制药科学与实践及药物事实与比较:药物事实》(Remington:The Science and Practice of PharmacywithFacts and Comparisons:Drugfacts Plus),第20版(2003);安赛尔(Ansel)等,《药物剂型与药物递送系统》(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems),第7版,利平科特威廉姆斯与威尔金斯(Lippencott Williams and Wilkins)(2004);肯博(Kibbe)等,《药物赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients),第3版,医药出版社

(Pharmaceutical Press)(2000))。不同的药学上可接受的载体,包括媒剂、佐剂及稀释剂,都容易从众多商业来源获得。另外,也可获得药学上可接受的辅助物质的分类,如pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、润湿剂等。某些非限制性示例性载体包括盐水、缓冲盐水、右旋糖、水、甘油、乙醇及其组合。

[0628] 更明确地说,应理解的是,在一些实施方式中,本发明的治疗性组合物可以纯形式或与极少量另外的组分一起给与。相反地,本发明的SEZ6调节剂可以任选地配制成含有适合的药学上可接受的载体,这些载体包含赋形剂和佐剂,它们是本领域众所周知的并且是相对呈惰性的物质,这些物质有助于该调节剂的给与或帮助将活性化合物加工成在药学上经过优化以递送到作用部位的制剂。举例来说,赋形剂可以提供形式或稠度或充当稀释剂以改善调节剂的药物动力学或稳定性。适合的赋形剂或添加剂包括但不限于,稳定剂、润湿剂及乳化剂、用于改变摩尔渗透压浓度的盐、囊封剂、缓冲剂及皮肤渗透增强剂。在某些优选实施方式中,这些药物组合物可以呈冻干形式提供,并且在给药之前于例如缓冲盐水中复水。

[0629] 用于全身给药的所披露的调节剂可以被配制用于肠、肠胃外或局部给药。事实上,可以同时使用全部三种类型的配制物来实现活性成分的全身给药。赋形剂以及供肠胃外和非肠胃外药物递送的配制物陈述于《雷氏制药科学与实践》第20版,默克出版公司(Mack Publishing)(2000)中。用于肠胃外给药的适合配制物包括呈水溶性形式(例如水溶性盐)的活性化合物的水溶液。此外,适当时,可以给与用于油性注射悬浮液的活性化合物的悬浮液。适合的亲脂性溶剂或媒剂包括脂肪油,例如己基取代的聚(丙交酯)、芝麻油或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酸酯)。水性注射悬浮液可以含有使该悬浮液的粘度增加的物质,包括例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇和/或葡聚糖。任选地,该悬浮液还可以含有稳定剂。也可以使用脂质体将药剂包囊用于递送到细胞中。

[0630] 用于肠给药的适合配制物包括硬或软明胶胶囊、丸剂、片剂(包括包衣片剂)、酏剂、悬浮液、糖浆或吸入剂及其控制释放形式。

[0631] 总体而言,包含SEZ6调节剂的本发明的化合物和组合物可以通过不同途径在体内给予有需要的受试者,包括但不限于,口服、静脉内、动脉内、皮下、肠胃外、鼻内、肌肉内、颅内、心脏内、心室内、气管内、口腔、直肠、腹膜内、皮内、局部、透皮及胸内,或以其他方式通过植入或吸入给予。主题组合物可以被配制成呈固体、半固体、液体或气态形式的制剂;包括但不限于,片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、油膏、溶液、栓剂、灌肠剂、注射剂、吸入剂及气雾剂。适合的配制物和给药途径可以根据预定的应用和治疗方案选择。

[0632] B.剂量

[0633] 类似地,特定的剂量方案,即,剂量、时程及重复,将取决于特定的个体和该个体的病史,以及经验考虑,如药物动力学(例如半衰期、清除率等)。给药频率可以在疗法的过程内确定并调整,并且是基于减少增殖性或肿瘤发生细胞的数量、维持这些赘生性细胞的减少、减少赘生性细胞的增殖或延迟转移的发生。在其他实施方式中,所给与的剂量可以经过调整或衰减以管理潜在副作用和/或毒性。作为替代方案,主题治疗性组合物的持续的连续释放配制物可能是适当的。

[0634] 总体而言,本发明的调节剂可以在不同范围内给与。这些包括每剂每千克体重约10μg到每千克体重约100mg;每剂每千克体重约50μg到每千克体重约5mg;每剂每千克体重

约100μg到每千克体重约10mg。其他范围包括每剂每千克体重约100μg到每千克体重约20mg，和每剂每千克体重约0.5mg到每千克体重约20mg。在某些实施方式中，该剂量为每千克体重至少约100μg、每千克体重至少约250μg、每千克体重至少约750μg、每千克体重至少约3mg、每千克体重至少约5mg、每千克体重至少约10mg。

[0635] 在所选实施方式中，这些调节剂将以每剂每千克体重约10、20、30、40、50、60、70、80、90或100μg给予。其他实施方式将包含以每剂每千克体重200、300、400、500、600、700、800或900μg给予调节剂。在其他优选实施方式中，所披露的调节剂将以1、2、3、4、5、6、7、8、9或10mg/kg给与。在又一些其他实施方式中，这些调节剂可以按每剂每千克体重12、14、16、18或20mg给与。在又一些其他实施方式中，这些调节剂将以每剂每千克体重25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、90或100mg给与。根据在此的传授内容，应理解的是，以上提到的剂量适用于未缀合的调节剂和缀合到细胞毒性剂的调节剂。本领域的普通技术人员可以基于临床前动物研究、临床观察结果以及标准医疗和生物化学技术及测量容易地确定各种缀合和未缀合的调节剂的适当剂量。

[0636] 对于缀合调节剂，特别优选的实施方式将包含每剂每千克体重介于约50μg到约5mg之间的剂量。就这一点来说，缀合调节剂可以按每剂每千克体重50、75或100μg，或0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1mg给予。在其他优选实施方式中，本发明的缀合调节剂可以按每剂每千克体重1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.25、4.5、4.75或5mg给与。在特别优选的实施方式中，这些缀合调节剂剂量将在一段时间内静脉内给与。另外，这些剂量可以在一段确定的治疗过程内多次给与。

[0637] 其他给药方案可以根据体表面积(BSA)计算值判定，如U.S.P.N.7,744,877中所披露。如众所周知的，BSA是使用患者的身高和体重进行计算并且提供了如通过他或她的体表面积所表示的受试者体格的量度。在某些实施方式中，这些调节剂可以按从10mg/m^2到800mg/m^2、从50mg/m^2到500mg/m^2的剂量以及按100mg/m^2、150mg/m^2、200mg/m^2、250mg/m^2、300mg/m^2、350mg/m^2、400mg/m^2或450mg/m^2的剂量给予。

[0638] 还应理解的是，可以使用本领域认可的并且凭经验的技术来确定缀合的调节剂(即，ADC)的适当剂量。

[0639] 在任何情形中，SEZ6调节剂(缀合和未缀合的)优选地根据需要给予有需要的受试者。给药频率的确定可以由本领域的普通技术人员(如主治医师)基于以下考虑来作出：所治疗的病症、所治疗的受试者的年龄、所治疗的病症的严重程度、所治疗的受试者的一般健康状态等。总体而言，SEZ6调节剂的有效剂量给予受试者一次或多次。更明确地说，该调节剂的有效剂量以一个月一次、一个月超过一次或一个月不到一次给与受试者。在某些实施方式中，该SEZ6调节剂的有效剂量可以给与多次，包括持续至少一个月、至少六个月、至少一年、至少两年的时间或若干年的时间。在又一些其他实施方式中，所披露的调节剂的给药之间可以间隔若干天(2、3、4、5、6或7)、若干周(1、2、3、4、5、6、7或8)或若干月(1、2、3、4、5、6、7或8)，或甚至一年或若干年。

[0640] 在某些优选实施方式中，涉及缀合调节剂的治疗过程将包含在数周或数月的一段时间内多剂所选药品(即ADC)。更具体地说，本发明的缀合调节剂可以每天、每两天、每四天、每周、每十天、每两周、每三周、每个月、每六周、每两个月、每十周或每三个月一次给与。就这一点来说，应理解的是，基于患者反应和临床实践，这些剂量可以变化或该时间间隔可

以调整。

[0641] 对用于已经提供一次或多次给药的个体中所披露的治疗性组合物的剂量和方案也可以凭经验确定。举例来说，可以给个体递增剂量的如在此所描述制造的治疗性组合物。在所选实施方式中，对应地基于凭经验确定或观察的副作用或毒性，可以使该剂量逐渐增加或减少或衰减。为了评估所选组合物的功效，可以如先前所描述，跟踪特定疾病、病症或病状的标记物。在个体患有癌症的实施方式中，这些包括经由触诊或目测观察来直接测量肿瘤大小、通过x射线或其他成像技术来间接测量肿瘤大小；如通过直接肿瘤活检和肿瘤样品的显微镜检查所评估的改善；间接肿瘤标记物(例如，对于前列腺癌的PSA)或根据在此描述的方法鉴别的抗原的测量；疼痛或麻痹的减少；言语、视力、呼吸或与肿瘤相关的其他能力丧失的改善；食欲增加；或如通过公认的测试所测量的生活质量增加或存活期延长。本领域的普通技术人员应显而易见的是，该剂量将取决于个体、赘生性病状的类型、赘生性病状的阶段、该赘生性病状是否已经开始转移到个体中的其他位置以及过去和当前所使用的治疗而变化。

[0642] C.组合疗法

[0643] 组合疗法可以特别适用于减少或抑制不想要的赘生性细胞增殖，减少癌症的发生，减少或预防癌症的复发，或者减少或预防癌症的扩散或转移。在这些情形中，本发明的调节剂可以通过去除将以其他方式支持并且维持肿块的CSC而充当敏化剂或化学敏化剂，并藉此允许更有效地使用当前的医疗标准减瘤剂或抗癌剂。也就是说，在某些实施方式中，所披露的调节剂可以提供一种增强的作用(例如，加和性或协同性)，由此加强了另一种给与的治疗剂的作用模式。在本发明的上下文中，“组合疗法”应当在广义上解释并且仅仅是指调节剂和一种或多种抗癌剂的给与，这些抗癌剂包括但不限于，细胞毒性剂、细胞生长抑制剂、抗血管生成剂、减瘤剂、化学治疗剂、放射疗法及放射治疗剂、靶向性抗癌剂(包括单克隆抗体和小分子实体)、BRM、治疗性抗体、癌症疫苗、细胞因子、激素疗法、放射疗法以及抗转移剂和免疫治疗剂，包括特异性和非特异性方法。

[0644] 这些组合的结果无需为分开进行每种治疗(例如抗体和抗癌剂)时所观察的作用的加和。尽管至少加和作用一般是所希望的，但超出单一疗法之一的任何增加的抗肿瘤作用都是有益的。另外，本发明不要求组合治疗展现出协同作用。然而，本领域的普通技术人员应理解，在包含优选实施方式的某些所选组合情况下，可以观察到协同作用。

[0645] 在实行组合疗法时，可以向受试者以单一组合物形式或以两种或更多种相异的组合物形式使用相同或不同给药途径同时地给与调节剂和抗癌剂。作为替代方案，该调节剂可以在抗癌剂治疗之前或之后以例如从数分钟到数周范围内的时间间隔给与。每次递送之间的时间段使得该抗癌剂和调节剂能够对该肿瘤发挥组合作用。在至少一个实施方式中，抗癌剂与调节剂是彼此间隔在约5分钟到约两周内给与。在又其他实施方式中，该调节剂与该抗癌剂的给药之间可以间隔若干天(2、3、4、5、6或7)、若干周(1、2、3、4、5、6、7或8)或若干月(1、2、3、4、5、6、7或8)。

[0646] 组合疗法可以给与一次、两次或至少持续一段时间，直到该病状得到治疗、减轻或治愈。在一些实施方式中，该组合疗法给与多次，例如从每日三次到每六个月一次。给药可以按时程进行，如每日三次、每日两次、每日一次、每两天一次、每三天一次、每周一次、每两周一次、每个月一次、每两个月一次、每三个月一次、每六个月一次，或者可以经由微型泵连

续地给与。该组合疗法可以经由如先前所述的任何途径给与。该组合疗法可以在远离肿瘤部位的部位处给与。

[0647] 在一个实施方式中，调节剂是与一种或多种抗癌剂组合给与有此需要的受试者，持续一个较短的治疗周期。本发明还涵盖分成若干部分给药的不连续给药或每日剂量。该调节剂和抗癌剂可以在隔日或隔周可互换地给与；或提供一系列抗体治疗之后可以是一次或多次的抗癌剂疗法治疗。在任何情况下，如本领域的普通技术人员所了解，化学治疗剂的适当剂量一般大约为在临床疗法中已经采用的那些，其中这些化学治疗剂是单独或与其他化学治疗剂组合给与。

[0648] 在另一个优选实施方式中，本发明的SEZ6调节剂可以用于维持疗法中，以在该疾病最初出现之后降低或消除肿瘤复发的几率。优选地，该病症将经过治疗并且最初的肿块消除、减小或以其他方式改善，由此该患者是无症状的或得到缓和。此时，可以给与该受试者药学上有效量的所披露的调节剂一次或多次，即使是使用标准诊断程序存在极少或无疾病指征。在一些实施方式中，这些调节剂将根据一个有规律的时程经一段时间给与，如每周、每两周、每月、每六周、每两个月、每三个月、每六个月或每年一次。鉴于在此的传授内容，本领域的普通技术人员可以容易地确定出用以减少疾病复发的可能性的有利剂量和给药方案。另外，取决于患者反应以及临床和诊断参数，这些治疗可以持续数周、数月、数年或甚至无限的一段时间。

[0649] 在又一个优选实施方式中，本发明的调节剂可以用于预防或作为辅助疗法以预防或降低在减瘤程序之后肿瘤转移的可能性。如本披露中所使用，“减瘤程序”是在广义上定义并且应当意谓任何消除、减少、治疗或改善肿瘤或肿瘤增殖的操作、技术或方法。示例性减瘤剂包括但不限于，手术、放射治疗(即，射束放射)、化学疗法、免疫疗法或切除。在本领域的普通技术人员根据本披露容易地确定的适当时间，所披露的调节剂可以如临床、诊断或治疗诊断程序所建议的给与，以减少肿瘤转移。这些调节剂可以按如使用标准技术所测定的药学上有效的剂量给与一次或多次。优选地，该给药方案将伴随适当的诊断或监测技术以允许对其进行改良。

[0650] 本发明的又一些其他实施方式包括向无症状但有发生增生性病症的风险的受试者给与所披露的调节剂。也就是说，本发明的调节剂可以在真正预防意义上使用并且提供给经过检查或测试并且具有一个或多个所述风险因素(例如，染色体组指征、家族史、体内或体外测试结果等)但尚未显现赘瘤的患者。在这些情形中，本领域普通技术人将能够通过凭经验观察或通过公认的临床实践来确定有效的给药方案。

[0651] D.抗癌剂

[0652] 术语“抗癌剂”或“抗增殖剂”意谓可以用于治疗细胞增殖性病症(如癌症)的任何药剂，并且包括但不限于，细胞毒性剂、细胞生长抑制剂、抗血管生成剂、减瘤剂、化学治疗剂、放射疗法及放射治疗剂、靶向性抗癌剂、BRM、治疗性抗体、癌症疫苗、细胞因子、激素疗法、放射疗法以及抗转移剂和免疫治疗剂。应理解的是，在所选实施方式中，如以上所论述，这些抗癌剂可以包含缀合物并且可以在给药之前与调节剂缔合。在某些实施方式中，所披露的抗癌剂将与SEZ6调节剂连接以提供如在此所示的ADC。

[0653] 如在此所使用，术语“细胞毒性剂”意谓对细胞有毒并且降低或抑制细胞功能和/或引起细胞破坏的物质。典型地，该物质是衍生自活生物体的天然存在的分子。细胞毒性剂

的实施例包括但不限于，以下各项的小分子毒素或酶活性毒素：细菌(例如白喉毒素、绿脓杆菌内毒素和外毒素、葡萄球菌肠毒素A)、真菌(例如，α-帚曲菌素、局限曲菌素)、植物(例如，相思豆毒素、篦麻毒素、葫莲根毒蛋白、槲寄生素、美洲商陆抗病毒蛋白、皂草毒素、白树毒素、苦瓜毒素、天花粉毒素、大麦毒素、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、垂序商陆蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜抑制剂、泻果素、巴豆毒素、肥皂草抑制剂、白树毒素、米特格林(mitegellin)、局限曲菌素、酚霉素、新霉素及单端孢霉烯族毒素)或动物(例如，细胞毒性RNA酶，如细胞外胰腺RNA酶；DNA酶I，包括其片段和/或变体)。

[0654] 出于本发明的目的，“化学治疗剂”包含非特异性降低或抑制癌症细胞的生长、增殖和/或存活的化合物(例如，细胞毒性剂或细胞生长抑制剂)。这些化学试剂经常针对细胞生长或分裂必需的细胞内过程，并且因此针对一般迅速生长并且分裂的癌性细胞特别有效。举例来说，长春新碱使微管蛋白解聚合，并由此抑制细胞进入有丝分裂。总体而言，化学治疗剂可以包括抑制或设计成抑制癌细胞或可能变为癌细胞或产生肿瘤发生子代(例如TIC)的细胞的任何化学试剂。这些试剂例如在如CHOP或FOLFIRI等方案中经常组合给与并且经常是最有效的。又，在所选实施方式中，这些化学治疗剂可以缀合到所披露的调节剂。

[0655] 可以与本发明的调节剂组合(或缀合)使用的抗癌剂的实施例包括但不限于：烷化剂、磺酸烷酯、氮丙啶类、乙烯亚胺类及甲基三聚氰胺类、多聚乙酰类、喜树碱、苔藓抑素、海绵他汀、CC-1065、念珠藻环肽、海兔毒素、倍癌霉素、伊斯罗宾、水鬼蕉碱、萨克丁特(sarcodictyin)、海绵素、氮芥、抗生素、烯二炔抗生素、达内霉素、双膦酸酯、埃斯波霉素、色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素、放线菌素、安曲霉素、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡拉比星、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN®多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、左柔比星；抗代谢物，埃罗替尼、威罗菲尼、克唑替尼、索拉非尼、依鲁替尼、恩杂鲁胺、叶酸类似物、嘌呤类似物、雄激素、抗肾上腺素、叶酸补充剂(如甲酰四氢叶酸)、醋葡醛内酯、醛磷酰胺糖苷、氨基乙酰丙酸、恩尿嘧啶、安吖啶、贝斯特布斯(bestrabucil)、比生群、伊达曲沙、地磷酰胺、秋水仙胺、地吖醌、依氟鸟氨酸、依利醋铵、艾普塞隆、依托格鲁、硝酸镓、羟基脲、香菇多糖、罗尼达宁(lonidainine)、类美登醇、米托胍腙、米托蒽醌、莫哌达醇、尼曲瑞林(nitraerine)、喷司他丁、蛋氨氮芥、比柔比星、洛索蒽醌、鬼臼酸2-乙肼、丙卡巴肼、PSK®多糖复合物(JHS自然产品公司(JHS Natural Products)，俄勒冈州尤金(Eugene,OR))、雷佐生；根瘤菌素；西佐喃；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2″-三氯三乙胺；单端孢霉烯族毒素(尤其是T-2毒素、疣孢菌素A、漆斑菌素A及蛇形菌素)；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露莫司汀；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；盖克托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(“Ara-C”)；环磷酰胺；塞替派；紫杉烷、苯丁酸氮芥；GEMZAR®吉西他宾；6-硫鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲胺蝶呤；铂类似物、长春花碱；铂；依托泊苷(VP-16)；异环磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱；NAVELBINE®长春瑞宾；诺消灵；替尼泊苷；依达曲沙；道诺霉素；氨基蝶呤；西罗达；伊班膦酸盐；伊立替康(Camptosar,CPT-11)、拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸；视黄醇；卡培他滨；康普瑞汀；亚叶酸；奥沙利铂；PKC-α、Raf、H-Ras、EGFR及VEGF-A的抑制

剂，这些抑制剂减少细胞增殖；及以上任一项的药学上可接受的盐、酸或衍生物。这一定义中还包括用于调控或抑制对于肿瘤的激素作用的抗激素剂，如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂，抑制酶芳香酶的芳香酶抑制剂，这些抑制剂调控肾上腺中雌激素的产生，及抗雄激素；以及曲沙他滨(1,3-二氧杂环戊烷核苷胞嘧啶类似物)；反义寡核苷酸、核酶如VEGF表达抑制剂和HER2表达抑制剂；疫苗，PROLEUKIN® rIL-2；LURTOTECAN®拓扑异构酶1抑制剂；ABARELIX® mRH；长春瑞宾和埃斯波霉素，及以上任一项的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0656] 在其他实施方式中，本发明的调节剂可以与目前临床试验中或可商购的多种抗体(或免疫治疗剂)中的任一种组合使用。为此，所披露的调节剂可以与选自下组的抗体组合使用，该组由以下各项组成：阿巴伏单抗、阿德木单抗、阿托珠单抗、阿仑单抗、阿妥莫单抗、阿托昔单抗、马安那莫单抗、阿西莫单抗、巴维昔单抗、贝妥莫单抗、贝伐单抗、比伐珠单抗、比纳托单抗、布妥昔单抗、坎妥珠单抗、卡妥索单抗、西妥昔单抗、西他珠单抗、西妥木单抗、利伐珠单抗(clivatuzumab)、坎妥木单抗(conatumumab)、达妥木单抗(daratumumab)、曲兹妥单抗(drozitumab)、杜利妥单抗(duligotumab)、杜昔妥单抗(dusigitumab)、地莫单抗、达西珠单抗、多妥珠单抗(dalotuzumab)、依美昔单抗、艾妥珠单抗(elotuzumab)、恩脱昔单抗(ensituximab)、厄妥索单抗、达珠单抗、法妥珠单抗(farletuzumab)、拉妥珠单抗(ficlatuzumab)、费妥木单抗(figitumumab)、法伏妥单抗(flanvotumab)、弗妥昔单抗(futuximab)、加尼妥单抗(ganitumab)、吉妥珠单抗、吉瑞昔单抗、来巴妥单抗(glembatumumab)、替伊莫单抗、伊戈伏单抗、麦妥珠单抗(imgatuzumab)、印妥昔单抗(indatuximab)、伊珠单抗、英妥木单抗、伊匹单抗、伊妥木单抗、拉贝珠单抗、来沙木单抗、林妥珠单抗、洛伐珠单抗(lorvotuzumab)、鲁卡木单抗(lucatumumab)、曼妥木单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗、米妥珠单抗(milatuzumab)、明瑞莫单抗、米妥莫单抗、莫妥木单抗(moxetumomab)、那妥单抗(narnatumab)、那莫单抗、尼妥木单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗、若莫单抗(nofetumomabn)、卡妥珠单抗(ocaratuzumab)、奥法木单抗、奥拉妥单抗(olaratumab)、昂妥珠单抗(onartuzumab)、奥妥珠单抗(oportuzumab)、瑞戈伏单抗(oregovomab)、盘尼图单抗、帕图珠单抗(parsatuzumab)、帕托单抗(patritumab)、盘图莫单抗(pemtumomab)、帕妥珠单抗、平妥单抗、普托木单抗、拉妥木单抗(racotumomab)、拉图单抗(radretumab)、利妥木单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗、罗妥木单抗、沙妥莫单抗、昔洛珠单抗、司妥昔单抗、司妥佐单抗(simtuzumab)、索利图单抗(solitomab)、他妥珠单抗(tacatuzumab)、他妥莫单抗(taplitumomab)、替妥莫单抗(tenatumomab)、替普莫单抗(teprotumumab)、加珠单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、托卡珠单抗(tucotuzumab)、乌妥昔单抗(ublituximab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、沃妥珠单抗(vorsetuzumab)、沃图莫单抗(votumumab)、扎鲁木单抗、CC49、3F8及其组合。

[0657] 又一些其他特别优选的实施方式将包含被批准用于癌症疗法的抗体的使用，包括但不限于，利妥昔单抗、曲妥珠单抗、吉妥单抗、阿仑单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、盘尼图单抗、奥法木单抗、伊匹单抗及布妥昔单抗。本领域的普通技术人员将能够容易地鉴别与在此的传授内容可相容的另外的抗癌剂。

[0658] E.放射疗法

[0659] 本发明还提供了调节剂与放射疗法(即，用于在肿瘤细胞内局部地诱导DNA损伤的

任何机制，如γ照射、X射线、UV照射、微波、电子发射等)的组合。还涵盖了使用放射性同位素向肿瘤细胞的定向递送的组合疗法，并且该疗法可以与靶向性抗癌剂或其他靶向手段联合使用。典型地，放射疗法是以脉冲方式经一段从约1到约2周的时间给与。该放射疗法可以给与患有头颈癌的受试者，持续约6到7周。任选地，该放射疗法可以按单次剂量或按多次连续剂量给与。

[0660] XI.适应症

[0661] 应理解的是，本发明的调节剂可以用于诊断、治疗或抑制任何SEZ6相关病症的发生或复发。因此，不管是单独还是与抗癌剂或放射疗法组合给与，本发明的调节剂特别适用于总体上治疗患者或受试者的赘生性病状，这些病状可以包括良性或恶性肿瘤(例如肾上腺、肝、肾、膀胱、乳房、胃、卵巢、结肠直肠、前列腺、胰腺、肺、甲状腺、肝脏、子宫颈、子宫内膜、食道及子宫癌瘤；肉瘤；成胶质细胞瘤；及各种头颈肿瘤)；白血病和淋巴系统恶性疾病；其他病症，如神经元、神经胶质、星形胶质细胞、下丘脑及其他腺体、巨噬细胞、上皮、基质及囊胚腔病症；以及发炎性、血管生成性、免疫性病症和由病原体引起的病症。明确地说，供治疗的关键靶是赘生性病状(包含实体肿瘤)，不过血液系统恶性肿瘤在本发明的范围内。优选地，有待治疗的“受试者”或“患者”将为人类，不过如在此所使用，这些术语明确地被视作包含任何哺乳动物物种。

[0662] 更具体地说，经历根据本发明的治疗的赘生性病状可以选自下组，该组包括但不限于，肾上腺肿瘤、AIDS相关癌症、蜂窝状软部肉瘤、星形细胞肿瘤、膀胱癌(鳞状细胞癌瘤和移行细胞癌瘤)、骨癌(釉质上皮瘤、动脉瘤状骨囊肿、骨软骨瘤、骨肉瘤)、脑和脊髓癌、转移性脑肿瘤、乳癌、颈动脉体瘤、子宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、肾嫌色细胞癌瘤、肾透明细胞癌瘤、结肠癌、结肠直肠癌、皮肤良性纤维性组织细胞瘤、促结缔组织增生性小圆细胞瘤、室管膜瘤、尤文氏肿瘤(Ewing’s tumor)、骨外黏液样软骨肉瘤、骨纤维生成不良、骨纤维异常增殖症、胆囊和胆管癌、妊娠滋养细胞病、生殖细胞肿瘤、头颈癌、胰岛细胞肿瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi’s Sarcoma)、肾癌(肾母细胞瘤、乳头状肾细胞癌瘤)、白血病、脂肪瘤/良性脂肪性肿瘤、脂肪肉瘤/恶性脂肪性肿瘤、肝癌(肝母细胞瘤、肝细胞癌瘤)、淋巴瘤、肺癌(小细胞癌瘤、腺癌、鳞状细胞癌瘤、大细胞癌瘤等)、髓母细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、多发性内分泌瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合症、成神经细胞瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌瘤、甲状旁腺肿瘤、儿科癌症、周围神经鞘膜瘤、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、前列腺癌、后葡萄膜黑素瘤(posterious unveal melanoma)、罕见血液性病症、肾转移性癌、横纹肌样肿瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮肤癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、滑膜肉瘤、睾丸癌、胸腺癌瘤、胸腺瘤、甲状腺转移性癌症及子宫癌(子宫颈癌、子宫内膜癌瘤及平滑肌瘤)。

[0663] 在某些优选实施方式中，该增生性病症将包含实体肿瘤，包括但不限于，肾上腺、肝、肾、膀胱、乳房、胃、卵巢、子宫颈、子宫、食道、结肠直肠、前列腺、胰腺、肺(小细胞和非小细胞)、甲状腺肿瘤、癌瘤、肉瘤、成胶质细胞瘤及不同的头颈肿瘤。在其他优选实施方式中，并且如以下实施例中所示，所披露的调节剂在治疗小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状细胞非小细胞肺癌或鳞状细胞小细胞肺癌)方面尤其有效。在一个实施方式中，肺癌是难治性、复发性或对基于铂的试剂(例如，卡铂、顺铂、奥沙利铂、拓扑替康)和/或紫杉烷(例如多西他赛、太平洋紫杉醇、洛他赛或卡巴他赛)具有抗性的。另外，在特别优选的实施方式中，所披露的调节剂可以呈缀合形式使用以治疗小细胞肺癌。

[0664] 就小细胞肺癌来说，特别优选的实施方式将包含给与缀合的调节剂(ADC)。在所选实施方式中，这些缀合的调节剂将给与展现出局限期疾病的患者。在其他实施方式中，所披露的调节剂将给与展现出扩散期疾病的患者。在其他优选实施方式中，所披露的缀合调节剂将给与难治性患者(即，在完成最初疗程期间或不久之后复发的那些)。又其他实施方式包含将所披露的调节剂给与敏感性患者(即，复发在主要疗法之后超过2-3个月的那些)。在每一情形中，应理解的是，取决于所选给药方案和临床诊断，可相容调节剂可以呈缀合或未缀合状态。

[0665] 如以上所论述，所披露的调节剂可以另外用于预防、治疗或诊断具有神经内分泌特征或表型的肿瘤，包括神经内分泌肿瘤。起于弥散性内分泌系统的真性或经典神经内分泌肿瘤(NET)相对罕见，每100,000个人有2-5个人发生，但具有高度侵袭性。神经内分泌肿瘤发生于肾、泌尿生殖道(膀胱、前列腺、卵巢、子宫颈及子宫内膜)、胃肠道(结肠、胃)、甲状腺(髓样甲状腺癌)及肺(小细胞肺癌瘤和大细胞神经内分泌癌瘤)中。这些肿瘤可以分泌若干激素，包括血清素和/或嗜铬粒蛋白A，这些激素可以引起称为类癌瘤综合症的衰竭性症状。这些肿瘤可以通过阳性免疫组织化学标记物表示，如神经元特异性烯醇化酶(NSE，又称为γ烯醇化酶，基因符号＝ENO2)、CD56(或NCAM1)、嗜铬粒蛋白A(CHGA)及突触素(SYP)；或通过已知展现升高表达的基因表示，如ASCL1。不幸的是，传统的化学疗法在治疗NET方面不是特别有效，并且肝转移是一种常见的结果。

[0666] 尽管所披露的调节剂可以有利地用于治疗神经内分泌肿瘤，但它们也可以用于治疗、预防或诊断假神经内分泌肿瘤(pNET)，这些肿瘤在基因型或表型上模拟、类似经典神经内分泌肿瘤或展现与其共同的性状。假神经内分泌肿瘤或具有神经内分泌特征的肿瘤是由弥散神经内分泌系统的细胞或由神经内分泌分化级联已经在癌发生过程期间异常地再活化的细胞引起的肿瘤。这些pNET常常与传统上确定的神经内分泌肿瘤共有某些表型或生物化学特征，包括产生多种生物活性胺、神经递质及肽激素亚组的能力。在组织学上，这些肿瘤(NET和pNET)共有一种共同的外观，经常显示出极少的单纯细胞病理学细胞质和圆形到椭圆形点彩核的密集地连接的小细胞。出于本发明的目的，可以用于确定神经内分泌和假神经内分泌肿瘤的常常表达的组织标记物或遗传标记物包括但不限于，嗜铬粒蛋白A、CD56、突触素、PGP9.5、ASCL1及神经元特异性烯醇化酶(NSE)。

[0667] 因此，本发明的调节剂可以有益地用于治疗假神经内分泌肿瘤和经典神经内分泌肿瘤。就这一点来说，这些调节剂可以如在此所描述而用于治疗在肾、泌尿生殖道(膀胱、前列腺、卵巢、子宫颈及子宫内膜)、胃肠道(结肠、胃)、甲状腺(髓样甲状腺癌)及肺(小细胞肺癌瘤和大细胞神经内分泌癌瘤)中发生的神经内分泌肿瘤(NET和pNET)。另外，本发明的调节剂可以用于对表达一种或多种标记物的肿瘤进行治疗，这些标记物选自下组，该组由以下各项组成：NSE、CD56、突触素、嗜铬粒蛋白A、ASCL1及PGP9.5(UCHL1)。也就是说，本发明可以用于治疗罹患肿瘤的受试者，该肿瘤为NSE^+或$CD56^+$或$PGP9.5^+$或$ASCL1^+$或SYP^+或$CHGA^+$，或其某一组合。

[0668] 就血液系统恶性肿瘤来说，还应理解的是，本发明的化合物和方法可以特别有效地治疗多种B细胞淋巴瘤，包括低级别/NHL滤泡细胞淋巴瘤(FCC)、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥散性大细胞淋巴瘤(DLCL)、小淋巴细胞性(SL)NHL、中等级别/滤泡性NHL、中等级别弥散性NHL、高级别免疫母细胞性NHL、高级别淋巴母细胞性NHL、高级别小型无裂隙细胞NHL、大包

块病NHL、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、淋巴浆细胞样淋巴瘤(LPL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥散性大细胞淋巴瘤(DLCL)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)(BL)、AIDS相关淋巴瘤、单核细胞性B细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性淋巴结病、小淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥散性大细胞淋巴瘤、弥散性小无裂隙细胞淋巴瘤、大细胞免疫母细胞淋巴母细胞瘤、小无裂隙淋巴瘤、伯基特氏和非伯基特氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤,主要是大细胞;滤泡性,主要是小无裂隙细胞;及滤泡性、混合小无裂隙细胞和大细胞淋巴瘤。参见加多诺(Gaidono)等,"淋巴瘤(Lymphomas)",《癌症:肿瘤学原理与实践》(CANCER:PRINCIPLES&PRACTICE OF ONCOLOGY),第2卷:2131-2145(德维塔(DeVita)等编,第5增版1997)。本领域的普通技术人员应当清楚的是,这些淋巴瘤由于分类系统的改变而经常会具有不同的名称,并且患有以不同名称分类的淋巴瘤的患者也可以从本发明的组合治疗方案获益。

[0669] 本发明还提供了出现良性或癌前肿瘤的受试者的防治性或预防性治疗。除SEZ6相关病症外,相信任何特别类型的肿瘤或增生性病症不应当被排除在使用本发明进行的治疗外。然而,肿瘤细胞的类型可能与本发明和第二治疗剂,特别是化学治疗剂和靶向性抗癌剂的组合使用相关。

[0670] XII.制品

[0671] 还提供了包括一个或多个容器的药物包装和试剂盒,这些容器包括一次或多次剂量的SEZ6调节剂。在某些实施方式中,提供了一种单位剂量,其中该单位剂量含有一种预定量的组合物,该组合物包含例如抗SEZ6抗体,存在或不存在一种或多种另外的药剂。对于其他实施方式中,此类单位剂量是供应于一次性使用的注射用预填充注射器中。在又一些其他实施方式中,该单位剂量中所含的组合物可以包含盐水、蔗糖等;缓冲剂,如磷酸盐等;和/或在稳定并且有效的pH范围内配制。作为替代方案,在某些实施方式中,组合物可以冻干粉末形式提供,该粉末可以在添加适当的液体(例如无菌水)之后复水。在某些优选实施方式中,该组合物包含一种或多种抑制蛋白质聚集的物质,包括但不限于,蔗糖和精氨酸。在该一个(多个)容器上或与其相联的任何标记指示所装的组合物被用于诊断或治疗所选的疾病病状。

[0672] 本发明还提供了用于制造单次剂量或多次剂量的SEZ6调节剂给药单元及任选地一种或多种抗癌剂的试剂盒。该试剂盒包括容器及在该容器上或与其相联的标记或药品说明书。适合的容器包括例如,瓶子、小瓶、注射器等。这些容器可以由多种材料形成,如玻璃或塑料,并且含有药学有效量的呈缀合或未缀合形式的所披露的调节剂。在其他优选实施方式中,该一个(多个)容器包括无菌存取口(例如,该容器可以是静脉内溶液袋或具有通过皮下注射针可刺穿的塞子的小瓶)。这些试剂盒一般会在适合容器中含有SEZ6调节剂的药学上可接受的配制物,并且在相同或不同容器中任选地含有一种或多种抗癌剂。这些试剂盒还可以含有其他药学上可接受的配制物,用于诊断或组合疗法。举例来说,除本发明的SEZ6调节剂外,这些试剂盒还可以含有多种抗癌剂(如化学治疗剂或放射治疗剂);抗血管生成剂;抗转移剂;靶向性抗癌剂;细胞毒性剂;和/或其他抗癌剂中的任一种或多种。这些试剂盒还可以提供适当的试剂以将SEZ6调节剂与抗癌剂或诊断剂缀合(例如参见,U.S.P.N.7,422,739,通过引用以其全文结合于此)。

[0673] 更具体地说,这些试剂盒可以具有单一容器,该容器含有SEZ6调节剂,存在或不存

在另外的组分，或它们可以对于每一希望的试剂具有相异的容器。在提供组合治疗剂供缀合的情况下，可以按摩尔当量组合或一种组分多于另一种的方式预混合单一溶液。作为替代方案，该试剂盒中的SEZ6调节剂和任何任选的抗癌剂在给与患者之前，可以分开地维持在相异的容器中。这些试剂盒还可以包含第二/第三容器构件用于容纳无菌、药学上可接受的缓冲液或其他稀释剂(如抑菌性注射用水(BWFI))、磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)、林格氏溶液及右旋糖溶液。

[0674] 当该试剂盒的组分是以一种或多种液体溶液形式提供时，该液体溶液优选为水溶液，其中无菌水溶液是特别优选的。然而，该试剂盒的组分可以呈干燥粉末形式提供。当以干燥粉末形式提供试剂或组分时，该粉末可以通过添加适合溶剂来复水。预想的是，该溶剂也可以提供于另一个容器中。

[0675] 如以上简短地指示，这些试剂盒还可以含有一种将该抗体和任何任选的组分给与动物或患者的构件，例如，一个或多个针或注射器，或甚至是眼滴管、移液管或其他此类装置，由该装置，可以将配制物注射或引入动物中或施用到身体的患病区域。本发明的试剂盒还典型地包括用于容纳小瓶或此类装置及其他组分的紧密封闭的构件以供商业销售，如例如注射或吹塑的塑料容器，在其中放置并且保持所希望的小瓶和其他装置。任何标记或药品说明书都指示，SEZ6调节剂组合物被用于治疗癌症，例如小细胞肺癌。

[0676] 在其他优选实施方式中，本发明的调节剂可以与可用于诊断或治疗增生性病症的诊断或治疗器件联合使用或包含这些诊断或治疗器件。举例来说，在一个优选实施方式中，本发明的化合物和组合物可以与某些诊断器件或仪器组合，这些器件或仪器可以用于对涉及增生性病症的病因或表现的细胞或标记化合物进行检测、监测、定量或分型。对于所选实施方式，这些标记化合物可以包含NSE、CD56、突触素、嗜铬粒蛋白A及PGP9.5。

[0677] 在特别优选的实施方式中，这些器件可以用于在体内或体外对循环肿瘤细胞进行检测、监测和/或定量(参见例如WO 2012/0128801，通过引用结合于此)。在又一些其他优选实施方式中，并且如以上所论述，这些循环肿瘤细胞可以包含癌症干细胞。

[0678] XIII.研究试剂

[0679] 本发明的其他优选实施方式还利用了所披露的调节剂作为仪器的特性，该仪器可用于通过如流式细胞术、荧光活化的细胞分选(FACS)、磁活化的细胞分选(MACS)或激光介导的切割等方法对肿瘤起始细胞群或亚群进行鉴别、监测、分离、分组(sectioning)或富集。本领域的普通技术人员应理解，这些调节剂可以用于表征并操作TIC(包括癌症干细胞)的若干可相容的技术(例如参见，U.S.S.Ns.12/686,359、12/669,136及12/757,649，各自通过引用以其全文结合于此)。

[0680] XIV.其他

[0681] 除非在此另外定义，否则结合本发明使用的科技术语应当具有本领域的普通技术人员通常所了解的意义。另外，除非上下文另外需要，否则单数形式的术语应当包括复数形式并且复数形式的术语应当包括单数形式。更具体地说，除非上下文另外清楚地规定，否则如本说明书和所附权利要求中所使用，单数形式“一个(种)”(a/an)和“该”包括复数个参照物。因此，举例来说，提到“一种蛋白质”包括多种蛋白质；提到“一个细胞”包括细胞的混合物等。此外，说明书和所附权利要求中提供的范围包括端点和这些端点之间的所有点。因此，2.0到3.0的范围包括2.0、3.0及2.0与3.0之间的所有点。

[0682] 总体而言，与在此所描述的细胞和组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学以及蛋白质和核酸化学及杂交学结合使用的命名法是本领域中众所周知并且常用的那些。除非另外指示，否则本发明的方法和技术一般是根据本领域中众所周知的常规方法并且如本说明书全篇所引用并且论述的不同通用和更特定的参考文献中所描述来进行。参见例如，阿巴斯等，《细胞与分子免疫学》，第6版，W.B.桑德公司(2010)；萨姆布鲁克J.和鲁塞尔D.，《分子克隆实验指南》，第3版，冷泉港实验室出版社，纽约冷泉港(2000)；奥苏贝尔等，《精编分子生物学实验指南：当代分子生物学实验指南的方法概要》，约翰威立公司(2002)；哈罗和莱恩(Lane)《抗体技术实验指南》(UsingAntibodies:A Laboratory Manual)，冷泉港实验室出版社，纽约冷泉港(1998)；及柯里根(Coligan)等，《精编蛋白质科学实验指南》(Short Protocols in Protein Science)，约翰威立公司(2003)。酶促反应和纯化技术是根据制造商的说明，如本领域中通常所实现或如在此所描述进行的。与在此所描述的分析化学、合成有机化学以及医学化学和药物化学结合使用的命名法及其实验室程序和技术是本领域中众所周知并且常用的那些。另外，在此使用的任何章节标题只是出于组织的目的，而不应解释为限制所描述的主题内容。

[0683] XV.SEZ6参考文献

[0684] 本说明书内披露或引用的所有参考文献或文件都是(但非限制)通过引用以其全文结合于此。另外，在此使用的任何章节标题只是出于组织的目的，而不应解释为限制所描述的主题内容。

[0685] 1.博克P，贝克曼G.(1993).CUB结构域-在发育调节蛋白中一种普遍的模块(The CUB domain.A widespread module in developmentally regulated proteins).《分子生物学杂志》(J Mol Biol.)231:539-45.PMID:8510165。

[0686] 2.加伦佐P(Galluzzo P)和博查特M(BocchettaM)(2011).肺癌中的Notch信号传导(Notch signalingin lung cancer).《抗癌疗法专家评论》(Expert Rev Anticancer Ther.)11:533-40.PMID:21504320。

[0687] 3.贡纳森JM等(2007).Sez-6蛋白影响皮质锥形神经元的树突分枝模式和兴奋性(Sez-6proteins affect dendritic arborization patterns and excitability of cortical pyramidal neurons).《神经元》(Neuron.)56:621-39.PMID:18031681。

[0688] 4.贡纳森JM等(2009).啮齿动物视网膜的无长突细胞中的癫痫相关基因6(Sez-6)以及基因缺失的后果(Seizure-related gene 6(Sez-6)in amacrine cells of the rodent retina and the consequence of gene deletion).PLoS One.4:e6546.PMID:19662096。

[0689] 5.赫布斯特R，尼克林MJ(1997).SEZ-6：脑中的启动子选择性、基因组结构以及局部表达(SEZ-6:promoter selectivity,genomic structure and localized expression in the brain).《脑研究与分子脑研究》(Brain Res Mol Brain Res.)44:309-22.PMID:9073173。

[0690] 6.柯林斯塔DS(Klimstra DS)等(2010).神经内分泌肿瘤的病理分类：命名相同、分级及分期系统的评述(The pathologic classification of neuroendocrine tumors:a review of nomenclature,grading,and staging systems).《胰腺病学》(Pancreas)39:707-12.PMID:20664470。

[0691] 7.克罗佩尔G(KlöppelG.)(2011).胃肠道胰腺神经内分泌赘瘤的分类和病理学(Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms).《内分泌相关癌症》(Endocr Relat Cancer)18增刊1:S1-16.PMID:22005112。

[0692] 8.穆雷JC等(2011).作为易患基因的癫痫相关SEZ6在热性癫痫中的作用(The Role of Seizure-Related SEZ6as a Susceptibility Gene in Febrile Seizures).《国际神经研究杂志》(Neurol Res Int.)2011:917565.PMID:21785725。

[0693] 9.清水-西川K等,(1995).SEZ-6的克隆与表达,脑特异性的癫痫相关的cDNA(Cloning and expression of SEZ-6,a brain-specific and seizure-related cDNA).《脑研究与分子脑研究》28:201-10.PMID:7723619。

[0694] 10.姚JC(Yao JC)等(2008).“类癌瘤”一百年:美国35,825例病例中神经内分泌肿瘤的流行病学和预后因素(One hundred years after"carcinoid":epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825cases in the United States).《临床肿瘤学杂志》(J Clin Oncol.)26:3063-72.PMID:18565894。

[0695] 11.于ZL等,(2007).热性癫痫与脑特异性基因癫痫相关的(SEZ)6的突变相关联(Febrile seizures are associated with mutation of seizure-related(SEZ)6,a brain-specific gene).《神经科学研究杂志》(J Neurosci Res.)85:166-72.PMID:17086543。

[0696] XVI.所选本发明的实施方式

[0697] 除在此的披露和实施例外,本发明还涉及下面特别示出的所选实施方式。

[0698] 推定的权利要求书:

[0699] 1.一种分离的SEZ6调节剂。

[0700] 2.如权利要求1所述的分离的SEZ6调节剂,其中该SEZ6调节剂包含SEZ6拮抗剂。

[0701] 3.如权利要求1所述的分离的SEZ6调节剂,其中该SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0702] 4.如权利要求3所述的分离的SEZ6调节剂,其中该抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0703] 5.如权利要求4所述的分离的SEZ6调节剂,其中该单克隆抗体选自下组,该组由嵌合抗体、人源化抗体及人类抗体组成。

[0704] 6.如权利要求4所述的分离的SEZ6调节剂,其中所述单克隆抗体包含中和抗体。

[0705] 7.如权利要求4所述的分离的SEZ6调节剂,其中所述单克隆抗体包含耗竭抗体。

[0706] 8.如权利要求4所述的分离的SEZ6调节剂,其中所述单克隆抗体包含内化抗体。

[0707] 9.如权利要求8所述的分离的SEZ6调节剂,其中所述单克隆抗体另外包含细胞毒性剂。

[0708] 10.如权利要求4所述的分离的SEZ6调节剂,其中所述单克隆抗体包含具有三个互补决定区的轻链可变区和具有三个互补决定区的重链可变区,其中这些重链和轻链互补决定区对应地包含在图10A或图10B中所示的至少一个互补决定区。

[0709] 11.如权利要求4所述的分离的SEZ6调节剂,其中所述单克隆抗体包含轻链可变区和重链可变区,其中所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60%一致性的氨基酸序列,该组由如以下各项中所示的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、

SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:166以及SEQ ID NO:168，并且其中所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60％一致性的氨基酸序列，该组由如以下各项中所示的氨基酸序列组成：SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:167以及SEQ ID NO:169。

[0710] 12.一种分离的SEZ6调节剂，包含来自权利要求11中所示的重链或轻链可变区中的任一种的CDR。

[0711] 13.一种分离的SEZ6调节剂，其包含竞争抗体，其中所述竞争抗体使如权利要求10或11所述的分离的SEZ6调节剂与SEZ6的结合抑制至少约40％。

[0712] 14.一种核酸，编码如权利要求11所述的氨基酸重链可变区或氨基酸轻链可变区。

[0713] 15.一种载体，包含如权利要求14所述的核酸。

[0714] 16.如权利要求1所述的分离的SEZ6调节剂，包含选自下组的氨基酸序列，该组由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4及其片段组成。

[0715] 17.如权利要求16所述的分离的SEZ6调节剂，其中该SEZ6调节剂另外包含免疫球蛋白恒定区的至少一部分。

[0716] 18.如权利要求1所述的分离的SEZ6调节剂，其中所述调节剂在给予对其有需要的

受试者之后，使肿瘤起始细胞的频率降低。

[0717] 19.如权利要求18所述的分离的SEZ6调节剂，其中该频率的降低是使用已知富集肿瘤起始细胞的肿瘤细胞表面标记物的流式细胞分析来测定。

[0718] 20.如权利要求18所述的分离的SEZ6调节剂，其中该频率的降低是使用已知富集肿瘤起始细胞的肿瘤细胞表面标记物的免疫组织化学检测来测定。

[0719] 21.如权利要求18所述的分离的SEZ6调节剂，其中所述肿瘤起始细胞包含肿瘤保持细胞。

[0720] 22.如权利要求1所述的分离的SEZ6调节剂，另外包含细胞毒性剂。

[0721] 23.一种药物组合物，包含如权利要求1所述的分离的SEZ6调节剂。

[0722] 24.如权利要求23所述的药物组合物，其中所述分离的SEZ6调节剂包含单克隆抗体。

[0723] 25.如权利要求24所述的药物组合物，其中所述单克隆抗体包含人源化抗体。

[0724] 26.如权利要求25所述的药物组合物，其中所述人源化抗体包含细胞毒性剂。

[0725] 27.如权利要求26所述的分离的SEZ6调节剂，其中所述细胞毒性剂包含吡咯并苯并二氮杂。

[0726] 28.如权利要求26所述的分离的SEZ6调节剂，其中所述细胞毒性剂包含奥立抑素。

[0727] 29.一种治疗SEZ6相关病症的方法，包括对对其有需要的受试者给予治疗有效量的SEZ6调节剂。

[0728] 30.如权利要求29所述的方法，其中所述SEZ6调节剂包含SEZ6拮抗剂。

[0729] 31.如权利要求29所述的方法，其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0730] 32.如权利要求31所述的方法，其中该抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0731] 33.如权利要求32所述的方法，其中该单克隆抗体选自下组，该组由嵌合抗体、人源化抗体及人类抗体组成。

[0732] 34.如权利要求33所述的方法，其中所述单克隆抗体包含轻链可变区和重链可变区，其中所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60％一致性的氨基酸序列，该组由如以下各项中所示的氨基酸序列组成：SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:160、SEQ ID

NO:162、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:166以及SEQ ID NO:168，并且其中所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60％一致性的氨基酸序列，该组由如以下各项中所示的氨基酸序列组成：SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:167以及SEQ ID NO:169。

[0733] 35.如权利要求34所述的方法，其中所述单克隆抗体是人源化抗体。

[0734] 36.如权利要求32所述的方法，其中所述单克隆抗体包含中和抗体。

[0735] 37.如权利要求32所述的方法，其中所述单克隆抗体包含内化抗体。

[0736] 38.如权利要求37所述的方法，其中所述内化抗体包含细胞毒性剂。

[0737] 39.如权利要求38所述的方法，其中所述细胞毒性剂包含吡咯并苯并二氮杂。

[0738] 40.如权利要求38所述的方法，其中所述细胞毒性剂包含奥立抑素。

[0739] 41.如权利要求39所述的方法，其中所述SEZ6相关病症包含赘生性病症。

[0740] 42.如权利要求41所述的方法，其中所述赘生性病症包含展现神经内分泌特征的肿瘤。

[0741] 43.如权利要求42所述的方法，其中所述展现神经内分泌特征的肿瘤包含神经内分泌肿瘤。

[0742] 44.如权利要求41所述的方法，其中该受试者罹患选自下组的赘生性病症，该组由以下各项组成：肾上腺癌、膀胱癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、胃癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、前列腺癌及乳癌。

[0743] 45.如权利要求44所述的方法，其中该受试者罹患肺癌。

[0744] 46.如权利要求45所述的方法，其中该受试者罹患小细胞肺癌。

[0745] 47.如权利要求41所述的方法，其中罹患所述赘生性病症的该受试者展现了包含肿瘤起始细胞的肿瘤。

[0746] 48.如权利要求47所述的方法，另外包括使所述受试者体内肿瘤起始细胞的频率降低的步骤。

[0747] 49.如权利要求48所述的方法，其中该频率的降低是使用已知富集肿瘤起始细胞的肿瘤细胞表面标记物的流式细胞分析或已知富集肿瘤起始细胞的肿瘤细胞表面标记物的免疫组织化学检测来测定的。

[0748] 50.如权利要求48所述的方法，其中该频率的降低是使用选自下组的方法来测定的，该组由体外和体内限制性稀释分析组成。

[0749] 51.如权利要求50所述的方法，其中该频率的降低是使用体内限制性稀释分析测定的，该分析包括将活的人类肿瘤细胞移植到免疫功能低下的小鼠中。

[0750] 52.如权利要求51所述的方法，其中该频率的降低是使用体内限制性稀释分析测定的，该分析包括使用泊松分布统计学对肿瘤起始细胞频率进行定量。

[0751] 53.如权利要求50所述的方法，其中该频率的降低是使用体外限制性稀释分析测定的，该分析包括将活的人类肿瘤细胞限制性稀释沉积于体外集落支持条件中。

[0752] 54.如权利要求53所述的方法，其中使用体外限制性稀释分析测定的该频率的降低包括使用泊松分布统计学对肿瘤起始细胞频率进行定量。

[0753] 55.如权利要求29所述的方法，另外包括给予抗癌剂的步骤。

[0754] 56.如权利要求29所述的方法，其中所述SEZ6调节剂包含来自SEQ ID NOS:20到169中任一种的一个或多个CDR。

[0755] 57.如权利要求29所述的方法，其中所述SEZ6调节剂包含泛SEZ6调节剂。

[0756] 58.如权利要求57所述的方法，其中所述SEZ6调节剂包含细胞毒性剂。

[0757] 59.一种降低对其需要的受试者中肿瘤起始细胞的频率的方法，包括向所述受试者给予SEZ6调节剂的步骤。

[0758] 60.如权利要求59所述的方法，其中这些肿瘤起始细胞包含肿瘤保持细胞。

[0759] 61.如权利要求60所述的方法，其中所述肿瘤保持细胞选自表达选自下组的标记物的细胞，该组由以下各项组成：$CD44^+$、$CD324^+$及$CD133^+$细胞。

[0760] 62.如权利要求59所述的方法，其中所述SEZ6调节剂包含抗体。

[0761] 63.如权利要求62所述的方法，其中所述抗体包含单克隆抗体。

[0762] 64.如权利要求63所述的方法，其中所述单克隆抗体另外包含细胞毒性剂。

[0763] 65.如权利要求59所述的方法，其中该受试者罹患选自下组的赘生性病症，该组由以下各项组成：肾上腺癌、膀胱癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、前列腺癌及乳癌。

[0764] 66.如权利要求65所述的方法，其中该受试者罹患肺癌。

[0765] 67.如权利要求66所述的方法，其中该受试者罹患小细胞肺癌。

[0766] 68.如权利要求59所述的方法，其中肿瘤起始细胞的频率降低至少10％。

[0767] 69.如权利要求59所述的方法，其中该频率的降低是使用已知富集肿瘤起始细胞的肿瘤细胞表面标记物的流式细胞分析或已知富集肿瘤起始细胞的肿瘤细胞表面标记物的免疫组织化学检测来测定的。

[0768] 70.一种使受试者体内的肿瘤敏感于用抗癌剂进行的治疗的方法，该方法包括向所述受试者给予SEZ6调节剂的步骤。

[0769] 71.如权利要求70所述的方法，其中所述SEZ6调节剂包含抗体。

[0770] 72.如权利要求70所述的方法，其中所述肿瘤是实体肿瘤。

[0771] 73.如权利要求70所述的方法，其中所述抗癌剂包含化学治疗剂。

[0772] 74.如权利要求70所述的方法，其中所述抗癌剂包含免疫治疗剂。

[0773] 75.一种对有需要的受试者进行增生性病症诊断的方法，包括以下步骤：

[0774] i.从所述受试者获得组织样品；

[0775] ii.使该组织样品与至少一种SEZ6调节剂接触;并且

[0776] iii.对与该样品缔合的SEZ6调节剂进行检测或定量。

[0777] 76.如权利要求75所述的方法,其中该SEZ6调节剂包含单克隆抗体。

[0778] 77.如权利要求76所述的方法,其中该单克隆抗体与报告子可操作地缔合。

[0779] 78.一种可用于诊断或治疗SEZ6相关病症的制品,该制品包括容器,该容器包含SEZ6调节剂及有关使用所述SEZ6调节剂以治疗或诊断该SEZ6相关病症的指导材料。

[0780] 79.如权利要求78所述的制品,其中所述SEZ6调节剂是单克隆抗体。

[0781] 80.如权利要求78所述的制品,其中该容器包括可读取板。

[0782] 81.一种治疗罹患赘生性病症的受试者的方法,包括给予治疗有效量的至少一种内化性SEZ6调节剂的步骤。

[0783] 82.如权利要求81所述的方法,其中所述SEZ6调节剂包含抗体。

[0784] 83.如权利要求82所述的方法,其中所述抗体包含单克隆抗体。

[0785] 84.如权利要求83所述的方法,其中所述单克隆抗体包含人源化抗体。

[0786] 85.如权利要求83所述的方法,其中该单克隆抗体另外包含细胞毒性剂。

[0787] 86.如权利要求81所述的方法,另外包括给予抗癌剂的步骤。

[0788] 87.如权利要求81所述的方法,其中该赘生性病症包含展现神经内分泌特征的肿瘤。

[0789] 88.如权利要求81所述的方法,其中该赘生性病症包含展现神经特征的肿瘤。

[0790] 89.如权利要求81所述的方法,其中该赘生性病症包含肺癌。

[0791] 90.如权利要求81所述的方法,其中该赘生性病症包含小细胞肺癌。

[0792] 91.一种治疗罹患赘生性病症的受试者的方法,包括给予治疗有效量的至少一种中和性SEZ6调节剂的步骤。

[0793] 92.如权利要求91所述的方法,其中所述SEZ6调节剂包含抗体。

[0794] 93.如权利要求92所述的方法,其中所述抗体包含单克隆抗体。

[0795] 94.如权利要求93所述的方法,其中所述单克隆抗体包含人源化抗体。

[0796] 95.如权利要求94所述的方法,其中所述人源化抗体另外包含细胞毒性剂。

[0797] 96.如权利要求91所述的方法,另外包括给予抗癌剂的步骤。

[0798] 97.如权利要求91所述的方法,其中该赘生性病症包含展现神经特征的肿瘤。

[0799] 98.如权利要求91所述的方法,其中该赘生性病症包含展现神经内分泌特征的肿瘤。

[0800] 99.如权利要求91所述的方法,其中该赘生性病症包含肺癌。

[0801] 100.如权利要求99所述的方法,其中该赘生性病症包含小细胞肺癌。

[0802] 101.一种对肿瘤起始细胞群进行鉴别、分离、分组(sectioning)或富集的方法,包括使所述肿瘤起始细胞与SEZ6调节剂接触的步骤。

[0803] 102.如权利要求101所述的方法,其中所述SEZ6调节剂包含抗体。

[0804] 103.一种SEZ6调节剂,包含人源化抗体,其中所述人源化抗体包含轻链可变区和重链可变区,其中所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60%一致性的氨基酸序列,该组由以下各项组成:SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:174、SEQ ID

NO:176、SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:190以及SEQ ID NO:192，并且其中所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列具有至少60％一致性的氨基酸序列，该组由选自下组的氨基酸序列组成，该组由以下各项组成：SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198以及SEQ ID NO:199。

[0805] 104.一种在对其有需要的受试者中抑制或预防转移的方法，包括给予药学上有效量的SEZ6调节剂的步骤。

[0806] 105.如权利要求104所述的方法，其中该受试者在给予该SEZ6调节剂之前或之后经历减瘤程序。

[0807] 106.如权利要求105所述的方法，其中所述减瘤程序包括给予至少一种抗癌剂。

[0808] 107.一种对有此需要的受试者进行维持疗法的方法，包括给予药学上有效量的SEZ6调节剂的步骤。

[0809] 108.如权利要求107所述的方法，其中在给予该SEZ6调节剂之前，对所述受试者的赘生性病症进行治疗。

[0810] 109.一种对罹患增生性病症的受试者内的肿瘤起始细胞进行耗竭的方法，包括给予SEZ6调节剂的步骤。

[0811] 110.一种在体内对有此需要的受试者的SEZ6相关病症进行诊断、检测或监测的方法，包括给予SEZ6调节剂的步骤。

[0812] 111.一种对有需要的受试者的SEZ6相关病症进行诊断、检测或监测的方法，包括使循环的肿瘤细胞与SEZ6调节剂接触的步骤。

[0813] 112.如权利要求111所述的方法，其中所述接触步骤在体内发生。

[0814] 113.如权利要求111所述的方法，其中所述接触步骤在体外发生。

[0815] 114.一种对有需要的患者体内展现神经内分泌特征的肿瘤进行治疗的方法，包括给予治疗有效量的SEZ6调节剂的步骤。

[0816] 115.如权利要求114所述的方法，其中所述展现神经内分泌特征的肿瘤是神经内分泌肿瘤。

[0817] 116.一种SEZ6调节剂，衍生自选自下组的抗体，该组由以下各项组成：SC17.1、SC17.2、SC17.3、SC17.4、SC17.8、SC17.9、SC17.10、SC17.11、SC17.14、SC17.15、SC17.16、SC17.17、SC17.18、SC17.19、SC17.22、SC17.24、SC17.27、SC17.28、SC17.29、SC17.30、SC17.32、SC17.34、SC17.35、SC17.36、SC17.38、SC17.39、SC17.40、SC17.41、SC17.42、SC17.45、SC17.46、SC17.47、SC17.49、SC17.50、SC17.53、SC17.54、SC17.56、SC17.57、SC17.59、SC17.61、SC17.63、SC17.71、SC17.72、SC17.74、SC17.76、SC17.77、SC17.79、SC17.81、SC17.82、SC17.84、SC17.85、SC17.87、SC17.89、SC17.90、SC17.91、SC17.93、SC17.95、SC17.97、SC17.99、SC17.102、SC17.114、SC17.115、SC17.120、SC17121、SC17.122、SC17.140、SC17.151、SC17.156、SC17.161、SC17.166、SC17.187、SC17.191、SC17.193、SC17.199以及SC17.200。

[0818] 117.一种分离的SEZ6调节剂，该调节剂结合与SEZ6的Sushi结构域1缔合的表位。

[0819] 118.如权利要求117所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0820] 119.如权利要求118所述的SEZ6调节剂,其中所述抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0821] 120.如权利要求119所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含ADC。

[0822] 121.如权利要求120所述的SEZ6调节剂,其中所述ADC包含吡咯并苯并二氮杂。

[0823] 122.如权利要求121所述的SEZ6调节剂,另外包含连接子。

[0824] 123.一种分离的SEZ6调节剂,该调节剂结合与SEZ6的Sushi结构域2缔合的表位。

[0825] 124.如权利要求123所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0826] 125.如权利要求124所述的SEZ6调节剂,其中所述抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0827] 126.如权利要求125所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含ADC。

[0828] 127.如权利要求126所述的SEZ6调节剂,其中所述ADC包含吡咯并苯并二氮杂。

[0829] 128.如权利要求127所述的SEZ6调节剂,另外包含连接子。

[0830] 129.一种分离的SEZ6调节剂,该调节剂结合与SEZ6的Sushi结构域3缔合的表位。

[0831] 130.如权利要求129所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0832] 131.如权利要求130所述的SEZ6调节剂,其中所述抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0833] 132.如权利要求131所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含ADC。

[0834] 133.如权利要求132所述的SEZ6调节剂,其中所述ADC包含吡咯并苯并二氮杂。

[0835] 134.如权利要求133所述的SEZ6调节剂,另外包含连接子。

[0836] 135.一种分离的SEZ6调节剂,该调节剂结合与SEZ6的Sushi结构域4缔合的表位。

[0837] 136.如权利要求135所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0838] 137.如权利要求136所述的SEZ6调节剂,其中所述抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0839] 138.如权利要求137所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含ADC。

[0840] 139.如权利要求138所述的SEZ6调节剂,其中所述ADC包含吡咯并苯并二氮杂。

[0841] 140.如权利要求139所述的SEZ6调节剂,另外包含连接子。

[0842] 141.一种分离的SEZ6调节剂,该调节剂结合与SEZ6的Sushi结构域5缔合的一个表位。

[0843] 142.如权利要求141所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0844] 143.如权利要求142所述的SEZ6调节剂,其中所述抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0845] 144.如权利要求143所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含ADC。

[0846] 145.如权利要求144所述的SEZ6调节剂,其中所述ADC包含吡咯并苯并二氮杂。

[0847] 146.如权利要求145所述的SEZ6调节剂,另外包含连接子。

[0848] 147.一种分离的SEZ6调节剂,该调节剂结合与SEZ6的CUB结构域1缔合的表位。

[0849] 148.如权利要求147所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0850] 149.如权利要求148所述的SEZ6调节剂,其中所述抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0851] 150.如权利要求149所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含ADC。

[0852] 151.如权利要求150所述的SEZ6调节剂,其中所述ADC包含吡咯并苯并二氮杂。

[0853] 152.如权利要求151所述的SEZ6调节剂,另外包含连接子。

[0854] 153.一种分离的SEZ6调节剂,该调节剂结合与SEZ6的CUB结构域2缔合的表位。

[0855] 154.如权利要求153所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0856] 155.如权利要求154所述的SEZ6调节剂,其中所述抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0857] 156.如权利要求155所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含ADC。

[0858] 157.如权利要求156所述的SEZ6调节剂,其中所述ADC包含吡咯并苯并二氮杂。

[0859] 158.如权利要求157所述的SEZ6调节剂,另外包含连接子。

[0860] 159.一种分离的SEZ6调节剂,该调节剂结合与SEZ6的N末端结构域缔合的表位。

[0861] 160.如权利要求159所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0862] 161.如权利要求160所述的SEZ6调节剂,其中所述抗体或其免疫反应性片段包含单克隆抗体。

[0863] 162.如权利要求161所述的SEZ6调节剂,其中所述SEZ6调节剂包含ADC。

[0864] 163.如权利要求162所述的SEZ6调节剂,其中所述ADC包含吡咯并苯并二氮杂。

[0865] 164.如权利要求163所述的SEZ6调节剂,另外包含连接子。

[0866] 165.一种驻留在面元中的分离的SEZ6调节剂,该面元选自下组,该组由以下各项组成:面元A、面元B、面元C、面元D、面元E、面元F以及面元U。

[0867] 166.一种驻留在通过参考抗体所确定的面元中的分离的SEZ6调节剂,该参考抗体选自下组,该组由以下各项组成:SC17.1、SC17.2、SC17.3、SC17.4、SC17.8、SC17.9、SC17.10、SC17.11、SC17.14、SC17.15、SC17.16、SC17.17、SC17.18、SC17.19、SC17.22、SC17.24、SC17.27、SC17.28、SC17.29、SC17.30、SC17.32、SC17.34、SC17.35、SC17.36、SC17.38、SC17.39、SC17.40、SC17.41、SC17.42、SC17.45、SC17.46、SC17.47、SC17.49、SC17.50、SC17.53、SC17.54、SC17.56、SC17.57、SC17.59、SC17.61、SC17.63、SC17.71、SC17.72、SC17.74、SC17.76、SC17.77、SC17.79、SC17.81、SC17.82、SC17.84、SC17.85、SC17.87、SC17.89、SC17.90、SC17.91、SC17.93、SC17.95、SC17.97、SC17.99、SC17.102、SC17.114、SC17.115、SC17.120、SC17121、SC17.122、SC17.140、SC17.151、SC17.156、SC17.161、SC17.166、SC17.187、SC17.191、SC17.193、SC17.199以及SC17.200。

[0868] 167.一种具有化学式M-[L-D]n的抗体药物缀合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0869] a.M包含SEZ6调节剂;

[0870] b.L包含连接子；

[0871] c.D是抗增殖剂;并且

[0872] d.n是从约1到约20的整数。

[0873] 168.如权利要求167所述的抗体药物缀合物,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0874] 169.如权利要求168所述的抗体药物缀合物,其中所述抗体包含单克隆抗体。

[0875] 170.如权利要求169所述的抗体药物缀合物,其中所述抗体衍生自选自下组的抗体,该组由以下各项组成:SC17.1、SC17.2、SC17.3、SC17.4、SC17.8、SC17.9、SC17.10、SC17.11、SC17.14、SC17.15、SC17.16、SC17.17、SC17.18、SC17.19、SC17.22、SC17.24、SC17.27、SC17.28、SC17.29、SC17.30、SC17.32、SC17.34、SC17.35、SC17.36、SC17.38、SC17.39、SC17.40、SC17.41、SC17.42、SC17.45、SC17.46、SC17.47、SC17.49、SC17.50、SC17.53、SC17.54、SC17.56、SC17.57、SC17.59、SC17.61、SC17.63、SC17.71、SC17.72、SC17.74、SC17.76、SC17.77、SC17.79、SC17.81、SC17.82、SC17.84、SC17.85、SC17.87、SC17.89、SC17.90、SC17.91、SC17.93、SC17.95、SC17.97、SC17.99、SC17.102、SC17.114、SC17.115、SC17.120、SC17121、SC17.122、SC17.140、SC17.151、SC17.156、SC17.161、SC17.166、SC17.187、SC17.191、SC17.193、SC17.199以及SC17.200。

[0876] 171.如权利要求169所述的抗体药物缀合物,其中所述抗体是人源化的。

[0877] 172.如权利要求167所述的抗体药物缀合物,其中该连接子包含可裂解连接子。

[0878] 173.如权利要求172所述的抗体药物缀合物,其中所述可裂解连接子包含肽基连接子。

[0879] 174.如权利要求167所述的抗体药物缀合物,其中所述抗增殖剂包含细胞毒性剂。

[0880] 175.如权利要求174所述的抗体药物缀合物,其中所述细胞毒性剂包含吡咯并苯并二氮杂。

[0881] 176.如权利要求175所述的抗体药物缀合物,其中所述吡咯并苯并二氮杂包含吡咯并苯并二氮杂二聚物。

[0882] 177.一种驻留在面元中的分离的SEZ6调节剂,该面元选自下组,该组由以下各项组成:面元A、面元B、面元C、面元D、面元E、面元F以及面元U。

[0883] 178.一种驻留在通过参考抗体所确定的面元中的分离的SEZ6调节剂,该参考抗体选自下组,该组由以下各项组成:SC17.1、SC17.2、SC17.3、SC17.4、SC17.8、SC17.9、SC17.10、SC17.11、SC17.14、SC17.15、SC17.16、SC17.17、SC17.18、SC17.19、SC17.22、SC17.24、SC17.27、SC17.28、SC17.29、SC17.30、SC17.32、SC17.34、SC17.35、SC17.36、SC17.38、SC17.39、SC17.40、SC17.41、SC17.42、SC17.45、SC17.46、SC17.47、SC17.49、SC17.50、SC17.53、SC17.54、SC17.56、SC17.57、SC17.59、SC17.61、SC17.63、SC17.71、SC17.72、SC17.74、SC17.76、SC17.77、SC17.79、SC17.81、SC17.82、SC17.84、SC17.85、SC17.87、SC17.89、SC17.90、SC17.91、SC17.93、SC17.95、SC17.97、SC17.99、SC17.102、SC17.114、SC17.115、SC17.120、SC17121、SC17.122、SC17.140、SC17.151、SC17.156、SC17.161、SC17.166、SC17.187、SC17.191、SC17.193、SC17.199以及SC17.200。

[0884] 179.一种具有下式的抗体药物缀合物：

[0885] M-[L-D]n

[0886] 或其药学上可接受的盐,其中

[0887] a)M包含SEZ6调节剂;

[0888] b)L包含任选的连接子;

[0889] c)D是选自下组的细胞毒性剂,该组由以下各项组成:奥立抑素、类美登醇、鹅膏菌素以及吡咯并苯并二氮杂二聚物。

[0890] d)n是从约1到约20的整数。

[0891] 180.如权利要求179所述的抗体药物缀合物,其中所述SEZ6调节剂包含抗体或其免疫反应性片段。

[0892] 181.如权利要求180所述的抗体药物缀合物,其中所述抗体包含单克隆抗体。

[0893] 182.如权利要求181所述的抗体药物缀合物,其中所述抗体衍生自选自下组的抗体,该组由以下各项组成:SC17.1、SC17.2、SC17.3、SC17.4、SC17.8、SC17.9、SC17.10、SC17.11、SC17.14、SC17.15、SC17.16、SC17.17、SC17.18、SC17.19、SC17.22、SC17.24、SC17.27、SC17.28、SC17.29、SC17.30、SC17.32、SC17.34、SC17.35、SC17.36、SC17.38、SC17.39、SC17.40、SC17.41、SC17.42、SC17.45、SC17.46、SC17.47、SC17.49、SC17.50、SC17.53、SC17.54、SC17.56、SC17.57、SC17.59、SC17.61、SC17.63、SC17.71、SC17.72、SC17.74、SC17.76、SC17.77、SC17.79、SC17.81、SC17.82、SC17.84、SC17.85、SC17.87、SC17.89、SC17.90、SC17.91、SC17.93、SC17.95、SC17.97、SC17.99、SC17.102、SC17.114、SC17.115、SC17.120、SC17121、SC17.122、SC17.140、SC17.151、SC17.156、SC17.161、SC17.166、SC17.187、SC17.191、SC17.193、SC17.199以及SC17.200。

[0894] 183.如权利要求182所述的抗体药物缀合物,其中所述抗体是人源化的。

[0895] 184.如权利要求183所述的抗体药物缀合物,其中该连接子包含可裂解连接子。

[0896] 185.如权利要求184所述的抗体药物缀合物,其中该可裂解连接子包含肽基连接子。

[0897] 186.如权利要求185所述的抗体药物缀合物,其中所述抗增殖剂包含细胞毒性剂。

[0898] 187.如权利要求186所述的抗体药物缀合物,其中所述细胞毒性剂包含吡咯并苯并二氮杂。

[0899] 188.如权利要求187所述的抗体药物缀合物,其中所述吡咯并苯并二氮杂包含吡咯并苯并二氮杂二聚物。

[0900] 189.一种SEZ6调节剂,包含来自SEQ ID NOS:20-203中任一种的CDR。

[0901] 190.如权利要求189所述的SEZ6调节剂,其中所述调节剂包含来自SEQ ID NOS:20-203中任一种的多个CDR。

[0902] 191.一种SEZ6抗体调节剂,该调节剂与选自下组的参考抗体竞争结合SEZ6蛋白,该组由以下各项组成:SC17.1、SC17.2、SC17.3、SC17.4、SC17.8、SC17.9、SC17.10、SC17.11、SC17.14、SC17.15、SC17.16、SC17.17、SC17.18、SC17.19、SC17.22、SC17.24、SC17.27、SC17.28、SC17.29、SC17.30、SC17.32、SC17.34、SC17.35、SC17.36、SC17.38、SC17.39、SC17.40、SC17.41、SC17.42、SC17.45、SC17.46、SC17.47、SC17.49、SC17.50、SC17.53、SC17.54、SC17.56、SC17.57、SC17.59、SC17.61、SC17.63、SC17.71、SC17.72、SC17.74、SC17.76、SC17.77、SC17.79、SC17.81、SC17.82、SC17.84、SC17.85、SC17.87、SC17.89、SC17.90、SC17.91、SC17.93、SC17.95、SC17.97、SC17.99、SC17.102、SC17.114、SC17.115、

SC17.120、SC17121、SC17.122、SC17.140、SC17.151、SC17.156、SC17.161、SC17.166、SC17.187、SC17.191、SC17.193、SC17.199以及SC17.200，其中该SEZ6抗体调节剂与该SEZ6蛋白的结合被抑制至少30％。

[0903] 192.一种SEZ6调节剂，该调节剂结合包含氨基酸Q12、P14、I16、E17以及E18的SEZ6蛋白表位(SEQ ID NO:401)。

[0904] 193.一种SEZ6调节剂，该调节剂结合包含氨基酸L73、P74、F75、Q76、P77、D78以及P79的SEZ6蛋白表位(SEQ ID NO:402)。

[0905] 194.一种治疗罹患增生性病症的受试者的方法，该方法包括给予SEZ6调节剂的步骤，该调节剂与包含在选自下组的SEZ6结构域中的表位结合，该组由以下各项组成：N末端结构域、Sushi 1结构域、Cub 1结构域、Sushi 2结构域、Cub 2结构域、Sushi 3结构域、Sushi 4结构域以及Sushi 5结构域。

[0906] 195.一种选自下组的人源化SEZ6抗体调节剂，该组由以下各项组成：hSC17.16、hSC17.17、hSC17.24、hSC17.28、SC17.34、hSC17.46、SC17.151、SC17.155、SC17.156、SC17.161以及SC17.200。

实施例

[0907] 通过参照以下实施例将更容易地了解由此以上总体上描述的本发明，这些实施例是借助说明而提供的，并不打算作为本发明的限制。这些实施例不打算表示以下实验是所进行的全部或唯一实验。除非另外指示，否则份数是重量份，分子量是重均分子量，温度是摄氏度，并且压力是在大气压或接近大气压下。

[0908] 实施例1

[0909] 具有神经内分泌特征的肿瘤的鉴别和使用全转录组测序分析标记物表达

[0910] 起于弥散性内分泌系统的神经内分泌肿瘤(NET)较为罕见，每100,000个人中有2-5个人发生，但具有高度侵袭性。神经内分泌肿瘤发生于肾上腺、泌尿生殖道(膀胱、前列腺、卵巢、子宫颈及子宫内膜)、胰腺、胃肠道(胃和结肠)、甲状腺(髓样甲状腺癌)及肺(小细胞肺癌瘤、大细胞神经内分泌癌瘤及类癌瘤)中。这些肿瘤可以分泌若干激素，包括血清素和/或嗜铬粒蛋白A，这些激素可以引起称为类癌瘤综合症的衰竭性症状。这些肿瘤可以通过阳性免疫组织化学标记物表示，如神经元特异性烯醇化酶(NSE，又称为γ烯醇化酶，基因符号＝ENO2)、CD56/NCAM1及突触素。传统的化学疗法在治疗ENT方面不成功，并且由转移性扩散引起的死亡是一种常见的结果。不幸的是，在大多数情形中，手术是唯一可能有疗效的治疗，条件是在早期检测及肿瘤转移之前进行。在这一情形中，采取了工作来鉴别与包含神经内分泌特征的肿瘤相关的新颖治疗靶。

[0911] 为了鉴别并表征存在于癌症患者中的那些肿瘤，使用本领域认可的技术开发并维持了一个大型非传统异种移植(NTX)肿瘤库。该NTX肿瘤库(包含相当多的离散的肿瘤细胞系)是在免疫功能低下的小鼠中通过最初从罹患多种实体肿瘤恶性疾病的多个癌症患者获得的异种肿瘤细胞多次传代来繁殖。(应注意，在此的一些实施例和附图中，测试样品的传代次数是由样品名称后所附的p0-p#指示的，其中p0指示直接地从患者肿瘤获得的未传代样品，p#指示在测试之前已经通过小鼠对肿瘤进行传代的次数。)具有充分确定的谱系的大量离散早期代数NTX肿瘤细胞系的持续可获得极大地促进了从这些细胞系纯化的细胞的鉴

别和表征。在此类工作中，使用最少传代的NTX细胞系简化了体内实验并且提供了可容易地验证的结果。另外，早期代数的NTX肿瘤对如伊立替康(即Camptosar®)和顺铂/依托泊苷方案等治疗剂起反应，这提供了对于驱动肿瘤生长、当前疗法抗性及肿瘤复发的潜在机制的临床上相关的了解。

[0912] 当确立了NTX肿瘤细胞系时，以不同方式对其表型进行表征以检查全基因表达。为了鉴别该库中何种NTX株可能是NET，通过全转录组测序和/或微阵列分析来产生基因表达谱。具体地说，检查数据以鉴定高水平表达已知在NET中升高或用作神经内分泌分化的组织化学标记物(例如ASCL1、NCAM1、CHGA)的特定基因的肿瘤，以及具有了指示NOTCH信号传导抑制的NOTCH路径基因变化(例如，NOTCH受体水平降低及配体和效应分子改变)的肿瘤。

[0913] 更明确地说，如在严重免疫功能低下的小鼠中针对人类肿瘤常常进行的，在建立不同NTX肿瘤细胞系之后，这些肿瘤在达到800-2,000mm^3之后被割除，并且使用本领域认可的酶消化技术，使细胞解离并将其分散到悬浮液中(参见例如，U.S.P.N.2007/0292414，该案结合于此)。然后，使来自这些NTX株的解离的细胞制剂耗竭鼠类细胞，并且然后，通过荧光活化的细胞分选进一步分离人类肿瘤细胞亚群，并在RLTplus RNA裂解缓冲液(凯杰公司)中进行裂解。然后，将这些裂解产物储存于-80℃下待用。解冻之后，遵循厂商的说明书，使用RNeasy分离试剂盒(凯杰公司)来提取总RNA，并在纳诺普分光光度计(Nanodrop spectrophotometer)(赛默飞科技公司(Thermo Scientific))和生物分析仪(Bioanalyzer)2100(安捷伦技术公司(Agilent Technologies))上，再次使用制造商的方案和推荐的仪器设置进行定量。所得总RNA制剂适用于遗传测序和基因表达分析。

[0914] 使用应用生物系统(ABI)SOLiD(通过寡核苷酸连接/检测来测序)4.5或SOLiD 5500xl新一代测序系统(生命技术公司(Life Technologies))对来自NTX株的RNA样品进行全转录组测序。使用来自ABI的设计用于低输入总RNA的改良型全转录组(WT)方案或Ovation RNA-Seq System V2™(纽杰技术公司(NuGEN Technologies Inc.))，由总RNA样品产生cDNA。改良型低输入WT方案使用了1.0ng的总RNA在3'端处扩增mRNA，导致作图的基因表达的严重3'偏移，而纽杰的系统允许在整个转录物内更一致地扩增，并且包括使用随机六聚体进行的mRNA和非聚腺苷酸化转录物cDNA的扩增。将cDNA文库片段化，并且添加条形码适体以允许汇集来自不同样品的片段文库。

[0915] ABI的SOLiD 4.5和SOLiD 5500xl新一代测序平台使得能对来自多个NTX株和分选的群体的转录组进行平行测序。由每一RNA样品构建cDNA文库，将其片段化并加条形码。每一片段文库上的条形码允许以相等浓度汇集多个样品，并且混合在一起，同时确保样品的特异性。使用ABI的SOLiD™ EZ Bead™机器人系统使这些样品通过乳液PCR，该系统确保了样品的一致性。对于在该池中存在的单个珠粒上的每个克隆地扩增的片段，末端配对测序产生了在5'到3'方向上读取的50个碱基以及在3'到5'方向上读取的25个碱基。在该5500xl平台的情形中，对于按以上提到的方法汇集的每组8个样品，将珠粒均匀地存放在单个芯片上的6个单一通道中。对于这8个样品中的每一个，平均起来，这将产生超过5000万个50碱基读取和5000万个25碱基读取，并且在肿瘤细胞中产生极其准确的mRNA转录物水平表示。由SOLiD平台所产生的数据作图于如使用NCBI hg19.2版的公开的人类基因组进行的47版参考序列(RefSeq)所注释的34,609个基因，并且提供了大多数样品中RNA水平的可验证的测量。

[0916] SOLiD平台仅仅基于读取覆盖度(独特地定位于先前未注释的基因组位置的读取)就能够不仅捕获表达,而且还有SNP、已知和未知的替代性剪接事件、小的非编码RNA及潜在地新的外显子发现。因此,使用与专有数据分析和可视化软件配对的这种新一代测序平台允许发现有差别的转录物表达以及所表达的mRNA转录物的特定剪接变体的差异和/或优先选择。使用度量标准RPM(每百万条的读数)和RPKM(每百万条中每千碱基的读数),将由SOLiD平台得到的测序数据标称地表示为转录物表达值,使得基础差别表达分析能够作为标准实践。

[0917] 四个小细胞肺癌(SCLC)肿瘤(LU73、LU64、LU86及LU95)、一个卵巢肿瘤(OV26)及一个大细胞神经内分泌癌瘤(LCNEC;LU37)的全转录组测序测定了NET中常见的基因表达模式(图6A)。更具体地说,这些肿瘤具有较高的若干NET标记物(ASCL1、NCAM1、CHGA)表达,以及水平降低的Notch受体和效应分子(例如,HES1、HEY1)和升高的Notch抑制标记物(例如,DLL3和HES6)。相比之下,4个正常肺样品、3个肺腺癌肿瘤(LU137、LU146及LU153)及3个鳞状细胞肺癌瘤(LU49、LU70及LU76)都具有不同的Notch受体和效应分子表达,并且不显示升高的Notch抑制物(如HES6和DLL3)表达。

[0918] 此外,如图6B中所见,将正常组织样品与具有神经内分泌特征的各种肺NTX群体相比较的全转录组数据的分析显示,与在测试的正常组织中的极低或没有转录物表达相比,具有神经内分泌特征的四个肺癌群体(LU73、LU64、LU86以及LU95)中SEZ6在mRNA转录物水平上被上调。这些结果表明SEZ6可能在肿瘤发生和特定癌症(包括具有神经内分泌特征的肺癌)的维持中发挥重要作用。在此基础上,选择SEZ6用于作为潜在的免疫治疗靶标进行进一步分析。

[0919] 实施例2

[0920] 具有神经内分泌特征的所选NTX肿瘤中基因表达的微阵列和RT-PCR分析

[0921] 为了对以上提到的NTX库中超出存在SOLiD全转录组数据的那些的另外的NET进行鉴别,使用微阵列分析对更大的一组NTX株进行检查。具体地说,使用OneArray®微阵列平台(费兰斯生物技术集团(Phalanx Biotech Group))对衍生自46个NTX株的完整肿瘤或衍生自2个正常组织的2-6μg总RNA样品进行分析,该微阵列平台含有针对人类基因组中的19,380个基因而设计的29,187个探针。更具体地说,从四十六名患者衍生的完整NTX肿瘤获得(如实施例1中所描述)RNA样品,这些肿瘤包含结肠直肠(CR)癌、黑素瘤(SK)、肾(KD)癌、肺(LU)癌、卵巢(OV)癌、子宫内膜(EM)癌、乳(BR)癌、肝(LIV)癌或胰腺(PA)癌。正常的结肠直肠(NormCR)和正常的胰腺(NormPA)组织被用作对照物。又更具体地说,将肺肿瘤进一步细分类为小细胞肺癌(SCLC)、鳞状细胞癌(SCC)或大细胞神经内分泌癌瘤(LCNEC)。使用制造商的方案,一式三份执行RNA样品,并且使用标准工业实践对所获得的每一样品中主题基因的强度测量值进行标准化并且转化来对所得数据进行分析。使用R/BioConductor软件包(称为hclust.2)中的无偏差皮尔逊斯皮尔曼分层群集算法来创建这48个样品的标准微阵列树状图。如本领域中所知,R/BioConductor是在学术界、金融及制药行业中广泛用于数据分析的一种开放源码的统计程序语言。总体而言,基于基因表达模式、表达强度等对这些肿瘤进行安排并且群集。

[0922] 如图7A中所示,衍生自这48个样品并且跨越全部19380个基因的树状图基于肿瘤类型或起源组织将NTX株群集在一起。通常与神经内分泌表型相关的若干肿瘤在以(1)表示

的分支上群集在一起;这些包括皮肤癌、众多肺癌及其他NET。有趣的是,以(2)表示的小分支显示,具有神经内分泌特征的两种大细胞肺癌(LU50.LCNEC和LU37.LCNEC)和一种小细胞肺癌(LU102.SCLC)与卵巢(OV26)和肾(KD66)肿瘤群集在一起(群集C),表明后面的这些肿瘤也具有神经内分泌表型。此外,图7A示出了群集D,它由3种另外的SCLC肿瘤组成,并且在其右侧是含有一种另外的SCLC肿瘤(LU100)和一种神经内分泌子宫内膜肿瘤(EM6)的一个较小群集(群集E)。基于学术文献和临床中的病理学的经验,总体上认为群集D和E中的所有肿瘤都具有一些神经内分泌特征。可以在图7A的树状图的一个完全不同的分支上发现包含SCC的群集G的事实说明该群集不是仅仅由肿瘤起源器官所驱动。

[0923] 对于与NET相关的基因标记物集合的更密切的观察(图7B)显示,它们在构成群集C和D的肿瘤中较强地表达,而它们在群集G(肺鳞状细胞癌瘤)中的肿瘤中极少地表达,表明群集C和D代表了具有神经内分泌表型的NET或肿瘤。更具体地说,群集C NET高水平表达ASCL1、CALCA、CHGA、SST及NKX2-1,而群集D NET高水平表达CHGA、ENO2及NCAM1,并且是这些神经内分泌表型基因的表达部分负责了这些肿瘤的群集。一个值得关注的特征是群集D中KIT的强表达,该基因偶尔报导为与神经内分泌肿瘤相关,但在其他情形中明显与癌发生关联。这与群集G中缺乏这些基因中任一种的强表达的SCC肿瘤形成对比(图7B)。

[0924] 群集C中的肿瘤显示出与Notch信号传导减少相符的表型:缺乏任何Notch受体的表达、相对缺乏JAG1和HES1的表达及强的ASCL1表达水平(图7C)。有趣的是,群集D显示出较高的HES6表达,这是可以通过形成异二聚物拮抗HES1活性来支持ASCL1活性的一种转录因子。

[0925] 鉴于以上提到的结果,根据制造商的方案,使用应用生物系统(Applied Biosystems)7900HT机器(生命技术公司)进行塔克曼(Taqman)实时定量RT-PCR(qRT-PCR),对来自不同NTX株和正常组织中HES6的mRNA表达进行检查。如以上所描述来分离RNA并且进行查核以确保质量适于基因表达分析。来自正常组织的RNA是购买的(安捷伦技术公司和生命技术公司)。使用200ng RNA来进行使用cDNA档案试剂盒(生命技术公司)的cDNA合成。cDNA被用于在塔克曼低密度阵列(TLDA;生命技术公司)上进行qRT-PCR分析,该阵列含有HES6塔克曼阵列用于测量HES6的mRNA水平。

[0926] 在针对内源对照物进行标准化之后,显示每一NTX株或正常组织样品(曲线上的单个点)的HES6mRNA水平。将归一化的值相对于毒性相关正常组织(NormTox)中的平均表达量作图。这一技术允许通过测量HES6和其他相关标记物对来自NTX肿瘤库的多种具有神经内分泌特征的肿瘤进行快速鉴别并表征。图7D图解了HES6在具有神经内分泌特征的取样的肿瘤(例如,LU-SCLC、LU-LCNEC)中相较于正常组织、乳房肿瘤、结肠肿瘤、肝肿瘤及其他所选肿瘤总体上过表达。值得注意的是,这些微阵列和qPCR数据显示,至少一些子宫内膜、肾及卵巢肿瘤可以展现出神经内分泌肿瘤特征(图7A和7D)。

[0927] 如以上所描述产生的微阵列数据不仅显示群集C、D以及E中的肿瘤展示出不同的神经内分泌标记物,并且显示那些群集中的肿瘤表达指示神经发生、神经约束或朝向神经命运的分化的标记物(图7E)。特别令人感兴趣的是,群集D中的肿瘤相对于其他群集经常显示出这些标记物(例如,BEX1和BEX4、CD56、NRCAM、SEMA受体、SOX以及ZIC因子)中许多种的更强并且更一致的上调以及经常减少的激素上调,从而表明一种更神经性的表型。

[0928] 实施例3

[0929] 具有神经内分泌和神经特征的肿瘤中SEZ6mRNA的表达

[0930] 使用不同技术鉴别展示出神经内分泌特征的肿瘤，这些技术包括全转录组测序(实施例1)以及微阵列和qRT-PCR(实施例2)。对以此方式产生的数据进行进一步分析，以便发现潜在的治疗靶标，当与非神经内分泌肿瘤和正常组织相比时，这些治疗靶标在神经内分泌肿瘤中被高度表达。如在实施例1中所论述，发现作为主要在正常脑中表达的单次跨膜蛋白的SEZ6在许多神经内分泌肿瘤中具有高表达(图6B)。

[0931] 实施例2中产生的微阵列数据显示位于群集C、D以及E中的肿瘤表达神经内分泌标记物(图7B)和神经标记物(图7E)。值得注意地，那些相同群集中的肿瘤还显示出高水平的SEZ6转录物，从而说明SEZ6与具有神经内分泌和神经特征的肿瘤相关联(图7F)。这与SEZ6在出生后前脑发育中的已知作用以及在成体的海马特定区域中的继续表达相一致。认为SEZ6在细胞间识别和信号传导中发挥重要作用。通常，发育路径在肿瘤中被不当表达。

[0932] 为了确定各种样品NTX肿瘤株中的SEZ6mRNA表达水平，使用SEZ6塔克曼检验进行qRT-PCR，基本如在上面的实施例2中所描述。图8A示出了相对于正常组织中的平均表达并且针对内源对照基因ALAS1的表达进行归一化的SEZ6表达。相对于正常组织，神经内分泌NTX群体中SEZ6基因表达升高超过10,000,000倍。示于图8A中的SCLC NTX株中的五个是直接提取自原发活检品的mRNA样品(p0)。这些未传代肿瘤中SEZ6的表达证实，SEZ6表达不是由小鼠中正在生长的人类肿瘤引起的假象(artifact)。图8A中还表示了NSCLC的三种亚型：LU25是梭形细胞癌，LU50是大细胞神经内分泌癌(LCNEC)，并且LU85是鳞状细胞癌(SCC)。KDY66和OV26(对应地为肾肿瘤和卵巢肿瘤)在微阵列中与SCLC和LCNEC肿瘤集群(图7A)，表明它们也具有神经内分泌特征。

[0933] 为了将SEZ6表达分析扩展到一个更广泛肿瘤试样阵列，使用Fluidigm BioMark™ HD系统进行qRT-PCR。简单地说，使用cDNA archive试剂盒(生命技术公司(Life Technologies))将如实施例1中所描述制备的1ng RNA转化为cDNA。使用SEZ6特异性塔克曼检验将cDNA预扩增，然后将其用于进行qRT-PCR。将正常组织(NormTox或Norm)中的表达与以下NTX株中的表达进行比较，其中括号中的数字指示测试的独特NTX株的数目：BR(5)、CR(6)、KDY(9)、OV(16)、PA(9)、肺腺癌(LU-Adeno)(7)、LCNEC(2)、SCC(11)以及SCLC(15)(图8B)。SCLC和LCNEC NTX显示出SEZ6的最高表达，尽管与正常组织相比在OV、PA、CR以及LU-Adeno NTX株中也观察到SEZ6的一些表达。

[0934] “NormTox”表示正常组织的以下样品：两个结肠、两个肾脏、两个肝脏、两个肺、两个胰脏、两个心脏、一个食道、一个骨骼肌、一个皮肤、一个小肠、一个脾脏、一个胃以及一个气管样品。另一组指定为“Norm”的正常组织表示正常组织的以下样品：脑、乳房、宫颈、卵巢、外周血单核细胞、胎盘、前列腺、睾丸、胸腺以及甲状腺。大多数正常组织没有SEZ6表达，但是在胰脏、结肠、肝脏以及肺中观察到低表达并且在脑中观察到高表达。在不同NTX肿瘤株上进行一个不同的SEZ6特异性塔克曼检验，使用基本与如以上相同的方法。将针对每种类型的肿瘤测试的肿瘤株的数目表示为分母，而将表达SEZ6的肿瘤的数目表示为分子：1/5CR，2/2GA，1/1GB(成胶质细胞瘤)，1/1KDY，2/6SK，2/4LU-Adeno，2/2LCNEC，3/10LU-SCC，10/10SCLC以及1/20V(数据未示出)。

[0935] 总体而言，这些数据表明SEZ6在展示出神经内分泌和神经特征的肿瘤中被上调，表明SEZ6可以作为治疗靶标用于治疗这些类型的肿瘤。

[0936] 实施例4

[0937] 使用qRT-PCR的各种肿瘤和正常组织试样中的SEZ6mRNA的表达

[0938] 为了将SEZ6表达分析扩展到一个更广泛肿瘤试样阵列，基本上如先前实施例中所描述，在TissueScan™ qPCR(奥杰技术公司(Origene Technologies))384孔阵列上进行塔克曼qRT-PCR。这一阵列能够在18种不同实体肿瘤类型内用每一肿瘤类型及来自正常相邻组织的多个患者衍生的样品进行基因表达的比较。

[0939] 就这一点来说，图9A和9B对应地显示了来自罹患十八种不同实体肿瘤类型之一的患者的完整肿瘤试样(灰点)或正常邻近组织(NAT;白点)中SEZ6的绝对和相对基因表达水平。更具体地说，图9A示出了各种完整肿瘤试样或匹配的正常邻近组织中SEZ6的绝对mRNA表达水平。图9B示出了针对被分析的每一肿瘤类型针对β-肌动蛋白归一化并且相对于正常邻近组织中的表达描绘的SEZ6表达水平。未检测到SEZ6的试样分配为Ct值50，它代表了实验方案中的最后一个扩增循环。每个点代表单个组织试样，其中几何平均值以黑色线表示。

[0940] 使用这一奥杰阵列，在肾上腺、肝脏、肺、卵巢以及胰腺癌的一个亚组中观察到SEZ6的过表达，其中有许多可能代表神经内分泌肿瘤或具有不良分化的神经内分泌表型的肿瘤。如图9A中的绝对基因表达所示，正常睾丸和胰脏是具有高SEZ6表达的唯一正常组织。这表明，SEZ6可能在多种肿瘤的肿瘤发生和/或肿瘤进展中发挥作用，这些肿瘤包括但不限于具有神经内分泌和神经特征的那些。

[0941] 实施例5

[0942] 重组SEZ6蛋白的克隆与表达

[0943] 人类SEZ6

[0944] 为了产生并研发涉及人类SEZ6的本发明所需的所有分子材料和细胞材料，如下创建编码完全成熟人类SEZ6蛋白(图3B，SEQ ID NO:6)的cDNA(图3A;SEQ ID NO:5)。商业化人类SEZ6cDNA购自开放生物系统公司(Open Biosystems)，其中这一cDNA序列对应于NCBI登录BC146292。序列比对显示由BC146292编码的蛋白质与RefSeq NP_849191的蛋白质的不同之处在于若干残基(参见残基414、415和417，图3C)，RefSeq NP_849191编码内源性人类SEZ6蛋白。使用PCR从BC146292克隆扩增两个单独的cDNA片段，其中使用的引物在重叠PCR过程中在残基414-417处向cDNA中引入所希望的变化，以创建编码成熟SEZ6蛋白的cDNA，该成熟SEZ6蛋白与由NM_178860编码的蛋白质具有相同的序列，NM_178860是编码内源性人类SEZ6蛋白的mRNA序列。将称为hSCRx17(图3A)的修复的cDNA克隆用于以下构建体的所有后续工程改造，这些构建体表达成熟的人类SEZ6蛋白或其片段。

[0945] 为了产生针对SEZ6分子的免疫反应性或免疫特异性调节剂，产生一个嵌合的融合基因，其中人类SEZ6蛋白的ECD部分融合至人类IgG2Fc结构域(图4A，SEQ ID NO:8)。这是如下进行的：从hSCRx17cDNA克隆(图3A)中PCR扩增编码SEZ6的ECD的cDNA，并且随后使用标准分子技术将这一PCR产物亚克隆进一个CMV驱动的表达载体中，在框内并且在IgK信号肽序列的下游并且在人类IgG2Fc cDNA的上游。称为hSCRx17-Fc ORF的编码hSEZ6-Fc融合蛋白的cDNA序列示于图4A中；由hSCRx17-Fc ORF编码的对应的蛋白质序列示于图4B中(SEQ ID NO:9)。这些序列的加下划线区域对应于人类IgG2Fc。粗体加下划线区域对应于IgK信号肽，并且粗体序列对应于由侧接SEZ6 ECD的克隆限制性位点编码的融合蛋白的部分。

[0946] 为了产生重组hSEZ6 ECD蛋白，使用类似的基于PCR的策略。从hSCRx17cDNA克隆中

扩增编码SEZ6的ECD的cDNA片段并且将其亚克隆进一个CMV驱动的表达载体中，在框内并且在IgK信号肽序列的下游并且在编码9-组氨酸表位标签的序列(SEQ ID NO:400)的上游框内。

[0947] CMV驱动的表达载体允许在HEK-293T和/或CHO-S细胞中的高水平瞬时表达。将聚乙烯亚胺聚合物用作转染试剂，用编码hSEZ6 ECD-Fc或hSEZ6-ECD-His蛋白的表达构建体转染HEK-293T细胞的悬浮液或贴壁培养物或者CHO-S细胞的悬浮液。转染后三至五天，对应地使用AKTA explorer以及MabSelect SuRe™ Protein A(GE医疗集团生命科学公司(GE Healthcare Life Sciences))或Nickel-EDTA(凯杰公司)柱，从澄清的细胞上清液中纯化hSEZ6 ECD-Fc或hSEZ6-ECD-His蛋白。

[0948] 如下使用慢病毒载体构建过表达重组人类SEZ6的稳定的细胞系，以转导HEK-293T细胞：将hSCRx17克隆用作模板进行PCR扩增，以便产生编码成熟的人类SEZ6蛋白的cDNA片段。使用标准分子克隆技术，将产生的片段框内地亚克隆到编码IgK信号肽和DDK表位标签的序列的下游，该序列先前被工程改造到pCDH-EF1-MCS-T2A-GFP(系统生物科学公司(System Biosciences))的多克隆位点的上游。将所得双顺反子慢病毒载体用于工程改造过表达人类SEZ6-T2A肽-GFP多肽的细胞系。T2A序列促进肽键缩合的核糖体跳过(ribosomal skipping)，从而产生两种独立的蛋白质，在这一情形中是SEZ6和GFP。

[0949] 鼠类SEZ6

[0950] 基本如以上针对重组人类SEZ6所描述，工程改造过表达重组鼠类SEZ6的稳定的细胞系。用表达鼠类SEZ6的慢病毒载体转导HEK-293T细胞。基本如下工程改造该载体。通过从一种商业化鼠类SEZ6 cDNA(奥杰公司(Origene)；#MC203634)PCR扩增获得编码列为NCBI数据库中的RefSeq NM_021286的成熟鼠类SEZ6蛋白(图5B；SEQ ID NO:11)的cDNA片段(图5A；SEQ ID NO:10)，并且使用标准分子克隆技术将其亚克隆在IgK信号肽序列和DDK表位标签序列的下游，该序列先前被工程改造为在pCDH-EF1-MCS-IRES-RFP(系统生物科学公司)的多克隆位点的上游。这产生一种双顺反子慢病毒载体，将其用于产生过表达鼠类SEZ6和RFP的HEK-293T细胞系。

[0951] 大鼠SEZ6

[0952] 为了产生并研发涉及大鼠SEZ6蛋白的本发明所需的所有分子材料和细胞材料，如下获得编码完全成熟大鼠SEZ6蛋白(图5D，SEQ ID NO:13)的cDNA(图5C；SEQ ID NO:12)。从大鼠脑marathon-ready cDNA(Clontech公司(Clontech)#639412)中扩增编码全长成熟大鼠蛋白质(即，全长蛋白质减去野生型信号肽)的cDNA。序列比对显示所编码的蛋白质的ECD与列为NCBI数据库中的RefSeq NP_001099224的内源性大鼠SEZ6蛋白同源。将称为rSCRx17(图5D)的这一cDNA克隆用于以下构建体的后续工程改造，这些构建体表达大鼠SEZ6蛋白片段。

[0953] 食蟹猕猴SEZ6

[0954] 为了产生并研发涉及食蟹猕猴SEZ6蛋白的本发明所需的所有分子材料和细胞材料，如下获得编码食蟹猕猴SEZ6蛋白(图5F，SEQ ID NO:15)的cDNA(图5E，SEQ ID NO:14)：以以下方式通过生物信息学分析组装预测的食蟹猕猴SEZ6ORF序列：由NCBI登录号NM_178860获得人类SEZ6基因的ORF并且使用BLAST算法将其与NCBI数据库中的全基因组鸟枪法测序重叠群进行比较。然后使用BLAST结果来组装推定的食蟹猕猴SEZ6 ORF。从这一

BLAST衍生的序列中去除编码食蟹猕猴SEZ6的预测的野生型信号肽的序列，并且用编码IgK信号肽序列的序列替换。在密码子优化以用于在哺乳动物细胞中产生后，将这一完全杂合的ORF序列作为一个合成基因订购(金唯智公司(GeneWiz))。将称为cSCRx17(图3A)的这一优化的cDNA克隆用于以下构建体的后续工程改造，这些构建体表达食蟹猕猴SEZ6蛋白片段。

[0955] 人类SEZ6L和SEZ6L2

[0956] 在人类基因组中，存在两个与SEZ6密切相关的基因-癫痫相关的6同系物样(SEZ6L)和癫痫相关的6同系物样2(SEZ6L2)。尽管这三种蛋白质之间的总体百分比同一性相对较低(～42%)，但是在这些蛋白质对或所有三者之间存在具有完全一致性的较小的区段。为了研究抗SEZ6调节剂与人类SEZ6L和SEZ6L2蛋白的任何可能的交叉反应性，将编码人类SEZ6L蛋白(NP_0066938)和人类SEZ6L2蛋白(NP_001230261)的ECD的开放阅读框进行密码子优化及合成(金唯智公司)。这些编码人类SEZ6或SEZ6L2蛋白的ECD的优化的cDNA序列示于图5G和5I中。

[0957] 用于交叉反应性研究的材料

[0958] 产生材料，以便研究本发明的SEZ6调节剂是否与大鼠和/或食蟹猕猴SEZ6同系物或者与密切相关的人类SEZ6L和SEZ6L2蛋白交叉反应。设计嵌合的融合基因，其中或者是大鼠或者是食蟹猕猴SEZ6蛋白的ECD部分(对应地在图5D和5F中加下划线的)融合至9-组氨酸表位标签(SEQ ID NO:400)。使用PCR，对应地从rSCRx17或cSCRx17中扩增编码大鼠或食蟹猕猴SEZ6的ECD的cDNA片段，并且将其亚克隆进CMV驱动的表达载体，在框内并且在IgK信号肽序列的下游以及在框内并且在编码9-组氨酸表位标签的序列(SEQ ID NO:400)的上游。类似地，设计嵌合的融合基因，其中将编码人类SEZ6L或SEZ6L2蛋白的ECD部分的开放阅读框亚克隆进CMV驱动的表达载体，在框内并且在IgK信号肽序列的下游以及在框内并且在编码9-组氨酸表位标签的序列(SEQ ID NO:400)的上游。这些融合蛋白的所得被编码的蛋白质序列对应地示于图5H和5J中，其中加下划线的序列所考虑的特定蛋白质的ECD。

[0959] 使用上面产生的大鼠和食蟹猕猴SEZ6 ECD-His载体来如下对应地产生并纯化重组rSEZ6-ECD-His蛋白和rSEZ6-ECD-His蛋白：使用本领域认可的技术，用编码rSEZ6-ECD-His或cSEZ6-ECD-His蛋白的表达载体转染HEK-293T细胞的悬浮液或贴壁培养物或者CHO-S细胞悬浮液。将聚乙烯亚胺聚合物用作转染试剂。转染后三至五天，使用AKTA explorer和Nickel-EDTA(凯杰公司)柱，从澄清的细胞上清液中纯化rSEZ6-ECD-His或cSEZ6-ECD-His蛋白。类似地，使用人类SEZ6L和SEZ6L2ECD-His载体产生并纯化重组人类SEZ6L和人类SEZ6L2ECD-His蛋白，如针对大鼠和食蟹猕猴同系物所描述。

[0960] 实施例6

[0961] 抗SEZ6鼠类调节剂的产生

[0962] 根据在此的传授内容，通过用SEZ6-Fc接种产生鼠类抗体形式的SEZ6调节剂。就这一点来说，使用三个小鼠品系产生高亲和力鼠类单克隆抗体调节剂，这些调节剂可以用来与SEZ6缔合和/或抑制其作用，用于预防和/或治疗不同增生性病症。具体地说，将Balb/c、CD-1和FVB小鼠品系用人类重组体SEZ6-Fc免疫并且用于产生杂交瘤。

[0963] 从来自过表达构建体SEZ6-Fc的CHO-S细胞的上清液中纯化SEZ6-Fc抗原，如陈述于实施例5中(图4A和4B)。使用10μg的SEZ6-Fc免疫原进行第一次免疫，随后对应地用5μg和

2.5μg的SEZ6-Fc免疫原进行随后的三次免疫和五次免疫。使用被相同体积的TITERMAX®Gold(CytRx公司)或明矾佐剂乳化的免疫原进行所有免疫。针对所有注射经由足垫途径通过免疫六只雌性小鼠(以下各两只:Balb/c、CD-1、FVB)产生鼠类抗体。

[0964] 使用固相ELISA检验,对小鼠血清筛选人类SEZ6特异性的小鼠IgG抗体。超过背景的阳性信号指示了SEZ6特异性抗体。简单地说,用在ELISA涂布缓冲液中的0.5μg/ml重组SEZ6-His涂布96孔板(VWR国际公司(VWR International),目录号610744)过夜。用含有0.02%(v/v)吐温(Tween)20的PBS洗涤之后,在室温(RT)下,以200微升/孔用含3%(w/v)BSA的PBS封闭这些孔1小时。对小鼠血清进行滴定(1:100、1:200、1:400及1:800)并将其以50μL/孔添加到SEZ6涂布的板中,并在RT下孵育1小时。洗涤这些板,然后在RT下,将其与50微升/孔在3%BSA-PBS或含2%FCS的PBS中以1:10,000稀释的HRP标记山羊抗小鼠IgG一起孵育1小时。再对这些板进行洗涤,并且在RT下,添加40微升/孔TMB底物溶液(赛默科技公司(Thermo Scientific)34028),保持15分钟。显色之后,添加等体积的2N H_2SO_4以停止底物显色并且通过分光光度计在OD 450下分析这些板。

[0965] 将血清阳性的经过免疫接种的小鼠处死,并且解剖出引流淋巴结(腿弯部和腹股沟,并且如果放大的话,髂骨肌)并且将其用作抗体产生细胞的来源。通过电融合将B细胞的单细胞悬浮液(228.9x 10^6个细胞)与非分泌型P3x63Ag8.653骨髓瘤细胞(ATCC#CRL-1580)以1:1比率融合。电融合是使用BTX Hybrimmune™系统(BTX哈佛装置公司(BTX Harvard Apparatus))遵照制造商的指导进行的。在融合程序之后,将细胞再悬浮于补充有重氮丝氨酸(西格玛公司(Sigma)#A9666)的杂交瘤选择培养基,即,含有15%Fetal Clone I血清(海可隆公司(Hyclone)))、10%BM Condimed(罗氏应用科技公司(Roche Applied Sciences))、4mM L-谷氨酰胺、100IU青霉素-链霉素及50μM 2-巯基乙醇的含丙酮酸钠的高葡萄糖DMEM培养基(赛格公司(Cellgro)目录号15-017-CM)中,然后以每个烧瓶90mL选择培养基将其接种于三个T225烧瓶中。然后将这些烧瓶放入含有5%CO2和95%空气的潮湿的37℃恒温箱中,保持6-7天。

[0966] 生长六到七天之后,使用Aria I细胞分选仪,将由在T225中大量生长的细胞组成的文库以每孔1个细胞接种于飞康(Falcon)96孔U型底板中。然后,使所选杂交瘤在含有15%Fetal Clone I血清(海可隆公司)、10%BM-Condimed(罗氏应用科技公司)、1mM丙酮酸钠、4mM L-谷氨酰胺、100IU青霉素-链霉素、50μM 2-巯基乙醇及100μM次黄嘌呤的200μL培养基中生长。将任何残留的未使用的杂交瘤文库细胞冷冻以供未来文库测试。生长十到十一天之后,通过ELISA和FACS检验,对来自接种有细胞的每个孔的上清液检验对SEZ6具有反应性的抗体。

[0967] 对于通过ELISA筛选,在4℃下,用0.3μg/mL的在PBS中的SEZ6-Fc涂布96孔板过夜。洗涤这些板并且用含3%BSA的PBS/吐温在37℃下封闭一小时,并且立即使用或保持在4℃下。在RT下,在这些板上将未稀释的杂交瘤上清液孵育一小时。洗涤这些板,并且在RT下,用在3%BSA-PBS中以1:10,000稀释的HRP标记的山羊抗小鼠IgG探查一小时。然后,如以上所描述,将这些板用底物溶液孵育,并且在OD 450下读取。对含有优先结合人类SEZ6(如通过超过背景的信号所确定)的免疫球蛋白的孔进行转移并扩增。

[0968] 也使用基于流式细胞术的检验,用工程改造成过表达所选抗原或在先前实施例中制造的构建体的293细胞,对分泌鼠类免疫球蛋白的所选生长阳性杂交瘤孔筛选针对人类

SEZ6特异性以及食蟹猕猴、大鼠及鼠类SEZ6交叉反应性。

[0969] 对于流式细胞术检验，将对应地用人类、食蟹猕猴、大鼠或鼠类SEZ6转导的50x 10^4个h293细胞与25-100μL杂交瘤上清液一起孵育30分钟。用PBS、2％FCS洗涤细胞两次，然后将其与在PBS/2％FCS中以1:200稀释的缀合到DyLight 649的山羊抗小鼠IgG Fc片段特异性二次抗体50μL一起孵育。孵育15分钟之后，用PBS、2％FCS洗涤细胞两次，并且将其再悬浮于含DAPI的相同缓冲液中，并遵照制造商的说明书，使用FACSCanto II通过流式细胞术进行分析。对含有优先地结合$SEZ6^+GFP^+$细胞的免疫球蛋白的孔进行转移并扩增。在CS-10冷冻介质(生命解决方案公司(Biolife Solutions))中低温保存所得hSEZ6特异性克隆杂交瘤并在液氮中储存。将与人类、食蟹猕猴、大鼠或鼠类SEZ6细胞结合的抗体标注为交叉反应性的(参见图11A)。

[0970] ELISA和流式细胞分析证实了来自大多数或所有这些杂交瘤的纯化的抗体都以浓度依赖性方式结合SEZ6。对含有结合SEZ6GFP细胞的免疫球蛋白的孔进行转移并扩增。在CS-10冷冻介质(生命解决方案公司(Biolife Solutions))中低温保存所得克隆杂交瘤并在液氮中储存。

[0971] 进行一次融合并且将其接种于48个板(4608个孔，约40％的克隆效率)中。最初筛选产生六十三个与人类SEZ6缔合的鼠类抗体。随后进行第二次筛选并且产生134个与人类SEZ6缔合的抗体。

[0972] 实施例7

[0973] SEZ6鼠类调节剂的测序

[0974] 基于前述，选出以明显较高亲和力结合固定的人类SEZ6或h293-hSEZ6细胞的多种示例性的不同单克隆抗体用于测序并进一步分析。如图10A和10B中以表格形式显示，对来自实施例6中产生的所选单克隆抗体的轻链可变区(图10A)和重链可变区(图10B)的序列分析证实了，有许多具有新颖的互补决定区并且经常呈现出新颖的VDJ安排。应注意，图10A和10B中陈述的互补决定区是遵照查赛(Chothia)等，同上文所定义的。

[0975] 作为对示例性调节剂进行测序的第一个步骤，将所选杂交瘤细胞溶解于Trizol®试剂(Trizol Plus RNA纯化系统(Trizol Plus RNA Purification System)，生命技术公司)中以制备RNA。就这一点来说，将介于10^4与10^5个之间的细胞再悬浮于1mL Trizol中并且在添加了200μL氯仿之后剧烈振荡。然后，在4℃下将样品离心10分钟，并且将水相转移到一个添加了等体积的异丙醇的新鲜微量离心管中。再次剧烈振荡这些管，并且使其在RT下孵育10分钟，之后在4℃下离心10分钟。用1mL的70％乙醇洗涤所得RNA沉淀一次，并且在RT下短暂干燥，之后将其再悬浮于40μL经DEPC处理的水中。通过以3μL在1％琼脂糖凝胶中进行分级分离来测定RNA制剂的质量，之后在-80℃下储存待用。

[0976] 使用了包含三十二种被设计成靶向完整小鼠V_H谱系的小鼠特异性前导序列引物的5'引物混合物，以及对所有小鼠Ig同种型具有特异性的3'小鼠Cγ引物来对每个杂交瘤的Ig重链的可变区进行扩增。使用相同的PCR引物，从两端对V_H的400bp PCR片段进行测序。类似地，使用三十二种被设计成扩增每个Vκ小鼠家族的5'Vκ前导序列引物混合物，组合对小鼠κ恒定区具有特异性的单个反向引物来对κ轻链进行扩增并测序。使用反转录酶聚合酶链反应(RT-PCR)由100ng总RNA对V_H和V_L转录物进行扩增。

[0977] 对每个杂交瘤执行总计八次RT-PCR反应：四次针对Vκ轻链并且四次针对Vγ重链

(γ1)。使用单步骤RT-PCR试剂盒(One Step RT-PCR kit)进行扩增(凯杰公司)。该试剂盒提供了Sensiscript和Omniscript反转录酶、HotStarTaq DNA聚合酶、dNTP混合物、缓冲剂及Q-Solution(能够高效地扩增“困难”(例如富含GC)的模板的一种新颖添加剂)的掺合物。制备反应混合物,这些反应混合物包括3μL RNA、0.5的100μM重链或κ轻链引物(通过IDT定制合成)、5μL的5×RT-PCR缓冲液、1μL dNTP、1μL含有反转录酶和DNA聚合酶的酶混合物及0.4μL核糖核酸酶抑制剂RNasin(1个单位)。该反应混合物含有反转录和PCR所需的所有试剂。热循环仪程序设置为RT步骤50℃下30分钟,95℃下15分钟,随后是30个循环的PCR(95℃下30秒,48℃下30秒,72℃下一分钟)。然后在72℃下最后孵育10分钟。

[0978] 为了制备用于直接DNA测序的PCR产物,根据制造商的方案,使用QIAquick™ PCR纯化试剂盒(凯杰公司)对其进行纯化。使用50μL无菌水从离心柱中洗脱出DNA,并且然后直接地从两条链进行测序。使用特异性V区引物直接地对所提取的PCR产物进行测序。使用IMGT对核苷酸序列进行分析以鉴别出具有最高序列同源性的生殖系V、D及J基因成员。使用V-BASE2(瑞特等,同上文)并且通过将V_H和V_L基因与小鼠生殖系数据库相比对,来比较所衍生的序列与已知的Ig V区和Ig J区生殖系DNA序列,从而提供图10A和10B中所示的注释的序列。

[0979] 更具体地说,图10A描绘了来自抗SEZ6抗体的七十五种新颖鼠类轻链可变区(SEQ ID NOS:20-168,偶数)和衍生自代表性鼠类轻链的十一种人源化轻链可变区(SEQ ID NOS:170-192,偶数)的连续氨基酸序列。类似地,图10B描绘了来自相同抗SEZ6抗体的七十五种新颖鼠类重链可变区(SEQ ID NOS:21-169,奇数)和来自相同鼠类抗体提供人源化轻链的十一种人源化重链可变区(SEQ ID NOS:171-193,奇数)的连续氨基酸序列。因此,图10A与10B合起来提供了七十五种可操作的鼠类抗SEZ6抗体(称为SC17.1、SC17.2、SC17.3、SC17.4、SC17.8、SC17.9、SC17.10、SC17.11、SC17.14、SC17.15、SC17.16、SC17.17、SC17.18、SC17.19、SC17.22、SC17.24、SC17.27、SC17.28、SC17.29、SC17.30、SC17.32、SC17.34、SC17.35、SC17.36、SC17.38、SC17.39、SC17.40、SC17.41、SC17.42、SC17.45、SC17.46、SC17.47、SC17.49、SC17.50、SC17.53、SC17.54、SC17.56、SC17.57、SC17.59、SC17.61、SC17.63、SC17.71、SC17.72、SC17.74、SC17.76、SC17.77、SC17.79、SC17.81、SC17.82、SC17.84、SC17.85、SC17.87、SC17.89、SC17.90、SC17.91、SC17.93、SC17.95、SC17.97、SC17.99、SC17.102、SC17.114、SC17.115、SC17.120、SC17121、SC17.122、SC17.140、SC17.151、SC17.156、SC17.161、SC17.166、SC17.187、SC17.191、SC17.193、SC17.199以及SC17.200)和十一种人源化抗体(称为hSC17.16、hSC17.17、hSC17.24、hSC17.28、hSC17.34、hSC17.46、hSC17.151、hSC17.155、hSC17.156、hSC17.161以及hSC17.200)的注释序列。应注意,这些名称可以指产生主题抗体的克隆,并且因此,任何特定名称的使用应当根据公开内容的上下文解释。

[0980] 另外,hSC17.200vL1(SEQ ID NO:192)是人源化轻链构建体hSC17.200(SEQ ID NO:190)的一种变体,hSC17.155vH1-vH6(SEQ ID NOS:193-198)是衍生自SC17.90(SEQ ID NO:127)的重链构建体hSC.155(SEQ ID NO:184)的变体,并且hSC161vH1(SEQ ID NO:199)是重链构建体hSC17.161(SEQ ID NO:189)的一种变体。如以下将更详细地论述,对这些变体进行构建和测试,以优化亲本抗体的一种或多种生物化学特性。

[0981] 另外,图10A和10B中所示的这七十五种示例性鼠类调节剂和十一种人源化调节剂

以及变体各自的相应核酸序列包括在本申请的序列表中(SEQ ID NOS:220-399)。

[0982] 出于本申请的目的,每个特定抗体的SEQ ID NOS是依次的。因此,mAb SC17.1包含对应地为轻链和重链可变区的SEQ ID NOS:20和21。就这一点来说,SC17.2包含SEQ ID NOS:22和23,SC17.9包含SEQ ID NOS:24和25等。另外,图10A和10B中每个抗体氨基酸序列的相应核酸序列附于本申请中与其一起提交的序列表中。在主题序列表中,所包括的核酸序列包含的SEQ ID NOS比相应的氨基酸序列(轻链或重链)大200。因此,编码mAb SC17.1轻链和重链可变区氨基酸序列(即,SEQ ID NOS:20和21)的核酸序列包含序列表中的SEQ ID NOS:220和221。就这一点来说,编码所有所披露的轻链和重链可变区氨基酸序列的核酸序列(包括编码人源化构建体及其变体的那些)是类似地编号,并且包含SEQ ID NOS:220-399。

[0983] 实施例8

[0984] 嵌合的和人源化的SEZ6调节剂的产生

[0985] 如以上所暗指的,使用互补决定区(CDR)移植,使来自实施例7的十一种鼠类抗体人源化。基于关于功能性人类生殖系基因的序列和结构相似性来选择重链和轻链的人类构架。就这一点来说,通过将小鼠经典CDR结构与具有相同经典结构的人类候选物相比较来评价结构相似性,如查赛等(同上文)中所描述。

[0986] 更明确地说,使用计算机辅助的CDR移植法(阿拜斯数据库(Abysis Database)、UCL商业公司(UCL Business Plc.)和标准分子工程技术使十一种鼠类抗体SC17.16、SC17.17、SC17.24、SC17.28、SC17.34、SC17.46、SC17.151、SC17.155、SC17.156、SC17.161以及SC17.200人源化以提供hSC17.16、hSC17.17、hSC17.24、hSC17.28、hSC17.34、hSC17.46、hSC17.151、hSC17.155、hSC17.156、hSC17.161以及hSC17.200调节剂。基于与主题小鼠构架序列的最高序列同源性和其经典结构对可变区的人类构架区进行选择。出于人源化分析的目的,将氨基酸分配到每个CDR结构域是根据卡贝特等的编号(同上文)。

[0987] 分子工程改造程序是使用本领域认可的技术进行。为此,从杂交瘤提取总mRNA并且如以上实施例7刚刚陈述的进行扩增。

[0988] 从核苷酸序列信息,获得有关主题鼠类抗体的重链和轻链的V、D及J基因区段的数据。基于这些序列数据,设计出对这些抗体的Ig V_H和V_K轻链的前导序列具有特异性的新引物集进行重组单克隆抗体的克隆。随后,将V-(D)-J序列与小鼠Ig生殖系序列相比对。所得到的该十一种人源化构建体中每一种的基因安排显示于下表1中。

[0989] 表1

[0990]

mAb	人类 VH	人类 DH	人类 JH	FW 变化	人类 VK	人类 JK	FW 变化
hSC17.16	IGHV1-2	IGHD3-16	JH5	无	IGKV-O2	JK1	无
hSC17.17	IGHV1-2	IGHD4-11	JH4	无	IGKV-L6	JK2	无
hSC17.24	VH1-f	IGHD5-12	JH4	48I, 73K	VKB3	JK1	无
hSC17.28	IGHV1-2	IGHD3-16	JH4	无	IGKV-A10	JK4	无
hSC17.34	IGHV1-3	IGHD3-10	JH4	71V	IGKV-L1	JK1	71Y
hSC17.46	IGHV1-2	IGHD4-23	JH4	48I, 69L	IGKV-L11	JK1	87F
hSC17.151	IGHV1-46	IGHD1-14	JH4	无	VKL6	JK2	无
hSC17.155	IGHV1-46	IGHD2-2	JH4	无	VKB3	JK1	无
hSC17.156	IGHV2-26	IGHD4-17	JH4	无	VKO1	JK4	无
hSC17.161	IGHV1-2	IGHD1-14	JH4	无	VKB3	JK2	无
hSC17.200	IGHV5-51	IGHD4-17	JH4	无	IGKV-L6	JK4	无

[0991] 列于表1中的人源化抗体对应于图10A和10B中所示的注释的轻链和重链序列(SEQ ID NOS:170-191)。轻链和重链可变区的对应的核酸序列陈述于序列表中。表1进一步证实，维持这些结合调节剂的有利特性需要极少的构架变化。就这一点来说，仅在重链可变区的三个中做出构架变化或回复突变，并且在轻链可变区中仅采取两个构架修饰。

[0992] 应注意，对于一些人源化轻链和重链可变区(例如hSC17.200、hSC17.155和hSC17.161)，在CDR中引入保守氨基酸突变以解决稳定性顾虑同时维持抗原结合。在每一情形中，发现这些抗体与修饰的CDR的结合亲和力等价于对应的嵌合或鼠类抗体。九种示例性人源化变体链(轻链和重链)的序列列于图10A和10B的结尾(SEQ ID NOS:192-199)，其中它们保留人源化母链的名称(例如hSC17.200vL1、hSC17.155vH1-6和hSC17.161vH1)，带有注释用于指示它们已经被改变。

[0993] 在通过CDR移植使所有所选抗体人源化之后，对所得轻链和重链可变区氨基酸序列进行分析以确定它们关于鼠类供体和人类受体轻链和重链可变区的同源性。下表2中显示的结果揭示，这些人源化构建体关于人类受体序列一致地展现出比鼠类供体序列更高的同源性。更具体地说，与人源化可变区序列和供体杂交瘤蛋白质序列的同源性(74%-89%)相比较，人源化重链和轻链可变区总体上显示与最紧密匹配的人类生殖系基因有更高的百

分比同源性(84%-95%)。

[0994] 表2

[0995]

mAb	与人类的同源性（CDR受体）	与鼠类亲本的同源性（CDR供体）
hSC17.16 HC	91%	80%
hSC17.16 LC	86%	85%
hSC17.17 HC	93%	80%
hSC17.17 LC	87%	77%
hSC17.24 HC	86%	79%
hSC17.24 LC	93%	89%
hSC17.28 HC	89%	77%

[0996]

hSC17.28 LC	92%	78%
hSC17.34 HC	85%	83%
hSC17.34 LC	84%	86%
hSC17.46 HC	85%	83%
hSC17.46 LC	84%	80%
hSC17.151 HC	90%	79%
hSC17.151 LC	87%	80%
hSC17.155 HC	90%	80%
hSC17.155 LC	95%	87%
hSC17.156 HC	89%	79%
hSC17.156 LC	86%	93%
hSC17.161 HC	89%	86%
hSC17.161 LC	93%	87%
hSC17.200 HC	90%	74%
hSC17.200 LC	88%	82%

[0997] 在测试时，并且如实施例9中将更详细地论述，这些人源化构建体各自展现出与鼠类亲本抗体所显示的那些大致相当的有利的结合特征(数据未示出)。

[0998] 不管是人源化的还是鼠类，一旦确定了可变区的核酸序列，就可以使用本领域认可的技术对本发明的抗体进行表达并分离。为此，将所选重链(人源化或鼠类的)可变区的合成DNA片段克隆到人类IgG1表达载体中。类似地，将可变区轻链DNA片段(也为人源化或鼠类的)克隆到人类轻链表达载体中。然后，通过将所衍生的重链和轻链核酸构建体共转染到CHO细胞中来表达所选抗体。

[0999] 更明确地说，一种可相容的抗体制备方法包括将鼠类或人源化可变区基因(使用PCR扩增)定向克隆到所选人类免疫球蛋白表达载体中。Ig基因特异性PCR中使用的所有引

物都包括限制性位点，这些位点允许直接克隆到含有人类IgG1重链和轻链恒定区的表达载体中。简单地说，用Qiaquick PCR纯化试剂盒(凯杰公司)纯化PCR产物，随后对应地用AgeI和XhoI(对于重链)及XmaI和DraIII(对于轻链)进行消化。对消化的PCR产物进行纯化，之后连接到表达载体中。连接反应是用200U T4-DNA连接酶(新英格兰生物实验室(New England Biolabs))、7.5μL消化并且纯化的基因特异性PCR产物及25ng线性化载体DNA进行，总体积10μL。经由在42℃下热休克，用3μL连接产物对感受态大肠杆菌DH10B细菌(生命技术公司)进行转化，并且将其接种到氨比西林板(100μg/mL)上。然后，将V_H区的AgeI-EcoRI片段插入pEE6.4HuIgG1表达载体的相同位点，同时将合成的XmaI-DraIII VK插入物克隆到对应的pEE12.4Hu-κ表达载体的XmaI-DraIII位点中。

[1000] 通过使用293fectin，用适当质粒转染HEK 293细胞来产生生产所选抗体的细胞。就这一点来说，用QIAprep离心柱(凯杰公司)纯化质粒DNA。在150mm板(飞康，贝克顿迪金森公司(Becton Dickinson))中，在标准条件下于补充有10％热灭活FCS、100μg/mL链霉素、100U/mL青霉素G(都来自生命技术公司)的杜贝卡氏改良型伊格氏培养基(DMEM)中培养人胚肾(HEK)293T(ATCC编号CRL-11268)细胞。

[1001] 对于瞬时转染，使细胞生长到80％汇合。将等量的IgH和相应IgL链载体DNA(各12.5μg)添加到1.5mL Opti-MEM中，在1.5mL opti-MEM中混有50μL HEK 293转染试剂。该混合物在室温下孵育30分钟，并且均匀地分布到培养板上。转染之后三天，收集上清液，用20mL补充有10％FBS的新鲜DMEM更换，并且在转染之后6天时再次收集。通过以800×g离心10分钟来清除培养物上清液中的细胞碎片并在4℃下储存。用蛋白质G珠粒(GE医疗集团)纯化重组嵌合和人源化抗体，并且在适当条件下储存。

[1002] 实施例9

[1003] SEZ6调节剂的特征

[1004] 使用不同方法对如以上所陈述而产生的所选SEZ6调节剂的结合和免疫化学特征进行分析。具体地说，通过本领域认可的方法(包括流式细胞术)关于人类、食蟹猕猴、大鼠及小鼠SEZ6抗原连同SEZ6L和SEZ6L2蛋白针对亲和力、面元划分及交叉反应性对多种抗体调节剂进行表征。使用在ForteBio RED(福特生物有限公司)上进行的生物层干涉分析或使用Biacore 2000进行的表面等离子共振，各自根据制造商的说明书来测量所选调节剂的亲和力及动力学常数k_{on}和k_{off}。

[1005] 表征结果以表格形式陈述于图11A中，其中可以看出，所选调节剂在纳摩尔浓度范围内总体上展现相对较高的亲和力，并且在许多情形中与一种或多种SEZ6直系同源物是交叉反应性的。图12进一步列出了凭经验确定的由主题调节剂占据的面元。总体而言，这些数据证实了所披露的调节剂的变化的结合特性以及基于它们在动物模型中的反应性，它们用于药物研发中的潜在适合性。

[1006] 就这一点来说，遵照制造商的说明书，使用FACSCanto II进行流式细胞术，以便确认所选SC17抗体调节剂可以与人类SEZ6免疫特异性缔合并且以便确定除SEZ6L和SEZ6L2以外，相同的调节剂是否还与食蟹猕猴、大鼠和/或鼠类SEZ6交叉反应。更明确地说，通过针对Neuro2a(ATCC目录号CCL131)和RIN-m5F(ATCC目录号CRL-11605)细胞系的流式细胞术测试调节剂与鼠类SEZ6和大鼠SEZ6的交叉反应性，这两个细胞系对应地表达小鼠SEZ6和大鼠SEZ6。为了检查与食蟹猕猴SEZ6的交叉反应性，使用展示食蟹猕猴SEZ6的胞外结构域的酵

母(博德(Boder)等,1997)用于流式细胞术分析。

[1007] 简单地说,将1x 10^5个细胞/孔的Neuro2a、RIN-5mF或展示食蟹猕猴SEZ6的酵母细胞与50μL含5μg/mL抗体的PBS(2%FCS)缓冲液孵育30分钟。将细胞用相同缓冲液洗涤两次,然后与50μL/样品的DyLight 649标记的山羊抗小鼠IgG,以1:200特异性二次稀释于PBS缓冲液中的Fc片段进行孵育。孵育15分钟后,将细胞用PBS缓冲液洗涤两次并且再悬浮于具有DAPI的相同缓冲液中用于Neuro2a和Rin-m5F的流式细胞术分析,或再悬浮于不具有DAPI的缓冲液中用于具有cSEZ6的酵母细胞的流式细胞术分析。与Neuro2a或RIN-m5F细胞系、或展示食蟹猕猴SEZ6的酵母结合的抗体被认为对应地与鼠类SEZ6、大鼠SEZ6或食蟹猕猴SEZ6是交叉反应性的。图11A显示了交叉反应性结果。六种抗体针对人类和小鼠SEZ6是交叉反应性的(SC17.6、SC17.7、SC17.19、SC17.24、SC17.26以及SC17.42);六种抗体针对人类和大鼠SEZ6是交叉反应性的(SC17.6、SC17.17、SC17.19、SC17.26、SC17.28、SC17.34以及SC17.42);并且六种抗体针对人类和食蟹猕猴SEZ6是交叉反应性的(SC17.17、SC17.24、SC17.26、SC17.34、SC17.36以及SC17.45)。应注意,SC17.6是SC17.16的重复并且展示出相同的结合特征。

[1008] 为了验证以上针对大鼠SEZ6的交叉反应性数据并且为了确定所选效应物的亲和力和动力学常数k_{on}和k_{off},在ForteBio RED(福特生物有限公司)上进行生物层干涉术分析或在Biacore 2000(GE医疗集团)上进行表面等离子体共振。确定了实施例5中产生的人类重组SEZ6-His和大鼠重组SEZ6-His两者的亲和力。如图11A中所见,测试的许多抗体都与大鼠SEZ6交叉反应。所选调节剂在纳摩尔浓度范围内针对大鼠和人类SEZ6两者都展示出相对高的亲和力。

[1009] 为了确定对家族成员蛋白质SEZ6L和SEZ6L2的交叉反应性,使用基于ELISA的检验。用0.2μg/mL的在PBS中的SEZ6、SEZ6L或SEZ6L2蛋白涂布板过夜。用含有0.05%(v/v)吐温20的PBS(PBST)洗涤之后,在室温下,用100μL/孔的在PBS(PBSA)中的2%(w/v)BSA封闭这些孔1小时。然后,在室温下,将抗体以在100μL PBSA中的1μg/mL进行添加,持续1小时。用PBST洗涤后,在室温下,按100μL/孔加入以1:2,000稀释于PBSA中的HRP标记山羊抗小鼠IgG,持续1小时。将这些板洗涤,并且在室温下,添加100μL/孔的TMB底物溶液(赛默科技公司(Thermo Scientific)34028),持续15分钟。显影之后,添加等体积的2M H_2SO_4以停止底物显影并且通过分光光度计在OD 450下分析。图11A显示一种抗体与SEZ6L是交叉反应性的(SC17.7),并且五种抗体与SEZ6L2是交叉反应性的(SC17.6、SC17.7、SC17.19、SC17.26以及SC17.28)。如以上所论述,这些泛SEZ6抗体与在此的传授内容是可相容的并且可以与所披露的方法联合使用。

[1010] 对来自实施例8的以下人源化构建体hSC17.16、hSC17.17、hSC17.24、hSC17.28、hSC17.34以及hSC17.46的结合特征进行分析,以便确定CDR移植方法是否明显地改变它们的结合特征。将人源化构建体(CDR移植的)与“传统的”嵌合抗体相比较,这些嵌合抗体包含鼠类亲本(或供体)重链和轻链可变结构域以及与人源化构建体中所用的恒定区实质上相同的人类恒定区。用这些构建体,使用Biacore 2000(GE医疗集团)进行表面等离子体共振以鉴别由人源化过程所引起的速率常数的任何微小变化。在所有情形中,这些人源化抗体具有与对应的鼠类抗体相当的或更好的结合亲和力(数据未示出)。

[1011] 确定各SEZ6调节剂的抗体面元划分,如图11A中所示。遵照制造商的说明书,使用

ForteBio RED来鉴别结合到相同或不同面元的竞争抗体。简单地说，将参考抗体(Ab1)捕获到抗小鼠捕获芯片上，然后使用高浓度非结合抗体来封闭该芯片并且收集基线值。然后，通过特定抗体(Ab1)捕获单体的重组人类SEZ6(描述于实施例5中)，并且将尖端浸入具有相同抗体(Ab1)作为对照的孔中或浸入具有不同测试抗体(Ab2)的孔中。如果用一种新的抗体观察到另外的结合，那么确定Ab1和Ab2在不同的面元中。如果如通过将结合水平与对照Ab1相比较所测定的，未发生另外的结合，那么确定Ab2是在相同面元中。如本领域中所知，这一方法可以扩大到使用在96孔板中代表独特面元的一整行抗体来筛选较大的独特抗体文库。在该情形中，这一面元划分方法显示所筛选的抗体结合到SEZ6蛋白上的至少七个不同的面元上。面元A-F是独特的面元，并且这些面元各自所含的抗体彼此竞争与SEZ6蛋白的结合(但是不与来自其他确定的面元的抗体竞争)。面元U含有不与面元A-F中的抗体竞争、但是可能彼此竞争结合的抗体。

[1012] 实施例10

[1013] SEZ6调节剂的表位作图

[1014] 为了表征所披露的SEZ6抗体调节剂所缔合或结合的表位，使用寇克伦(Cochran)等(《免疫方法杂志》(J Immunol Methods.)287(1-2):147-158(2004)，通过引用结合于此)所描述的方案的改良方案来进行结构域水平表位作图。在酵母表面上对SEZ6的个体结构域进行表达并且通过流式细胞术测定每一SEZ6抗体的结合。

[1015] 创建酵母展示质粒构建体以表达以下构建体：SEZ6胞外结构域(氨基酸1-904)；Sushi结构域1(氨基酸336-395)、CUB结构域1(氨基酸297-508)、Sushi结构域2(氨基酸511-572)、CUB结构域2(氨基酸574-685)、Sushi结构域3(氨基酸690-748)、Sushi结构域4(氨基酸750-813)、Sushi结构域5(氨基酸817-878)以及Sushi结构域5+C末端(氨基酸817-904)。另外，将N末端结构域(氨基酸1-335)分成3个片段，称为N1(氨基酸1-70)、N2(氨基酸71-169)以及N3(氨基酸169-335)，将每一片段克隆进酵母展示质粒中。氨基酸编号不包括前导肽。对于结构域信息，总体上参见UniProtKB/Swiss-Prot数据库条目Q53EL9。将这些质粒转化到酵母中，然后，如柯克伦等中所描述使其生长并进行诱导。应注意，所有氨基酸编号是基于不具有该19aa前导序列的成熟的SEZ6蛋白。

[1016] 为了测试与特定构建体的结合，在PBS+1mg/mL BSA(PBSA)中洗涤200,000个表达所希望的构建体的经过诱导的酵母细胞两次，并且在50μLPBSA中与以0.1μg/mL的鸡抗c-myc(生命技术公司)以及50nM纯化的抗体或来自培养7天的杂交瘤的未纯化上清液的1:2稀释液一起孵育。在冰上，将细胞孵育90分钟，然后在PBSA中洗涤两次。然后，将细胞在50μL PBSA中与适当二抗一起孵育：对于鼠类抗体，Alexa 488缀合的抗鸡抗体和Alexa 647缀合的山羊抗小鼠抗体(都来自生命技术公司)各自以1μg/mL添加，对于人源化或嵌合抗体，Alexa 647缀合的抗鸡抗体(生命技术公司)和R-藻红素缀合的山羊抗人抗体(杰克逊免疫研究公司(Jackson Immunoresearch))各自以1μg/mL添加。在冰上孵育二十分钟之后，用PBSA洗涤细胞两次并且在FACS Canto II上进行分析。

[1017] 所有调节剂都独特地结合至酵母细胞上表达的单一结构域。在一些情形中，抗体克隆特异性地结合至表达Sushi结构域5+C末端的酵母，但是不特异性地结合至表达Sushi结构域5的酵母。结论是，这些抗体克隆仅结合至C末端区(氨基酸879-904)。

[1018] 将表位分类为构象的(即不连续的)或线性的。将展示SEZ6 ECD构建体的酵母在80

℃下热处理30分钟，以便使抗原变性，在冰冷PBSA中洗涤两次，然后使其经受相同的染色方案以及流式细胞术分析，如以上所描述。结合变性的和天然的酵母的抗体被分类为结合线性表位，而结合天然酵母但不结合变性酵母的抗体被分类为构象特异性的。

[1019] 测试的抗体的结构域水平表位作图数据的概要呈现于下表3中。结合线性表位的抗体被加下划线，并且结合SEZ6家族成员SEZ6L和SEZ6L2的抗体对应地用星号和/或剑号指定。

[1020] 表3

结构域	抗体克隆
N1（aa 1-70）	SC17.4、SC17.7†*、SC17.9、SC17.56、SC17.81、SC17.101、SC17.114、SC17.120、SC17.134、SC17.151、SC17.162、SC17.SC177、SC17.182、SC17.185、SC17.196、SC17.197、SC17.199
N2（aa 71-169）	SC17.24、SC17.49、SC17.104、SC17.144、SC17.149、SC17.168、SC17.SC176、SC17.198
N3（aa 170-335）	SC17.26†、SC17.42、SC17.83、SC17.85、SC17.88、SC17.91、SC17.92、SC17.99、SC17.125、SC17.128、SC17.130、SC17.137、SC17.145、SC17.161、SC17.192、SC17.195
Sushi 结构域 1（aa 336-395）	SC17.34、SC17.36、SC17.46、SC17.75、SC17.82、SC17.87、SC17.97、SC17.116、SC17.129、SC17.SC178、SC17.187、SC17.200
CUB 结构域 1（aa 397-508）	SC17.73、SC17.76、SC17.86、SC17.100、SC17.105、SC17.107、SC17.1SC17、SC17.122、SC17.124、SC17.136、SC17.138、SC17.146、SC17.154、SC17.SC170、SC17.SC174、SC17.189、SC17.201、SC17.202
Sushi 结构域 2（aa 511-572）	SC17.90、SC17.108、SC17.112、SC17.135、SC17.167、SC17.SC173、SC17.SC179、SC17.184、SC17.203、SC17.204
CUB 结构域 2（aa 574-685）	SC17.6†、SC17.28†、SC17.103、SC17.109、SC17.119、SC17.181、SC17.186、SC17.194
Sushi 结构域 3（aa 690-748）	SC17.72、SC17.84、SC17.95、SC17.141、SC17.143、SC17.163
Sushi 结构域 4（aa 750-813）	SC17.SC17、SC17.19†、SC17.93、SC17.102、SC17.121、SC17.140、SC17.156、SC17.159、SC17.166、SC17.SC175、SC17.180、SC17.191、SC17.193
Sushi 结构域 5（aa 817-	SC17.74、SC17.106、SC17.142、SC17.190

[1021]

[1022]

878)	
C 末端 (aa 879-904)	SC17.96、SC17.132

[1023] 当使用描述于实施例10中的结构域作图的SEZ6抗体调节剂进行体外细胞杀死检验时,观察到一个有趣且意外的趋势。基本如以下实施例14中所描述进行的体外杀死检验确定了一种特定抗体内化并杀死HEK-293细胞的能力。图11B是测试的抗体相比于它们结合至其上的结构域的功效图。结合至某些结构域(包括N1、N3、Sushi结构域1以及Sushi结构域4)的抗体展示出增强的体外杀死。与Sushi结构域4缔合的抗体(在内化并杀死细胞方面非常有效)展示出与IGHV1-34和IKV4-59鼠类生殖系构架区的强的相关性。

[1024] 在所选抗体上进行另外的精细的表位作图,以确定它们结合至其上的特定氨基酸。使用Ph.D.-12噬菌体展示肽文库试剂盒(新英格兰生物实验室E8110S(New England Biolabs E8110S))对结合至线性表位的抗体作图。将3mL 0.1M碳酸氢钠溶液(pH 8)中的所选的用于表位作图的抗体以50μg/mL涂布在Nunc MaxiSorp管(Nunc公司)上并且孵育过夜。用含3%BSA溶液的碳酸氢盐溶液封闭该管。然后,允许PBS+0.1%吐温20中的10^{11}个输入噬菌体结合,随后用0.1%吐温20连续洗涤十次,以洗掉未结合的噬菌体。在室温下,在轻柔搅动下用1mL 0.2M甘氨酸洗脱残留噬菌体10分钟,随后用150μL 1M Tris-HCl(pH 9)中和。对洗脱的噬菌体进行扩增并再次用10^{11}个输入噬菌体进行淘选,在洗涤步骤期间使用0.5%吐温20以增加选择严格度。使用Qiaprep M13离心试剂盒(凯杰公司)对来自第二轮的洗脱噬菌体的24个斑块的DNA进行分离,并测序。使用ELISA检验来验证克隆噬菌体的结合,其中将作图的抗体或对照抗体涂布到ELISA板上,封闭并暴露于每个克隆噬菌体。使用辣根过氧化酶缀合的抗M13抗体(GE医疗集团),以及1-Step Turbo TMB ELISA溶液(皮尔斯公司(Pierce))检测噬菌体结合。使用针对抗原ECD肽序列的载体NTI(生命技术公司)对来自特异性结合的噬菌体的噬菌体肽序列进行比对以确定结合的表位。

[1025] 使用由周(Chao)等(2007)描述的方法对结合至非连续表位的抗体作图。用易错PCR,使用核苷酸类似物8-氧代-2'脱氧鸟苷-5'-三磷酸和2'-脱氧-p-核苷-5'三磷酸(都来自曲林克生物公司(TriLink Bio))产生SEZ6ECD突变体文库以达到每个克隆一个氨基酸突变的靶诱变率。将这些转化到酵母展示型式中。使用以上关于结构域水平作图所描述的技术,针对c-myc和抗体结合(50nM)对该文库进行染色。使用FACS Aria(BD),分选出相较于野生型SEZ6 ECD展现出结合损失的克隆。使这些克隆再生长,并且针对与靶抗体结合的损失来经历另一轮的FACS分选。使用Zymoprep酵母质粒微型制备试剂盒(泽莫研究公司(Zymo Research)),对个体ECD克隆进行分离并测序。必要时,使用Quikchange定点诱变试剂盒(安捷伦公司)将突变型式重新转换为单突变ECD克隆。

[1026] 接下来,对个体ECD克隆进行筛选以确定结合损失是否由表位中的突变或引起错误折叠的突变所致。由于错误折叠突变的可能性较高,故将涉及半胱氨酸、脯氨酸及终止密码子的突变自动地丢弃。然后,针对与非竞争、构象特异性抗体的结合,对残留ECD克隆进行筛选。失去与非竞争、构象特异性抗体的结合的ECD克隆被断定为含有错误折叠突变,而保持与野生型SEZ6 ECD相当的结合的ECD克隆被断定是适当地折叠的。后一组中的ECD克隆的突变被断定是在表位中。还使用MODELLER构建分离的结构域的同源性模型,以确认被鉴别在该表位中的残基:1)彼此很靠近地位于折叠的同源性模型中,并且2)具有溶剂暴露的并

且未被隐蔽的侧链，因为隐蔽残基将具有更高机会导致错折叠并且将不太可能成为结合的表位的一部分。抗体及其表位的概要列于表4中。

[1027] 表4

[1028]

抗体克隆	表位	不连续的	SEQ ID NO:
SC17.4	Q12、P14、I16、E17、E18	否	401
SC17.17	R762、D781、Q782	是	NR
SC17.24	L73、P74、F75、Q76、P77、D78、P79	否	402
SC17.34	T352、S353、H375	是	NR
SC17.36	T352、S353、H375、S359	是	NR
SC17.46	R343、K389	是	NR

[1029] NR指示没有分配SEQ ID NO，因为表位是不连续的。

[1030] 在SC17.34、SC17.36和SC17.46的情形中，在分离的结构域Sushi结构域1上构建点突变，Sushi结构域1通过结构域水平的表位作图被确定为结合结构域。在SC17.46的情形中，在基于文库的筛选中未鉴别用于筛选的候选突变；而是在结构域作图的基础上鉴别候选突变，结构域定位缺乏针对食蟹猕猴SEZ6 ECD和大鼠SEZ6 ECD的交叉反应性，并且对不同物种进行序列比对，以鉴别物种的一级序列中的差异。使这些候选突变经受与其他抗体相同的分析，以确认SC17.46的表位。

[1031] 实施例11

[1032] 通过流式细胞术检测SEZ6表面表达

[1033] 使用流式细胞术评估产生的用于检测工程改造的HEK-293T细胞系表面上人类SEZ6蛋白的存在的抗SEZ6抗体的特异性，HEK-293T细胞系如描述于实施例5中所构建。采用同型染色并且荧光补偿(fluorescence minus one，FMO)对照来确定染色特异性。简单地说，使用本领域认可的酶促消化技术将用人类SEZ6和GFP转导的HEK-293T(参见实施例5)或收集的NTX肿瘤样品解离并分散于悬浮液中(参见例如U.S.P.N.2007/0292414，结合于此)，用抗SEZ6抗体孵育30分钟。将细胞在PBS(2%FCS)中洗涤两次，然后用50μL/样品的DyLight 649标记的山羊抗小鼠IgG，以1:200特异性二次稀释于PBS缓冲液中的Fc片段进行孵育。15分钟孵育之后，用PBS将细胞洗涤两次，再悬浮于具有DAPI的PBS中，并且如先前所论述通过流式细胞术进行分析。

[1034] 如由示于图12A中的针对SC17.33的代表性数据所证实，SEZ6调节剂强烈地识别HEK-293T-HuSEZ6细胞。这些数据证实，产生了特异性识别细胞表面表达的人类SEZ6的调节剂。

[1035] 使用若干示例性SC17抗体，通过流式细胞术评估所选NTX肿瘤的表面上的人类SEZ6蛋白表达。使用SC17.6抗体测试LU37、LU86和KDY66中的SEZ6表达，而分别使用SC17.10、SC17.42和SC17.28抗体测试LU50、LU100和LU73中的SEZ6表达。结果陈述于图13A中。收集NTX肿瘤，将其解离并且用可商购的抗小鼠CD45、抗小鼠H-2Kd、抗人类EpCAM及以上所描述的一种小鼠抗人SEZ6抗体进行共染色。使用针对上述抗小鼠抗体染色不呈阳性、但是针对抗人类EpCAM染色呈阳性的细胞产生示于图13A中的数据。类似于以上所描述的HEK-293T染色实验，采用同型染色的并且荧光补偿(FMO)的对照来确认染色特异性。如在图13A中所见，在所有人类NTX肿瘤细胞中抗SEZ6染色高于FMO，如由荧光谱向右侧的移位以及由

平均荧光强度(MFI)值的变化所指示的(对于肺NTX肿瘤LU37、LU50和LU86,以及肾脏NTX肿瘤KDY66)。这些数据表明,SEZ6蛋白在各种NTX肿瘤的表面上表达,并且因此适用于使用抗SEZ6抗体进行的调节。

[1036] 实施例12

[1037] 不同肿瘤中的SEZ6蛋白的表达

[1038] 鉴于升高的SEZ6mRNA转录物水平与不同肿瘤相关联,故采取了工作来证实SEZ6蛋白在NTX肿瘤中的表达的相应的增加。通过(i)使用MSD发现平台(MSD Discovery Platform)(中尺度发现有限责任公司(Meso Scale Discovery,LLC))的电化学发光(electrochemiluminscence)SEZ6夹心ELISA检验;以及(ii)免疫组织化学染色来检测SEZ6蛋白表达。

[1039] 从小鼠中切下NTX肿瘤并在干冰/乙醇上进行急速冷冻。将蛋白质提取缓冲液(博城有限公司(Biochain Institute,Inc.))添加到解冻的肿瘤片中并使用Tissue Lyser系统(凯杰公司)将肿瘤粉碎。通过离心(20,000g,20分钟,4℃)使裂解产物变澄清,并且使用二辛可宁酸对每种裂解产物中的总蛋白浓度进行定量。蛋白质裂解产物在-80℃下储存,直到检验。正常组织裂解产物购自纳沃斯生物制品公司(Novus Biologicals)。

[1040] 通过内插来自标准蛋白浓度曲线的值确定来自裂解产物样品的SEZ6蛋白浓度,该标准蛋白浓度曲线是使用纯化的重组SEZ6蛋白产生的(实施例5)。如下进行SEZ6蛋白标准曲线和蛋白定量检验:

[1041] 在4℃下,用30μL的在PBS中的2μg/mL的SC17.17抗体涂布MSD标准板过夜。在PBST中洗涤板并且在150μl MSD 3%封闭剂A溶液中封闭一小时。再在PBST中洗涤板。然后,将SC17.36抗体缀合至MSD sulfo-标签,并且向被洗涤板中添加25μL的在MSD 1%封闭剂A中的0.5μg/mL加标签的SC17.36。还向这些孔中添加25μL的在MSD 1%封闭剂A中的10x稀释的裂解产物或含有10%蛋白提取缓冲液的在MSD 1%封闭剂A中的连续稀释的重组SEZ6标准品并且孵育两小时。在PBST中洗涤板。在水中将含表面活性剂的MSD读取缓冲液T稀释到1X并且向每一孔中添加150μl。在MSD扇形成像仪(MSD Sector Imager)2400上使用积分软件分析程序读取板,以经由内插法从标准曲线得到NTX样品中SEZ6浓度。然后,用值除以总蛋白质浓度,得到每毫克总裂解产物蛋白质的SEZ6纳克数。所得浓度陈述于图12B中,其中每个点表示来源于单一NTX肿瘤株的SEZ6蛋白浓度。尽管每个点是衍生自单个NTX株,但在大多数情形中,对来自同一NTX株的多个生物样品进行测试并对多个值求平均值以提供数据点。

[1042] 图12B显示与正常组织裂解产物相比,所选的肾脏、卵巢和LCNEC肿瘤样品展示出中等SEZ6蛋白表达,而在SCLC肿瘤中观察到最高的SEZ6蛋白表达。所有的正常组织裂解产物对于SEZ6蛋白表达都是阴性的,除正常人脑和眼裂解产物之外。

[1043] 在PDX肿瘤上进行免疫组织化学(IHC),以确认SEZ6在某些PDX肿瘤的表面上被表达;并且以便确定SEZ6蛋白在肿瘤架构中的位置。

[1044] 使用间接检测方法(该方法包括针对SEZ6的鼠类单克隆第一抗体(克隆17.140)、小鼠特异性的生物素缀合的第二抗体、与辣根过氧化酶缀合的抗生物素蛋白/生物素复合物及DAB检测(纳肯PK(Nakene PK)1968;16:557-60)),对福尔马林固定石蜡包埋的组织切片进行IHC。当对异种移植PDX肿瘤进行染色时,使用小鼠IgG封闭剂(载体实验室(Vector

Laboratories)；目录号PK-2200)。对SC17.140进行验证并且确认对于IHC是恰当的(与如本领域已知制备的原始HEK-293T细胞团相比，在过表达SEZ6的HEK-293T细胞团的部分上显示出特异性染色)。通过5摩尔浓度过量的纯化的重组SEZ6在过表达人类SEZ6的HEK-293T细胞上以及通过IHC显示表达SEZ6的异种移植肿瘤上的信号的相互竞争来进一步确认特异性(数据未示出)。图16示出了如通过IHC测量显示的SEZ6在SCLC NTX肿瘤中的表达。为染色强度打分，以将染色强度考虑在0(阴性的)到3(强染色)之内。结果显示被测试的SCLC NTX肿瘤中有64％表达SEZ6。

[1045] 这些数据连同上面陈述的针对SEZ6表达的mRNA转录数据(实施例4)和SEZ6的细胞表面蛋白表达(实施例11)有力地加强了以下提议：SEZ6决定子为治疗性干预提供了引人注目的靶标。

[1046] 实施例13

[1047] 肿瘤起始细胞群体的富集

[1048] 可以将肿瘤细胞宽泛地分为两个类型的细胞亚群：非肿瘤发生细胞(NTG)和肿瘤起始细胞(TIC)。当被植入进免疫功能低下的小鼠中时，TIC具有形成肿瘤的能力。癌症干细胞(CSC)是TIC的一个亚组，能够无限地自我复制同时维持多向分化的能力。为了确定SEZ6表达是否可以与增强的肿瘤发生相联系，进行全转录组测序、流式细胞术以及肿瘤发生检验，下面对所有进行描述。

[1049] 如实施例1中所述进行不同肿瘤样品中SEZ6表达的全转录组分析。在CD324的表达的基础上鉴别CSC，已经证明CD324在不同肿瘤中是一种干细胞标记物(参见PCT申请2012/031280)。图6A中的结果显示，与分离自两个SCLC NTX肿瘤株(LU86和LU95)的NTG细胞相比，CSC中的SEZ6mRNA表达是升高的。

[1050] 基本如实施例11中所述在来自NTX肺肿瘤的细胞上进行流式细胞术。将LU86、LU117及LU64细胞用CD324(CSC群体的一种标记物，参见PCT申请2012/031280)以及抗SEZ6抗体SC17.10、SC17.28或SC17.42分别共染色，以确定SEZ6是否在这些群体中差异性表达。如图13B中所指示，针对CD324和SEZ6两者染色阳性的LU86、LU117及LU64细胞(实心黑线)相比于仅对SEZ6染色阳性的细胞(黑色虚线)进一步向右侧移位，指示与NTG细胞群体相比，SEZ6在CSC上被更高度表达。将块状群体同型对照显示为灰色填充的频率曲线(MOPC＝IgG1)。

[1051] 为了确定细胞表面SEZ6表达是否可以与增强的产生肿瘤的能力相联系，进行一项肿瘤发生研究。使用本领域认可的酶促消化技术将NTX肿瘤样品解离并分散于悬浮液中(参见例如U.S.P.N.2007/0292414，结合于此)。用荧光地缀合的特异性识别鼠类CD45、H2kD，人类CD324及人类SEZ6克隆SC17.42的抗体对来自这些NTX株的解离的细胞制品进行染色。使用FACSAria™流式细胞仪(BD生物科学公司(BD Biosciences))分离人类细胞的两个亚组，这两个亚组的人类细胞都是基于不存在鼠类CD45或H2kD的染色而鉴别的(用于耗竭鼠类细胞的细胞制品)。一个亚组在CD324和SEZ6共表达的基础上分离，而另一个亚组基于$CD324^{+}$ $SEZ6^{-}$表型分离。随后，通过以每只小鼠大约50个细胞的剂量皮下注射进乳腺脂肪垫中将不同的标记物富集的亚群移植进雌性NOD/SCID免疫功能低下的小鼠中。

[1052] 图14A和14B示意了使用衍生自获得自患者的NSCLC肿瘤的代表性NTX细胞株进行的这些实验的结果。图14A是一个散点图(使用CD324和SEZ6门控)，示出了亲本肿瘤和分选

的推定肿瘤发生细胞的$mCD45^-H2kD^-$亚组的分布。图14B图示地示出了由分选的细胞亚群植入进免疫功能低下的小鼠而引起的测量的肿瘤体积。括号中的值指示每只被植入的小鼠产生的肿瘤的数目。

[1053] 值得注意的是，来自图14的数据显示肿瘤发生与表达SEZ6结合高水平的CD324的细胞亚群一致地相关。相反地，这些相同数据证实，不表达SEZ6或表达低水平的SEZ6的肿瘤细胞比其高对应物或阳性对应物具有低得多的肿瘤发生性。基于所产生的数据，意外地发现表达$CD324^+SEZ6^+$表型的肿瘤细胞的亚群总体上含有绝大部分的肿瘤发生能力，表明SEZ6可以为肿瘤发生细胞调节提供一种有效的治疗靶标。

[1054] 实施例14

[1055] SEZ6调节剂促进向表达SEZ6的HEK-293T细胞递送细胞毒性剂

[1056] 为了证实本发明的SEZ6调节剂能够介导细胞毒性剂向活细胞的递送，使用结合至皂草毒素的所选SEZ6抗体调节剂进行体外细胞杀死检验。皂草素通过灭活细胞质中的核糖体杀死细胞。因此，使用以下检验的细胞死亡指示SEZ6抗体能够内化细胞毒性剂并将细胞毒性剂递送至靶细胞的细胞质。

[1057] 将共价地连接至皂草素的抗小鼠IgG Fab片段(“Fab-皂草素”)(高级靶向系统公司(Advanced Targeting Systems)，#IT-48)与未标记的SEZ6抗体组合并且与表达人类SEZ6的HEK-293T细胞进行孵育(参见实施例5)。72小时后，通过测量细胞活力而测量所得皂草素复合物内化并杀死细胞的能力。

[1058] 具体地说，在添加抗体和毒素一天前，将补充有10％胎牛血清的DMEM中的每孔500个细胞接种到96孔组织培养物处理的板中。用对照物(IgG1、IgG2a或IgG2b)或处于100pM、50pM或10pM浓度的纯化鼠类SEZ6调节剂，连同2nM Fab-皂草素处理表达人类SEZ6的HEK-293T细胞。将这些细胞培养三天，其后遵照制造商的说明书，使用Cell Titer Glo®(普洛麦格(Promega))确定活细胞数目。将使用含有细胞和皂草素Fab片段的培养物的原始发光单位(RLU)设为100％参考值，并且由此计算所有其他计数(称为归一化的RLU或“％活细胞”)。图15A显示许多测试的SEZ6调节剂以浓度依赖性方式介导HEK-293T细胞的杀死。如由图15A的前三行中的结果所显示(ND＝未确定)，同型对照物(IgG2a、IgG2b和IgG1)不影响细胞计数。

[1059] 这一检验证实，在SEZ6特异性抗体结合到细胞表面后可能发生内化，而无需另外的交联或二聚化。

[1060] 实施例15

[1061] SEZ6调节剂体外介导肺肿瘤细胞中的细胞毒性

[1062] 为了确证实施例14的结果并且确定SEZ6调节剂是否可以介导人类肿瘤细胞的毒素内化及细胞杀死(与工程改造的细胞对照)，将小鼠谱系耗竭的NTX细胞铺板并且随后向抗SEZ6抗体和Fab-皂草素暴露。

[1063] 将NTX肿瘤解离为单细胞悬浮液并且铺板于Primaria™板(BD生物科学公司)上补充有生长因子的无血清培养基(如本领域中所知)中。将这些细胞在37℃/5％CO_2/5％O_2下培养一天后，用对照物(IgG1、IgG2a或IgG2b)或鼠类SEZ6调节剂和Fab-皂草素对其进行处理，如描述于实施例14中。七天后，使用Cell Titer Glo，通过量化剩余的活细胞数目而评估调节剂介导的皂草素细胞毒性。

[1064] 如图15B中所见，当LU37(一种NSCLC肿瘤)和LU80(一种SCLC肿瘤)暴露于SC17.6(SC17.16的重复)和SC17.33SEZ6调节剂时，肿瘤细胞数目的减少是明显的。类似地，当LU100(一种SCLC肿瘤)暴露于四种50和500pM的SEZ6调节剂(SC17.6、SC17.19、SC17.33以及SC17.34)时，实现肿瘤细胞的减少。相比之下，同型对照抗体不影响处理后的活细胞数目。

[1065] 这一数据不仅证实在此所描述的示例性抗体能够结合细胞表面上的SEZ6抗原并促进引起细胞死亡的细胞毒性载荷的递送，而且以上数据还证实多种抗SEZ6抗体可以介导不同NTX肿瘤细胞的杀死。

[1066] 实施例16

[1067] SEZ6抗体-药物缀合物的制备

[1068] 基于实施例14和15中的使用皂草素的体外杀死检验并且为了进一步证实本发明的多用性，制备具有如上面所描述的M-[L-D]结构的抗SEZ6抗体药物缀合物。也就是说，使用共价连接的细胞毒性剂制备抗SEZ6抗体药物缀合物(SEZ6-ADC)。更具体地说，制备包含如在此或以下参考文献中所描述的连接子，及所选吡咯并苯并二氮杂(PBD)二聚物的SEZ6-ADC，这些二聚物共价附接到所披露的调节剂(参见例如，U.S.P.Ns.2011/0256157和2012/0078028及U.S.P.N 6,214,345，各自通过引用以其全文结合于此)。

[1069] 根据所引用的参考文献，使用本领域认可的技术对PBD药物-连接子组合进行合成并纯化。尽管采用了不同PBD二聚物和连接子来制造所选药物-连接子组合，但每个连接子单元包含具有游离硫氢基的末端顺丁烯二酰亚胺基部分。使用这些连接子，经由用三(2-羧乙基)-膦(TCEP)部分地还原mAb，随后使还原的Cys残基与顺丁烯二酰亚胺基-连接子载荷反应来制备缀合物。

[1070] 更明确地说，在37℃下，在25mM Tris HCl pH 7.5和5mM EDTA缓冲液中，用1.3mol TCEP/mol mAb还原所选SEZ6抗体调节剂，持续2小时。使该反应冷却到15℃，并且以2.7mol/mol mAb的比率添加含连接子载荷的DMSO，随后再添加一定量的DMSO直到最终浓度为6%(v/v)。使该反应进行1小时。通过添加过量的N-乙酰基半胱氨酸对未反应的药物-连接子进行封端。然后，通过离子交换柱，使用AKTA Explorer FPLC系统(G.E.医疗集团)对SEZ6-ADC(或SC17-ADC)进行纯化以去除聚集的高分子量抗体、共溶剂及小分子。然后，通过切向流过滤(TFF)到配制物缓冲液中，随后调整浓度并添加去污剂来对洗脱的ADC进行缓冲液更换。针对蛋白质浓度(通过测量UV)、聚集(SEC)、药物与抗体比率(DAR)(通过反相(RP)HPLC)、未缀合抗体的存在(通过疏水相互作用色谱(HIC)HPLC)、非蛋白质材料(通过RP HPLC)及体外细胞毒性(使用表达SEZ6的细胞系)对最终ADC进行分析。

[1071] 使用以上提到的程序，或实质上类似的方法，产生多个包含不同SEZ6调节剂和PBD二聚物的ADC(即，M-[L-D]n)，并且在多种体内和体外模型中进行测试。出于这些实施例和本披露的目的，这些ADC一般可以称为SEZ6-ADC或SC17-ADC。离散的ADC将根据抗体(例如SC17.17)和特定连接子-细胞毒性剂名称ADC1、ADC2等进行命名。因此，与本发明可相容的示例性调节剂可以包含SC17.17-ADC1或SC17.24-ADC2，其中ADC1和ADC2代表个别PBD二聚物细胞毒性剂(及任选地连接子)。

[1072] 作为一个初始基准，当被暴露于过表达SEZ6的HEK293细胞时(数据未示出)，hSC17.17-ADC1的体外细胞毒性测得IC50为11nM。

[1073] 实施例17

[1074] 缀合的SEZ6调节剂体外介导肺肿瘤细胞中的细胞毒性

[1075] 对上面的实施例16中产生的ADC进行测试，以便确定它们是否能够体外介导原代人类肿瘤细胞的毒素内化及其细胞杀死。

[1076] 使用如描述于实施例15中的相同的方法(除了不添加Fab-皂草素之外)，将小鼠谱系耗竭的NTX肿瘤细胞暴露于抗SEZ6ADC或一种小鼠同型对照物(msIgG1)。当用抗SEZ6ADC(SC17.24-ADC2、SC17.28-ADC2及SC17.34-ADC2)处理LU64(一种SCLC肿瘤)和OV26(一种NET卵巢肿瘤)时，与对照物msIgG1相比，观察到百分比活细胞的减少增加(图17A)。尽管msIgG1在高浓度下对细胞可以是细胞毒性的，但是所有三种测试的抗SEZ6ADC都更有效力，指示对SEZ6的免疫特异性应答而非对PBD细胞毒素的一般应答。

[1077] 实施例18

[1078] 缀合的SEZ6调节剂抑制体内肿瘤生长

[1079] 对上面的实施例16中产生的ADC进行测试，以便证实它们在免疫缺陷小鼠中缩小人类NTX肿瘤并抑制其生长的能力。

[1080] 使用本领域认可的技术，使患者衍生的NTX肿瘤在雌性NOD/SCID接受者小鼠的胁部中皮下生长。每周两次监测肿瘤体积和小鼠体重。当肿瘤体积达到150-250mm^3时，将小鼠随机分配为处理组并且用SC17-ADC1或一种抗半抗原对照物MsIgG1-ADC1腹膜内地注射。在七天的时间段内，给予小鼠三次1mg/kg注射(由图17B以及图18A和18B中的垂线指示)。处理之后，监测肿瘤体积和小鼠体重，直到肿瘤超过800mm^3或小鼠变得不适。

[1081] 图17B显示抗SEZ6ADC能够抑制小鼠中SCLC肿瘤(LU86)和LCNEC(LU50)的体内生长。在LU86的情形下，被测试的五种ADC(SC17.3-ADC1、SC17.24-ADC1、SC17.26-ADC1、SC17.28-ADC1以及SC17.34-ADC1)产生持久的消退，在一些情形中持续到处理后超过120天。明确地说，SC17.34-ADC1处理在这一剂量下在这项研究的持续时间里抑制肿瘤生长，而SC17.24-ADC1导致显著的肿瘤生长抑制，进展时间大于50天。类似地，用五种示例性ADC(SC17.3-ADC1、SC17.17-ADC1、SC17.24-ADC1、SC17.34-ADC1以及SC17.46-ADC1)处理LU50导致肿瘤生长抑制持续长达与用SC17.46的35天。此外，用SC17-ADC1处理的小鼠未展示出超出在带有肿瘤的免疫缺陷NOD/SCID小鼠中通常所见的那些不良健康影响。这些结果表明，所披露的ADC可以用于有效地抑制肿瘤生长，并且SC17调节剂结合的细节(particulars)对体内功效可以具有影响。

[1082] 更直接地，多种缀合调节剂在延长的时期内明显地延迟或抑制体内肿瘤生长的能力进一步验证了SEZ6作为治疗靶标用于治疗增殖性病症的用途。

[1083] 实施例19

[1084] 人源化的缀合SEZ6调节剂体内抑制肿瘤生长

[1085] 鉴于用鼠类抗SEZ6ADC调节剂获得的令人印象深刻的结果，进行另外的实验来证实示例性人源化抗SEZ6ADC调节剂在体内治疗SCLC肿瘤方面的功效。向带有不同NTX肿瘤的免疫缺陷小鼠给予如实施例16中所示产生的所选人源化抗SEZ6ADC(使用调节剂hSC17.17、hSC17.24、hSC17.34以及hSC17.46)和人类IgG1同型对照ADC(huIgG1)。给药方案与实施例18中所示的相同。

[1086] 这些实验的结果呈现于图18A和18B中。通过给予人源化抗SEZ6ADC在四种SCLC肿瘤中实现肿块的完全和持久消除。图18A示出了hSC17.17-ADC1和hSC17.46-ADC1对LU80肿

瘤的减少;以及hSC17.17-ADC1、hSC17.34-ADC1及hSC17.46-ADC1对LU64肿瘤的消除。图18B示出了hSC17.17-ADC1和hSC17.46-ADC1对LU117肿瘤的减少;以及hSC17.34-ADC1和hSC17.46-ADC1对LU111肿瘤的减少。在这些研究的4项中有3项观察到肿瘤复发的不存在持续超过50天。在每一研究中,监测对照动物的肿瘤体积和小鼠体重,直到肿瘤超过800mm^3或小鼠变得不适。

[1087] 这些结果证实多种人源化SEZ6调节剂有效地延迟不同肿瘤的生长的惊人的适用性。

[1088] 本领域的普通技术人员应进一步理解,本发明能以其他特定形式实施而不背离其精神或中心属性。因为本发明的前述描述仅披露了其示例性实施方式,所以应理解,其他变化应被视为在本发明的范围内。因此,本发明并不局限于在此已经详细描述的具体实施方式。而是,应该参考所附权利要求书来指示本发明的范围和内容。

序列表

<110> 艾伯维施特姆森特克斯有限责任公司

<120> 抗SEZ6抗体及使用方法

<130> 11200.0014-00304

<140>
<141>

<150> 61/603,203
<151> 2012-02-24

<160> 403

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 4249
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1

[0001]

gatccccggc gccgtcgcca ggcgctggcc gtggtgctga ttctgtcagg cgctggcggc 60

ggcagcggcg gtgacggctg cggccccgct ccctctaccc ggccggaccc ggctctgccc 120

ccgcgcccaa gccccaccaa gccccccgcc ctcccgccgc ggtcccagcc cagggcgcgg 180

ccgcaaccag caccatgcgc ccggtagccc tgctgctcct gccctcgctg ctggcgctcc 240

tggctcacgg actctcttta gaggccccaa ccgtggggaa aggacaagcc ccaggcatcg 300

aggagacaga tggcgagctg acagcagccc ccacacctga gcagccagaa cgaggcgtcc 360

actttgtcac aacagccccc accttgaagc tgctcaacca ccacccgctg cttgaggaat 420

tcctacaaga ggggctggaa aagggagatg aggagctgag gccagcactg cccttccagc 480

ctgacccacc tgcacccttc accccaagtc cccttccccg cctggccaac caggacagcc 540

gccctgtctt taccagcccc actccagcca tggctgcggt acccactcag ccccagtcca 600

aggagggacc ctggagtccg gagtcagagt cccctatgct tcgaatcaca gctcccctac 660

ctccagggcc cagcatggca gtgcccaccc taggcccagg ggagatagcc agcactacac 720

cccccagcag agcctggaca ccaacccaag agggtcctgg agacatggga aggccgtggg 780

ttgcagaggt tgtgtcccag ggcgcaggga tcgggatcca ggggaccatc acctcctcca 840

cagcttcagg agatgatgag gagaccacca ctaccaccac catcatcacc accaccatca 900

ccacagtcca gacaccaggc ccttgtagct ggaatttctc aggcccagag ggctctctgg 960

actcccctac agacctcagc tcccccactg atgttggcct ggactgcttc ttctacatct 1020

ctgtctaccc tggctatggc gtggaaatca aggtccagaa tatcagcctc cgggaagggg 1080

agacagtgac tgtggaaggc ctggggggc ctgacccact gcccctggcc aaccagtctt 1140

tcctgctgcg gggccaagtc atccgcagcc ccacccacca agcggccctg aggttccaga 1200

gcctcccgcc accggctggc cctggcacct tccatttcca ttaccaagcc tatctcctga 1260

[0002]

gctgccactt tccccgtcgt ccagcttatg gagatgtgac tgtcaccagc ctccacccag 1320
ggggtagtgc ccgcttccat tgtgccactg gctaccagct gaagggcgcc aggcatctca 1380
cctgtctcaa tgccacccag cccttctggg attcaaagga gcccgtctgc atcgctgctt 1440
gcggcggagt gatccgcaat gccaccaccg gccgcatcgt ctctccaggc ttcccgggca 1500
actacagcaa caacctcacc tgtcactggc tgcttgaggc tcctgagggc cagcggctac 1560
acctgcactt tgagaaggtt tccctggcag aggatgatga caggctcatc attcgcaatg 1620
gggacaacgt ggaggcccca ccagtgtatg attcctatga ggtggaatac ctgcccattg 1680
agggcctgct cagctctggc aaacacttct ttgttgagct cagtactgac agcagcgggg 1740
cagctgcagg catggccctg cgctatgagg ccttccagca gggccattgc tatgagccct 1800
ttgtcaaata cggtaacttc agcagcagca cacccaccta ccctgtgggt accactgtgg 1860
agttcagctg cgaccctggc tacaccctgg agcagggctc catcatcatc gagtgtgttg 1920
acccccacga cccccagtgg aatgagacag agccagcctg ccgagccgtg tgcagcgggg 1980
agatcacaga ctcggctggc gtggtactct ctcccaactg gccagagccc tacggtcgtg 2040
ggcaggattg tatctggggt gtgcatgtgg aagaggacaa gcgcatcatg ctggacatcc 2100
gagtgctgcg cataggccct ggtgatgtgc ttaccttcta tgatggggat gacctgacgg 2160
cccgggttct gggccagtac tcagggcccc gtagccactt caagctcttt acctccatgg 2220
ctgatgtcac cattcagttc cagtcggacc ccgggacctc agtgctgggc taccagcagg 2280
gcttcgtcat ccacttcttt gaggtgcccc gcaatgacac atgtccggag ctgcctgaga 2340
tccccaatgg ctggaagagc ccatcgcagc ctgagctagt gcacggcacc gtggtcactt 2400
accagtgcta ccctggctac caggtagtgg gatccagtgt cctcatgtgc cagtgggacc 2460
taacttggag tgaggacctg ccctcatgcc agagggtgac ttcctgccac gatcctggag 2520
atgtggagca cagccgacgc ctcatatcca gccccaagtt tcccgtgggg gccaccgtgc 2580
aatatatctg tgaccagggt tttgtgctga tgggcagctc catcctcacc tgccatgatc 2640
gccaggctgg cagccccaag tggagtgacc gggcccctaa atgtctcctg gaacagctca 2700
agccatgcca tggtctcagt gcccctgaga atggtgcccg aagtcctgag aagcagctac 2760
acccagcagg ggccaccatc cacttctcgt gtgcccctgg ctatgtgctg aagggccagg 2820
ccagcatcaa gtgtgtgcct gggcacccct cgcattggag tgacccccca cccatctgta 2880
gggctgcctc tctggatggg ttctacaaca gtcgcagcct ggatgttgcc aaggcacctg 2940
ctgcctccag caccctggat gctgcccaca ttgcagctgc catcttcttg ccactggtgg 3000
cgatggtgtt gttggtagga ggtgtatact tctacttctc caggctccag ggaaaaagct 3060
ccctgcagct gccccgcccc cgcccccgcc cctacaaccg cattaccata gagtcagcgt 3120
ttgacaatcc aacttacgag actggatctc tttcctttgc aggagacgag agaatatgaa 3180

gtctccatct aggtgggggc agtctaggga agtcaactca gacttgcacc acagtccagc 3240

agcaaggctc cttgcttcct gctgtccctc cacctcctgt atataccacc taggaggaga 3300

tgccaccaag ccctcaagaa gttgtgccct tccccgcctg cgatgcccac catggcctat 3360

tttcttggtg tcattgccca cttggggccc ttcattgggc ccatgtcagg gggcatctac 3420

ctgtgggaag aacatagctg gagcacaagc atcaacagcc agcatcctga gcctcctcat 3480

gccctggacc agcctggaac acactagcag agcaggagta cctttctcca catgaccacc 3540

atcccgccct ggcatggcaa cctgcagcag gattaacttg accatggtgg gaactgcacc 3600

agggtactcc tcacagcgca tcaccaatgg ccaaaactcc tctcaacggt gacctctggg 3660

tagtcctggc atgccaacat cagcctcttg ggaggtctct agttctctaa agttctggac 3720

agttctgcct cctgccctgt cccagtggag gcagtaattc taggagatcc taaggggttc 3780

agggggaccc taccccccacc tcaggttggg cttccctggg cactcatgct ccacaccaaa 3840

gcaggacacg ccattttcca ctgaccaccc tataccctga ggaaagggag actttcctcc 3900

gatgtttatt tagctgttgc aaacatcttc accctaatag tccctcctcc aattccagcc 3960

acttgtcagg ctctcctctt gaccactgtg ttatgggata aggggagggg gtgggcatat 4020

tctggagagg agcagaggtc caaggaccca ggaatttggc atggaacagg tggtaggaga 4080

gccccaggga gacgcccagg agctggctga aagccacttt gtacatgtaa tgtattatat 4140

[0003] ggggtctggg ctccagccag agaacaatct tttatttctg ttgtttcctt attaaaatgg 4200

tgtttttgga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 4249

<210> 2
<211> 4234
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
gatccccggc gccgtcgcca ggcgctggcc gtggtgctga ttctgtcagg cgctggcggc 60

ggcagcggcg gtgacggctg cggccccgct ccctctaccc ggccggaccc ggctctgccc 120

ccgcgcccaa gccccaccaa gcccccccgcc ctcccgccgc ggtcccagcc cagggcgcgg 180

ccgcaaccag caccatgcgc ccggtagccc tgctgctcct gccctcgctg ctggcgctcc 240

tggctcacgg actctcttta gaggccccaa ccgtggggaa aggacaagcc ccaggcatcg 300

aggagacaga tggcgagctg acagcagccc ccacacctga gcagccagaa cgaggcgtcc 360

actttgtcac aacagccccc accttgaagc tgctcaacca ccacccgctg cttgaggaat 420

tcctacaaga ggggctggaa aagggagatg aggagctgag gccagcactg cccttccagc 480

ctgacccacc tgcacccttc accccaagtc cccttccccg cctggccaac caggacagcc 540

gccctgtctt taccagcccc actccagcca tggctgcggt acccactcag ccccagtcca 600

aggagggacc ctggagtccg gagtcagagt cccctatgct tcgaatcaca gctcccctac 660

ctccagggcc cagcatggca gtgcccaccc taggcccagg ggagatagcc agcactacac 720

cccccagcag agcctggaca ccaacccaag agggtcctgg agacatggga aggccgtggg 780

ttgcagaggt tgtgtcccag ggcgcaggga tcgggatcca ggggaccatc acctcctcca 840

cagcttcagg agatgatgag gagaccacca ctaccaccac catcatcacc accaccatca 900

ccacagtcca gacaccaggc ccttgtagct ggaatttctc aggcccagag ggctctctgg 960

actcccctac agacctcagc tcccccactg atgttggcct ggactgcttc ttctacatct 1020

ctgtctaccc tggctatggc gtggaaatca aggtccagaa tatcagcctc cgggaagggg 1080

agacagtgac tgtggaaggc ctgggggggc ctgacccact gcccctggcc aaccagtctt 1140

tcctgctgcg gggccaagtc atccgcagcc ccacccacca agcggccctg aggttccaga 1200

gcctcccgcc accggctggc cctggcacct tccatttcca ttaccaagcc tatctcctga 1260

gctgccactt tccccgtcgt ccagcttatg gagatgtgac tgtcaccagc ctccacccag 1320

ggggtagtgc ccgcttccat tgtgccactg gctaccagct gaagggcgcc aggcatctca 1380

cctgtctcaa tgccacccag cccttctggg attcaaagga gcccgtctgc atcgctgctt 1440

gcggcggagt gatccgcaat gccaccaccg gccgcatcgt ctctccaggc ttcccgggca 1500

actacagcaa caacctcacc tgtcactggc tgcttgaggc tcctgagggc cagcggctac 1560

acctgcactt tgagaaggtt tccctggcag aggatgatga caggctcatc attcgcaatg 1620

[0004] gggacaacgt ggaggcccca ccagtgtatg attcctatga ggtggaatac ctgcccattg 1680

agggcctgct cagctctggc aaacacttct ttgttgagct cagtactgac agcagcgggg 1740

cagctgcagg catggccctg cgctatgagg ccttccagca gggccattgc tatgagccct 1800

ttgtcaaata cggtaacttc agcagcagca cacccaccta ccctgtgggt accactgtgg 1860

agttcagctg cgaccctggc tacaccctgg agcagggctc catcatcatc gagtgtgttg 1920

acccccacga cccccagtgg aatgagacag agccagcctg ccgagccgtg tgcagcgggg 1980

agatcacaga ctcggctggc gtggtactct ctcccaactg gccagagccc tacggtcgtg 2040

ggcaggattg tatctggggt gtgcatgtgg aagaggacaa gcgcatcatg ctggacatcc 2100

gagtgctgcg cataggccct ggtgatgtgc ttaccttcta tgatggggat gacctgacgg 2160

cccgggttct gggccagtac tcagggcccc gtagccactt caagctcttt acctccatgg 2220

ctgatgtcac cattcagttc cagtcggacc ccgggacctc agtgctgggc taccagcagg 2280

gcttcgtcat ccacttcttt gaggtgcccc gcaatgacac atgtccggag ctgcctgaga 2340

tccccaatgg ctggaagagc ccatcgcagc ctgagctagt gcacggcacc gtggtcactt 2400

accagtgcta ccctggctac caggtagtgg gatccagtgt cctcatgtgc cagtgggacc 2460

taacttggag tgaggacctg ccctcatgcc agagggtgac ttcctgccac gatcctggag 2520

atgtggagca cagccgacgc ctcatatcca gccccaagtt tcccgtgggg gccaccgtgc 2580

aatatatctg tgaccagggt tttgtgctga tgggcagctc catcctcacc tgccatgatc 2640

[0005]

gccaggctgg cagccccaag tggagtgacc gggcccctaa atgtctcctg gaacagctca 2700

agccatgcca tggtctcagt gcccctgaga atggtgcccg aagtcctgag aagcagctac 2760

acccagcagg ggccaccatc cacttctcgt gtgcccctgg ctatgtgctg aagggccagg 2820

ccagcatcaa gtgtgtgcct gggcacccct cgcattggag tgacccccca cccatctgta 2880

gggctgcctc tctggatggg ttctacaaca gtcgcagcct ggatgttgcc aaggcacctg 2940

ctgcctccag caccctggat gctgcccaca ttgcagctgc catcttcttg ccactggtgg 3000

cgatggtgtt gttggtagga ggtgtatact tctacttctc caggctccag ggaaaaagct 3060

ccctgcagct gccccgcccc cgcccccgcc cctacaaccg cattaccata gagtcagcgt 3120

ttgacaatcc aacttacgag actggagaga cgagagaata tgaagtctcc atctaggtgg 3180

gggcagtcta gggaagtcaa ctcagacttg caccacagtc cagcagcaag gctccttgct 3240

tcctgctgtc cctccacctc ctgtatatac cacctaggag gagatgccac caagccctca 3300

agaagttgtg cccttccccg cctgcgatgc ccaccatggc ctattttctt ggtgtcattg 3360

cccacttggg gcccttcatt gggcccatgt caggggggcat ctacctgtgg gaagaacata 3420

gctggagcac aagcatcaac agccagcatc ctgagcctcc tcatgccctg gaccagcctg 3480

gaacacacta gcagagcagg agtacctttc tccacatgac caccatcccg ccctggcatg 3540

gcaacctgca gcaggattaa cttgaccatg gtgggaactg caccagggta ctcctcacag 3600

cgccatcacc aatggccaaa actcctctca acggtgacct ctgggtagtc ctggcatgcc 3660

aacatcagcc tcttgggagg tctctagttc tctaaagttc tggacagttc tgcctcctgc 3720

cctgtcccag tggaggcagt aattctagga gatcctaagg ggttcagggg gaccctaccc 3780

ccacctcagg ttgggcttcc ctgggcactc atgctccaca ccaaagcagg acacgccatt 3840

ttccactgac caccctatac cctgaggaaa gggagacttt cctccgatgt ttatttagct 3900

gttgcaaaca tcttcaccct aatagtccct cctccaattc cagccacttg tcaggctctc 3960

ctcttgacca ctgtgttatg ggataagggg agggggtggg catattctgg agaggagcag 4020

aggtccaagg acccaggaat ttggcatgga acaggtggta ggagagcccc agggagacgc 4080

ccaggagctg gctgaaagcc actttgtaca tgtaatgtat tatatggggt ctgggctcca 4140

gccagagaac aatcttttat ttctgttgtt tccttattaa aatggtgttt ttggaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 4234

<210> 3
<211> 994
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Met Arg Pro Val Ala Leu Leu Leu Leu Pro Ser Leu Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

Ala His Gly Leu Ser Leu Glu Ala Pro Thr Val Gly Lys Gly Gln Ala
20 25 30

Pro Gly Ile Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro
35 40 45

Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu
50 55 60

Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Leu Glu Lys Gly Asp Glu Glu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro
85 90 95

Asp Pro Pro Ala Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn
100 105 110

Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala
115 120 125

Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser
130 135 140

[0006]

Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser
145 150 155 160

Met Ala Val Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly
180 185 190

Arg Pro Trp Val Ala Glu Val Val Ser Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile
195 200 205

Gln Gly Thr Ile Thr Ser Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr
210 215 220

Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr
225 230 235 240

Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp
245 250 255

Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Thr Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe
260 265 270

Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Gln
275 280 285

Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr Val Glu Gly Leu Gly
290 295 300

Gly Pro Asp Pro Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly
305 310 315 320

Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser
325 330 335

Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr Phe His Phe His Tyr Gln Ala
340 345 350

Tyr Leu Leu Ser Cys His Phe Pro Arg Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val
355 360 365

Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly Ser Ala Arg Phe His Cys Ala
370 375 380

Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg His Leu Thr Cys Leu Asn Ala
385 390 395 400

[0007] Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys
405 410 415

Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly
420 425 430

Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu
435 440 445

Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu
450 455 460

Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu
465 470 475 480

Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu
485 490 495

Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp
500 505 510

Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln
515 520 525

Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser

530 535 540

Ser Thr Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp
545 550 555 560

Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp
565 570 575

Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val
580 585 590

Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn
595 600 605

Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His
610 615 620

Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile
625 630 635 640

Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala
645 650 655

[0008] Arg Val Leu Gly Gln Tyr Ser Gly Pro Arg Ser His Phe Lys Leu Phe
660 665 670

Thr Ser Met Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr
675 680 685

Ser Val Leu Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val
690 695 700

Pro Arg Asn Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp
705 710 715 720

Lys Ser Pro Ser Gln Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr
725 730 735

Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys
740 745 750

Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val
755 760 765

Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile
770 775 780

Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp
785 790 795 800

Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg
805 810 815

Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu
820 825 830

Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala
835 840 845

Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe
850 855 860

Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys
865 870 875 880

Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg
885 890 895

Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala
900 905 910

Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala
915 920 925

[0009]

Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val
930 935 940

Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro
945 950 955 960

Arg Pro Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe
965 970 975

Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu
980 985 990

Arg Ile

<210> 4
<211> 993
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4
Met Arg Pro Val Ala Leu Leu Leu Leu Pro Ser Leu Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

Ala His Gly Leu Ser Leu Glu Ala Pro Thr Val Gly Lys Gly Gln Ala

20 25 30

Pro Gly Ile Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro
35 40 45

Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu
50 55 60

Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Leu Glu Lys Gly Asp Glu Glu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro
85 90 95

Asp Pro Pro Ala Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn
100 105 110

Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala
115 120 125

Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser
130 135 140

[0010] Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser
145 150 155 160

Met Ala Val Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly
180 185 190

Arg Pro Trp Val Ala Glu Val Val Ser Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile
195 200 205

Gln Gly Thr Ile Thr Ser Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr
210 215 220

Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr
225 230 235 240

Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp
245 250 255

Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Thr Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe
260 265 270

Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Gln
275 280 285

Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr Val Glu Gly Leu Gly
290 295 300

Gly Pro Asp Pro Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly
305 310 315 320

Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser
325 330 335

Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr Phe His Phe His Tyr Gln Ala
340 345 350

Tyr Leu Leu Ser Cys His Phe Pro Arg Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val
355 360 365

Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly Ser Ala Arg Phe His Cys Ala
370 375 380

Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg His Leu Thr Cys Leu Asn Ala
385 390 395 400

Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys
405 410 415

[0011]

Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly
420 425 430

Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu
435 440 445

Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu
450 455 460

Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu
465 470 475 480

Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu
485 490 495

Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp
500 505 510

Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln
515 520 525

Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser
530 535 540

Ser Thr Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp
545 550 555 560

Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp
565 570 575

Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val
580 585 590

Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn
595 600 605

Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His
610 615 620

Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile
625 630 635 640

Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala
645 650 655

Arg Val Leu Gly Gln Tyr Ser Gly Pro Arg Ser His Phe Lys Leu Phe
660 665 670

[0012]

Thr Ser Met Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr
675 680 685

Ser Val Leu Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val
690 695 700

Pro Arg Asn Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp
705 710 715 720

Lys Ser Pro Ser Gln Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr
725 730 735

Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys
740 745 750

Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val
755 760 765

Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile
770 775 780

Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp
785 790 795 800

Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg
805 810 815

Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu
820 825 830

Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala
835 840 845

Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe
850 855 860

Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys
865 870 875 880

Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg
885 890 895

Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala
900 905 910

Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala
915 920 925

[0013] Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val
930 935 940

Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro
945 950 955 960

Arg Pro Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe
965 970 975

Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Glu Thr Arg Glu Tyr Glu Val Ser
980 985 990

Ile

<210> 5
<211> 2925
<212> DNA
<213> 智人

<400> 5
ctgagcctgg aggccccaac cgtggggaaa ggacaagccc caggcatcga ggagacagat 60

ggcgagctga cagcagcccc cacacctgag cagccagaac gaggcgtcca ctttgtcaca 120

acagccccca ccttgaagct gctcaaccac cacccgctgc ttgaggaatt cctacaagag 180

gggctggaaa agggagatga ggagttgagg ccagcactgc ccttccagcc tgacccacct 240

[0014]

gcacccttca ccccaagtcc ccttccccgc ctggccaacc aggacagccg ccctgtcttt 300
accagcccca ctccagccat ggctgcggta cccactcagc cccagtccaa ggagggaccc 360
tggagtccgg agtcagagtc ccctatgctt cgaatcacag ctcccctacc tccagggccc 420
agcatggcag tgcccaccct aggcccaggg gagatagcca gcactacacc ccccagcaga 480
gcctggacac caacccaaga gggtcctgga gacatgggaa ggccgtgggt tgcagaggtt 540
gtgtcccagg gcgcggggat cgggatccag gggaccatca cctcctccac agcttcagga 600
gatgatgagg agaccaccac taccaccacc atcatcacca ccaccatcac cacagtccag 660
acaccaggcc cttgtagctg gaatttctca ggcccagagg gctctctgga ctcccctaca 720
gacctcagct cccccactga tgttggcctg gactgcttct tctacatctc tgtctaccct 780
ggctatggcg tggaaatcaa ggtccagaat atcagcctcc gggaagggga gacagtgact 840
gtggaaggcc tggggggcc cgacccactg cccctggcca accagtcttt cctgctgcgg 900
ggccaagtca tccgcagccc cacccaccaa gcggccctga ggttccagag cctcccgcca 960
ccggctggcc ctggcacctt ccatttccat taccaagcct atctcctgag ctgccacttt 1020
ccccgtcgtc cagcttatgg agatgtgact gtcaccagcc tccacccagg gggtagtgcc 1080
cgcttccatt gtgccactgg ctaccagctg aagggcgcca ggcatctcac ctgtctcaat 1140
gccacccagc ccttctggga ttcaaaggag cccgtctgca tcgctgcttg cggcggagtg 1200
atccgcaatg ccaccaccgg ccgcatcgtc tctccaggct tcccgggcaa ctacagcaac 1260
aacctcacct gtcactggct gcttgaggct cctgagggcc agcggctaca cctgcacttt 1320
gagaaggttt ccctggcaga ggatgatgac aggctcatca ttcgcaatgg ggacaacgtg 1380
gaggccccac cagtgtatga ttcctatgag gtggaatacc tgcccattga gggcctgctc 1440
agctctggca aacacttctt tgttgagctc agtactgaca gcagcggggc agctgcaggc 1500
atggccctgc gctatgaggc cttccagcag ggccattgct atgagccctt tgtcaaatac 1560
ggtaacttca gcagcagcac acccacctac cctgtgggta ccactgtgga gttcagctgc 1620
gaccctggct acaccctgga gcagggctcc atcatcatcg agtgtgttga cccccacgac 1680
ccccagtgga atgagacaga gccagcctgc cgagccgtgt gcagcgggga gatcacagac 1740
tcggctggcg tggtactctc tcccaactgg ccagagccct acggtcgtgg gcaggattgt 1800
atctggggtg tgcatgtgga agaggacaag cgcatcatgc tggacatccg agtgctgcgc 1860
ataggccctg gtgatgtgct taccttctat gatggggatg acctgacggc ccgggttctg 1920
ggccagtact cagggccccg tagccacttc aagctcttta cctccatggc tgatgtcacc 1980
attcagttcc agtcggaccc cgggacctca gtgctgggct accagcaggg cttcgtcatc 2040
cacttctttg aggtgccccg caatgacaca tgtccggagc tgcctgagat ccccaatggc 2100
tggaagagcc catcgcagcc tgagctagtg cacggcaccg tggtcactta ccagtgctac 2160

cctggctacc aggtagtggg atccagtgtc ctcatgtgcc agtgggacct aacttggagt 2220

gaggacctgc cctcatgcca gagggtgact tcctgccacg atcctggaga tgtggagcac 2280

agccgacgcc tcatatccag ccccaagttt cccgtggggg ccaccgtgca atatatctgt 2340

gaccagggtt ttgtgctgat gggcagctcc atcctcacct gccatgatcg ccaggctggc 2400

agccccaagt ggagtgaccg ggcccctaaa tgtctcctgg aacagctcaa gccatgccat 2460

ggtctcagtg cccctgagaa tggtgcccga agtcctgaga agcagctaca cccagcaggg 2520

gccaccatcc acttctcgtg tgcccctggc tatgtgctga agggccaggc cagcatcaag 2580

tgtgtgcctg ggcacccctc gcattggagt gacccccccac ccatctgtag ggctgcctct 2640

ctggatgggt tctacaacag tcgcagcctg gatgttgcca aggcacctgc tgcctccagc 2700

accctggatg ctgcccacat tgcagctgcc atcttcttgc cactggtggc gatggtgttg 2760

ttggtaggag gtgtatactt ctacttctcc aggctccagg gaaaaagctc cctgcagctg 2820

ccccgccccc gcccccgccc ctacaaccgc attaccatag agtcagcgtt tgacaatcca 2880

acttacgaga ctggatctct ttcctttgca ggagacgaga gaata 2925

<210> 6
<211> 975
<212> PRT
<213> 智人

[0015]

<400> 6
Leu Ser Leu Glu Ala Pro Thr Val Gly Lys Gly Gln Ala Pro Gly Ile
1 5 10 15

Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Pro
20 25 30

Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu
35 40 45

Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Lys
50 55 60

Gly Asp Glu Glu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro Pro
65 70 75 80

Ala Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn Gln Asp Ser
85 90 95

Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala Val Pro Thr
100 105 110

Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser Glu Ser Pro
115 120 125

Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser Met Ala Val
130 135 140

Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160

Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp
165 170 175

Val Ala Glu Val Val Ser Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile Gln Gly Thr
180 185 190

Ile Thr Ser Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr
195 200 205

Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr Pro Gly Pro
210 215 220

Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp Ser Pro Thr
225 230 235 240

Asp Leu Ser Ser Pro Thr Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe Phe Tyr Ile
245 250 255

[0016] Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Gln Asn Ile Ser
260 265 270

Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr Val Glu Gly Leu Gly Gly Pro Asp
275 280 285

Pro Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile
290 295 300

Arg Ser Pro Thr His Gln Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser Leu Pro Pro
305 310 315 320

Pro Ala Gly Pro Gly Thr Phe His Phe His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu
325 330 335

Ser Cys His Phe Pro Arg Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr
340 345 350

Ser Leu His Pro Gly Gly Ser Ala Arg Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr
355 360 365

Gln Leu Lys Gly Ala Arg His Leu Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro
370 375 380

Phe Trp Asp Ser Lys Glu Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val

385 390 395 400

Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly
405 410 415

Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu
420 425 430

Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp
435 440 445

Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu Ala Pro Pro
450 455 460

Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu
465 470 475 480

Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp Ser Ser Gly
485 490 495

Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His
500 505 510

[0017] Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Thr Pro
515 520 525

Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr
530 535 540

Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Pro His Asp
545 550 555 560

Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly
565 570 575

Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu
580 585 590

Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu
595 600 605

Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Pro Gly
610 615 620

Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu
625 630 635 640

Gly Gln Tyr Ser Gly Pro Arg Ser His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met
645 650 655

Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Val Leu
660 665 670

Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn
675 680 685

Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Ser Pro
690 695 700

Ser Gln Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr
705 710 715 720

Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys Gln Trp Asp
725 730 735

Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys
740 745 750

His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro
755 760 765

Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe
770 775 780

[0018]

Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly
785 790 795 800

Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Leu
805 810 815

Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro
820 825 830

Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala
835 840 845

Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly
850 855 860

His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser
865 870 875 880

Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro
885 890 895

Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala Ala Ile Phe
900 905 910

Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val Tyr Phe Tyr
915 920 925

Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro Arg Pro Arg
930 935 940

Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro
945 950 955 960

Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile
965 970 975

<210> 7
<211> 994
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 7
Met Arg Pro Val Ala Leu Leu Leu Leu Pro Ser Leu Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

[0019] Ala His Gly Leu Ser Leu Glu Ala Pro Thr Val Gly Lys Gly Gln Ala
20 25 30

Pro Gly Ile Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro
35 40 45

Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu
50 55 60

Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Leu Glu Lys Gly Asp Glu Glu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro
85 90 95

Asp Pro Pro Ala Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn
100 105 110

Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala
115 120 125

Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser
130 135 140

Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser

145 150 155 160

Met Ala Val Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly
180 185 190

Arg Pro Trp Val Ala Glu Val Val Ser Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile
195 200 205

Gln Gly Thr Ile Thr Ser Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr
210 215 220

Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr
225 230 235 240

Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp
245 250 255

Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Thr Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe
260 265 270

[0020] Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Gln
275 280 285

Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr Val Glu Gly Leu Gly
290 295 300

Gly Pro Asp Pro Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly
305 310 315 320

Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser
325 330 335

Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr Phe His Phe His Tyr Gln Ala
340 345 350

Tyr Leu Leu Ser Cys His Phe Pro Arg Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val
355 360 365

Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly Ser Ala Arg Phe His Cys Ala
370 375 380

Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg His Leu Thr Cys Leu Asn Ala
385 390 395 400

Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu Pro Val Cys Ile Gly Glu Cys
405 410 415

Pro Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly
420 425 430

Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu
435 440 445

Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu
450 455 460

Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu
465 470 475 480

Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu
485 490 495

Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp
500 505 510

Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln
515 520 525

Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser
530 535 540

[0021]

Ser Thr Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp
545 550 555 560

Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp
565 570 575

Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val
580 585 590

Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn
595 600 605

Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His
610 615 620

Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile
625 630 635 640

Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala
645 650 655

Arg Val Leu Gly Gln Tyr Ser Gly Pro Arg Ser His Phe Lys Leu Phe
660 665 670

Thr Ser Met Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr
675 680 685

Ser Val Leu Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val
690 695 700

Pro Arg Asn Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp
705 710 715 720

Lys Ser Pro Ser Gln Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr
725 730 735

Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys
740 745 750

Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val
755 760 765

Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile
770 775 780

Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp
785 790 795 800

[0022]

Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg
805 810 815

Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu
820 825 830

Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala
835 840 845

Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe
850 855 860

Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys
865 870 875 880

Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg
885 890 895

Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala
900 905 910

Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala
915 920 925

Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val
930 935 940

Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro
945 950 955 960

Arg Pro Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe
965 970 975

Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu
980 985 990

Arg Ile

<210> 8
<211> 3483
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 8

[0023]

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttcccgg gtccactggt 60

gacggcgcgc ctggatccct gagcctggag gccccaaccg tggggaaagg acaagcccca 120

ggcatcgagg agacagatgg cgagctgaca gcagccccca cacctgagca gccagaacga 180

ggcgtccact ttgtcacaac agcccccacc ttgaagctgc tcaaccacca cccgctgctt 240

gaggaattcc tacaagaggg gctggaaaag ggagatgagg agttgaggcc agcactgccc 300

ttccagcctg acccacctgc acccttcacc ccaagtcccc ttccccgcct ggccaaccag 360

gacagccgcc ctgtctttac cagccccact ccagccatgg ctgcggtacc cactcagccc 420

cagtccaagg agggaccctg gagtccggag tcagagtccc ctatgcttcg aatcacagct 480

cccctacctc cagggcccag catggcagtg cccaccctag gcccagggga gatagccagc 540

actacacccc ccagcagagc ctggacacca acccaagagg gtcctggaga catgggaagg 600

ccgtgggttg cagaggttgt gtcccagggc gcggggatcg ggatccaggg gaccatcacc 660

tcctccacag cttcaggaga tgatgaggag accaccacta ccaccaccat catcaccacc 720

accatcacca cagtccagac accaggccct tgtagctgga atttctcagg cccagagggc 780

tctctggact cccctacaga cctcagctcc cccactgatg ttggcctgga ctgcttcttc 840

tacatctctg tctaccctgg ctatggcgtg gaaatcaagg tccagaatat cagcctccgg 900

gaaggggaga cagtgactgt ggaaggcctg ggggggcccg acccactgcc cctggccaac 960

cagtctttcc tgctgcgggg ccaagtcatc cgcagcccca cccaccaagc ggccctgagg 1020

ttccagagcc tcccgccacc ggctggccct ggcaccttcc atttccatta ccaagcctat 1080

ctcctgagct gccactttcc ccgtcgtcca gcttatggag atgtgactgt caccagcctc 1140

cacccagggg gtagtgcccg cttccattgt gccactggct accagctgaa gggcgccagg 1200

catctcacct gtctcaatgc cacccagccc ttctgggatt caaaggagcc cgtctgcatc 1260

gctgcttgcg gcggagtgat ccgcaatgcc accaccggcc gcatcgtctc tccaggcttc 1320

ccgggcaact acagcaacaa cctcacctgt cactggctgc ttgaggctcc tgagggccag 1380

cggctacacc tgcactttga gaaggtttcc ctggcagagg atgatgacag gctcatcatt 1440

cgcaatgggg acaacgtgga ggccccacca gtgtatgatt cctatgaggt ggaatacctg 1500

cccattgagg gcctgctcag ctctggcaaa cacttctttg ttgagctcag tactgacagc 1560

agcggggcag ctgcaggcat ggccctgcgc tatgaggcct tccagcaggg ccattgctat 1620

gagccctttg tcaaatacgg taacttcagc agcagcacac ccacctaccc tgtgggtacc 1680

actgtggagt tcagctgcga ccctggctac accctggagc agggctccat catcatcgag 1740

tgtgttgacc cccacgaccc ccagtggaat gagacagagc cagcctgccg agccgtgtgc 1800

agcggggaga tcacagactc ggctggcgtg gtactctctc ccaactggcc agagccctac 1860

ggtcgtgggc aggattgtat ctggggtgtg catgtggaag aggacaagcg catcatgctg 1920

gacatccgag tgctgcgcat aggccctggt gatgtgctta ccttctatga tggggatgac 1980

[0024] ctgacggccc gggttctggg ccagtactca gggccccgta gccacttcaa gctctttacc 2040

tccatggctg atgtcaccat tcagttccag tcggaccccg ggacctcagt gctgggctac 2100

cagcagggct tcgtcatcca cttctttgag gtgccccgca atgacacatg tccggagctg 2160

cctgagatcc ccaatggctg gaagagccca tcgcagcctg agctagtgca cggcaccgtg 2220

gtcacttacc agtgctaccc tggctaccag gtagtgggat ccagtgtcct catgtgccag 2280

tgggacctaa cttggagtga ggacctgccc tcatgccaga gggtgacttc ctgccacgat 2340

cctggagatg tggagcacag ccgacgcctc atatccagcc ccaagtttcc cgtgggggcc 2400

accgtgcaat atatctgtga ccagggtttt gtgctgatgg gcagctccat cctcacctgc 2460

catgatcgcc aggctggcag ccccaagtgg agtgaccggg cccctaaatg tctcctggaa 2520

cagctcaagc catgccatgg tctcagtgcc cctgagaatg gtgcccgaag tcctgagaag 2580

cagctacacc cagcaggggc caccatccac ttctcgtgtg cccctggcta tgtgctgaag 2640

ggccaggcca gcatcaagtg tgtgcctggg cacccctcgc attggagtga ccccccaccc 2700

atctgtaggg ctgcctctct ggatgggttc tacaacagtc gcagcctgga tgttgccaag 2760

gcacctgctg cctccagcac cctggatgct gcccacctgg ccggccacag atctgtcgag 2820

tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 2880

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg 2940

agccacgaag accccgaggt ccagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 3000

gccaagacaa agccacggga ggagcagttc aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc 3060

accgttgtgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 3120

ggcctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca 3180

caggtgtaca ccctgccccc atccagggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 3240

tgcctggtca aaggcttcta ccccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 3300

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc atgctggact ccgacggctc cttcttcctc 3360

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 3420

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 3480

tga 3483

〈210〉 9
〈211〉 1160
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈221〉 来源
〈223〉 /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

〈400〉 9
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

[0025]

Gly Ser Thr Gly Asp Gly Ala Pro Gly Ser Leu Ser Leu Glu Ala Pro
20 25 30

Thr Val Gly Lys Gly Gln Ala Pro Gly Ile Glu Glu Thr Asp Gly Glu
35 40 45

Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe
50 55 60

Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu
65 70 75 80

Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Lys Gly Asp Glu Glu Leu Arg
85 90 95

Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro Pro Ala Pro Phe Thr Pro Ser
100 105 110

Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser
115 120 125

Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu
130 135 140

Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala
145 150 155 160

Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser Met Ala Val Pro Thr Leu Gly Pro Gly
165 170 175

Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln
180 185 190

Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp Val Ala Glu Val Val Ser
195 200 205

Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile Gln Gly Thr Ile Thr Ser Ser Thr Ala
210 215 220

Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr
225 230 235 240

Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser
245 250 255

Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Thr
260 265 270

[0026]

Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr
275 280 285

Gly Val Glu Ile Lys Val Gln Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr
290 295 300

Val Thr Val Glu Gly Leu Gly Gly Pro Asp Pro Leu Pro Leu Ala Asn
305 310 315 320

Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln
325 330 335

Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr
340 345 350

Phe His Phe His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys His Phe Pro Arg
355 360 365

Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly
370 375 380

Ser Ala Arg Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg
385 390 395 400

His Leu Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu
405 410 415

Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr
420 425 430

Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu
435 440 445

Thr Cys His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu
450 455 460

His Phe Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile
465 470 475 480

Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu
485 490 495

Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe
500 505 510

Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala
515 520 525

[0027]

Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val
530 535 540

Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Thr Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr
545 550 555 560

Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser
565 570 575

Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr
580 585 590

Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala
595 600 605

Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln
610 615 620

Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu
625 630 635 640

Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr
645 650 655

Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu Gly Gln Tyr Ser Gly Pro
660 665 670

Arg Ser His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met Ala Asp Val Thr Ile Gln
675 680 685

Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Val Leu Gly Tyr Gln Gln Gly Phe
690 695 700

Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr Cys Pro Glu Leu
705 710 715 720

Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Ser Pro Ser Gln Pro Glu Leu Val
725 730 735

His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val
740 745 750

Gly Ser Ser Val Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp
755 760 765

Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val
770 775 780

[0028] Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala
785 790 795 800

Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser
805 810 815

Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp
820 825 830

Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu
835 840 845

Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu His Pro
850 855 860

Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys
865 870 875 880

Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser
885 890 895

Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn
900 905 910

Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu

915 920 925

Asp Ala Ala His Leu Ala Gly His Arg Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys
930 935 940

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
945 950 955 960

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
965 970 975

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
980 985 990

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
995 1000 1005

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
1010 1015 1020

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
1025 1030 1035

[0029] Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
1040 1045 1050

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
1055 1060 1065

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
1070 1075 1080

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
1085 1090 1095

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
1100 1105 1110

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
1115 1120 1125

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
1130 1135 1140

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
1145 1150 1155

Pro Gly
1160

<210> 10
<211> 2919
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 10

[0030]

ctctcctcag aggctccgat cacgggggaa ggtcatgcca cgggcatcag ggagacggat 60

ggggagctga ccgcagcccc tacacctgag cagtcagacc gaggcgtcca cttcgtcacc 120

acagccccta ccctcaagct gctcaaccac cacccacttc tggaagaatt tcttcaagag 180

gggctagaaa gagaggaagc gccgcagcct gcactgccct tccagccgga ctcacctaca 240

cactttactc caagcccccct cccccgcctc accaaccagg acaaccgccc cgtctttacc 300

agtccgactc cagccgtggc tgcagcaccc acccagcccc actccaggga gaaaccttgg 360

aacctagaat ccaaaccccc tgagctttct atcacatcgt cccttcctcc agggccgagt 420

atggcagtgc ccacactgct cccagaggac agacccagta ctacaccccc tagccaagca 480

tggactccaa ctcaggaggg tcctggagac atggacagac cttgggttcc agaggtcatg 540

tctaagacca cagggcttgg tgtcgaggga accattgcca cctccacagc ttcaggggat 600

gacgaagaga ccactaccac catcattacc actactgtca ccacagttca gccaccaggc 660

ccctgtagct ggaatttctc aggcccagag ggctctctgg attcccccac ggcccccagc 720

tcaccctctg atgttggcct ggactgtttc tactatatct ctgtctaccc tggatatgga 780

gtagagatca aggtggagaa catcagcctt caggaagggg agaccatcac cgtggagggc 840

ctgggggccc ccgatccact gcccttggct aaccagtcgt tcctgctgag gggccaggtc 900

atccgcagcc ccacccacca agcagccctg aggttccaga gcctcccgct acccgctggg 960

cctggcactt tccatttccg ctaccaagcc tatctcctga gctgccactt tccccgacgt 1020

ccagcgtatg gagatgtgac tgtcaccagt ctccacccag gaggcagcgc ccacttccat 1080

tgtgccactg gctaccagct caagggtgcc aggttcctca cctgtctcaa tgccacccag 1140

cccttttggg attcccaaga gcctgtttgc attgctgctt gtggtggagt gattcggaat 1200

gccaccactg gccgcattgt ctctcctggc ttcccgggga actacagcaa caacctcacc 1260

tgccactggt tgctagaggc tccagagagc cagcggctgc acctgcactt tgaaaaggtc 1320

tccctggcag aagacgacga caggctcatc atccgcaatg gaaataacgt ggaggccccg 1380

ccggtgtacg actcctatga ggtggaatac ctgcccattg agggcctgct cagctctggc 1440

agacacttct tcgtggagtt cagtactgac agcagtgggg cagctgcagg catggccctg 1500

cgctatgagg ccttccagca aggacattgc tatgagccct ttgtcaaata cggcaacttc 1560

agcagcagtg caccgtccta ccctgtgggt acaactgtgg agttcagctg tgaccctggc 1620

tacaccctgg agcagggctc catcatcatc gaatgcgtcg acctccacga cccccagtgg 1680

aatgagacag agccagcctg ccgagccgtg tgcagcgggg agatcacaga ctctgcaggc 1740

gtggtgctct ctccaaactg gccggagcct tatggccgag ggcaggactg catctggggt 1800

gtgcatgtgg aggaggacaa gcgcatcatg ctggacatcc gagtgctgcg cataggctct 1860

ggggatgtac tgaccttcta cgatggggat gacctcacag cccgggtcct gggccaatac 1920

tcagggcccc gtggccactt caagctcttt acctccatgg ccgatgtcac catccagttc 1980

cagtcagacc ctgggacctc ggcgctgggt taccagcaag gatttgtcat ccacttcttt 2040

gaggttcccc gcaacgacac atgtccagag ctacccgaga tccccaacgg ctggaagaac 2100

ccatcacagc ctgagctggt gcacggcacg gtggtcacct atcagtgcta ccctggttac 2160

caggtggtgg gatccagtat tctcatgtgc cagtgggacc taagctggag tgaggacctg 2220

ccttcatgcc agagagtgac atcttgccat gacccagggg atgtggagca cagccgacgc 2280

ctcatatcca gccccaagtt tcccgtggga gcaactgtgc aatatgtctg tgaccagggt 2340

tttgtgctga cggggagtgc cattctcacc tgccatgatc ggcaagcagg cagtcccaag 2400

tggagtgaca gggcccccaa gtgtctcttg gaacaattca agccgtgcca tggcctcagc 2460

gccccggaga atggtgcccg cagccctgag aagcggcttc acccagcagg ggccaccatc 2520

cacttctcct gtgcccctgg ttatgtgctg aagggccagg ccagcatcaa atgcgtgcct 2580

ggacacccct cgcattggag tgacccacca cccatctgta gggctgcctc tctggatggg 2640

ttctacaacg gccgtagcct ggatgttgcc aaggcacctg ccgcctccag tgccctggac 2700

[0031] gctgctcacc tggctgctgc catcttccta ccattggtgg ccatggtgtt gctggtggga 2760

ggagtgtacc tctatttttc cagattccag gggaaaagtc ccctgcaact tccccgaact 2820

catcctcgcc cctataaccg catcacggta gagtcagcat ttgacaatcc aacttatgag 2880

actggatctc tttcctttgc aggagacgag agaatatga 2919

<210> 11
<211> 972
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 11
Leu Ser Ser Glu Ala Pro Ile Thr Gly Glu Gly His Ala Thr Gly Ile
1 5 10 15

Arg Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Ser
20 25 30

Asp Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu
35 40 45

Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Arg
50 55 60

Glu Glu Ala Pro Gln Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Ser Pro Thr

65 70 75 80

His Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Thr Asn Gln Asp Asn Arg
85 90 95

Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Val Ala Ala Ala Pro Thr Gln
100 105 110

Pro His Ser Arg Glu Lys Pro Trp Asn Leu Glu Ser Lys Pro Pro Glu
115 120 125

Leu Ser Ile Thr Ser Ser Leu Pro Pro Gly Pro Ser Met Ala Val Pro
130 135 140

Thr Leu Leu Pro Glu Asp Arg Pro Ser Thr Thr Pro Pro Ser Gln Ala
145 150 155 160

Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Asp Arg Pro Trp Val
165 170 175

Pro Glu Val Met Ser Lys Thr Thr Gly Leu Gly Val Glu Gly Thr Ile
180 185 190

[0032] Ala Thr Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr Ile
195 200 205

Ile Thr Thr Thr Val Thr Thr Val Gln Pro Pro Gly Pro Cys Ser Trp
210 215 220

Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp Ser Pro Thr Ala Pro Ser
225 230 235 240

Ser Pro Ser Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe Tyr Tyr Ile Ser Val Tyr
245 250 255

Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Glu Asn Ile Ser Leu Gln Glu
260 265 270

Gly Glu Thr Ile Thr Val Glu Gly Leu Gly Gly Pro Asp Pro Leu Pro
275 280 285

Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile Arg Ser Pro
290 295 300

Thr His Gln Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser Leu Pro Leu Pro Ala Gly
305 310 315 320

Pro Gly Thr Phe His Phe Arg Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys His
325 330 335

Phe Pro Arg Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr Ser Leu His
340 345 350

Pro Gly Gly Ser Ala His Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr Gln Leu Lys
355 360 365

Gly Ala Arg Phe Leu Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro Phe Trp Asp
370 375 380

Ser Gln Glu Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val Ile Arg Asn
385 390 395 400

Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly Asn Tyr Ser
405 410 415

Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu Ser Gln Arg
420 425 430

Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp Asp Asp Arg
435 440 445

Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asn Asn Val Glu Ala Pro Pro Val Tyr Asp
450 455 460

[0033]

Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu Ser Ser Gly
465 470 475 480

Arg His Phe Phe Val Glu Phe Ser Thr Asp Ser Ser Gly Ala Ala Ala
485 490 495

Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His Cys Tyr Glu
500 505 510

Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Ala Pro Ser Tyr Pro
515 520 525

Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Leu Glu
530 535 540

Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Leu His Asp Pro Gln Trp
545 550 555 560

Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly Glu Ile Thr
565 570 575

Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu Pro Tyr Gly
580 585 590

Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu Asp Lys Arg
595 600 605

Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Ser Gly Asp Val Leu
610 615 620

Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu Gly Gln Tyr
625 630 635 640

Ser Gly Pro Arg Gly His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met Ala Asp Val
645 650 655

Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Ala Leu Gly Tyr Gln
660 665 670

Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr Cys
675 680 685

Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Asn Pro Ser Gln Pro
690 695 700

Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr
705 710 715 720

[0034]

Gln Val Val Gly Ser Ser Ile Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Ser Trp
725 730 735

Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp Pro
740 745 750

Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro Lys Phe Pro
755 760 765

Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Val Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu Thr
770 775 780

Gly Ser Ala Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro Lys
785 790 795 800

Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Phe Lys Pro Cys
805 810 815

His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys Arg
820 825 830

Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly Tyr
835 840 845

Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro Ser
850 855 860

His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser Leu Asp Gly
865 870 875 880

Phe Tyr Asn Gly Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Ala Ser
885 890 895

Ser Ala Leu Asp Ala Ala His Leu Ala Ala Ala Ile Phe Leu Pro Leu
900 905 910

Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val Tyr Leu Tyr Phe Ser Arg
915 920 925

Phe Gln Gly Lys Ser Pro Leu Gln Leu Pro Arg Thr His Pro Arg Pro
930 935 940

Tyr Asn Arg Ile Thr Val Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro Thr Tyr Glu
945 950 955 960

Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile
965 970

[0035] <210> 12
<211> 2919
<212> DNA
<213> Rattus sp.

<400> 12
ctctcctcag aggctccaat cacgggggaa ggtcaagcca cgggcatcag ggagatggat 60

ggggagctga ccgcagcccc tacacctgag cagtcagacc gaggcgtcca cttcgtcacc 120

acagccccta ccctcaagct actcaaccac cacccacttc tggaggaatt tcttcaagag 180

gggctagaag ggagagagga agctccgagg ccggcactgc ccttccagcc agactcacct 240

acacccttta ctccaagccc ccttccccgc ctcaccaacc aggacaaccg ccctgtcttt 300

accagtccga cgccagctgt agctgcggca cccacgcagc cccactccag aaagaaaccc 360

tggaacccag agtcagagcc cccggagctt tacatcacat ctcccctccc tccagggccg 420

agtatggcag tgcccacact gcacccagag gacagaccca gcactacacc ccccagccaa 480

gcatggactc caacccagga gggtcctgga gacatgggca gaccttgggt tccagagatc 540

atgtctaaga ccacagggct tggtatcgag gggaccattg ccacctccac agcttcaggg 600

gatgacgaag agaccaccac caccaccatc attaccaccg tcaccacaat tcagccacca 660

ggcccctgta gctggaattt ctcaggcccg gagggctctc tggattcccc tgcggtcccc 720

agcgtcccct ctgatgttgg cctggactgt ctctactaca tctctgtcta ccctggatat 780

ggagtcgaga tcaaggtgaa gaacatcagc cttcaggaag gagagaccat aaccgtggag 840

[0036]

ggcctggggg ggcctgaccc actgcccttg gctaaccagt ctttcctgct gaggggccag 900
gtcatccgca gccccaccca ccaggcagcc gtgaggttcc aaagccttcc acttcccgct 960
ggacctggta ctttccattt ccactaccaa gcctatctcc tgagctgcca ctttcctcgg 1020
cgtccagctt atggagatgt gactgtcacc agcctccacc caggaggcag cgcccgcttc 1080
cactgtgcca ctggctacca gctaaagggt gccaggttcc tcacctgtct caatgccacc 1140
cagccctttt gggattccca agagcctgtc tgcattgctg cttgtggagg agtgattcgg 1200
aatgccacca ctggccgcat tgtctctcct ggctttcccg ggaactacag caacaacctc 1260
acctgccact ggctgctaga agcccccgag agccagcggc tgcacctgca ctttgaaaag 1320
gtctccctgg cagaagatga cgacaggctc atcatccgta acgggaataa cgtggaggcc 1380
ccgccagtgt atgactccta tgaggtggag tacctgccca ttgagggcct gctcagttct 1440
ggcagacact tcttcgtgga gttcagtact gacagcagcg gggcagccgc aggcatggca 1500
ctgcgctatg aggccttcca gcaaggacat tgctatgagc cctttgtcaa atacggtaac 1560
ttcagcagca gcgcaccgtc ctaccctgtg ggtacgactg tggagttcag ctgtgaccct 1620
ggctacaccc tggagcaggg ttccatcatc atcgaatgcg tcgacctccg tgacccccag 1680
tggaatgaga cagaaccagc ctgccgagcc gtgtgcagcg gggagatcac agactctgca 1740
ggcgtggtgc tctctccaaa ctggccggag ccttatggcc gagggcagga ctgcatctgg 1800
ggtgtgcatg tggaggagga caagcgcatc atgctggaca tccgagtgct gcgcataggc 1860
tctggggatg tactgacctt ctacgatggg gatgacctga cagcccgggt cctgggccaa 1920
tactcagggc cccgtggcca cttcaagctc tttacctcca tggctgatgt caccattcag 1980
ttccagtcag accctgggac gtcggcgctg ggttaccagc aaggatttgt catccacttc 2040
tttgaggtgc cccgcaatga cacatgtcca gagcttcccg agatccccaa cggctggaag 2100
aacccatcac agcctgagct ggtgcatggc acggtggtca cctatcagtg ctaccccggt 2160
taccaggtgg tgggatccag tattctcatg tgccagtggg acctgagctg gagtgaggac 2220
ctgccctcat gccagagagt gacatcctgc catgacccag gggatgtgga gcacagccga 2280
cgcctcatat ccagcctcaa gtttcctgtg ggagcaactg tgcagtatat ctgtgaccag 2340
ggttttgtgc tcacgggtag cgccatcctt acttgccatg atcgtcaagc gggcagtccc 2400
aagtggagtg acagggcccc caagtgtctc ttggaacagt tcaaaccatg tcatggcctc 2460
agtgcccctg agaatggtgc ccgcagccct gagaagaggc tccacccagc aggggccacc 2520
attcacttct cctgtgcccc tggttatgtg ctgaagggcc aggccagcat caaatgcgtg 2580
cctggacacc cctcacattg gagtgatcct ccacccatct gtagggctgc ttctctggat 2640
gggttctaca acggccgtag cctggatgtt gccaaggcac ctgccacctc cagtgccctg 2700
gatgctgccc acatggcagc tgccatcttt ctaccattgg tggccatggt gttgctggtg 2760

ggaggagtgt acctctattt ctccagactc cagggaaaaa gtcctctgca gcttcccgga 2820

actcatcctc gcccctataa ccgtatcacg gtagagtcag catttgacaa tccaacttat 2880

gagaccggat ctctttcctt tgcaggagac gagagaata 2919

<210> 13
<211> 973
<212> PRT
<213> Rattus sp.

<400> 13
Leu Ser Ser Glu Ala Pro Ile Thr Gly Glu Gly Gln Ala Thr Gly Ile
1 5 10 15

Arg Glu Met Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Ser
20 25 30

Asp Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu
35 40 45

Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Gly
50 55 60

Arg Glu Glu Ala Pro Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Ser Pro
65 70 75 80

[0037]

Thr Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Thr Asn Gln Asp Asn
85 90 95

Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Val Ala Ala Ala Pro Thr
100 105 110

Gln Pro His Ser Arg Lys Lys Pro Trp Asn Pro Glu Ser Glu Pro Pro
115 120 125

Glu Leu Tyr Ile Thr Ser Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser Met Ala Val
130 135 140

Pro Thr Leu His Pro Glu Asp Arg Pro Ser Thr Thr Pro Pro Ser Gln
145 150 155 160

Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp
165 170 175

Val Pro Glu Ile Met Ser Lys Thr Thr Gly Leu Gly Ile Glu Gly Thr
180 185 190

Ile Ala Thr Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr
195 200 205

Thr Ile Ile Thr Thr Val Thr Thr Ile Gln Pro Pro Gly Pro Cys Ser
210 215 220

Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp Ser Pro Ala Val Pro
225 230 235 240

Ser Val Pro Ser Asp Val Gly Leu Asp Cys Leu Tyr Tyr Ile Ser Val
245 250 255

Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Lys Asn Ile Ser Leu Gln
260 265 270

Glu Gly Glu Thr Ile Thr Val Glu Gly Leu Gly Gly Pro Asp Pro Leu
275 280 285

Pro Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile Arg Ser
290 295 300

Pro Thr His Gln Ala Ala Val Arg Phe Gln Ser Leu Pro Leu Pro Ala
305 310 315 320

Gly Pro Gly Thr Phe His Phe His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys
325 330 335

[0038] His Phe Pro Arg Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr Ser Leu
340 345 350

His Pro Gly Gly Ser Ala Arg Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr Gln Leu
355 360 365

Lys Gly Ala Arg Phe Leu Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro Phe Trp
370 375 380

Asp Ser Gln Glu Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val Ile Arg
385 390 395 400

Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly Asn Tyr
405 410 415

Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu Ser Gln
420 425 430

Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp Asp Asp
435 440 445

Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asn Asn Val Glu Ala Pro Pro Val Tyr
450 455 460

Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu Ser Ser

465 470 475 480

Gly Arg His Phe Phe Val Glu Phe Ser Thr Asp Ser Ser Gly Ala Ala
485 490 495

Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His Cys Tyr
500 505 510

Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Ala Pro Ser Tyr
515 520 525

Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Leu
530 535 540

Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Leu Arg Asp Pro Gln
545 550 555 560

Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly Glu Ile
565 570 575

Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu Pro Tyr
580 585 590

[0039] Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu Asp Lys
595 600 605

Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Ser Gly Asp Val
610 615 620

Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu Gly Gln
625 630 635 640

Tyr Ser Gly Pro Arg Gly His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met Ala Asp
645 650 655

Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Ala Leu Gly Tyr
660 665 670

Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr
675 680 685

Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Asn Pro Ser Gln
690 695 700

Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr Pro Gly
705 710 715 720

Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Ile Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Ser
725 730 735

Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp
740 745 750

Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Leu Lys Phe
755 760 765

Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu
770 775 780

Thr Gly Ser Ala Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro
785 790 795 800

Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Phe Lys Pro
805 810 815

Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys
820 825 830

Arg Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly
835 840 845

Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro
850 855 860

[0040]

Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser Leu Asp
865 870 875 880

Gly Phe Tyr Asn Gly Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Thr
885 890 895

Ser Ser Ala Leu Asp Ala Ala His Met Ala Ala Ala Ile Phe Leu Pro
900 905 910

Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val Tyr Leu Tyr Phe Ser
915 920 925

Arg Leu Gln Gly Lys Ser Pro Leu Gln Leu Pro Gly Thr His Pro Arg
930 935 940

Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Val Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro Thr Tyr
945 950 955 960

Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile
965 970

<210> 14
<211> 2997
<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 14

[0041]

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccactggt 60

gacggcgcgc cactcagcag cgaagctccc acaatgggca agggacaggc ccccggaatt 120

gaagaaaccg atggcgaact caccgctgcc cctacccctg agcaacccga aaggggagtg 180

cactttgtga ccaccgctcc caccctgaag ctgctcaatc accacccccct cctggaggag 240

tttctgcagg aaggcctgga aaaaggcgac gaggaactca gacctgccct gcccttccaa 300

cccgaccctc ctacccccttt tacacctagc cctctcccta gactggccaa ccaagactcc 360

agacctgtgt tcaccagccc tacacctgct acagctgccg tccctaccca acctcaatcc 420

aaggagggac cttggagcct cgagagcgag cctcccgtgc tgagaatcac agctcctctc 480

cctcctggcc cttccatggc tgtccccaca ctcggacctg gcgaaaggcc cagcacaaca 540

ccccccctcca gagcctggac ccctacacaa gaaggccctg gcgacatggg aaggccttgg 600

gtccctgaag tcgtgagcca aggcgccggc atcggaatcc agggaaccat cgccagctcc 660

acagccagcg gagacgatga ggaaacaacc accacaacca ccatcatcac caccacaatc 720

acaacagtcc agacccccgg cccttgcagc tggaattttt ccggccctga gggatccctg 780

gattccccca cagatctgtc ctcccctcct gacgtgggcc tcgactgttt cttctatatc 840

tccgtgtatc ctggctacgg cgtcgaaatc aaagtccaga acatctccct gagggagggc 900

gaaacagtca ccgtggaagg actgggcgga cccgctcctc tgcctctcgc caaccaatcc 960

ttcctcctca ggggccaagt gattagatcc cccacacatc aagctgctct caggttccaa 1020

agcctccctc cccccgctgg acccggaacc tttcacttcc actaccaagc ctatctcctc 1080

agctgccatt tcccccacag gcccgcttat ggagatgtca cagtcacctc cctgcatcct 1140

ggcggctccg ctagattcca ctgcgctacc ggataccaac tcaagggcgc caggcatctg 1200

acatgtctca atgctaccca gcccttctgg gacagcaagg agcccgtctg cattgccgct 1260

tgcggaggcg tcatcagaaa tgccaccacc ggcagaatcg tgagccccgg cttccctggc 1320

aactactcca acaacctgac atgccactgg ctgctggaag ctcctgaggg ccagagactg 1380

catctgcact tcgagaaggt cagcctggcc gaagatgacg acagactcat catcaggaac 1440

ggcgacaacg tggaggctcc ccccgtctat gattcctacg aggtcgagta cctccccatc 1500

gagggactgc tgtcctccgg caagcatttt ttcgtggagc tgtccacaga ttccagcgga 1560

gctgccgccg gaatggctct caggtacgag gctttccaac agggccactg ttacgagccc 1620

tttgtgaagt acggcaactt ctccagctcc gctcctacct accccgtcgg cacaaccgtc 1680

gaatttagct gcgaccctgg atacacactc gagcaaggct ccatcatcat cgagtgtgtc 1740

gaccccccacg acccccaatg gaacgagaca gagcccgcct gtagggccgt gtgtagcgga 1800

gagattaccg actccgccgg agtggtgctc tcccctaatt ggcctgaacc ctacggcaga 1860

[0042]

ggacaagatt gtatttgggg cgtccatgtc gaggaggaca agaggattat gctcgacgtg 1920

agggtgctga ggattggacc tggcgacgtg ctcacattct atgacggcga cgatctcacc 1980

gccagagtcc tgggacaata ctccggccct cacagccact tcaagctgtt caccagcatg 2040

gctgacgtga ccatccagtt ccagtccgat cctggaacat ccgtgctggg ataccagcag 2100

ggcttcgtca tccacttctt cgaggtcccc aggaacgaca cctgccccga actgcccgag 2160

attcccaacg gctggaaatc cccctcccaa cctgatctcg tgcacggcac cgtcgtcacc 2220

taccaatgct accctggata ccaagtcgtc ggcagcagcg tgctgatgtg ccaatgggac 2280

ctcacctgga gcgaggatct gccctcctgc cagagagtca cctcctgcca cgatcccggc 2340

gatgtggaac actccaggag gctgattagc tcccccaagt tccctgtcgg agccaccgtg 2400

caatacatct gcgaccaggg ctttgtgctg accggaacca gcatcctcac atgccacgac 2460

aggcaagctg gatcccccaa gtggtccgat agggcccccca aatgcctcct ggaacagctg 2520

aagccttgtc atggcctcag cgctcctgaa aacggcgcta ggagccccga aaagaggctc 2580

caccctgccg gagccaccat ccacttttcc tgtgcccccg gatacgtgct gaagggccag 2640

gcctccatta agtgcgtgcc cggacatcct tcccactggt ccgacccccc tcccatctgt 2700

aaagccgcct ccctggacgg attctataac agcagaagcc tggacgtcgc taaggcccct 2760

gctgcttcct ccaccctgga tgctgctcac atcgctgctg ccatctttct gcccctcgtc 2820

gccatggtgc tgctggtggg aggcgtctac ttctacttct ccaggctgca gggaaagagc 2880

tccctgcaac tgcctaggac aagacccagg ccctacaata ggatcacagt cgagagcgcc 2940

ttcgacaacc ccacatacga gacaggatcc ctgagctttg ccggagacga gagaatt 2997

<210> 15
<211> 999
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 15
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Gly Ala Pro Leu Ser Ser Glu Ala Pro Thr Met
20 25 30

Gly Lys Gly Gln Ala Pro Gly Ile Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr
35 40 45

Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr
50 55 60

Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu
65 70 75 80

Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Lys Gly Asp Glu Glu Leu Arg Pro Ala
85 90 95

Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro Pro Thr Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Ala Asn Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr
115 120 125

Pro Ala Thr Ala Ala Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro
130 135 140

Trp Ser Leu Glu Ser Glu Pro Pro Val Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu
145 150 155 160

Pro Pro Gly Pro Ser Met Ala Val Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Pro Ser Thr Thr Pro Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly
180 185 190

Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp Val Pro Glu Val Val Ser Gln Gly
195 200 205

[0043] Ala Gly Ile Gly Ile Gln Gly Thr Ile Ala Ser Ser Thr Ala Ser Gly
210 215 220

Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile
225 230 235 240

Thr Thr Val Gln Thr Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro
245 250 255

Glu Gly Ser Leu Asp Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Pro Asp Val
260 265 270

Gly Leu Asp Cys Phe Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val
275 280 285

Glu Ile Lys Val Gln Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr
290 295 300

Val Glu Gly Leu Gly Gly Pro Ala Pro Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ser
305 310 315 320

Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln Ala Ala
325 330 335

Leu Arg Phe Gln Ser Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr Phe His

340 345 350

Phe His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys His Phe Pro His Arg Pro
355 360 365

Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly Ser Ala
370 375 380

Arg Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg His Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu Pro Val
405 410 415

Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg
420 425 430

Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys
435 440 445

His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe
450 455 460

[0044] Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn
465 470 475 480

Gly Asp Asn Val Glu Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu
485 490 495

Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val
500 505 510

Glu Leu Ser Thr Asp Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg
515 520 525

Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr
530 535 540

Gly Asn Phe Ser Ser Ser Ala Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val
545 550 555 560

Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile
565 570 575

Ile Glu Cys Val Asp Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro
580 585 590

Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val
595 600 605

Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys
610 615 620

Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Val
625 630 635 640

Arg Val Leu Arg Ile Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly
645 650 655

Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu Gly Gln Tyr Ser Gly Pro His Ser
660 665 670

His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln
675 680 685

Ser Asp Pro Gly Thr Ser Val Leu Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile
690 695 700

His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu
705 710 715 720

Ile Pro Asn Gly Trp Lys Ser Pro Ser Gln Pro Asp Leu Val His Gly
725 730 735

[0045]

Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser
740 745 750

Ser Val Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro
755 760 765

Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His
770 775 780

Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val
785 790 795 800

Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu Thr Gly Thr Ser Ile Leu
805 810 815

Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala
820 825 830

Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala
835 840 845

Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys Arg Leu His Pro Ala Gly
850 855 860

Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln
865 870 875 880

Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro
885 890 895

Pro Pro Ile Cys Lys Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg
900 905 910

Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala
915 920 925

Ala His Ile Ala Ala Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu
930 935 940

Leu Val Gly Gly Val Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser
945 950 955 960

Ser Leu Gln Leu Pro Arg Thr Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr
965 970 975

Val Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser
980 985 990

[0046]

Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile
995

<210> 16
<211> 2781
<212> DNA
<213> 智人

<400> 16
ctcgagaggg atgctctgcc tgagggagat gcttcccctc tcggacctta tctgctgccc 60

agcggagctc ctgagagggg atcccccgga aaggagcatc ccgaagaaag agtggtcaca 120

gctcccccta gctccagcca gagcgctgag gtgctgggag aactggtcct cgacggaaca 180

gccccttccg cccatcacga tattcctgcc ctcagccctc tcctccccga ggaagctagg 240

cctaaacacg ccctcccccc taaaaagaag ctgccttccc tcaagcaggt caattccgcc 300

aggaagcagc tcagacccaa ggccacctcc gctgctacag tccaaagagc tggatcccag 360

cctgccagcc agggactcga tctgctcagc agctccacag aaaaacctgg acctcctggc 420

gatcctgacc ctattgtggc cagcgaagaa gctagcgaag tccctctgtg gctggacagg 480

aaggagtccg ctgtccccac cacacccgct cctctccaga tcagcccctt cacctcccag 540

ccttatgtcg ctcatacact gcctcagagg cctgagcctg gcgaacctgg acctgacatg 600

gctcaggagg ctcctcagga ggacaccagc cctatggccc tgatggataa gggcgagaat 660

gaactgaccg gaagcgccag cgaggaaagc caggagacca ccaccagcac aatcatcacc 720

accaccgtca tcaccaccga acaggccccc gctctgtgtt ccgtgtcctt ttccaacccc 780

gagggctaca ttgacagcag cgattacccc ctgctccctc tcaacaactt cctcgagtgc 840

acctacaatg tgaccgtgta caccggctac ggagtcgaac tccaggtgaa gtccgtgaac 900

ctctccgatg gcgaactgct ctccattagg ggcgtcgatg gccctacact caccgtcctg 960

gctaaccaaa ccctgctcgt cgaaggccag gtgattaggt cccccaccaa caccatctcc 1020

gtctacttca ggacctttca agacgacgga ctgggaacct tccaactgca ttaccaggcc 1080

ttcatgctgt cctgtaattt ccccaggaga cccgactccg gagacgtcac cgtcatggat 1140

ctgcactccg gaggcgtggc ccactttcat tgtcacctcg gctacgagct ccagggcgcc 1200

aagatgctga catgcatcaa cgccagcaaa cctcactggt ccagccagga gcctatctgt 1260

agcgctcctt gcggcggagc cgtgcacaat gctacaattg gcagagtgct cagcccttcc 1320

taccctgaaa acaccaacgg ctcccagttc tgcatctgga caatcgaggc ccccgaaggc 1380

caaaagctgc acctgcactt tgagaggctc ctgctccacg acaaagacag gatgaccgtg 1440

cactccggcc agaccaataa gtccgccctc ctgtatgaca gcctgcagac agagtccgtc 1500

ccttttgaag gcctgctgtc cgagggcaat accatcagga ttgagttcac atccgaccaa 1560

gccagggctg ctagcacctt caacattagg tttgaggctt tcgaaaaggg acactgctac 1620

[0047] gagccctata ttcagaatgg caatttcaca acctccgacc ccacctacaa tatcggcaca 1680

attgtggagt ttacctgcga ccctggacac agcctggagc agggacctgc catcatcgaa 1740

tgcatcaacg tcagggaccc ctactggaac gacacagaac ctctgtgtag ggctatgtgc 1800

ggaggcgaac tgagcgctgt ggctggagtc gtgctctccc ctaactggcc cgaaccctat 1860

gtggagggcg aagattgcat ctggaagatc cacgtcggcg aggaaaaaag gatctttctg 1920

gacatccagt tcctgaatct ctccaacagc gacatcctga ccatctacga cggagatgag 1980

gtcatgcccc acattctggg ccagtatctc ggaaactccg gcccccaaaa gctctactcc 2040

tccacccccg acctcacaat ccaattccac agcgatcctg ctggcctcat ctttggaaag 2100

ggacaaggct ttatcatgaa ttacatcgag gtcagcagaa acgacagctg ctccgacctg 2160

cctgagatcc agaacggatg gaagaccacc tcccacaccg agctcgtcag gggagctagg 2220

atcacatacc agtgcgaccc cggatacgac atcgtcggct ccgataccct gacatgccag 2280

tgggatctga gctggagctc cgaccccccc ttttgtgaga agatcatgta ctgcaccgac 2340

cccggcgaag tcgatcatag caccaggctc atcagcgatc ctgtgctgct cgtcggcaca 2400

accatccaat acacctgtaa ccccggattc gtgctcgaag gatcctccct gctcacctgt 2460

tacagcaggg aaaccggcac ccccatttgg acatccaggc tgcctcactg cgtgtccgaa 2520

gagagcctgg cttgcgataa tcccggcctg cctgagaacg gataccagat tctgtacaaa 2580

aggctgtacc tccccggcga gtccctgacc ttcatgtgct acgaaggatt cgagctcatg 2640

ggcgaagtca ccatcaggtg catcctcggc cagccctccc actggaacgg acctctcccc 2700

gtctgtaagg tcaatcagga ttccttcgag cacgctctgg aagtcgctga ggctgccgcc 2760

gagacaagcc tggaaggcgg c 2781

<210> 17
<211> 964
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp His Gly Ala Pro Leu Glu Arg Asp Ala Leu Pro
20 25 30

Glu Gly Asp Ala Ser Pro Leu Gly Pro Tyr Leu Leu Pro Ser Gly Ala
35 40 45

Pro Glu Arg Gly Ser Pro Gly Lys Glu His Pro Glu Glu Arg Val Val
50 55 60

Thr Ala Pro Pro Ser Ser Ser Gln Ser Ala Glu Val Leu Gly Glu Leu
65 70 75 80

[0048]

Val Leu Asp Gly Thr Ala Pro Ser Ala His His Asp Ile Pro Ala Leu
85 90 95

Ser Pro Leu Leu Pro Glu Glu Ala Arg Pro Lys His Ala Leu Pro Pro
100 105 110

Lys Lys Lys Leu Pro Ser Leu Lys Gln Val Asn Ser Ala Arg Lys Gln
115 120 125

Leu Arg Pro Lys Ala Thr Ser Ala Ala Thr Val Gln Arg Ala Gly Ser
130 135 140

Gln Pro Ala Ser Gln Gly Leu Asp Leu Leu Ser Ser Ser Thr Glu Lys
145 150 155 160

Pro Gly Pro Pro Gly Asp Pro Asp Pro Ile Val Ala Ser Glu Glu Ala
165 170 175

Ser Glu Val Pro Leu Trp Leu Asp Arg Lys Glu Ser Ala Val Pro Thr
180 185 190

Thr Pro Ala Pro Leu Gln Ile Ser Pro Phe Thr Ser Gln Pro Tyr Val
195 200 205

Ala His Thr Leu Pro Gln Arg Pro Glu Pro Gly Glu Pro Gly Pro Asp
210 215 220

Met Ala Gln Glu Ala Pro Gln Glu Asp Thr Ser Pro Met Ala Leu Met
225 230 235 240

Asp Lys Gly Glu Asn Glu Leu Thr Gly Ser Ala Ser Glu Glu Ser Gln
245 250 255

Glu Thr Thr Thr Ser Thr Ile Ile Thr Thr Thr Val Ile Thr Thr Glu
260 265 270

Gln Ala Pro Ala Leu Cys Ser Val Ser Phe Ser Asn Pro Glu Gly Tyr
275 280 285

Ile Asp Ser Ser Asp Tyr Pro Leu Leu Pro Leu Asn Asn Phe Leu Glu
290 295 300

Cys Thr Tyr Asn Val Thr Val Tyr Thr Gly Tyr Gly Val Glu Leu Gln
305 310 315 320

Val Lys Ser Val Asn Leu Ser Asp Gly Glu Leu Leu Ser Ile Arg Gly
325 330 335

[0049]

Val Asp Gly Pro Thr Leu Thr Val Leu Ala Asn Gln Thr Leu Leu Val
340 345 350

Glu Gly Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Tyr Phe
355 360 365

Arg Thr Phe Gln Asp Asp Gly Leu Gly Thr Phe Gln Leu His Tyr Gln
370 375 380

Ala Phe Met Leu Ser Cys Asn Phe Pro Arg Arg Pro Asp Ser Gly Asp
385 390 395 400

Val Thr Val Met Asp Leu His Ser Gly Gly Val Ala His Phe His Cys
405 410 415

His Leu Gly Tyr Glu Leu Gln Gly Ala Lys Met Leu Thr Cys Ile Asn
420 425 430

Ala Ser Lys Pro His Trp Ser Ser Gln Glu Pro Ile Cys Ser Ala Pro
435 440 445

Cys Gly Gly Ala Val His Asn Ala Thr Ile Gly Arg Val Leu Ser Pro
450 455 460

Ser Tyr Pro Glu Asn Thr Asn Gly Ser Gln Phe Cys Ile Trp Thr Ile
465 470 475 480

Glu Ala Pro Glu Gly Gln Lys Leu His Leu His Phe Glu Arg Leu Leu
485 490 495

Leu His Asp Lys Asp Arg Met Thr Val His Ser Gly Gln Thr Asn Lys
500 505 510

Ser Ala Leu Leu Tyr Asp Ser Leu Gln Thr Glu Ser Val Pro Phe Glu
515 520 525

Gly Leu Leu Ser Glu Gly Asn Thr Ile Arg Ile Glu Phe Thr Ser Asp
530 535 540

Gln Ala Arg Ala Ala Ser Thr Phe Asn Ile Arg Phe Glu Ala Phe Glu
545 550 555 560

Lys Gly His Cys Tyr Glu Pro Tyr Ile Gln Asn Gly Asn Phe Thr Thr
565 570 575

Ser Asp Pro Thr Tyr Asn Ile Gly Thr Ile Val Glu Phe Thr Cys Asp
580 585 590

[0050] Pro Gly His Ser Leu Glu Gln Gly Pro Ala Ile Ile Glu Cys Ile Asn
595 600 605

Val Arg Asp Pro Tyr Trp Asn Asp Thr Glu Pro Leu Cys Arg Ala Met
610 615 620

Cys Gly Gly Glu Leu Ser Ala Val Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn
625 630 635 640

Trp Pro Glu Pro Tyr Val Glu Gly Glu Asp Cys Ile Trp Lys Ile His
645 650 655

Val Gly Glu Glu Lys Arg Ile Phe Leu Asp Ile Gln Phe Leu Asn Leu
660 665 670

Ser Asn Ser Asp Ile Leu Thr Ile Tyr Asp Gly Asp Glu Val Met Pro
675 680 685

His Ile Leu Gly Gln Tyr Leu Gly Asn Ser Gly Pro Gln Lys Leu Tyr
690 695 700

Ser Ser Thr Pro Asp Leu Thr Ile Gln Phe His Ser Asp Pro Ala Gly
705 710 715 720

Leu Ile Phe Gly Lys Gly Gln Gly Phe Ile Met Asn Tyr Ile Glu Val

725 730 735

Ser Arg Asn Asp Ser Cys Ser Asp Leu Pro Glu Ile Gln Asn Gly Trp
740 745 750

Lys Thr Thr Ser His Thr Glu Leu Val Arg Gly Ala Arg Ile Thr Tyr
755 760 765

Gln Cys Asp Pro Gly Tyr Asp Ile Val Gly Ser Asp Thr Leu Thr Cys
770 775 780

Gln Trp Asp Leu Ser Trp Ser Ser Asp Pro Pro Phe Cys Glu Lys Ile
785 790 795 800

Met Tyr Cys Thr Asp Pro Gly Glu Val Asp His Ser Thr Arg Leu Ile
805 810 815

Ser Asp Pro Val Leu Leu Val Gly Thr Thr Ile Gln Tyr Thr Cys Asn
820 825 830

Pro Gly Phe Val Leu Glu Gly Ser Ser Leu Leu Thr Cys Tyr Ser Arg
835 840 845

[0051] Glu Thr Gly Thr Pro Ile Trp Thr Ser Arg Leu Pro His Cys Val Ser
850 855 860

Glu Glu Ser Leu Ala Cys Asp Asn Pro Gly Leu Pro Glu Asn Gly Tyr
865 870 875 880

Gln Ile Leu Tyr Lys Arg Leu Tyr Leu Pro Gly Glu Ser Leu Thr Phe
885 890 895

Met Cys Tyr Glu Gly Phe Glu Leu Met Gly Glu Val Thr Ile Arg Cys
900 905 910

Ile Leu Gly Gln Pro Ser His Trp Asn Gly Pro Leu Pro Val Cys Lys
915 920 925

Val Asn Gln Asp Ser Phe Glu His Ala Leu Glu Val Ala Glu Ala Ala
930 935 940

Ala Glu Thr Ser Leu Glu Gly Gly Leu Ala Gly His His His His His
945 950 955 960

His His His His

<210> 18
<211> 2487

<212> DNA
<213> 智人

<400> 18
ctgcctctca aagaggaaga gattctcccc gagcccggat ccgagacacc cacagtggct 60

tccgaagccc tcgctgaact gctgcacgga gccctcctga gaaggggacc tgaaatgggc 120

tatctccctg gctccgacag agatcccaca ctcgccacac ctcctgctgg acagaccctc 180

gctgtgcctt ccctgcccag agccacagaa cccggaacag gccctctcac aacagctgtg 240

acccctaacg gcgtcagagg agctggacct acagcccctg agctgctgac acctcctcct 300

ggcacaaccg ctcctcctcc tccttcccct gctagccctg gacccccctct cggacctgaa 360

ggaggcgagg aggagacaac caccaccatt attaccacca ccaccgtgac aaccacagtg 420

accagccctg tcctgtgcaa caacaacatc agcgaaggcg aaggctatgt ggaatcccct 480

gacctgggct cccctgtgtc cagaacactc ggcctcctgg attgcacata ctccattcac 540

gtgtaccccg gctacggaat cgagattcag gtgcagaccc tgaatctgtc ccaggaggag 600

gaactgctgg tgctggctgg cggaggaagc cctggcctcg ctcctagact cctcgctaac 660

tcctccatgc tcggcgaagg ccaggtcctc agatccccta ccaacaggct gctcctgcac 720

ttccagagcc ccagagtgcc tagaggaggc ggcttcagga ttcactacca ggcctatctc 780

ctgagctgtg gattccctcc cagacccgct catggcgatg tctccgtcac cgacctccac 840

[0052] cccggaggaa cagccacctt ccactgtgat tccggatacc agctgcaagg cgaggagacc 900

ctgatttgcc tcaatggcac caggcccagc tggaacggag agacacctag ctgcatggct 960

agctgcggcg gaaccatcca taatgccacc ctcggcagga tcgtcagccc tgaacctggc 1020

ggagctgtgg gacctaacct cacatgcaga tgggtgatcg aagctgctga aggcaggaga 1080

ctccacctcc acttcgagag ggtgtccctg gacgaggaca acgacaggct catggtcaga 1140

agcggcggaa gccctctcag ccctgtgatt tacgacagcg acatggacga tgtgcctgag 1200

aggggcctca tctccgatgc ccaaagcctg tacgtggaac tcctctccga gacccccgct 1260

aaccccctcc tcctgagcct cagattcgag gccttcgagg aggacagatg tttcgctcct 1320

tttctggccc atggcaacgt gaccacaacc gaccccgagt acagacccgg agctctggct 1380

accttcagct gtctgcctgg ctacgccctc gaacctcccg gacctcctaa tgccatcgaa 1440

tgtgtggatc ccaccgaacc ccattggaac gacaccgagc ccgcttgtaa ggctatgtgc 1500

ggcggagaac tcagcgaacc tgccggagtg gtcctctccc ctgattggcc ccagagctat 1560

tcccccggac aagactgtgt ctggggcgtg cacgtccagg aggaaaagag gatcctcctc 1620

caggtggaga ttctgaacgt cagagaggga gacatgctga ccctgttcga cggagacgga 1680

ccttccgcca gagtcctcgc tcagctgaga ggccctcagc ccagaaggag actgctcagc 1740

tccggccccg atctgacact ccagtttcag gcccccccctg gcccccctaa tcctggcctg 1800

ggacagggct tcgtgctcca cttcaaggag gtccccagga atgatacatg ccccgaactg 1860

cctcctcccg agtggggatg gaggacagct tcccatggcg acctgatcag gggaaccgtg 1920

ctgacatatc agtgtgaacc cggctacgag ctgctgggaa gcgatatcct gacctgtcag 1980

tgggatctct cctggagcgc tgctccccct gcctgtcaga aaatcatgac ctgcgctgac 2040

cctggagaga tcgctaacgg ccacaggacc gcttccgacg ctggatttcc cgtgggctcc 2100

cacgtgcaat acaggtgcct ccccggatac tccctcgaag gcgctgccat gctgacatgc 2160

tacagcaggg acaccggcac acccaagtgg tccgacaggg tgcccaaatg tgctctgaag 2220

tacgagccct gtctcaatcc cggagtgccc gagaacggat accagaccct gtacaagcac 2280

cactatcagg ccggcgaatc cctgagattc ttctgctacg agggcttcga gctcatcggc 2340

gaggtgacaa ttacctgtgt gcccggccat ccttcccagt ggaccagcca gccccctctc 2400

tgtaaggtcg cctacgaaga gctgctcgac aataggaagc tggaggtcac ccagaccacc 2460

gacccttcca gacaactgga aggcggc 2487

<210> 19
<211> 865
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

[0053]

Gly Ser Thr Gly Asp Gly Ala Pro Leu Pro Leu Lys Glu Glu Glu Ile
20 25 30

Leu Pro Glu Pro Gly Ser Glu Thr Pro Thr Val Ala Ser Glu Ala Leu
35 40 45

Ala Glu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Arg Arg Gly Pro Glu Met Gly
50 55 60

Tyr Leu Pro Gly Ser Asp Arg Asp Pro Thr Leu Ala Thr Pro Pro Ala
65 70 75 80

Gly Gln Thr Leu Ala Val Pro Ser Leu Pro Arg Ala Thr Glu Pro Gly
85 90 95

Thr Gly Pro Leu Thr Thr Ala Val Thr Pro Asn Gly Val Arg Gly Ala
100 105 110

Gly Pro Thr Ala Pro Glu Leu Leu Thr Pro Pro Pro Gly Thr Thr Ala
115 120 125

Pro Pro Pro Pro Ser Pro Ala Ser Pro Gly Pro Pro Leu Gly Pro Glu
130 135 140

Gly Gly Glu Glu Glu Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Thr Val
145 150 155 160

Thr Thr Thr Val Thr Ser Pro Val Leu Cys Asn Asn Asn Ile Ser Glu
165 170 175

Gly Glu Gly Tyr Val Glu Ser Pro Asp Leu Gly Ser Pro Val Ser Arg
180 185 190

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

Tyr Gly Ile Glu Ile Gln Val Gln Thr Leu Asn Leu Ser Gln Glu Glu
210 215 220

Glu Leu Leu Val Leu Ala Gly Gly Gly Ser Pro Gly Leu Ala Pro Arg
225 230 235 240

Leu Leu Ala Asn Ser Ser Met Leu Gly Glu Gly Gln Val Leu Arg Ser
245 250 255

Pro Thr Asn Arg Leu Leu Leu His Phe Gln Ser Pro Arg Val Pro Arg
260 265 270

[0054]

Gly Gly Gly Phe Arg Ile His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys Gly
275 280 285

Phe Pro Pro Arg Pro Ala His Gly Asp Val Ser Val Thr Asp Leu His
290 295 300

Pro Gly Gly Thr Ala Thr Phe His Cys Asp Ser Gly Tyr Gln Leu Gln
305 310 315 320

Gly Glu Glu Thr Leu Ile Cys Leu Asn Gly Thr Arg Pro Ser Trp Asn
325 330 335

Gly Glu Thr Pro Ser Cys Met Ala Ser Cys Gly Gly Thr Ile His Asn
340 345 350

Ala Thr Leu Gly Arg Ile Val Ser Pro Glu Pro Gly Gly Ala Val Gly
355 360 365

Pro Asn Leu Thr Cys Arg Trp Val Ile Glu Ala Ala Glu Gly Arg Arg
370 375 380

Leu His Leu His Phe Glu Arg Val Ser Leu Asp Glu Asp Asn Asp Arg
385 390 395 400

Leu Met Val Arg Ser Gly Gly Ser Pro Leu Ser Pro Val Ile Tyr Asp
405 410 415

Ser Asp Met Asp Asp Val Pro Glu Arg Gly Leu Ile Ser Asp Ala Gln
420 425 430

Ser Leu Tyr Val Glu Leu Leu Ser Glu Thr Pro Ala Asn Pro Leu Leu
435 440 445

Leu Ser Leu Arg Phe Glu Ala Phe Glu Glu Asp Arg Cys Phe Ala Pro
450 455 460

Phe Leu Ala His Gly Asn Val Thr Thr Thr Asp Pro Glu Tyr Arg Pro
465 470 475 480

Gly Ala Leu Ala Thr Phe Ser Cys Leu Pro Gly Tyr Ala Leu Glu Pro
485 490 495

Pro Gly Pro Pro Asn Ala Ile Glu Cys Val Asp Pro Thr Glu Pro His
500 505 510

Trp Asn Asp Thr Glu Pro Ala Cys Lys Ala Met Cys Gly Gly Glu Leu
515 520 525

[0055] Ser Glu Pro Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asp Trp Pro Gln Ser Tyr
530 535 540

Ser Pro Gly Gln Asp Cys Val Trp Gly Val His Val Gln Glu Glu Lys
545 550 555 560

Arg Ile Leu Leu Gln Val Glu Ile Leu Asn Val Arg Glu Gly Asp Met
565 570 575

Leu Thr Leu Phe Asp Gly Asp Gly Pro Ser Ala Arg Val Leu Ala Gln
580 585 590

Leu Arg Gly Pro Gln Pro Arg Arg Arg Leu Leu Ser Ser Gly Pro Asp
595 600 605

Leu Thr Leu Gln Phe Gln Ala Pro Pro Gly Pro Pro Asn Pro Gly Leu
610 615 620

Gly Gln Gly Phe Val Leu His Phe Lys Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr
625 630 635 640

Cys Pro Glu Leu Pro Pro Pro Glu Trp Gly Trp Arg Thr Ala Ser His
645 650 655

Gly Asp Leu Ile Arg Gly Thr Val Leu Thr Tyr Gln Cys Glu Pro Gly

660 665 670

Tyr Glu Leu Leu Gly Ser Asp Ile Leu Thr Cys Gln Trp Asp Leu Ser
675 680 685

Trp Ser Ala Ala Pro Pro Ala Cys Gln Lys Ile Met Thr Cys Ala Asp
690 695 700

Pro Gly Glu Ile Ala Asn Gly His Arg Thr Ala Ser Asp Ala Gly Phe
705 710 715 720

Pro Val Gly Ser His Val Gln Tyr Arg Cys Leu Pro Gly Tyr Ser Leu
725 730 735

Glu Gly Ala Ala Met Leu Thr Cys Tyr Ser Arg Asp Thr Gly Thr Pro
740 745 750

Lys Trp Ser Asp Arg Val Pro Lys Cys Ala Leu Lys Tyr Glu Pro Cys
755 760 765

Leu Asn Pro Gly Val Pro Glu Asn Gly Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys His
770 775 780

[0056] His Tyr Gln Ala Gly Glu Ser Leu Arg Phe Phe Cys Tyr Glu Gly Phe
785 790 795 800

Glu Leu Ile Gly Glu Val Thr Ile Thr Cys Val Pro Gly His Pro Ser
805 810 815

Gln Trp Thr Ser Gln Pro Pro Leu Cys Lys Val Ala Tyr Glu Glu Leu
820 825 830

Leu Asp Asn Arg Lys Leu Glu Val Thr Gln Thr Thr Asp Pro Ser Arg
835 840 845

Gln Leu Glu Gly Gly Leu Ala Gly His His His His His His His His
850 855 860

His
865

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Glu Lys Val Ser Leu Thr Cys Ser Ala Asn Ser Thr Val Ser Phe Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Thr Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 21
<211> 118
<212> PRT
[0057] <213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 21
Ser Asp Val Gln Leu Gln Asp Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
1 5 10 15

Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Trp
20 25 30

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

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

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

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

Cys Ala Thr Thr Asn Trp Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

[0058] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Ser Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

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

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30

Thr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
[0059] 多肽"

<400> 24
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys
100 105 110

<210> 25
<211> 120

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 25
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Ile Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

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

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Ser Ala
65 70 75 80

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

[0060]

Cys Ala Arg Arg Gly Thr Pro Gly Lys Pro Leu Val Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 26
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ala Asn Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg
85 90 95

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

<210> 27
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 27
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

[0061]

Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 28
Asp Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Arg
85 90 95

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

[0062] <210> 29
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Gly Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Ile Arg Gln Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

[0063] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

<210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

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

20 25 30

Tyr Trp Ile His Cys Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Val Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys
50 55 60

Phe Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80

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

Cys Val Arg Gly Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0064]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp
85 90 95

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

<210> 33
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

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

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Leu
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ser Glu Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0065] Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Lys Asn Lys Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 34
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

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

Thr Leu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 35
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

[0066]

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

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

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asn Asn Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Gly Gly Pro Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala

<210> 36
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

[0067] Ile Ser Ser Val Lys Thr Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Trp Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 37
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ala

<210> 38
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 38
[0068] Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

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

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Val Ile Lys
100 105

<210> 39
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

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

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Val Ile Pro Tyr Asn Asp Glu Thr Phe Tyr Asn Arg Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg His Arg Tyr Asp Gly Phe Arg Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp
[0069] 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

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

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

Arg

<210> 41
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Tyr
[0070] 20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Asn Gln Met Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Trp Gly Thr Thr Val Val Gly Ala Asn Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu 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 Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

[0071]

<210> 43
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 43
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Leu Gly Gly
1 5 10 15

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 44
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 44
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
[0072] 35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 45
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 45
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val His Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 46
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0073]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 46
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 47
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 47
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Gly Phe Ser Leu
20 25 30

Ser Thr Ser Thr Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys
35 40 45

Gly Leu Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Ser Lys Tyr Tyr
50 55 60

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser
65 70 75 80

[0074] Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
85 90 95

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Gly Arg Thr Ala Arg Ala Thr Arg Gly
100 105 110

Phe Ala Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120 125

<210> 48
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Ala Ile Ser Cys Lys Pro Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu 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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ile Asn
85 90 95

Asp Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys
100 105

<210> 49
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

[0075]

Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 50
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 50
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ile
20 25 30

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

Leu Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

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

[0076] Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 51
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 51
Gln Ile Gln Met Met Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 52
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

[0077] Ser Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

Ser Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 53
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 53
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30

Thr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Ser Tyr Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

[0078] <210> 54
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 54
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Glu
20 25 30

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

Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Gly Ile Gln His Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 55
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 55
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0079] Gly Gly Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ala

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 56
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Gly Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

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

<220>
[0080] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

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

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

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ser Leu Thr Ala Asp Asn Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Thr Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

[0081] Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val
65 70 75 80

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

Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 59
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ser Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 60
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 60
[0082] Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Val Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ile Ser
20 25 30

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

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val
65 70 75 80

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 61
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 61
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Tyr
65 70 75 80

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

[0083] Ala Arg Asp Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 62
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Pro Thr
85 90 95

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

<210> 63
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 63
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

[0084] Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg His Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 64
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Pro
85 90 95

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

<210> 65
<211> 118
<212> PRT
[0085] <213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 65
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Ser Ile Thr Thr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 66
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 66
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Met Ser Ser Ser
20 25 30

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

[0086] Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 67
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 67
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Gly Trp Tyr Leu Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
[0087] 多肽"

<400> 68
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 69
<211> 120

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 69
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Gln Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Lys Lys Val Glu Tyr Met
35 40 45

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

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

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

[0088]

Arg Thr Ser Tyr Tyr Asn Lys Phe Leu Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 70
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

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

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

<210> 71
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 71
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

[0089]

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Asn Asp Gly Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Pro Ser Asn Trp Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 72
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 72
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Arg Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn
85 90 95

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

[0090] <210> 73
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 73
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Ile Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Phe Ser Ser Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Gly Gly Arg Gly Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val
100 105 110

Thr Val Ser Val
115

<210> 74
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 74
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

[0091] Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gly Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Thr Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 75
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 75
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Leu Gly Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Tyr Val Met Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 76
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

[0092]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 76
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 77
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 77
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Ala
35 40 45

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

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

[0093] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Asn Gly Asn His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 78
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 78
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Thr Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

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

Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 79
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 79
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Val Leu Val Arg Pro Gly Asp
1 5 10 15

Ser Glu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

[0094] Trp Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Gly Gly His Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 80
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

多肽"

<400> 80
Ser Phe Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

[0095] <210> 81
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 81
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Phe Pro Asp Thr Thr Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Tyr Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
115 120

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 82
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Ser Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

[0096] Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 83
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 83
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Asn
50 55 60

Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Phe Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0097] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 84
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Glu Ser
20 25 30

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

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Gln His Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 85
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 85
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0098] Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ala

<210> 86
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 86
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 87
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 87
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0099] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 88
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly His Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[0100] 100 105 110

<210> 89
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 89
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu 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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Pro Tyr Asn Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Asn Thr Thr Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Arg Ala
115

<210> 90
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 90
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

[0101] Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 91
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 91
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Glu Ile Arg Met Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

[0102]

<210> 92
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 92
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg

<210> 93
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 93
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
[0103] 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ile Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser
115

<210> 94
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 94
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 95
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
[0104] 多肽"

<400> 95
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Val Ala Glu Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Gly His Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 96
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 96
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Leu His Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0105] Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Pro
85 90 95

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

<210> 97
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 97
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Leu Trp Asp Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 98
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0106]

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 99
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 99
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe
20 25 30

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

Trp Leu Ala Gln Ile Trp Trp Asp Asp Tyr Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Arg Cys Trp Tyr Phe
100 105 110

[0107] Asp Val Trp Gly Thr Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 100
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 100
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 101
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 101
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0108] Gly Tyr Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Ile Thr Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser
115

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 102
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Arg Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Asn Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 103
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

[0109]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 103
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ile Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg His Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 104
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 104
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60

[0110] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 105
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 105
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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Val Phe Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 106
[0111] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 107
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 107
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

[0112] Ser Gly Asp Tyr Asp Gly Ser Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 108
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 108
Asp Ile Val Ile Thr Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Thr Ser Gly
1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu
85 90 95

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

<210> 109
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 109
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

[0113] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg His Gly Trp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ala

<210> 110
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 110
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Pro
85 90 95

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

[0114]
<210> 111
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 111
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg His Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 112
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 112
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

[0115] Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Arg Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 113
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 113
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Ile Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg His Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 114
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0116] <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 114
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

Lys Arg

<210> 115
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 115
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Asn Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0117]

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

Gly Arg Gly Asn Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ala

<210> 116
<211> 104
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 116
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100

<210> 117
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 117
[0118] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro 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 Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ala Ser Tyr Asn His Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Leu Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Ser Gly Asp Leu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 118
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 118
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

[0119]

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

<210> 119
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 119
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Val Asn Pro Asn Thr Gly Gly Ile Gly Tyr Asn Gln Lys
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 120
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 120
Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

[0120]

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 121
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 121

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Val Gly Gln Ser Tyr Ser Asp Tyr Val Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ala
115 120

[0121] <210> 122
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 122
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Lys Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

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

Thr His Val Pro Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 123
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 123
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Leu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Tyr Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

[0122] Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Thr Asn Thr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Thr
115

<210> 124
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 124
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

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

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

<210> 125
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

[0123]

<400> 125
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 126
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 126
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

[0124] Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Ala Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 127
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 127
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Val Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ala
115

<210> 128
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 128
[0125] Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 129
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 129
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Arg Gly Ser Ser Thr Ile His Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

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

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

[0126] Ala Arg Pro Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 130
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 130
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Tyr Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 131
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 131
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

[0127] Ser Val Met Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Val His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Arg Asn Gly Arg Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 132
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 132
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0128] 100 105

<210> 133
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 133
Glu Val Glu Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asn Thr Tyr Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Met Gln Trp Val Lys Leu Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Gly Leu Gly Asn Tyr Val Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 134
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 134
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

[0129] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

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

Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 135
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 135
Gln Val Gln Leu Pro Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 136
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

[0130]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 136
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys

<210> 137
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 137
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
[0131] 50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Ser Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 138
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 138
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly Arg
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 139
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
[0132] 多肽"

<400> 139
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Val Asn Pro Asn Ile Gly Gly Ile Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Met Gly Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 140
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Ser Arg Phe 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

[0133] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

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

<210> 141
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 141
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Met Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Arg Val Asn Thr Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asp Gln Lys Phe Glu

50 55 60

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

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

Ile Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala

<210> 142
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 142
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

[0134]

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Val 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 Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 143
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 143
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Val Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

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

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Val
65 70 75 80

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

Gly Gly Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
100 105 110

[0135] Ser

<210> 144
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 144
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 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 145
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 145
Glu Val Gln Leu Glu Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg 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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0136] Gly Ala Phe Tyr Pro Gly Asn Ser Gly Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 146
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 146
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Thr Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 147
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

[0137]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 147
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Ile His Trp Val Lys Gln His Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Gly Leu Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 148
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 148
Asp Ile Val Ile Thr Gln Asp Asp Leu Ser Asn Pro Val Thr Ser Gly
1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Ser
50 55 60

[0138] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu
85 90 95

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

<210> 149
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 149
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg His Gly Trp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ala

<210> 150
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 150
[0139] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 151
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 151
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Phe Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Gly Tyr Asp His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
[0140] 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 152
Asp Ile Val Leu Thr Gln Phe Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 153
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 153
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

[0141] Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

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

Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Met
65 70 75 80

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

Arg Ser Gly Lys Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 154
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 154
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

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

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

[0142]

<210> 155
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 155
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Val Ser Trp Ile Arg Lys Thr Ser Gly Lys Gly Leu
35 40 45

Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Trp Asp Asp Asp Lys Trp Tyr Asn Pro
50 55 60

Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Ala Thr Ser Ser Asn Gln
65 70 75 80

Val Phe Leu Ile Leu Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Thr Phe Tyr Gly Leu Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 156
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Asn
20 25 30

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

[0143] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Arg Ala Asp Asp Pro Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Phe Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 157
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 157
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Pro Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Ser Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0144]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 158
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 159
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 159
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0145] 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 160
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Glu Thr Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Pro
85 90 95

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

<210> 161
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 161
[0146] Glu Val His Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Asn Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ile Thr Ala Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 162
<211> 106

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 162
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

[0147]

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 163
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 163
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 164
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 164
Asp Leu 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 Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

[0148]

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 165
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 165

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Met Val Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

[0149] <210> 166
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 166
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 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Pro Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 167
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 167
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

[0150] Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 168
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 168
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 Phe Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asn

20 25 30

Gly Ile Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gln 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

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

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 169
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

[0151]

<400> 169
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Leu Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ala Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 170
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="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 Arg Ala Ser Ala Asn Ile Asn Ser
20 25 30

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

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

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

[0152] Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro
85 90 95

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

<210> 171
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 171
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Arg Gly Lys 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 Tyr Asp Lys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 172
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 172
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0153] 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 Pro 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 Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr
85 90 95

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

<210> 173
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

多肽"

<400> 173
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Lys 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 Thr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

[0154] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 174
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu 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 Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser
85 90 95

Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 175
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 175
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0155] Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp 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 Ser Tyr Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 176
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 Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 177
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0156] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 177
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 Arg Ser
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ser 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 Gly Gly Val Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 178
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 Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0157] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 179
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 179
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala 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

Ser Arg Ser Ile Thr Thr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 180
[0158] Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 181
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 181
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

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

Gly Asn Ile Phe Pro Asp Thr Thr Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu 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

[0159] Ala Arg Glu Tyr Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 182
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 182
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 Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg 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 Thr Ile Ser
65 70 75 80

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 183
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 183
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

[0160] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Lys 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 Ser Gly Lys Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 184
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 184
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
100 105 110

Ile Lys

[0161]

<210> 185
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 185
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 Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 186
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 186
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 Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

[0162] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val 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 Lys Ile
65 70 75 80

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

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

<210> 187
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 187
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Trp Asp Asp Asp Lys Trp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Phe Tyr Gly Leu Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 188
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

[0163]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 188
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 Tyr Asn
20 25 30

Ser Asn Gln 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 Phe Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 189
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 189
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Arg Ser Lys Pro Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

[0164] Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 190
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 190
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 Asp Tyr Asn

20 25 30

Gly Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gln Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 191
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
[0165] 多肽"

<400> 191
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Glu 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

Thr Arg Gly Leu Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser

<210> 192
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 192
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 Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gln Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

[0166] Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile
85 90 95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 193
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 193
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys 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 Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 194
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 194
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

[0167] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 195
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 195
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys 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 Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[0168] 100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 196
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 196
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 Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 197
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

[0169] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 198
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 198
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 Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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

[0170] Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 199
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多肽"

<400> 199
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Glu Ile Arg Ser Lys Pro Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201

<400> 201
000

<210> 202

<400> 202
000

[0171]

<210> 203

<400> 203
000

<210> 204

<400> 204
000

<210> 205

<400> 205
000

<210> 206

<400> 206
000

<210> 207

<400> 207
000

<210> 208

<400> 208
000

<210> 209

<400> 209
000

<210> 210

<400> 210
000

<210> 211

<400> 211
000

<210> 212

<400> 212
000

<210> 213

[0172] <400> 213
000

<210> 214

<400> 214
000

<210> 215

<400> 215
000

<210> 216

<400> 216
000

<210> 217

<400> 217
000

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 220
caaattgttc tcacccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga aaaggtctcc 60

ctgacctgca gtgccaactc aactgtaagt ttcatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120

tcctccccca caccctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctcttacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaact cacccatcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 221
<211> 354
[0173] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 221
tctgatgtgc agcttcagga ctcaggacct ggcctggtga aaccttctca gtctctgtcc 60

gtcacctgca ctgtcactgg ctactccatc acctggggtt attactggaa ctggatccgg 120

cagtttccag gaaacaaact ggagtggatg ggtaacatac acaacagtgg tggcactaac 180

tacaacccat ctctcaagag tcgaatctct atcactcgag acacatccaa gaaccagttc 240

ttcctgcagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgcaaccaca 300

aactgggact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 222
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 222

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctggctgtgt cagttggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagag ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgttaa tctactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgaccg cttcacaggc agtggatcag ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggcc gtttattact gcaagcaatc ttataatctt 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 223
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 223
caggttcagc tgcagcagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg tttctggcta caccttcact gaccatacta ttcactggat gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttatccta gagatggtag tactaagtac 180

aatgaggagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

[0174] atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatcatat 300

agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 224
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 224
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttatttct gtcagcaata ttataactat 300

ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg aaa 333

<210> 225
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 225
caggtccaac tgcagcaacc tggggctgaa attgtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttacc gactattgga tgaactgggt aaaacagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gatcggagca attgatcctt ctgatagtta tactagctac 180

aatccaaaat tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca cctcctccag ctcagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagaagagga 300

acccctggta aaccccttgt ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 226
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 226
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 60

[0175]

atcacatgtc gagcaagtgc gaatattaac agtaatttag tatggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcggatgg tgtgccatca 180

cggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct 240

gaagattttg ggaattacta ctgtcaacat ttttggggta ctcctcggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 227
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 227
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgtactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acaatggtgg tactgcctac 180

aaccagaagt tcagaggcaa ggccacgttg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatatgat 300

aaggggtttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 228
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 228
gacattgtgg tcacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctggggca gagagccacc 60

atctcctgca gagccagtga aagtgttgaa tattatggca caagtttaat gcagtggttc 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cgtagaatct 180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

cctgtggagg aggatgatat tgcaatgtat ttctgtcagc aagataggaa ggttccttgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac 334

<210> 229
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

[0176] <220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 229
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcta 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgaac acatctggta tgagtgtagg ctgggttcgt 120

cagccttcag ggaggggtct ggaatggctg gcccccattt ggtggaatgg tgataagtac 180

tataacccag ccctgaaaag ccggctcaca atctccaagg atacctccaa caaccaggtt 240

ttcctcaaga tcgccagtgt ggtcactgca gatactgcca catacttctg tgctcgaata 300

cggcaatatt actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 230
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 230
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat 300

ccgacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 231
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 231
caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcccc agctactgga tacactgtgt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagtg attaatccta gcaacggtcg tactaactac 180

aatgagaagt tcaagaacaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgt caggggggg 300

acgggctata ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

[0177]

<210> 232
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 232
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcct ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa cctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tgatagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggattat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgact ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 233
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 233
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gctgggctgg ataaacactg agactggcga gccaacatat 180

tcagaagact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaagac acggctactt atttctgtgt taaaaataag 300

ggctggtttg cttattgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 234
<211> 338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 234
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gagacaccta tttacattgg 120

[0178]

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaaa ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggactt tatttctgct ctcaaagtac acttattccg 300

tacacgttcg gagggggggac caagctggac ataaaacg 338

<210> 235
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 235
caggttcacc tgcagcagtc tggaactgaa gtgatgaagc ctggggcctc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctactggcta cacattcagt agctactgga tagagtggat aaagcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttgcctg gaagtggtaa tactaacaac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacaatc actgcagata catcctccaa tatagcctac 240

atacaattaa gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtgc gggaggcccg 300

gcggcttact ggggccaagg gactctggtc actgtctctg ca 342

<210> 236
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 236
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaagactga agacctggca ctttattact gtcagcaata ttattggttt 300

ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g 341

<210> 237
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0179] <223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 237
gaggttcagc tgcagcagtc tggggcagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gacacctata tgcactgggt gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgaatgttaa tactaaatat 180

gacccgaagt tccagggcaa ggccactata acagcagaca catcctccaa cacagcctac 240

ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgt tagggggaat 300

gtttactggg gccaagggac tctggtcact gtctctgca 339

<210> 238
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 238
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgacctgca gggccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

tcaggtgcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acttggcttc tggagtccct 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtacagtg attacccatt cacgttcggc 300

tcggggacaa agttggtaat aaaac 325

<210> 239
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 239
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaaac ctggggcttt agtgatgatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gaagcagagc 120

catggacaga gccttgagtg gattggagag gttattcctt acaatgatga aactttctac 180

aaccggaagt tcaaggacaa ggccacattg actgtagaca aatcctctag tacagcctac 240

atggagctcc ggagcctgac atctgaggac tctgcaatct attattgtgc aagaagacat 300

aggtacgacg ggtttcgtta tgctatagac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tcctca 366

[0180]

<210> 240
<211> 338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 240
gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcattgtc catagtaatg gaaacaccta tttagagtgg 120

ttcctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg 300

tacacgttcg gagggggggac caagctggaa ataaaacg 338

<210> 241
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

多核苷酸"

<400> 241
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgtg ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgtaagg cttctggata cacaatcact gactacaata tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggagtt attaatcctt acaacggtaa tactagatat 180

aaccagatgt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagatggggt 300

actacggtgg taggtgcgaa ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 242
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 242
caaattgttc tcacccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120

[0181] tcctccccca aaccctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttactactg ccagcagtgg agtaataacc cacccacgtt cggttctggg 300

accaagctgg agctgaaac 319

<210> 243
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 243
gacgtgaagc tcgtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ttggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attactagtg gtggtggtaa cacctactat 180

ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtttgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaagggat 300

tactacggta gtagttacgt tatgtttgct tattggggcc aagggactct ggtcactgtc 360

tctgca 366

<210> 244
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 244
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgc cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaccc cacccacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaac 319

<210> 245
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0182] <223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 245
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag gtaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acattggtgg tactggctac 180

aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtacaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaacctat 300

agttactata gttacgagtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 360

<210> 246
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 246
gacatccaga tgacacaatc ttcatcctac ttgtctgtat ctctaggagg cagagtcacc 60

attacttgca aggcaagtga ccacattaat aattggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaatgctc ctaggctctt aatatctggt gcaaccagtt tggaaactgg ggttccttca 180

agattcagtg gcagtggatc tggaaaggat tacactctca gcattaccag tcttcagact 240

gaagatgttg ctacttatta ctgtcaacag tattggagta ttccgctcac gttcggtgcg 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 247
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 247
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctacta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccttcag gaaagggtct agagtggctg gcagacattt ggtgggatga cagtaagtac 180

tataatccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta 240

ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgcgcgaaag 300

ggaaggacag ctcgggctac gagagggttt gcttactggg gccacgggac tctggtcact 360

gtctctgca 369

[0183]

<210> 248
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 248
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccgcc 60

atctcttgca agcccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac 120

caacagaaac caggccagcc acccaaactc ctcatttatg ctgcatccaa tctagaatct 180

gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcacc aaattaatga cgatccgtgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctgaaa 327

<210> 249
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 249
tctgatgtgc agcttcagga gtcaggacct ggcctggtga aaccttctca gtctctgtct 60

gtcacctgca ctgtcactgg ctactccatc accagtagtt atacctggaa ctggatccgg 120

cagtttccag gaaacaaact ggagtggatg ggctacatac attacagtgg tagcactaac 180

tacaacccat ctctcagaag tcgaatctct attactcgag acacgtccaa gaaccagttc 240

ttcctgcagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgcaagatcc 300

cgttattact acgatgctta cgggtttgct tactggggcc aagggactct ggtcactgtc 360

tctgca 366

<210> 250
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 250
gatgttgtgt tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

[0184] atctcttgca gatctagtca gagcattgta cacattaata gacacaccta cttaggatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtcgctaaag ctcctgatat atggggtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tatgggagtt tattactgct ttcaaggtac acatgttcca 300

ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaac 337

<210> 251
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 251
cagatccaga tgatgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctgggta ttccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac atggctacat atttctgtac aagaggttac 300

tacggtagta gctacgatgc tttggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 252
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 252
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctggctgtgt cagttggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagag ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgttaa tctactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgaccg cttcacaggc agtggatcag ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggcc gtttattact gcaagcaatc ttataatctt 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 253
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

[0185]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 253
caggttcagc tgcagcagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg tttctggcta caccttcact gaccatacta ttcactggat gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttatccta gagatggtag tactaagtac 180

aatgaggagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatcatat 300

agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 254
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 254
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaagtca gagcctctta gaaagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cacgggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtat acaacatcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 255
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 255
caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggaggt attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct acttctgtac aagatggttt 300

[0186] tcttactggg gcccagggac tctggtcact gtctctgca 339

<210> 256
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 256
gacatcttgc tgactcagtc tccagccatc ctgtctgtga gtccaggaga aggagtcagt 60

ttctcctgca gggccagtca gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caagacttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttct 180

aggtttagtg gcagtgggtc agggacagat tttactcttc gcatcaacag tctggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtaatagct ggccactcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 257
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 257
caggtccacc tgccgcagtc tagacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggcta cggcttcaca cgcagctata tacactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gcctagagtg gattggatat atttcttctg gaagtggtgg tactacctac 180

aatcagaagt ttaagggcaa ggcctcactg actgcagaca atccctccag cactgcctac 240

atgcatctca gtagcctgac atctgaggac tctgcgatct atttctgtgc aagagggggg 300

gtacggtact tcgatgtctg gggcgcaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 258
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 258
gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

[0187] atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgatgtag cctggtatca acagaaacca 120

gggcaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattattt ctgtcagcaa tatagcagct atccgtacac gttcggaggg 300

gggacaaagc tggaaataaa acgsc 325

<210> 259
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 259
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gattggagaa attaatcctc acaatggtgg tactggctac 180

aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacatcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aggcggttac 300

ccggcctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 260
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 260
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaatc gtgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgacctgca gggccagctc aagtgtaatt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

tcaggtgcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acttggcttc tggagtccct 180

gctcgcttca gtggcagtgc gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtacagtg gttacccgct cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 261
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0188] <223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 261
gaagtgaagc tggtggagtc tgagggaggc ttagtgcagc ctggaagttc catgaaactc 60

tcctgcacag cctctggatt cactttcagt gactattaca tggcttgggt ccgccaggtt 120

ccagaaaagg gtctagaatg ggttgcaaac attaattatg atggtagtag cacttactat 180

ctggactcct tgaagagccg tttcatcatc tcgagagaca atgcaaagaa cattctatac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccacgt attactgtgc aagagatgat 300

tattacggta gtagcccaag ctactggtac ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 262
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 262
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atgacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag tatggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagta ctcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 263
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 263
gaagtgaaac ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga tgagctgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagacgattc caaaagtagt 240

gtcttcctgc aaatgaacaa cttaagaact gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300

cactattact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

[0189]

<210> 264
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 264
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacctgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagtag cctggagtat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 265
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 265
gaggtccagc tacaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctgggtcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gacttgagtg gattggatat atttatcctg acaatggtgg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagatccatt 300

actacggctt ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 266
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 266
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc 60

ctgacctgca gggccagctc aagtatgagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

[0190] tcaggtgcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acttggcttc tggagtccct 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtacagtg cttacccatt cacgttcggc 300

tcggggacaa agttggaaat aaaac 325

<210> 267
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 267
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctagtgaaac ctggggcttt agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tacactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggagaa attaatcctt acaatggtga gactttctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctctag tacagcctac 240

atggaactcc ggagcctgac atctgaggac tctgcagtct attattgtgc aagaagggga 300

tggtatctaa caggctatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 268
<211> 320
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 268
caaattgttc tcacccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120

tcctccccca aaccctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cacccacgtt cggagggggg 300

accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 269
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0191] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 269
gaggtgcagc ttcaggagtc aggacctagc ctcgtgaaac cttctcagtc tcagtccctc 60

acctgttctg tcactggcga ctccatcacc agtgattact ggaactggat ccggaaattc 120

ccagggaaga aagttgagta catggggtac ataaactaca gtggtagcac ttactacaat 180

ccatctctca aaagtcgaat ctccatcact cgagacacat ccaagaacca gtactacctg 240

cagttgaact ctgtgacttc tgaggacaca gccacatatt actgtgcacg tacctcgtac 300

tataataagt ttctaccatt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 360

<210> 270
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 270
gatgttttaa tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagtcttgta cacagaaatg gaaacaccta ttttcattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac atatgttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 271
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 271
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggagggtc ccggaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggaa tgcactgggt ccgtcaggct 120

ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatat attagtagta acgatggtac catctactat 180

gcagacacag tgaggggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240

ttgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaccttct 300

aactgggtct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

[0192]

<210> 272
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 272
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc cggcctgtca ctcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaaatac acatgttcca 300

ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaac 337

<210> 273
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

多核苷酸"

<400> 273
caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa attgtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttacc gactattgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gatcggaaca attgatcctt ctgatagtta tactcgttac 180

aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catccttcag ctcagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagtggggga 300

cgggggtttg gttactgggg ccaagggact ccggtcactg tctctgta 348

<210> 274
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 274
caaattgttc tcacccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120

[0193] tcctccccca aaccctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctactcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat gggggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg aatactaacc cacccacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaac 319

<210> 275
<211> 365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 275
gacgtgaagc tcgtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ttggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtggtaa cacctactat 180

ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtttgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaagggat 300

tactacggta ctagctacgt tatgtttgct tactggggcc aagggactct ggtcactgtc 360

tctgc 365

<210> 276
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 276
gaaaatgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgacctgta gtgccagctc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagtcaagc 120

acctccccca aactctggat ttatgacaca tccaaactga cttctggagt cccaggtcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcaacat ggaggctgaa 240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cactcacgtt cggctcgggg 300

acaaaattgg aaataaaac 319

<210> 277
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

[0194]

<400> 277
gacgtgaagc tggtggagtc ggggggaggc ttagtgaggc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agatatacca tgtcttgggt tcgccagaca 120

ccggagaaga ggctggagtg ggccgcaacc attaatagtg gtggtagtaa cacctactat 180

ccagacagtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtac aaatggtaac 300

cactggggcc aaggcaccac tctcacagtc tcctca 336

<210> 278
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 278
gaaaatgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc 60

atgacctgta gtgccagctc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagtcaagc 120

acctccccca aactctggat ttatgacaca tccaaactga cttctggagt cccaggtcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcaacat ggaggctgaa 240

gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cactcacgtt cggctcgggg 300

acaaaattgg aaataaaac 319

<210> 279
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 279
caggtgcaac tgcagcagcc tgggtctgtg ctggtgaggc ctggagattc agtgaagctg 60

tcgtgcaagg cttctggcta cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagc 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatcctc atagtggtag tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240

gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgt aggtggtcac 300

tacgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct ca 342

[0195]

<210> 280
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 280
agttttgtga tgacccaaac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgaat aatgatgtag cttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacactgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatagct ctcctcggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 281
<211> 359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 281
caggtccaac tgcagcagcc tggtgctgag cttgtgaagc ctggggcctc aatgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta cactttcacc agctactgga taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttttcctg atactactac tactaactac 180

aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctat 240

atgcagctca gcagcctgac atctgacgac tctgcggtct attattgtgc aagggagtac 300

tacgatggta cctacgatgc tatggattac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctc 359

<210> 282
<211> 320
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 282
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtctcc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

[0196] ttcagtggca gtgggtctgg gtcctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagcaccc cccccacgtt cggagggggg 300

accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 283
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 283
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact gactactaca tgcgctgggt gaagcaaagt 120

cctgaaaaga gccttgagtg gattggagag attaatccta gcactggtgg tactacctac 180

aaccagaact tcaaggccaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagggggt 300

tacttcttgt actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca 357

<210> 284
<211> 337

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 284
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaagtca gagcctctta gaaagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cacgggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtat acaacatcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 285
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

[0197]

<400> 285
caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggaggt attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct acttctgtac aagatggttt 300

tcttactggg gcccagggac tctggtcact gtctctgca 339

<210> 286
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 286
gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgcat ctctggggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt acatctagct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatac tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac 334

<210> 287
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 287
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120

ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatac attagtagtg gcagtagaac catctactat 180

gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240

ctgcaaatga ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagggtttac 300

tacggaagta cctacgggta tttcgatgtc tggggcacag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

[0198]

<210> 288
<211> 335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 288
gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgcat ctctggggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagtca aagtgtcagt acatctagct atagttatat gcactggtac 120

caacagaagc caggacatcc acccaaactc ctcatcaggt atgcatccaa cctagagtct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatac tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacg 335

<210> 289
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 289
gaggtccagc ttcagcagtc aggacctgag ctggtgaaac ctggggcctc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagagc 120

catggaaagc gccttgagtg gattggatat attcatcctt acaatggtgg tagtggctac 180

aaccagaagt tcaagaggaa ggccacattg actgtagaca attcctccaa cacaacctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcttat 300

gattacgaca cctggtttgg ttactggggc caagggactc tggtcactgt ccgtgca 357

<210> 290
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 290
gatgttgtgc tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

[0199]

agcagagtgg aggctgagga tttgggactt tattattgct ggcaaggtac acattttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 291
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 291
gaagtgaaac ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga taaactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa atcagaatga aatctaataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagttgt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagacct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300

gggggctact ggggccaagg caccactctc accgtctcct c 341

<210> 292
<211> 341
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 292
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttatttct gtcagcaata ttataactat 300

ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g 341

<210> 293
<211> 350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 293
[0200] cagatccagt tggtgcagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatggcctgg ataaacacct acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctct 240

ttgcagatca tcaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aaggatcggc 300

gatagtagtc cctctgacta ctggggccag ggcaccactc tcacagtctc 350

<210> 294
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 294
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

cctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc gacgttcggt 300

ggaggcacca agctggaaat caaac 325

<210> 295
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 295
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctgatta taccttcaca gacttttcaa tacactgggt gaggcagtct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactggtga gccaacagtt 180

gcagaagact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaga cctctgccag cactgccttt 240

ttgcagatct acaacctcaa aaatgaggac tcggcaacat atttctgtgc tagggggcgt 300

tactacggcc atgactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 296
<211> 323
<212> DNA
[0201] <213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 296
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtgg gaatcttcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggacttattt ctgtcaacat ttttggagta ttcctcccac gttcgggggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 297
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 297

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctgggggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactattgga tgaactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccaga 300

ctctgggact ttgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

<210> 298
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 298
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atatcctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatatact ggtaccagca gaagccagga 120

tcctccccca aaccctggat ttatcgcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

[0202] gatgctgcca cttattactg ccagcagtat catagttacc cgtggacgtt cggtggaggc 300

accaagctgg aaatcaaac 319

<210> 299
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 299
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttttggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacagattt ggtgggatga ttataagtac 180

tataacccag ccctgaagag tcggctcaca atctccaagg atacctccaa aaaccaggta 240

ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaatc 300

ggatattact ccggtagtag ccgttgctgg tacttcgatg tctggggcac agggagcacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 300
<211> 323

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 300
agtattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttgcc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgatgtag cttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctacactgct gatatcctat gcatccaatc gctacactgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag ggttatagct ctccgttcac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 301
<211> 350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

[0203]

<400> 301
caggttcagc tgcaacagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctgctggcta caccttcact gaccttacta ttcactgggt gaaacagagg 120

cctgaacagg gcctggagtg gattggatat atttatcctg gagatagtaa tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagata aatcctccag cactgcctat 240

atgcagctca acagcctgac atctgaggat tctgtagtgt atttctgtgc aagaatgatt 300

actccttact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc 350

<210> 302
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 302
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcct ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcgcatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttaa catggtatca gcagagacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagttgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggctc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggaata ctcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 303
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 303
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggaat cattttcagt aactactgga tgaattgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttattcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300

cactattact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

<210> 304
<211> 323
<212> DNA
[0204] <213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 304
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180

aagttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240

gaagatatcg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 305
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 305
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcagcc attaatagta atggtggtag cacctactat 180

ccagacactg tgaagggccg actcaccatc tccagagaca atggcaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acagccttgt attactgtgt aagggatgat 300

ggttactacg ttttctttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 306
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 306
gacatccaga tgacacaatc ttcatcctac ttgtctgtat ctctaggagg cagagtcacc 60

attacttgca aggcaagtga ccacattaat aattggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaatgctc ctaggctctt aatatctggt gcaaccagtt tggaaactgg ggttccttca 180

agattcagtg gcagtggatc tggaaaggat tacactctca gcattaccag tcttcagact 240

gaagatgttg ctacttatta ctgtcaacag tattggagta ctcctcccac gttcggtgct 300

[0205]

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 307
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 307
caggtgcagc tgaagcagtc aggacctggc ctagtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcactg tctctgggtt ctcattaacc agctatggtg tagactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggggtg gtggaagcac aaattataat 180

tcagctctca aatccagact gagcatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag tggagactac 300

gatggtagcc tctggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 308
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 308
gatattgtga taacccagga tgaactctcc aatcctgtca cttctggaga atcagtttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta tataaggatg ggaagacata cttgaattgg 120

tttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctcctgatct atttgatgtc cacccgtgca 180

tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaaatc 240

agtagagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 309
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 309
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

[0206] tcctgtgtag cctctggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtacttt cacctactat 180

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccgtc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgttc aagacatggg 300

tggggctggg gccaagggac tctggtcact gtctctgca 339

<210> 310
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 310
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaagcct tagcagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagta ttcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 311
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 311
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga tgaactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagtt gaagacactg ccatttatta ctgtaccagg 300

cactatgact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

<210> 312
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0207] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 312
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca ggatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagta ctcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 313
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 313
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtacaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt gactactgga tgaactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtt ggttgctgaa attagattga tatctaataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300

cactattact atgctttgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

<210> 314
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 314
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctaactgtgt cagttggaga gaaggttact 60

ttgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtacca atcaaaagat ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcgcc 240

atcagcaatg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat 300

ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g 341

[0208]

<210> 315
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 315
gaggttcagc tgcagcagtc tggggcagag cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctggctt caacattaat gacacctatt accattggtt gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgaatgttaa tactaaatat 180

gacccgaagt tccagggcaa ggccacttta acagcagaca catcctccaa cacagcctac 240

ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgg taggggggaat 300

gcttactggg gccaagggac tctggtcact gtctctgca 339

<210> 316
<211> 313
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

多核苷酸"

<400> 316
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga ggagatcacc 60

ctaacctgca gtgccagttc gagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acttctccca aactcttgat ttatagcaca tccaacctgg cttctggagt cccttctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctttat tctctcacaa tcagcagtgt ggaggctgaa 240

gatgctgccg attattactg ccatcagtgg agtagtttca cgttcggctc ggggacaaag 300

ttggaaataa aac 313

<210> 317
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 317
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactcctaca tgaactgggt gaagcagagt 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatccta acaatggtgg tgctagctac 180

[0209]

aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg acagtagaca aatccctcag cacagcctac 240

atgcgcctca acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgttc aagatctgga 300

gacctttatt actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 318
<211> 320
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 318
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtataagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctcccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcaacat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaccc cacccacgtt cggagggggg 300

accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 319

<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 319
gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata tatatttact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa gttaatccta acactggtgg tattggctac 180

aatcagaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatggc 300

aattattgct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 320
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

[0210]

<400> 320
gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgtattgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcctgattt atcagatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagagaggtt cagtagcagt gggtcaggat ctgatttcac actgagaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacatccg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac 334

<210> 321
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 321
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactatggca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtactg gtggtactta cacctactat 180

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgt aggacagtcc 300

tatagtgact acgtctcgtt tgcttattgg ggccaaggga ctcaggtcac tgtctctgca 360

<210> 322
<211> 338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 322
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct ccaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac tctcaagatc 240

agcagagtgg aggctgaaga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

cccatgttcg gagggggggac caggctggaa ataaaacg 338

[0211]

<210> 323
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 323
gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgag cttctgaagc caggggcctc agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctggcct caacattaaa gactactata tacactgggt gtaccagagg 120

cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg agagtgataa tactttatat 180

gacccgaagt tccagggcaa ggccagtata acagcagaca catcctccaa cacagcctac 240

ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtac tactaatacc 300

ccttttgctt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctaca 345

<210> 324
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 324

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agtagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattattgct ttcaaggttc acatgttcca 300

ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaac 337

<210> 325
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 325
caggtccagt tgcaacagtc tggagctgaa ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60

tcctgcaaga cttctggata cgccttcact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg 120

cctggacagg gccttgagtg gattggggtg attaatcctg gaagtggtgg tactaactac 180

aatgagaagt tcaaggtcaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccag cactgcctac 240

[0212] atgcagctca ccagcctgac atctgatgac tctgcggtct atttctgtac aagaagggat 300

ggttacttct ttccctggtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 360

<210> 326
<211> 340
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 326
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

aaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcatcaata ttatagctat 300

ccgctcacgt tcgctgctgg gaccaagctg gagctgaaac 340

<210> 327
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 327
caggtgcaac tgcagcagcc tgggtctgtg ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatccta ataatggtag tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240

gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 345

<210> 328
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 328
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

[0213]

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttactttgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcgc actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 329
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 329
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc ccggaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt ccgtcaggct 120

ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatac attagtcgtg gcagtagtac catccactat 180

gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240

ctgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aaggcctttc 300

aactggtact tcgatgtctg gggcgcaggg acaacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 330
<211> 340
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 330
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgacctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactactaa tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcataggc agtggctctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaaggctga agacctggca atttattact gtcagcaata ttatcgctat 300

ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaaactg gagctgaaac 340

<210> 331
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

[0214] <220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 331
caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgatgctg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactggg tacactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagtg attaatccta gaaacggtcg taacaattac 180

aatgagaagt tcaagaccaa ggccacactg actgtagaca aatcatccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcccgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc acgagaggat 300

tacgacgggg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 332
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 332
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtcggcct ctctgggaga cagggtcacc 60

atcagttgca gtgcaagtca gggcattaac aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttacactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240

gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 333
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 333
gaggtcgagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc cgggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaaga cttccggaaa cacatacact gaatacacca tgcagtgggt gaagctgagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaggt attaatccta acaatggtat tactagttac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgaa atctgaggat tctgcagtct attactgtgc aagagcggga 300

[0215] cttggtaact acgtttgggc tatggactac tggggtcaag gagcctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 334
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 334
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacaataatg gaaacaccta tttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaac ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcatagtgg aggctgagga tctgggactt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 335
<211> 357
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 335
caggtccagc ttccgcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaaaatc 60

tcctgcaagg cttctggctt cacctttact tcctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcactgatta tactgagtac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactgg gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcttcc 300

tacggtagta gcccctttga ttattggggc caaggctcca ctctcacagt ctcctca 357

<210> 336
<211> 340
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 336
[0216] gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt ctgttggaga gaaggttact 60

atgaactgcg agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gattctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgagggctga agacccggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat 300

ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgagac 340

<210> 337
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 337
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcttgcgctg cctctggatt cacttttagt gacgcctgga tggactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa ataagaagca aagctaataa tcatgcaaca 180

tactatgctg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gcctacctgc aaatgaacag cttaagagct gaagacactg gcatttatta ttgtgtttca 300

acagggactt cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 338
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 338
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctcctcgc 180

ttcagtggcc gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcattgg agtagtaacc cacccacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agatgaaac 319

<210> 339
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

[0217]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 339
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggaga cacattcact gactacaaca tacactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa gttaatccta acattggtgg tattggctat 180

aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aatggggagg 300

tggtacttcg atgtctgggg cgcagggacc acggtcaccg tctcctca 348

<210> 340
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 340
gatattgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acagagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcacgatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatcttcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggag atcaaac 337

<210> 341
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 341
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag atggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gaaacagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatacta acaatggtgg aactagctac 180

gaccagaagt tcgagggcaa ggccacattg actgttgaca aatcttccag cacagcctac 240

atggagctca acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgt aatccctgcc 300

[0218] tggtttgctt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 345

<210> 342
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 342
gatattgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acagagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcacgatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatcttcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggag atcaaac 337

<210> 343
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 343
caggtgcaac tgcagcagtc tgggtctgtg ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatccta atagtgggaa tactaattac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240

gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attattgtgc aggtggtaac 300

tacgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct ca 342

<210> 344
<211> 335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 344
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtat ctctagggca gagggccacc 60

[0219] atatcctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaagtc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat 240

cctgtggagg atgaagatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgtac 300

acgttcgggg gggggaccaa gctggaaata aaacg 335

<210> 345
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 345
gaggttcagc tcgagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttacc agctactgga tgcactgggt gaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggcgct ttttatcctg gaaacagtgg tacttattac 180

aaccaaaaat tcaaggacaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgcctac 240

atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgttc aagatcaggg 300

tcaggaaggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 346
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 346
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtgagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggagactgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtaataccc cacccacgtt cggctcggtg 300

acaaagttgg aaataaaac 319

<210> 347
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

[0220]

<400> 347
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gaccacaaca tacactgggt gaaacagcac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acactggtgg tactggctac 180

aaccagaagt tccaaggcaa ggccacaatg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggaactcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgt tagaggactg 300

tacttctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 348
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 348
gatattgtga taacccagga tgatctctcc aatcctgtca cttctggaga atcagtttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta tataaggatg ggaagacata cttgaattgg 120

tttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctcctgatct atttgatgtc cacccgtgca 180

tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaaatc 240

agtagagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 349
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 349
gaggtgcacc tggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtactta cacctactat 180

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgttc aagacatggg 300

tggggctggg gccaagggac tctggtcact gtctctgca 339

[0221]

<210> 350
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 350
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgttagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaccc cacccacgtt cggctcgggg 300

acaaagttgg aaataaaac 319

<210> 351
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 351
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccca acactggtgg tactggctac 180

aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agttttccag cacagccttc 240

attgagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcaatct attactgtac aagagggggt 300

tacgaccact attggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 352
<211> 335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 352
gacattgtgc tgacccaatt tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

ataccctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggttc 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180

[0222] gagatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccattaat 240

cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtcatga ggatccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gatggaaata aaacg 335

<210> 353
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 353
gaggttcagc tgcagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta tacctttacc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaagaatga tactacctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactttatac 240

atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac aagatctgga 300

aagggttact ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 354
<211> 337

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 354
gatgttgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcct 300

ccgacgttcg gtggaggcac caaactggaa atcaaac 337

<210> 355
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

[0223]

<400> 355
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120

aagacttcag gaaagggtct ggaatggctg gcacacattt tctgggatga tgacaagtgg 180

tataatccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg ctacctccag caaccaggta 240

ttcctcatac tcaccagtgt ggatactgcc gatactgcca catactactg tgctaccttc 300

tatggtctct actttgccta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 356
<211> 340
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 356
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt ctgttggaga gaaggttact 60

atgaactgcg agtccagtca gagcctttta tataatagca atcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gattctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgagggctga tgacccggca gtttattact gtcagcaata ttttaactat 300

ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaac 340

<210> 357
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 357
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcttgcgctg cctctggatt cacttttagt gacgcctgga tggactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa ataagaagca aacctaataa tcatgcaaca 180

tactatgctg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gcctacctgc aaatgaacag cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtgtttca 300

acagggactt cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 358
<211> 321
<212> DNA
[0224] <213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 358
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtataagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcaacat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaccc cacccacgtt cggagggggg 300

accaagctgg aaataaaacg g 321

<210> 359
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 359
gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata tatatttact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa gttaatccta acactggtgg tattggctac 180

aatcagaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatggc 300

aattattgct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 360
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 360
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

ctcacttgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctgagaccct gatctatcgt gcaaacagat tgatagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatatgg ggatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttcctccgac gttcggtgga 300

[0225]

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 361
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 361
gaggtccacc tacaacagtc tggacctgaa ctggtgaacc ctgggtcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctgctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gacttgagtg gattggaaat atttatccta acaatggtgg tgctggatac 180

aaccagaact tcaaggacaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatccatt 300

actgcggctt ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 362
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 362
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcactggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtagcc cacccacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg aactgaaac 319

<210> 363
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 363
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

[0226] tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acactggtgg tactggctac 180

aaccagaagt tcaaagacaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaattccc 300

tccctgagac gatactactt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 364
<211> 335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 364
gaccttgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagcga aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctcgaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tacaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacg 335

<210> 365
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 365
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgatc acttatggta taggagtagg ctggattcgt 120

cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtggaatga taataagtac 180

tataacacag ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccaa caaccaggta 240

ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaatg 300

gtctactatg attacgacgg ggggtttgct tactggggcc aagggactct ggtcactgtc 360

tctgca 366

<210> 366
<211> 335
<212> DNA
<213> 人工序列

[0227]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 366
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atatcctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaaccc ctcatttatc gtgcatccaa cctagaatct 180

gggatccctg ccagattcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat 240

cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacg 335

<210> 367
<211> 350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 367
gaggtgcagc tgcagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtaaggatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttacc agctactgga tgcactgggt aaaacaaagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaatagtga tactagctac 180

aaccataagt tcaagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgcctac 240

atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac aagatctggg 300

acgggctggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc 350

<210> 368
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 368
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggaca gagagccact 60

atcttctgca gagccagcca gagtgtcgat tataatggaa ttagttatat gcactggttc 120

caacaaaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cgttcaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaagatgc tgcaaccttt tactgtcagc aaagtattga ggatcctccg 300

[0228] acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac 334

<210> 369
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 369
caggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaaac ctggggcctc agtgaagatt 60

tcctgcaaag cttctggcta cgcattcagt agttcttgga ttaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacgg atttatcctg gagaaggtga tactaactac 180

agtgggaatt tcgagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccac cacagcctac 240

atgcagctca gcagtctgac ctctgtggac tctgcggtct atttctgtac aagaggacta 300

gtcatggact actggggcca aggcaccgct ctcacagtct cctca 345

<210> 370
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 370
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtgc gaacattaac agcaatttag tttggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccaatt tggcagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacat ttttggggta ctcctcggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 371
<211> 349
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 371
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

[0229] tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactacaata tgtactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagag atcaacccta acaatggtgg cacagcctat 180

aatcagaagt ttaggggcaa ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatatgat 300

aaggggtttg actactgggg ccaaggcacc actgtcacag tctcctcag 349

<210> 372
<211> 319
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 372
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gtgccagtag cagtgttagc tacatgcatt ggtaccaaca gaaacctggc 120

caggctccca ggctcctcat ctatgataca tccaaattgc ccagtggcat cccagccagg 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc actctcacca tcagcagcct agagcctgaa 240

gattttgcag tttattactg tcagcagtgg agtagtaccc cacccacgtt cggtcagggg 300

accaagctgg agattaaac 319

<210> 373
<211> 361
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 373
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactacaata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagag atcaacccta acattggtgg cacaggctat 180

aaccagaagt ttaagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaacctat 300

agttactata gttacgagtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctcttca 360

g 361

<210> 374
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列

[0230] <220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 374
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtcttctc tacagctcca accagaagag ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtaagcaatc ttataatctt 300

cggacgttcg gtggaggcac caaggtggaa atcaaac 337

<210> 375
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 375
gaagtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggccac cgtgaagata 60

tcctgcaagg tgtctggata caccttcaca gaccacacta tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggaaagg ggcttgagtg gatgggatac atctaccctc gtgatggtag cacaaaatac 180

aacgaggagt tcaaaggcag agtcaccatc accgccgaca cgtccacgga cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatcatat 300

agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactgtca cagtctcctc ag 352

<210> 376
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 376
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgcc gggccagtca gagcattggt actagcatac actggtacca gcagaaacca 120

gatcagtctc caaagctcct catcaagtat gcttccgagt ccatctcagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccctca ccatcaatag cctggaagct 240

gaagatgctg caacgtatta ctgtcagcaa agtaatagct ggccactcac gttcggtcaa 300

gggaccaagc tggagataaa ac 322

[0231]

<210> 377
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 377
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc agaagctata tccactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatac atcagcagtg gcagtggtgg cacaacctat 180

aaccagaagt ttaagggcag ggtcaccagt accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggggg 300

gtacggtact tcgatgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc ag 352

<210> 378
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 378
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgta aggcgagtca ggacattaat agttatttat cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtccct gatctataga gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgcctacag tatgatgagt ttcctccgac gttcggtcag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 379
<211> 355
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 379
caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcact gactataata tggattgggt gcgccaggcc 120

[0232]

cccggacaaa ggcttgagtg gattggatac atctaccctg acaatggtgg cgcaggatat 180

aatcagaagt tcaagggcag agtcaccatt accgtggaca catccgcgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgttc aagatccatt 300

actacggctt ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc ttcag 355

<210> 380
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 380
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aggcaagtca gagcgttaat aatgatgtag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattat gcatccaatc gatatactgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttattt ctgtcagcag gattatagct ctcctcggac gttcggtcag 300

gggaccaagc tggaaataaa gc 322

<210> 381
<211> 364
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 381
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc agctactgga tcaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gattggaaac atcttccctg acactactac cacaaactat 180

aacgagaagt ttaagggcag ggtcaccctg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagtac 300

tacgatggta cctacgatgc tatggattac tggggtcaag gaaccctagt caccgtctcc 360

tcag 364

<210> 382
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

[0233] <220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 382
gagatcgtgc tgacccagag ccctgctaca ctgtccctgt cccctggaga gagggccaca 60

ctctcctgca gggcttccga gtccgtggat tcctacggca actccttcat gcactggtac 120

cagcagaaac ccggccaggc ccctaggctg ctgatctaca gggcctccaa cctggagtcc 180

ggcatccctg ctaggttctc cggatccggc tccggcaccg actttaccct gaccatctcc 240

tccctggagc ccgaggactt cgccgtgtac tactgccagc agtcccacga ggacccctac 300

accttcggcc agggcaccaa gctggagatc aagagg 336

<210> 383
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 383
caggtccagc tggtgcagag cggcgctgag gtgaagaagc ctggcgccag cgtgaaggtg 60

tcctgcaaag ccagcggcta caccttcacc tcctactgga tgcattgggt gaggcaggct 120

cctggccaag gactggagtg gatgggcgcc atctaccccg gcaagtccga caccacctac 180

aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatg acacgggaca cctccacctc caccgtgtac 240

atggagctgt cctccctgag gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc caggtccggc 300

aagggctatt tcgcctactg gggccagggc acactggtga ccgtgtcctc c 351

<210> 384
<211> 340
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 384
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtttatta tacagctcca accaaaagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

aaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcatcaata ttatagctat 300

ccgctcacgt tcggtcaagg caccaagctg gaaatcaaac 340

[0234]

<210> 385
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 385
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 386
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

多核苷酸"

<400> 386
gacatcgtga tgacccagac ccctctgtcc ctgcctgtga cccctggaga acccgccagc 60

atctcctgca ggtcctccca gtccatcgtg cactccaacg gcaacaccta cctggagtgg 120

tacctgcaga agcccggaca gtccccccag ctgctgatct acaaggtgtc caataggttt 180

tccggagtgc ccgacaggtt ctccggatcc ggatccggca ccgacttcac cctgaagatc 240

tccagggtgg aggccgagga cgtgggagtg tactactgct tccagggcag ccacgtgccc 300

cctacattcg gaggcggcac caagctggag atcaagagg 339

<210> 387
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 387
caggtcaccc tgaaggagtc cggccccgtg ctggtgaaac ccaccgagac cctcaccctg 60

acctgcaccg tctccggctt ctccctgtcc acctccggca tgggagtgtc ctggatcagg 120

cagccccctg gaaaggctct ggagtggctg gcccacatct tctgggacga cgacaagtgg 180

[0235]

tacaacccct ccctgaagtc caggctgacc atctccaagg acacctccaa gtcccaggtg 240

gtgctgacca tgaccaacat ggaccccgtg gacaccgcca cctactactg cgctaccttc 300

tacggcctgt acttcgccta ctggggccag ggaaccctgg tgaccgtgtc ctcc 354

<210> 388
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 388
gacatcgtga tgacccagtc ccccgattcc ctggctgtga gcctgggaga gagggccacc 60

atcaactgcg agtcctccca gtccctgctg tacaactcca accagaagaa ctacctggcc 120

tggtaccagc agaagcccgg acagcccccc aagctgctga tctactgggc ttccacaagg 180

gagtccggag tgcccgatcg gttcagcgga tccggatccg gcaccgactt caccctcacc 240

atcagctccc tgcaagccga ggacgtggcc gtgtactact gccagcagta cttcaactac 300

cctctgacct tcggccaggg caccaagctg gagatcaaga gg 342

<210> 389

<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 389
caggtgcagc tggtccagtc cggagctgag gtgaagaagc ccggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ccagcggctt caccttctcc gatgcctgga tggactgggt gaggcaggct 120

cctggccaaa ggctggagtg gatgggcgag atcaggtcca agcccaacaa ccacgccacc 180

tactacgccg agagcgtgaa gggcagggtg accatcacaa gggatacatc cgcctccacc 240

gcctacatgg agctgtcctc cctgaggtcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgtgccagg 300

accggaacct cctactgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgtcctcc 348

<210> 390
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

[0236]

<400> 390
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttgac tataatggaa ttagctacat gcactggtac 120

caacagaaac ctggccaggc tcccaggctc ctcatctatg ctgcatccaa cgtgcagagt 180

ggcatcccag ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactct caccatcagc 240

agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcagc agagtattga ggatcctccg 300

acgttcggtg gaggcaccaa ggtggaaatc aaac 334

<210> 391
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 391
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctcctgga tcaactgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggaga atctatcctg gtgagggtga taccaactac 180

agcgggaact tcgaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtac aagaggacta 300

gtcatggact actggggcca aggcaccctt gtcacagtct c 341

<210> 392
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 392
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttgac tatgatggaa ttagctacat gcactggtac 120

caacagaaac ctggccaggc tcccaggctc ctcatctatg ctgcatccaa cgtgcagagt 180

ggcatcccag ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactct caccatcagc 240

agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcagc agagtattga ggatcctccg 300

acgttcggtg gaggcaccaa ggtggaaatc aaac 334

[0237]

<210> 393
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 393
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcgac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 394
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 394

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 395
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 395
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcaac tactactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

[0238] atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 396
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 396
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta atgatggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 397
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 397
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta atggtggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 398
<211> 341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 398
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

[0239]

tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta atagtggtag cacaaactac 180

aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300

ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 399
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
多核苷酸"

<400> 399
gaggtgcagc tggtggaatc cggaggcggc ctggtgcaac ctggaggatc cctcaggctg 60

tcctgtgccg cttccggatt caccttctcc gatgcctgga tggactgggt gaggcaggcc 120

cctggcaaag gactggaatg ggtgggcgag atcaggtcca aacccaacaa ccacgccacc 180

tactacgccg agtccgtgaa gggcaggttc accatctcca gggacgactc caagaactcc 240

ctgtacctgc agatgaactc cctgaagacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgctagg 300

accggcacct cctattgggg acagggcacc ctggtgaccg tgtcctcc 348

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
9xHis标签"

<400> 400
His His His His His His His His His
1 5

<210> 401
<211> 7
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> 来源
<223> /注释="未知的说明：抗体
表位肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
[0240] <223> 任何氨基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 任何氨基酸

<400> 401
Gln Xaa Pro Xaa Ile Glu Glu
1 5

<210> 402
<211> 7
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> 来源
<223> /注释="未知的描述：抗体
表位肽"

<400> 402
Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro
1 5

<210> 403
<211> 4
<212> PRT
<213> 未知

<220>

<221> 来源
<223> /注释="未知的描述: SEZ6 C-末端
胞质结构域基元肽"

[0241]

<400> 403
Asn Pro Thr Tyr
1

智人癫痫相关的6同系物（SEZ6），转录物变体1 , mRNA

>gi|148839279|ref|NM_178860.4|

(SEQ ID NO: 1)

GATCCCCGGCGCCGTCGCCAGGCGCTGGCCGTGGTGCTGATTCTGTCAGGCGCTGGCGGCGGCAGCGGCGGTGACGGCTGCGG
CCCCGCTCCCTCTACCCGGCCGGACCCGGCTCTGCCCCCGCGCCCAAGCCCCACCAAGCCCCCCGCCCTCCCGCCGCGGTCCC
AGCCCAGGGCGCGGCCGCAACCAGCACCATGCGCCCGGTAGCCCTGCTGCTCCTGCCCTCGCTGCTGGCGCTCCTGGCTCACG
GACTCTCTTTAGAGGCCCCAACCGTGGGGAAAGGACAAGCCCCAGGCATCGAGGAGACAGATGGCGAGCTGACAGCAGCCCCC
ACACCTGAGCAGCCAGAACGAGGCGTCCACTTTGTCACAACAGCCCCCACCTTGAAGCTGCTCAACCACCACCCGCTGCTTGA
GGAATTCCTACAAGAGGGGCTGGAAAAGGGAGATGAGGAGCTGAGGCCAGCACTGCCCTTCCAGCCTGACCCACCTGCACCCT
TCACCCCAAGTCCCCTTCCCCGCCTGGCCAACCAGGACAGCCGCCCTGTCTTTACCAGCCCCACTCCAGCCATGGCTGCGGTA
CCCACTCAGCCCCAGTCCAAGGAGGGACCCTGGAGTCCGGAGTCAGAGTCCCCTATGCTTCGAATCACAGCTCCCCTACCTCC
AGGGCCCAGCATGGCAGTGCCCACCCTAGGCCCAGGGGAGATAGCCAGCACTACACCCCCCAGCAGAGCCTGGACACCAACCC
AAGAGGGTCCTGGAGACATGGGAAGGCCGTGGGTTGCAGAGGTTGTGTCCCAGGGCGCAGGGATCGGGATCCAGGGGACCATC
ACCTCCTCCACAGCTTCAGGAGATGATGAGGAGACCACCACTACCACCACCATCATCACCACCACCATCACCACAGTCCAGAC
ACCAGGCCCTTGTAGCTGGAATTTCTCAGGCCCAGAGGGCTCTCTGGACTCCCCTACAGACCTCAGCTCCCCCACTGATGTTG
GCCTGGACTGCTTCTTCTACATCTCTGTCTACCCTGGCTATGGCGTGGAAATCAAGGTCCAGAATATCAGCCTCCGGGAAGGG
GAGACAGTGACTGTGGAAGGCCTGGGGGGGCCTGACCCACTGCCCCTGGCCAACCAGTCTTTCCTGCTGCGGGGCCAAGTCAT
CCGCAGCCCCACCCACCAAGCGGCCCTGAGGTTCCAGAGCCTCCCGCCACCGGCTGGCCCTGGCACCTTCCATTTCCATTACC
AAGCCTATCTCCTGAGCTGCCACTTTCCCCGTCGTCCAGCTTATGGAGATGTGACTGTCACCAGCCTCCACCCAGGGGGTAGT
GCCCGCTTCCATTGTGCCACTGGCTACCAGCTGAAGGGCGCCAGGCATCTCACCTGTCTCAATGCCACCCAGCCCTTCTGGGA
TTCAAAGGAGCCCGTCTGCATCGCTGCTTGCGGCGGAGTGATCCGCAATGCCACCACCGGCCGCATCGTCTCTCCAGGCTTCC
CGGGCAACTACAGCAACAACCTCACCTGTCACTGGCTGCTTGAGGCTCCTGAGGGCCAGCGGCTACACCTGCACTTTGAGAAG
GTTTCCCTGGCAGAGGATGATGACAGGCTCATCATTCGCAATGGGGACAACGTGGAGGCCCCACCAGTGTATGATTCCTATGA
GGTGGAATACCTGCCCATTGAGGGCCTGCTCAGCTCTGGCAAACACTTCTTTGTTGAGCTCAGTACTGACAGCAGCGGGGCAG
CTGCAGGCATGGCCCTGCGCTATGAGGCCTTCCAGCAGGGCCATTGCTATGAGCCCTTTGTCAAATACGGTAACTTCAGCAGC
AGCACACCCACCTACCCTGTGGGTACCACTGTGGAGTTCAGCTGCGACCCTGGCTACACCCTGGAGCAGGGCTCCATCATCAT
CGAGTGTGTTGACCCCCACGACCCCCAGTGGAATGAGACAGAGCCAGCCTGCCGAGCCGTGTGCAGCGGGGAGATCACAGACT
CGGCTGGCGTGGTACTCTCTCCCAACTGGCCAGAGCCCTACGGTCGTGGGCAGGATTGTATCTGGGGTGTGCATGTGGAAGAG
GACAAGCGCATCATGCTGGACATCCGAGTGCTGCGCATAGGCCCTGGTGATGTGCTTACCTTCTATGATGGGGATGACCTGAC
GGCCCGGGTTCTGGGCCAGTACTCAGGGCCCCGTAGCCACTTCAAGCTCTTTACCTCCATGGCTGATGTCACCATTCAGTTCC
AGTCGGACCCCGGGACCTCAGTGCTGGGCTACCAGCAGGGCTTCGTCATCCACTTCTTTGAGGTGCCCCGCAATGACACATGT
CCGGAGCTGCCTGAGATCCCCAATGGCTGGAAGAGCCCATCGCAGCCTGAGCTAGTGCACGGCACCGTGGTCACTTACCAGTG
CTACCCTGGCTACCAGGTAGTGGGATCCAGTGTCCTCATGTGCCAGTGGGACCTAACTTGGAGTGAGGACCTGCCCTCATGCC
AGAGGGTGACTTCCTGCCACGATCCTGGAGATGTGGAGCACAGCCGACGCCTCATATCCAGCCCCAAGTTTCCCGTGGGGGCC
ACCGTGCAATATATCTGTGACCAGGGTTTTGTGCTGATGGGCAGCTCCATCCTCACCTGCCATGATCGCCAGGCTGGCAGCCC
CAAGTGGAGTGACCGGGCCCCTAAATGTCTCCTGGAACAGCTCAAGCCATGCCATGGTCTCAGTGCCCCTGAGAATGGTGCCC
GAAGTCCTGAGAAGCAGCTACACCCAGCAGGGGCCACCATCCACTTCTCGTGTGCCCCTGGCTATGTGCTGAAGGGCCAGGCC
AGCATCAAGTGTGTGCCTGGGCACCCCTCGCATTGGAGTGACCCCCCACCCATCTGTAGGGCTGCCTCTCTGGATGGGTTCTA
CAACAGTCGCAGCCTGGATGTTGCCAAGGCACCTGCTGCCTCCAGCACCCTGGATGCTGCCCACATTGCAGCTGCCATCTTCT
TGCCACTGGTGGCGATGGTGTTGTTGGTAGGAGGTGTATACTTCTACTTCTCCAGGCTCCAGGGAAAAAGCTCCCTGCAGCTG
CCCCGCCCCCGCCCCCGCCCCTACAACCGCATTACCATAGAGTCAGCGTTTGACAATCCAACTTACGAGACTGGATCTCTTTC
CTTTGCAGGAGACGAGAGAATATGAAGTCTCCATCTAGGTGGGGGCAGTCTAGGGAAGTCAACTCAGACTTGCACCACAGTCC
AGCAGCAAGGCTCCTTGCTTCCTGCTGTCCCTCCACCTCCTGTATATACCACCTAGGAGGAGATGCCACCAAGCCCTCAAGAA
GTTGTGCCCTTCCCCGCCTGCGATGCCCACCATGGCCTATTTTCTTGGTGTCATTGCCCACTTGGGGCCCTTCATTGGGCCCA
TGTCAGGGGGCATCTACCTGTGGGAAGAACATAGCTGGAGCACAAGCATCAACAGCCAGCATCCTGAGCCTCCTCATGCCCTG
GACCAGCCTGGAACACACTAGCAGAGCAGGAGTACCTTTCTCCACATGACCACCATCCCGCCCTGGCATGGCAACCTGCAGCA
GGATTAACTTGACCATGGTGGGAACTGCACCAGGGTACTCCTCACAGCGCATCACCAATGGCCAAAACTCCTCTCAACGGTGA
CCTCTGGGTAGTCCTGGCATGCCAACATCAGCCTCTTGGGAGGTCTCTAGTTCTCTAAAGTTCTGGACAGTTCTGCCTCCTGC
CCTGTCCCAGTGGAGGCAGTAATTCTAGGAGATCCTAAGGGGTTCAGGGGGACCCTACCCCCACCTCAGGTTGGGCTTCCCTG
GGCACTCATGCTCCACACCAAAGCAGGACACGCCATTTTCCACTGACCACCCTATACCCTGAGGAAAGGGAGACTTTCCTCCG
ATGTTTATTTAGCTGTTGCAAACATCTTCACCCTAATAGTCCCTCCTCCAATTCCAGCCACTTGTCAGGCTCTCCTCTTGACC
ACTGTGTTATGGGATAAGGGGAGGGGGTGGGCATATTCTGGAGAGGAGCAGAGGTCCAAGGACCCAGGAATTTGGCATGGAAC
AGGTGGTAGGAGAGCCCCAGGGAGACGCCCAGGAGCTGGCTGAAAGCCACTTTGTACATGTAATGTATTATATGGGGTCTGGG
CTCCAGCCAGAGAACAATCTTTTATTTCTGTTGTTTCCTTATTAAAATGGTGTTTTTGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAA

图1A

智人癫痫相关的6同系物（SEZ6），转录物变体2

mRNA>gi|148839345|ref|NM_001098635.1|

(SEQ ID NO: 2)

GATCCCCGGCGCCGTCGCCAGGCGCTGGCCGTGGTGCTGATTCTGTCAGGCGCTGGCGGCGGCAGCGGCGGTGACGGCTGCGG
CCCCGCTCCCTCTACCCGGCCGGACCCGGCTCTGCCCCCGCGCCCAAGCCCCACCAAGCCCCCCGCCCTCCCGCCGCGGTCCC
AGCCCAGGGCGCGGCCGCAACCAGCACCATGCGCCCGGTAGCCCTGCTGCTCCTGCCCTCGCTGCTGGCGCTCCTGGCTCACG
GACTCTCTTTAGAGGCCCCAACCGTGGGGAAAGGACAAGCCCCAGGCATCGAGGAGACAGATGGCGAGCTGACAGCAGCCCCC
ACACCTGAGCAGCCAGAACGAGGCGTCCACTTTGTCACAACAGCCCCCACCTTGAAGCTGCTCAACCACCACCCGCTGCTTGA
GGAATTCCTACAAGAGGGGCTGGAAAAGGGAGATGAGGAGCTGAGGCCAGCACTGCCCTTCCAGCCTGACCCACCTGCACCCT
TCACCCCAAGTCCCCTTCCCCGCCTGGCCAACCAGGACAGCCGCCCTGTCTTTACCAGCCCCACTCCAGCCATGGCTGCGGTA
CCCACTCAGCCCCAGTCCAAGGAGGGACCCTGGAGTCCGGAGTCAGAGTCCCCTATGCTTCGAATCACAGCTCCCCTACCTCC
AGGGCCCAGCATGGCAGTGCCCACCCTAGGCCCAGGGGAGATAGCCAGCACTACACCCCCCAGCAGAGCCTGGACACCAACCC
AAGAGGGTCCTGGAGACATGGGAAGGCCGTGGGTTGCAGAGGTTGTGTCCCAGGGCGCAGGGATCGGGATCCAGGGGACCATC
ACCTCCTCCACAGCTTCAGGAGATGATGAGGAGACCACCACTACCACCACCATCATCACCACCACCATCACCACAGTCCAGAC
ACCAGGCCCTTGTAGCTGGAATTTCTCAGGCCCAGAGGGCTCTCTGGACTCCCCTACAGACCTCAGCTCCCCCACTGATGTTG
GCCTGGACTGCTTCTTCTACATCTCTGTCTACCCTGGCTATGGCGTGGAAATCAAGGTCCAGAATATCAGCCTCCGGGAAGGG
GAGACAGTGACTGTGGAAGGCCTGGGGGGGCCTGACCCACTGCCCCTGGCCAACCAGTCTTTCCTGCTGCGGGGCCAAGTCAT
CCGCAGCCCCACCCACCAAGCGGCCCTGAGGTTCCAGAGCCTCCCGCCACCGGCTGGCCCTGGCACCTTCCATTTCCATTACC
AAGCCTATCTCCTGAGCTGCCACTTTCCCCGTCGTCCAGCTTATGGAGATGTGACTGTCACCAGCCTCCACCCAGGGGGTAGT
GCCCGCTTCCATTGTGCCACTGGCTACCAGCTGAAGGGCGCCAGGCATCTCACCTGTCTCAATGCCACCCAGCCCTTCTGGGA
TTCAAAGGAGCCCGTCTGCATCGCTGCTTGCGGCGGAGTGATCCGCAATGCCACCACCGGCCGCATCGTCTCTCCAGGCTTCC
CGGGCAACTACAGCAACAACCTCACCTGTCACTGGCTGCTTGAGGCTCCTGAGGGCCAGCGGCTACACCTGCACTTTGAGAAG
GTTTCCCTGGCAGAGGATGATGACAGGCTCATCATTCGCAATGGGGACAACGTGGAGGCCCCACCAGTGTATGATTCCTATGA
GGTGGAATACCTGCCCATTGAGGGCCTGCTCAGCTCTGGCAAACACTTCTTTGTTGAGCTCAGTACTGACAGCAGCGGGGCAG
CTGCAGGCATGGCCCTGCGCTATGAGGCCTTCCAGCAGGGCCATTGCTATGAGCCCTTTGTCAAATACGGTAACTTCAGCAGC
AGCACACCCACCTACCCTGTGGGTACCACTGTGGAGTTCAGCTGCGACCCTGGCTACACCCTGGAGCAGGGCTCCATCATCAT
CGAGTGTGTTGACCCCCACGACCCCCAGTGGAATGAGACAGAGCCAGCCTGCCGAGCCGTGTGCAGCGGGGAGATCACAGACT
CGGCTGGCGTGGTACTCTCTCCCAACTGGCCAGAGCCCTACGGTCGTGGGCAGGATTGTATCTGGGGTGTGCATGTGGAAGAG
GACAAGCGCATCATGCTGGACATCCGAGTGCTGCGCATAGGCCCTGGTGATGTGCTTACCTTCTATGATGGGGATGACCTGAC
GGCCCGGGTTCTGGGCCAGTACTCAGGGCCCCGTAGCCACTTCAAGCTCTTTACCTCCATGGCTGATGTCACCATTCAGTTCC
AGTCGGACCCCGGGACCTCAGTGCTGGGCTACCAGCAGGGCTTCGTCATCCACTTCTTTGAGGTGCCCCCGCAATGACACATGT
CCGGAGCTGCCTGAGATCCCCAATGGCTGGAAGAGCCCATCGCAGCCTGAGCTAGTGCACGGCACCGTGGTCACTTACCAGTG
CTACCCTGGCTACCAGGTAGTGGGATCCAGTGTCCTCATGTGCCAGTGGGACCTAACTTGGAGTGAGGACCTGCCCTCATGCC
AGAGGGTGACTTCCTGCCACGATCCTGGAGATGTGGAGCACAGCCGACGCCTCATATCCAGCCCCAAGTTTCCCGTGGGGGCC
ACCGTGCAATATATCTGTGACCAGGGTTTTGTGCTGATGGGCAGCTCCATCCTCACCTGCCATGATCGCCAGGCTGGCAGCCC
CAAGTGGAGTGACCGGGCCCCTAAATGTCTCCTGGAACAGCTCAAGCCATGCCATGGTCTCAGTGCCCCTGAGAATGGTGCCC
GAAGTCCTGAGAAGCAGCTACACCCAGCAGGGGCCACCATCCACTTCTCGTGTGCCCCTGGCTATGTGCTGAAGGGCCAGGCC
AGCATCAAGTGTGTGCCTGGGCACCCCTCGCATTGGAGTGACCCCCCACCCATCTGTAGGGCTGCCTCTCTGGATGGGTTCTA
CAACAGTCGCAGCCTGGATGTTGCCAAGGCACCTGCTGCCTCCAGCACCCTGGATGCTGCCCACATTGCAGCTGCCATCTTCT
TGCCACTGGTGGCGATGGTGTTGTTGGTAGGAGGTGTATACTTCTACTTCTCCAGGCTCCAGGGAAAAAGCTCCCTGCAGCTG
CCCCGCCCCCGCCCCCGCCCCTACAACCGCATTACCATAGAGTCAGCGTTTGACAATCCAACTTACGAGACTGGAGAGACGAG
AGAATATGAAGTCTCCATCTAGGTGGGGGCAGTCTAGGGAAGTCAACTCAGACTTGCACCACAGTCCAGCAGCAAGGCTCCTT
GCTTCCTGCTGTCCCTCCACCTCCTGTATATACCACCTAGGAGGAGATGCCACCAAGCCCTCAAGAAGTTGTGCCCTTCCCCG
CCTGCGATGCCCACCATGGCCTATTTTCTTGGTGTCATTGCCCACTTGGGGCCCTTCATTGGGCCCATGTCAGGGGGCATCTA
CCTGTGGGAAGAACATAGCTGGAGCACAAGCATCAACAGCCAGCATCCTGAGCCTCCTCATGCCCTGGACCAGCCTGGAACAC
ACTAGCAGAGCAGGAGTACCTTTCTCCACATGACCACCATCCCGCCCTGGCATGGCAACCTGCAGCAGGATTAACTTGACCAT
GGTGGGAACTGCACCAGGGTACTCCTCACAGCGCCATCACCAATGGCCAAAACTCCTCTCAACGGTGACCTCTGGGTAGTCCT
GGCATGCCAACATCAGCCTCTTGGGAGGTCTCTAGTTCTCTAAAGTTCTGGACAGTTCTGCCTCCTGCCCTGTCCCAGTGGAG
GCAGTAATTCTAGGAGATCCTAAGGGGTTCAGGGGGACCCTACCCCCACCTCAGGTTGGGCTTCCCTGGGCACTCATGCTCCA
CACCAAAGCAGGACACGCCATTTTCCACTGACCACCCTATACCCTGAGGAAAGGGAGACTTTCCTCCGATGTTTATTTAGCTG
TTGCAAACATCTTCACCCTAATAGTCCCTCCTCCAATTCCAGCCACTTGTCAGGCTCTCCTCTTGACCACTGTGTTATGGGAT
AAGGGGAGGGGGTGGGCATATTCTGGAGAGGAGCAGAGGTCCAAGGACCCAGGAATTTGGCATGGAACAGGTGGTAGGAGAGC
CCCAGGGAGACGCCCAGGAGCTGGCTGAAAGCCACTTTGTACATGTAATGTATTATATGGGGTCTGGGCTCCAGCCAGAGAAC
AATCTTTTATTTCTGTTGTTTCCTTATTAAAATGGTGTTTTTGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
A

图1B

智人癫痫蛋白6同系物同功异型物1前体

>gi|148839280|ref|NP_849191.3|

(SEQ ID NO: 3)

MRPVALLLLPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLLNHH
PLLEEFLQEGLEKGDEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGP
WSPESESPMLRITAPLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWVAEVVSQGAGI
GIQGTITSSTASGDDEETTTTTTIITTTITTVQTPGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYP
GYGVEIKVQNISLREGETVTVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFH
YQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAACGG
VIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGDNVEAPPVYDSY
EVEYLPIEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCYEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTVEFS
CDPGYTLEQGSIIIECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVE
EDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSVLGYQQ
GFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDL
PSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCL
LEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASL
DGFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAHIAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLPRPRPRPYNRITI
ESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

图1C

智人癫痫蛋白6同系物同功异型物2前体

>gi|148839346|ref|NP_001092105.1|

(SEQ ID NO: 4)

MRPVALLLLPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPT
LKLLNHHPLLEEFLQEGLEKGDEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAM
AAVPTQPQSKEGPWSPESESPMLRITAPLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEG
PGDMGRPWVAEVVSQGAGIGIQGTITSSTASGDDEETTTTTTIITTTITTVQTPGPCSWNFS
GPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLREGETVTVEGLGGPDPLPLA
NQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLH
PGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAACGGVIRNATTGRIVSPGFPG
NYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGDNVEAPPVYDSYEVEYLPIEG
LLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCYEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTVEFSC
DPGYTLEQGSIIIECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCI
WGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQ
FQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVVTYQCYPGY
QVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQG
FVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIH
FSCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAH
IAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLPRPRPRPYNRITIESAFDNPTYETGETREYE
VSI

图1D

SEZ6同功异型物的比对

```
                                   1                                                                                  80
   hSEZ6v1 (NP_849191)      (1) MRPVALLLLPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLLNHHPLLEEFLQEG
hSEZ6v2 (NP_001092105)      (1) MRPVALLLLPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLLNHHPLLEEFLQEG
                                   81                                                                                160
   hSEZ6v1 (NP_849191)     (81) LEKGDEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSPESESPMLRITAPLPPGPS
hSEZ6v2 (NP_001092105)     (81) LEKGDEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSPESESPMLRITAPLPPGPS
                                  161                                                                               240
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (161) MAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWVAEVVSQGAGIGIQGTITSSTASGDDEETTTTTTIITTTITTVQT
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (161) MAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWVAEVVSQGAGIGIQGTITSSTASGDDEETTTTTTIITTTITTVQT
                                  241                                                                               320
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (241) PGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLREGETVTVEGLGGPDPLPLANQSFLLRG
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (241) PGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLREGETVTVEGLGGPDPLPLANQSFLLRG
                                  321                                                                               400
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (321) QVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNA
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (321) QVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNA
                                  401                                                                               480
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (401) TQPFWDSKEPVCIAACGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGDNVE
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (401) TQPFWDSKEPVCIAACGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGDNVE
                                  481                                                                               560
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (481) APPVYDSYEVEYLPIEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCYEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTVEFSCD
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (481) APPVYDSYEVEYLPIEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCYEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTVEFSCD
                                  561                                                                               640
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (561) PGYTLEQGSIIIECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRI
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (561) PGYTLEQGSIIIECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRI
                                  641                                                                               720
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (641) GPGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGW
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (641) GPGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGW
                                  721                                                                               800
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (721) KSPSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFFVGATVQYICD
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (721) KSPSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFFVGATVQYICD
                                  801                                                                               880
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (801) QGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGYVLKGQASIKC
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (801) QGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGYVLKGQASIKC
                                  881                                                                               960
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (881) VPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAHIAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLP
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (881) VPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAHIAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLP
                                  961                                 994
   hSEZ6v1 (NP_849191)    (961) RPRPRPYNRITIESAFDNPTYETGSLSFAGDERI    (SEQ ID NO: 3)
hSEZ6v2 (NP_001092105)    (961) RPRPRPYNRITIESAFDNPTYETGETREYEVSI-    (SEQ ID NO: 4)
```

图1E

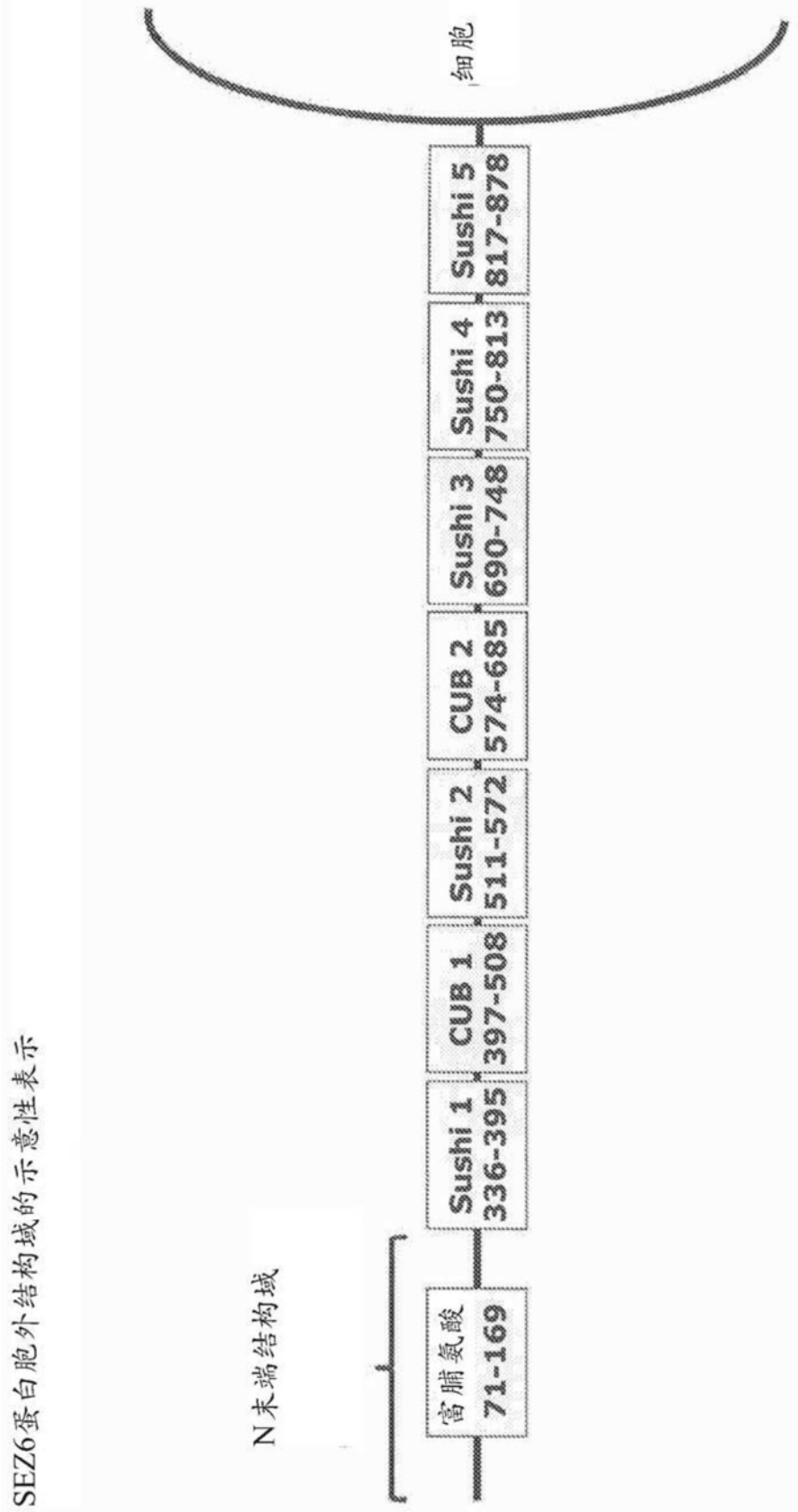

SEZ6蛋白胞外结构域的示意性表示
N末端结构域
富脯氨酸
71-169
Sushi 1
336-395
CUB 1
397-508
Sushi 2
511-572
CUB 2
574-685
Sushi 3
690-748
Sushi 4
750-813
Sushi 5
817-878
细胞

图1F

来自不同物种的全长成熟SEZ6蛋白之间的百分比一致性

SEZ6	恒河猴 (XP_001110503)	食蟹猕猴 (在此)	小鼠 (NP_067261)	大鼠 (NP_001099224)
人类 1 (NP_849191)		97.5%	90.5%	90.4%
人类 2 (NP_001092105)	91.7%			
恒河猴 (XP_001110503)		93.0%		
小鼠 (NP_067261)				96.7%

图2A

智人SEZ6、SEZ6L及SEZ6L2

序列登录号-NCBI

		mRNA	蛋白质
SEZ6	1	NM_178860	NP_849191
	2	NM_001098635	NP_001092105
SEZ6L	1	NM_021115	NP_066938
	2	NM_001184773	NP_001171702
	3	NM_001184774	NP_001171703
	4	NM_001184775	NP_001701704
	5	NM_001184776	NP_001171705
	6	NM_001184777	NP_001171706
SEZ6L2	1	NM_012410	NP_036542
	2	NM_201575	NP_963869
	3	NM_001114099	NP_001107571
	4	NM_001114100	NP_001107572
	5	NM_001243332	NP_001230261
	6	NM_001243333	NP_001230262

图2B

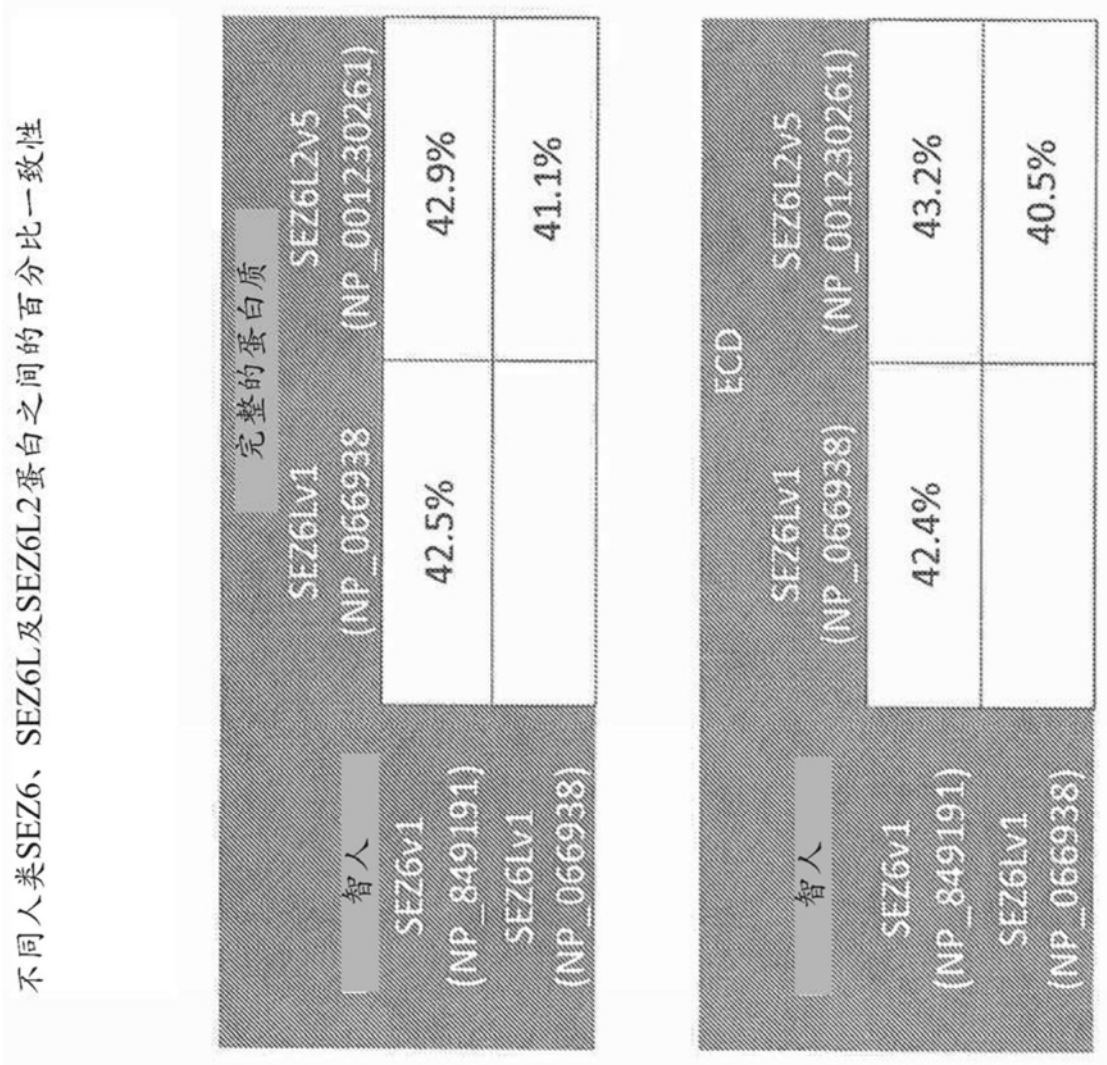

不同人类SEZ6、SEZ6L及SEZ6L2蛋白之间的百分比一致性
完整的蛋白质
智人
SEZ6v1 (NP_849191)
SEZ6Lv1 (NP_066938)
SEZ6Lv1 (NP_066938)
42.5%
SEZ6L2v5 (NP_001230261)
42.9%
41.1%
ECD
智人
SEZ6v1 (NP_849191)
SEZ6Lv1 (NP_066938)
SEZ6Lv1 (NP_066938)
42.4%
SEZ6L2v5 (NP_001230261)
43.2%
40.5%

图2C

>hSCRx17克隆ORF的cDNA序列

(SEQ ID NO: 5)

CTGAGCCTGGAGGCCCCAACCGTGGGGAAAGGACAAGCCCCAGGCATCGAGGAGACAGATGGCGAGCTGACAGCAGCCCCCACACCTGAGCAGCCAGAAC
GAGGCGTCCACTTTGTCACAACAGCCCCCACCTTGAAGCTGCTCAACCACCACCCGCTGCTTGAGGAATTCCTACAAGAGGGGCTGGAAAAGGGAGATGAGG
AGTTGAGGCCAGCACTGCCCTTCCAGCCTGACCCACCTGCACCCTTCACCCCAAGTCCCCTTCCCCGCCTGGCCAACCAGGACAGCCGCCCTGTCTTTACCAGC
CCCACTCCAGCCATGGCTGCGGTACCCACTCAGCCCCAGTCCAAGGAGGGACCCTGGAGTCCGGAGTCAGAGTCCCCTATGCTTCGAATCACAGCTCCCCTAC
CTCCAGGGCCCAGCATGGCAGTGCCCACCCTAGGCCCAGGGGAGATAGCCAGCACTACACCCCCCAGCAGAGCCTGGACACCAACCCAAGAGGGTCCTGGA
GACATGGGAAGGCCGTGGGTTGCAGAGGTTGTGTCCCAGGGCGCGGGGATCGGGATCCAGGGGACCATCACCTCCTCCACAGCTTCAGGAGATGATGAGG
AGACCACCACTACCACCACCATCATCACCACCACCATCACCACAGTCCAGACACCAGGCCCTTGTAGCTGGAATTTCTCAGGCCCAGAGGGCTCTCTGGACTCC
CCTACAGACCTCAGCTCCCCCACTGATGTTGGCCTGGACTGCTTCTTCTACATCTCTGTCTACCCTGGCTATGGCGTGGAAATCAAGGTCCAGAATATCAGCCT
CCGGGAAGGGGAGACAGTGACTGTGGAAGGCCTGGGGGGGCCCGACCCACTGCCCCTGGCCAACCAGTCTTTCCTGCTGCGGGGCCAAGTCATCCGCAGCC
CCACCCACCAAGCGGCCCTGAGGTTCCAGAGCCTCCCGCCACCGGCTGGCCCTGGCACCTTCCATTTCCATTACCAAGCCTATCTCCTGAGCTGCCACTTTCCCC
GTCGTCCAGCTTATGGAGATGTGACTGTCACCAGCCTCCACCCAGGGGGTAGTGCCCGCTTCCATTGTGCCACTGGCTACCAGCTGAAGGGCGCCAGGCATC
TCACCTGTCTCAATGCCACCCAGCCCTTCTGGGATTCAAAGGAGCCCGTCTGCATCGCTGCTTGCGGCGGAGTGATCCGCAATGCCACCACCGGCCGCATCGT
CTCTCCAGGCTTCCCGGGCAACTACAGCAACAACCTCACCTGTCACTGGCTGCTTGAGGCTCCTGAGGGCCAGCGGCTACACCTGCACTTTGAGAAGGTTTCC
CTGGCAGAGGATGATGACAGGCTCATCATTCGCAATGGGGACAACGTGGAGGCCCCACCAGTGTATGATTCCTATGAGGTGGAATACCTGCCCATTGAGGG
CCTGCTCAGCTCTGGCAAACACTTCTTTGTTGAGCTCAGTACTGACAGCAGCGGGGCAGCTGCAGGCATGGCCCTGCGCTATGAGGCCTTCCAGCAGGGCCA
TTGCTATGAGCCCTTTGTCAAATACGGTAACTTCAGCAGCAGCACACCCACCTACCCTGTGGGTACCACTGTGGAGTTCAGCTGCGACCCTGGCTACACCCTG
GAGCAGGGCTCCATCATCATCGAGTGTGTTGACCCCCACGACCCCCAGTGGAATGAGACAGAGCCAGCCTGCCGAGCCGTGTGCAGCGGGGAGATCACAGA
CTCGGCTGGCGTGGTACTCTCTCCCAACTGGCCAGAGCCCTACGGTCGTGGGCAGGATTGTATCTGGGGTGTGCATGTGGAAGAGGACAAGCGCATCATGCT
GGACATCCGAGTGCTGCGCATAGGCCCTGGTGATGTGCTTACCTTCTATGATGGGGATGACCTGACGGCCCGGGTTCTGGGCCAGTACTCAGGGCCCCGTAG
CCACTTCAAGCTCTTTACCTCCATGGCTGATGTCACCATTCAGTTCCAGTCGGACCCCGGGACCTCAGTGCTGGGCTACCAGCAGGGCTTCGTCATCCACTTCT
TTGAGGTGCCCCGCAATGACACATGTCCGGAGCTGCCTGAGATCCCCAATGGCTGGAAGAGCCCATCGCAGCCTGAGCTAGTGCACGGCACCGTGGTCACTT
ACCAGTGCTACCCTGGCTACCAGGTAGTGGGATCCAGTGTCCTCATGTGCCAGTGGGACCTAACTTGGAGTGAGGACCTGCCCTCATGCCAGAGGGTGACTT
CCTGCCACGATCCTGGAGATGTGGAGCACAGCCGACGCCTCATATCCAGCCCCAAGTTTCCCGTGGGGGCCACCGTGCAATATATCTGTGACCAGGGTTTTGT
GCTGATGGGCAGCTCCATCCTCACCTGCCATGATCGCCAGGCTGGCAGCCCCAAGTGGAGTGACCGGGCCCCTAAATGTCTCCTGGAACAGCTCAAGCCATG
CCATGGTCTCAGTGCCCCTGAGAATGGTGCCCGAAGTCCTGAGAAGCAGCTACACCCAGCAGGGGCCACCATCCACTTCTCGTGTGCCCCTGGCTATGTGCTG
AAGGGCCAGGCCAGCATCAAGTGTGTGCCTGGGCACCCCTCGCATTGGAGTGACCCCCCACCCATCTGTAGGGCTGCCTCTCTGGATGGGTTCTACAACAGT
CGCAGCCTGGATGTTGCCAAGGCACCTGCTGCCTCCAGCACCCTGGATGCTGCCCACATTGCAGCTGCCATCTTCTTGCCACTGGTGGCGATGGTGTTGTTGG
TAGGAGGTGTATACTTCTACTTCTCCAGGCTCCAGGGAAAAAGCTCCCTGCAGCTGCCCCGCCCCCGCCCCCGCCCCTACAACCGCATTACCATAGAGTCAGC
GTTTGACAATCCAACTTACGAGACTGGATCTCTTTCCTTTGCAGGAGACGAGAGAATA

图3A

>hSCRx17克隆ORF的翻译

(SEQ ID NO: 6)

LSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLLNHHPLLEEFLQEGLEKGDE
ELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSPESESPMLRIT
APLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWVAEVVSQGAGIGIQGTITSST
ASGDDEETTTTTTIITTTITTVQTPGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVE
IKVQNISLREGETVTVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFHY
QAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAA
CGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGDNVE
APPVYDSYEVEYLPIEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCYEPFVKYGNFSSST
PTYPVGTTVEFSCDPGYTLEQGSIIIECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEP
YGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMAD
VTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVVTYQCYPGY
QVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVL
MGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGY
VLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAHIAAAIFLPLVA
MVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLPRPRPRPYNRITIESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

图3B

SEZ6变体的比对

```
                          1                                                                                  80
 hSEZ6 BC146292     (1)  MRPVALLLLPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLLNHHPLLEEFLQEG
hSEZ6 NP_849191     (1)  MRPVALLLLPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLLNHHPLLEEFLQEG
                          81                                                                                160
 hSEZ6 BC146292    (81)  LEKGDEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSPESESPMLRITAPLPPGPS
hSEZ6 NP_849191    (81)  LEKGDEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSPESESPMLRITAPLPPGPS
                          161                                                                               240
 hSEZ6 BC146292   (161)  MAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWVAEVVSQGAGIGIQGTITSSTASGDDEETTTTTTIITTTITTVQT
hSEZ6 NP_849191   (161)  MAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWVAEVVSQGAGIGIQGTITSSTASGDDEETTTTTTIITTTITTVQT
                          241                                                                               320
 hSEZ6 BC146292   (241)  PGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLREGETVTVEGLGGPDPLPLANQSFLLRG
hSEZ6 NP_849191   (241)  PGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLREGETVTVEGLGGPDPLPLANQSFLLRG
                          321                                                                               400
 hSEZ6 BC146292   (321)  QVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNA
hSEZ6 NP_849191   (321)  QVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNA
                          401          ** *                                                                 480
 hSEZ6 BC146292   (401)  TQPFWDSKEPVCIGECPGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGDNVE
hSEZ6 NP_849191   (401)  TQPFWDSKEPVCIAACGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGDNVE
                          481                                                                               560
 hSEZ6 BC146292   (481)  APPVYDSYEVEYLPIEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCYEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTVEFSCD
hSEZ6 NP_849191   (481)  APPVYDSYEVEYLPIEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCYEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTVEFSCD
                          561                                                                               640
 hSEZ6 BC146292   (561)  PGYTLEQGSIILECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRI
hSEZ6 NP_849191   (561)  PGYTLEQGSIILECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRI
                          641                                                                               720
 hSEZ6 BC146292   (641)  GPGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGW
hSEZ6 NP_849191   (641)  GPGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGW
                          721                                                                               800
 hSEZ6 BC146292   (721)  KSPSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICD
hSEZ6 NP_849191   (721)  KSPSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICD
                          801                                                                               880
 hSEZ6 BC146292   (801)  QGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGYVLKGQASIKC
hSEZ6 NP_849191   (801)  QGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGYVLKGQASIKC
                          881                                                                               960
 hSEZ6 BC146292   (881)  VPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAHIAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLP
hSEZ6 NP_849191   (881)  VPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAHIAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLP
                          961                                994
 hSEZ6 BC146292   (961)  RPRPRPYNRITIESAFDNPTYETGSLSFAGDERI          (SEQ ID NO: 7)
hSEZ6 NP_849191   (961)  RPRPRPYNRITIESAFDNPTYETGSLSFAGDERI          (SEQ ID NO: 3)
```

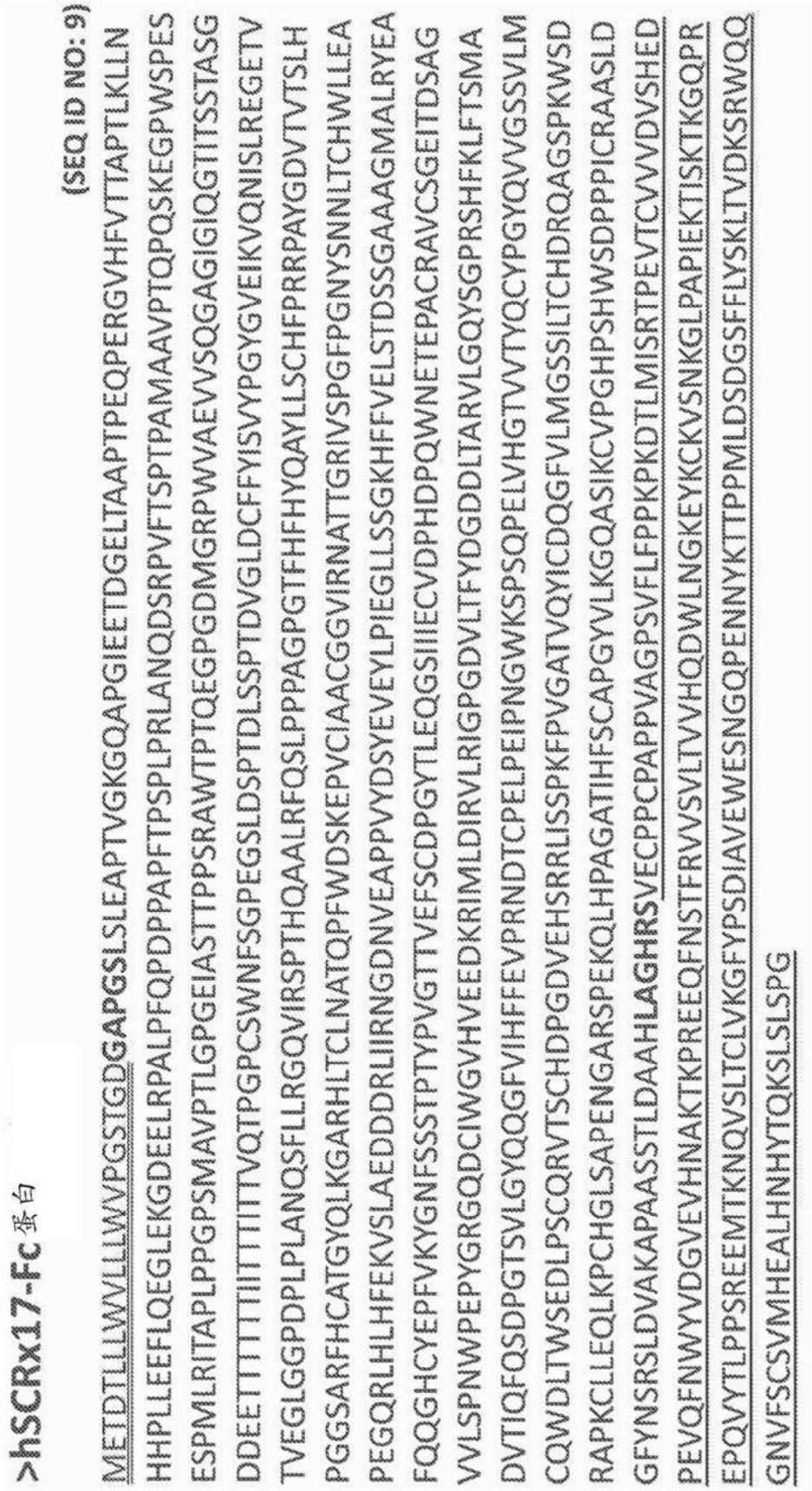
图3C

>hSCRx17-Fc ORF

(SEQ ID NO: 8)

ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCCGGGTCCACTGGTGAC**GGCGCGCCTGGATCC**CTGAGCCTGGAGGCCCCAACCGTGGGGAAAGG
ACAAGCCCCAGGCATCGAGGAGACAGATGGCGAGCTGACAGCAGCCCCCACACCTGAGCAGCCAGAACGAGGCGTCCACTTTGTCACAACAGCCCCCACCTTGAAGCTGCT
CAACCACCACCCGCTGCTTGAGGAATTCCTACAAGAGGGGCTGGAAAAGGGAGATGAGGAGTTGAGGCCAGCACTGCCCTTCCAGCCTGACCCACCTGCACCCTTCACCCC
AAGTCCCCTTCCCCGCCTGGCCAACCAGGACAGCCGCCCTGTCTTTACCAGCCCCACTCCAGCCATGGCTGCGGTACCCACTCAGCCCCAGTCCAAGGAGGGACCCTGGAGT
CCGGAGTCAGAGTCCCCTATGCTTCGAATCACAGCTCCCCTACCTCCAGGGCCCAGCATGGCAGTGCCCACCCTAGGCCCAGGGGAGATAGCCAGCACTACACCCCCCAGCA
GAGCCTGGACACCAACCCAAGAGGGTCCTGGAGACATGGGAAGGCCGTGGGTTGCAGAGGTTGTGTCCCAGGGCGCGGGGATCGGGATCCAGGGGACCATCACCTCCTCC
ACAGCTTCAGGAGATGATGAGGAGACCACCACTACCACCACCATCATCACCACCACCATCACCACAGTCCAGACACCAGGCCCTTGTAGCTGGAATTTCTCAGGCCCAGAGG
GCTCTCTGGACTCCCCTACAGACCTCAGCTCCCCCACTGATGTTGGCCTGGACTGCTTCTTCTACATCTCTGTCTACCCTGGCTATGGCGTGGAAATCAAGGTCCAGAATATCA
GCCTCCGGGAAGGGGAGACAGTGACTGTGGAAGGCCTGGGGGGGCCCGACCCACTGCCCCTGGCCAACCAGTCTTTCCTGCTGCGGGGCCAAGTCATCCGCAGCCCCACC
CACCAAGCGGCCCTGAGGTTCCAGAGCCTCCCGCCACCGGCTGGCCCTGGCACCTTCCATTTCCATTACCAAGCCTATCTCCTGAGCTGCCACTTTCCCCGTCGTCCAGCTTAT
GGAGATGTGACTGTCACCAGCCTCCACCCAGGGGGTAGTGCCCGCTTCCATTGTGCCACTGGCTACCAGCTGAAGGGCGCCAGGCATCTCACCTGTCTCAATGCCACCCAGC
CCTTCTGGGATTCAAAGGAGCCCGTCTGCATCGCTGCTTGCGGCGGAGTGATCCGCAATGCCACCACCGGCCGCATCGTCTCTCCAGGCTTCCCGGGCAACTACAGCAACAA
CCTCACCTGTCACTGGCTGCTTGAGGCTCCTGAGGGCCAGCGGCTACACCTGCACTTTGAGAAGGTTTCCCTGGCAGAGGATGATGACAGGCTCATCATTCGCAATGGGGAC
AACGTGGAGGCCCCACCAGTGTATGATTCCTATGAGGTGGAATACCTGCCCATTGAGGGCCTGCTCAGCTCTGGCAAACACTTCTTTGTTGAGCTCAGTACTGACAGCAGCG
GGGCAGCTGCAGGCATGGCCCTGCGCTATGAGGCCTTCCAGCAGGGCCATTGCTATGAGCCCTTTGTCAAATACGGTAACTTCAGCAGCAGCACACCCACCTACCCTGTGGG
TACCACTGTGGAGTTCAGCTGCGACCCTGGCTACACCCTGGAGCAGGGCTCCATCATCATCGAGTGTGTTGACCCCCACGACCCCCAGTGGAATGAGACAGAGCCAGCCTGC
CGAGCCGTGTGCAGCGGGGAGATCACAGACTCGGCTGGCGTGGTACTCTCTCCCAACTGGCCAGAGCCCTACGGTCGTGGGCAGGATTGTATCTGGGGTGTGCATGTGGA
AGAGGACAAGCGCATCATGCTGGACATCCGAGTGCTGCGCATAGGCCCTGGTGATGTGCTTACCTTCTATGATGGGGATGACCTGACGGCCCGGGTTCTGGGCCAGTACTC
AGGGCCCCGTAGCCACTTCAAGCTCTTTACCTCCATGGCTGATGTCACCATTCAGTTCCAGTCGGACCCCGGGACCTCAGTGCTGGGCTACCAGCAGGGCTTCGTCATCCACT
TCTTTGAGGTGCCCCGCAATGACACATGTCCGGAGCTGCCTGAGATCCCCAATGGCTGGAAGAGCCCATCGCAGCCTGAGCTAGTGCACGGCACCGTGGTCACTTACCAGT
GCTACCCTGGCTACCAGGTAGTGGGATCCAGTGTCCTCATGTGCCAGTGGGACCTAACTTGGAGTGAGGACCTGCCCTCATGCCAGAGGGTGACTTCCTGCCACGATCCTGG
AGATGTGGAGCACAGCCGACGCCTCATATCCAGCCCCAAGTTTCCCGTGGGGGCCACCGTGCAATATATCTGTGACCAGGGTTTTGTGCTGATGGGCAGCTCCATCCTCACC
TGCCATGATCGCCAGGCTGGCAGCCCCAAGTGGAGTGACCGGGCCCCTAAATGTCTCCTGGAACAGCTCAAGCCATGCCATGGTCTCAGTGCCCCTGAGAATGGTGCCCGA
AGTCCTGAGAAGCAGCTACACCCAGCAGGGGCCACCATCCACTTCTCGTGTGCCCCTGGCTATGTGCTGAAGGGCCAGGCCAGCATCAAGTGTGTGCCTGGGCACCCCTCG
CATTGGAGTGACCCCCCACCCATCTGTAGGGCTGCCTCTCTGGATGGGTTCTACAACAGTCGCAGCCTGGATGTTGCCAAGGCACCTGCTGCCTCCAGCACCCTGGATGCTG
CCCAC**CTGGCCGGCCACAGATCT**GTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
ACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCT
CCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT
GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCATGCTGGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTTGA

图4A



>hSCRx17-Fc 蛋白 (SEQ ID NO: 9)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDGAPGSLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLLN
HHPLLEEFLQEGLEKGDEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSPES
ESPMLRITAPLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWVAEVVSQGAGIGIQGTITSSTASG
DDEETTTTTTIIITTTTIITVQTPGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLREGETV
TVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLH
PGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAACGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEA
PEGQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGDNVEAPPVYDSYEVEYLPIEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEA
FQQGHCYEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTVEFSCDPGYTLEQGSIIECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAG
VVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMA
DVTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSVLM
CQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSD
RAPKCLLEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASLD
GFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAHLAGHRSVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

图4B

>编码成熟鼠类SEZ6的cDNA序列

(SEQ ID NO: 10)

CTCTCCTCAGAGGCTCCGATCACGGGGGAAGGTCATGCCACGGGCATCAGGGAGACGGATGGGGAGCTGACCGCAGCCCCTACACCTGAGCAGTCAGACC
GAGGCGTCCACTTCGTCACCACAGCCCCTACCCTCAAGCTGCTCAACCACCACCCACTTCTGGAAGAATTTCTTCAAGAGGGGCTAGAAAGAGAGGAAGCGC
CGCAGCCTGCACTGCCCTTCCAGCCGGACTCACCTACACACTTTACTCCAAGCCCCCTCCCCCGCCTCACCAACCAGGACAACCGCCCCGTCTTTACCAGTCCG
ACTCCAGCCGTGGCTGCAGCACCCACCCAGCCCCACTCCAGGGAGAAACCTTGGAACCTAGAATCCAAACCCCCTGAGCTTTCTATCACATCGTCCCTTCCTCC
AGGGCCGAGTATGGCAGTGCCCACACTGCTCCCAGAGGACAGACCCAGTACTACACCCCCTAGCCAAGCATGGACTCCAACTCAGGAGGGTCCTGGAGACA
TGGACAGACCTTGGGTTCCAGAGGTCATGTCTAAGACCACAGGGCTTGGTGTCGAGGGAACCATTGCCACCTCCACAGCTTCAGGGGATGACGAAGAGACC
ACTACCACCATCATTACCACTACTGTCACCACAGTTCAGCCACCAGGCCCCTGTAGCTGGAATTTCTCAGGCCCAGAGGGCTCTCTGGATTCCCCCACGGCCCC
CAGCTCACCCTCTGATGTTGGCCTGGACTGTTTCTACTATATCTCTGTCTACCCTGGATATGGAGTAGAGATCAAGGTGGAGAACATCAGCCTTCAGGAAGGG
GAGACCATCACCGTGGAGGGCCTGGGGGGCCCCGATCCACTGCCCTTGGCTAACCAGTCGTTCCTGCTGAGGGGCCAGGTCATCCGCAGCCCCACCCACCA
AGCAGCCCTGAGGTTCCAGAGCCTCCCGCTACCCGCTGGGCCTGGCACTTTCCATTTCCGCTACCAAGCCTATCTCCTGAGCTGCCACTTTCCCCGACGTCCAG
CGTATGGAGATGTGACTGTCACCAGTCTCCACCCAGGAGGCAGCGCCCACTTCCATTGTGCCACTGGCTACCAGCTCAAGGGTGCCAGGTTCCTCACCTGTCT
CAATGCCACCCAGCCCTTTTGGGATTCCCAAGAGCCTGTTTGCATTGCTGCTTGTGGTGGAGTGATTCGGAATGCCACCACTGGCCGCATTGTCTCTCCTGGC
TTCCCGGGGAACTACAGCAACAACCTCACCTGCCACTGGTTGCTAGAGGCTCCAGAGAGCCAGCGGCTGCACCTGCACTTTGAAAAGGTCTCCCTGGCAGAA
GACGACGACAGGCTCATCATCCGCAATGGAAATAACGTGGAGGCCCCGCCGGTGTACGACTCCTATGAGGTGGAATACCTGCCCATTGAGGGCCTGCTCAG
CTCTGGCAGACACTTCTTCGTGGAGTTCAGTACTGACAGCAGTGGGGCAGCTGCAGGCATGGCCCTGCGCTATGAGGCCTTCCAGCAAGGACATTGCTATGA
GCCCTTTGTCAAATACGGCAACTTCAGCAGCAGTGCACCGTCCTACCCTGTGGGTACAACTGTGGAGTTCAGCTGTGACCCTGGCTACACCCTGGAGCAGGG
CTCCATCATCATCGAATGCGTCGACCTCCACGACCCCCAGTGGAATGAGACAGAGCCAGCCTGCCGAGCCGTGTGCAGCGGGGAGATCACAGACTCTGCAG
GCGTGGTGCTCTCTCCAAACTGGCCGGAGCCTTATGGCCGAGGGCAGGACTGCATCTGGGGTGTGCATGTGGAGGAGGACAAGCGCATCATGCTGGACAT
CCGAGTGCTGCGCATAGGCTCTGGGGATGTACTGACCTTCTACGATGGGGATGACCTCACAGCCCGGGTCCTGGGCCAATACTCAGGGCCCCGTGGCCACTT
CAAGCTCTTTACCTCCATGGCCGATGTCACCATCCAGTTCCAGTCAGACCCTGGGACCTCGGCGCTGGGTTACCAGCAAGGATTTGTCATCCACTTCTTTGAG
GTTCCCCGCAACGACACATGTCCAGAGCTACCCGAGATCCCCAACGGCTGGAAGAACCCATCACAGCCTGAGCTGGTGCACGGCACGGTGGTCACCTATCAG
TGCTACCCTGGTTACCAGGTGGTGGGATCCAGTATTCTCATGTGCCAGTGGGACCTAAGCTGGAGTGAGGACCTGCCTTCATGCCAGAGAGTGACATCTTGC
CATGACCCAGGGGATGTGGAGCACAGCCGACGCCTCATATCCAGCCCCAAGTTTCCCGTGGGAGCAACTGTGCAATATGTCTGTGACCAGGGTTTTGTGCTG
ACGGGGAGTGCCATTCTCACCTGCCATGATCGGCAAGCAGGCAGTCCCAAGTGGAGTGACAGGGCCCCCAAGTGTCTCTTGGAACAATTCAAGCCGTGCCA
TGGCCTCAGCGCCCCGGAGAATGGTGCCCGCAGCCCTGAGAAGCGGCTTCACCCAGCAGGGGCCACCATCCACTTCTCCTGTGCCCCTGGTTATGTGCTGAA
GGGCCAGGCCAGCATCAAATGCGTGCCTGGACACCCCTCGCATTGGAGTGACCCACCACCCATCTGTAGGGCTGCCTCTCTGGATGGGTTCTACAACGGCCG
TAGCCTGGATGTTGCCAAGGCACCTGCCGCCTCCAGTGCCCTGGACGCTGCTCACCTGGCTGCTGCCATCTTCCTACCATTGGTGGCCATGGTGTTGCTGGTG
GGAGGAGTGTACCTCTATTTTTCCAGATTCCAGGGGAAAAGTCCCCTGCAACTTCCCCGAACTCATCCTCGCCCCTATAACCGCATCACGGTAGAGTCAGCAT
TTGACAATCCAACTTATGAGACTGGATCTCTTTCCTTTGCAGGAGACGAGAGAATATGA

图5A

>mSCRx17克隆ORF的翻译

(SEQ ID NO: 11)

LSSEAPITGEGHATGIRETDGELTAAPTPEQSDRGVHFVTTAPTLKLLNHHPLLEEFLQEGLEREEAPQPALPFQPDSPTHFT
PSPLPRLTNQDNRPVFTSPTPAVAAAPTQPHSREKPWNLESKPPELSITSSLPPGPSMAVPTLLPEDRPSTTPPSQAWTPT
QEGPGDMDRPWVPEVMSKTTGLGVEGTIATSTASGDDEETTTTIIITTTVTTVQPPGPCSWNFSGPEGSLDSPTAPSSPSD
VGLDCFYYISVYPGYGVEIKVENISLQEGETITVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPLPAGPGTFHFR
YQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLHPGGSAHFHCATGYQLKGARFLTCLNATQPFWDSQEPVCIAACGGVIRNATTGRIVS
PGFPGNYSNNLTCHWLLEAPESQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGNNVEAPPVYDSYEVEYLPIEGLLSSGRHFFVEFSTD
SSGAAAGMALRYEAFQQGHCYEPFVKYGNFSSSAPSYPVGTTVEFSCDPGYTLEQGSIIIECVDLHDPQWNETEPACRAV
CSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGSGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRGHFKLF
TSMADVTIQFQSDPGTSALGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKNPSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSILMC
QWDLSWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYVCDQGFVLTGSAILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLL
EQFKPCHGLSAPENGARSPEKRLHPAGATIHFSCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNGRSLDVAK
APAASSALDAAHLAAAIFLPLVAMVLLVGGVYLYFSRFQGKSPLQLPRTHPRPYNRITVESAFDNPTYE TGSLSFAGDERI

图5B

>rSCRx17克隆ORF的cDNA序列

(SEQ ID NO: 12)

ctctcctcagaggctccaatcacgggggaaggtcaagccacgggcatcagggagatggatggggagctgaccgcagcccctacacctgagcagtcagaccgaggcgtccacttcgtcaccac
agcccctaccctcaagctactcaaccaccacccacttctggaggaatttcttcaagaggggctagaagggagagaggaagctccgaggccggcactgcccttccagccagactcacctacac
cctttactccaagcccccttccccgcctcaccaaccaggacaaccgccctgtctttaccagtccgacgccagctgtagctgcggcacccacgcagccccactccagaaagaaaccctggaacc
cagagtcagagcccccggagctttacatcacatctcccctccctccagggccgagtatggcagtgcccacactgcacccagaggacagacccagcactacacccccccagccaagcatggact
ccaacccaggagggtcctggagacatgggcagaccttgggttccagagatcatgtctaagaccacagggcttggtatcgaggggaccattgccacctccacagcttcaggggatgacgaaga
gaccaccaccaccaccatcattaccaccgtcaccacaattcagccaccaggcccctgtagctggaatttctcaggcccggagggctctctggattcccctgcggtccccagcgtcccctctgatg
ttggcctggactgtctctactacatctctgtctaccctggatatggagtcgagatcaaggtgaagaacatcagccttcaggaaggagagaccataaccgtggagggcctggggggcctgacc
cactgcccttggctaaccagtctttcctgctgaggggccaggtcatccgcagccccacccaccaggcagccgtgaggttccaaagccttccacttcccgctggacctggtactttccatttccact
accaagcctatctcctgagctgccactttcctcggcgtccagcttatggagatgtgactgtcaccagcctccacccaggaggcagcgcccgcttccactgtgccactggctaccagctaaagggt
gccaggttcctcacctgtctcaatgccacccagcccttttgggattcccaagagcctgtctgcattgctgcttgtggaggagtgattcggaatgccaccactggccgcattgtctctcctggctttcc
cgggaactacagcaacaacctcacctgccactggctgctagaagcccccgagagccagcggctgcacctgcactttgaaaaggtctccctggcagaagatgacgacaggctcatcatccgta
acgggaataacgtggaggccccgccagtgtatgactcctatgaggtggagtacctgcccattgagggcctgctcagttctggcagacacttcttcgtggagttcagtactgacagcagcggggc
agccgcaggcatggcactgcgctatgaggccttccagcaaggacattgctatgagccctttgtcaaatacggtaacttcagcagcagcgcaccgtcctaccctgtgggtacgactgtggagttc
agctgtgaccctggctacaccctggagcagggttccatcatcatcgaatgcgtcgacctccgtgacccccagtggaatgagacagaaccagcctgccgagccgtgtgcagcggggagatcac
agactctgcaggcgtggtgctctctccaaactggccggagccttatggccgagggcaggactgcatctggggtgtgcatgtggaggaggacaagcgcatcatgctggacatccgagtgctgcg
cataggctctggggatgtactgaccttctacgatggggatgacctgacagcccgggtcctgggccaatactcagggccccgtggccacttcaagctctttacctccatggctgatgtcaccattc
agttccagtcagaccctgggacgtcggcgctgggttaccagcaaggatttgtcatccacttctttgaggtgccccgcaatgacacatgtccagagcttcccgagatccccaacggctggaagaa
cccatcacagcctgagctggtgcatggcacggtggtcacctatcagtgctaccccggttaccaggtggtgggatccagtattctcatgtgccagtgggacctgagctggagtgaggacctgccct
catgccagagagtgacatcctgccatgacccaggggatgtggagcacagccgacgcctcatatccagcctcaagtttcctgtgggagcaactgtgcagtatatctgtgaccagggttttgtgctc
acgggtagcgccatccttacttgccatgatcgtcaagcgggcagtcccaagtggagtgacagggcccccaagtgtctcttggaacagttcaaaccatgtcatggcctcagtgcccctgagaatg
gtgcccgcagccctgagaagaggctccacccagcaggggccaccattcacttctcctgtgcccctggttatgtgctgaagggccaggccagcatcaaatgcgtgcctggacacccctcacattg
gagtgatcctccacccatctgtagggctgcttctctggatgggttctacaacggccgtagcctggatgttgccaaggcacctgccacctccagtgccctggatgctgcccacatggcagctgcca
tctttctaccattggtggccatggtgttgctggtgggaggagtgtacctctatttctccagactccagggaaaaagtcctctgcagcttcccggaactcatcctcgcccctataaccgtatcacggt
agagtcagcatttgacaatccaacttatgagaccggatctctttcctttgcaggagacgagagaata

图5C

>rSCRx17克隆ORF的翻译

(SEQ ID NO: 13)

LSSEAPITGEGQATGIREMDGELTAAPTPEQSDRGVHFVTTAPTLKLLNHHPLLEEFLQEGLEGREEAPRPALPFQPDSPTPFTPS
PLPRLTNQDNRPVFTSPTPAVAAAPTQPHSRKKPWNPESEPPELYITSPLPPGPSMAVPTLHPEDRPSTTPPSQAWTPTQEGPG
DMGRPWVPEIMSKTTGLGIEGTIATSTASGDDEETTTTTIITTVTTIQPPGPCSWNFSGPEGSLDSPAVPSVPSDVGLDCLYYISV
YPGYGVEIKVKNISLQEGETITVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAAVRFQSLPLPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRP
AYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARFLTCLNATQPFWDSQEPVCIAACGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWL
LEAPESQRLHLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGNNVEAPPVYDSYEVEYLPIEGLLSSGRHFFVEFSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGH
CYEPFVKYGNFSSSAPSYPVGTTVEFSCDPGYTLEQGSIIIECVDLRDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRG
QDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGSGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGPRGHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSALGYQQGFVI
HFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKNPSQPELVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSILMCQWDLSWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHS
RRLISSLKFPVGATVQYICDQGFVLTGSAILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQFKPCHGLSAPENGARSPEKRLHPAGATIHFSC
APGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNGRSLDVAKAPATSSALDAAHMAAAIFLPLVAMVLLVGGVYLYFSR
LQGKSPLQLPGTHPRPYNRITVESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

图5D

>cSCRx17克隆ORF的cDNA序列

(SEQ ID NO: 14)

atggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctctgggttccaggttccactggtgacggcgcgccactcagcagcgaagctcccacaatgggcaagggacaggcccccggaattga
agaaaccgatggcgaactcaccgctgcccctacccctgagcaacccgaaagggggagtgcactttgtgaccaccgctcccaccctgaagctgctcaatcaccaccccctcctggaggagtttct
gcaggaaggcctggaaaaaggcgacgaggaactcagacctgccctgcccttccaacccgaccctcctaccccctttacacctagccctctccctagactggccaaccaagactccagacctgt
gttcaccagccctacacctgctacagctgccgtccctacccaacctcaatccaaggagggaccttggagcctcgagagcgagcctcccgtgctgagaatcacagctcctctccctcctggcccctt
ccatggctgtccccacactcggacctggcgaaaaggcccagcacaacaccccccctccagagcctggacccctacacaagaaggccctggcgacatgggaaggccttgggtccctgaagtcgtg
agccaaggcgccggcatcggaatccagggaaccatcgccagctccacagccagcggagacgatgaggaaacaaccaccacaaccaccatcatcaccaccacaatcacaacagtccagacc
cccggcccttgcagctggaatttttccggccctgagggatccctggattcccccacagatctgtcctcccctcctgacgtgggcctcgactgtttcttctatatctccgtgtatcctggctacggcgt
cgaaatcaaagtccagaacatctccctgagggagggcgaaacagtcaccgtggaaggactgggcggacccgctcctctgcctctcgccaaccaatccttcctcctcaggggccaagtgattag
atcccccacacatcaagctgctctcaggttccaaagcctccctccccccgctggacccggaacctttcacttccactaccaagcctatctcctcagctgccatttcccccacaggcccgcttatgg
agatgtcacagtcacctccctgcatcctggcggctccgctagattccactgcgctaccggataccaactcaaggggcgccaggcatctgacatgtctcaatgctacccagcccttctgggacagc
aaggagcccgtctgcattgccgcttgcggaggcgtcatcagaaatgccaccaccggcagaatcgtgagccccggcttccctggcaactactccaacaacctgacatgccactggctgctggaa
gctcctgagggccagagactgcatctgcacttcgagaaggtcagcctggccgaagatgacgacagactcatcatcaggaacggcgacaacgtggaggctccccccgtctatgattcctacgag
gtcgagtacctccccatcgagggactgctgtcctccggcaagcatttttttcgtggagctgtccacagattccagcggagctgccgccggaatggctctcaggtacgaggctttccaacagggcca
ctgttacgagccctttgtgaagtacggcaacttctccagctccgctcctacctaccccgtcggcacaaccgtcgaatttagctgcgaccctggatacacactcgagcaaggctccatcatcatcg
agtgtgtcgacccccacgaccccccaatggaacgagacagagcccgcctgtagggccgtgtgtagcggagagattaccgactccgccggagtggtgctctcccctaattggcctgaaccctacg
gcagaggacaagattgtatttggggcgtccatgtcgaggaggacaagaggattatgctcgacgtgagggtgctgaggattggacctggcgacgtgctcacattctatgacggcgacgatctca
ccgccagagtcctgggacaatactccggccctcacagccacttcaagctgttcaccagcatggctgacgtgaccatccagttccagtccgatcctggaacatccgtgctgggataccagcaggg
cttcgtcatccacttcttcgaggtccccaggaacgacacctgccccgaactgcccgagattcccaacggctggaaatccccctcccaacctgatctcgtgcacggcaccgtcgtcacctaccaat
gctaccctggataccaagtcgtcggcagcagcgtgctgatgtgccaatgggacctcacctggagcgaggatctgccctcctgccagagagtcacctcctgccacgatcccggcgatgtggaac
actccaggaggctgattagctcccccaagttccctgtcggagccaccgtgcaatacatctgcgaccagggctttgtgctgaccggaaccagcatcctcacatgccacgacaggcaagctggatc
ccccaagtggtccgatagggcccccaaatgcctcctggaacagctgaagccttgtcatggcctcagcgctcctgaaaacggcgctaggagccccgaaaagaggctccaccctgccggagcca
ccatccacttttcctgtgccccccggatacgtgctgaaggggccaggcctccattaagtgcgtgcccggacatccttcccactggtccgaccccccctcccatctgtaaagccgcctccctggacggat
tctataacagcagaagcctggacgtcgctaaggcccctgctgcttcctccaccctggatgctgctcacatcgctgctgccatctttctgcccctcgtcgccatggtgctgctggtgggaggcgtct
acttctacttctccaggctgcagggaaagagctccctgcaactgcctaggacaagacccaggccctacaataggatcacagtcgagagcgccttcgacaaccccacatacgagacaggatcc
ctgagctttgccggagacgagagaatt

图5E

>cSCRx17克隆ORF的翻译

(SEQ ID NO: 15)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDGAPLSSEAPTMGKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPER
GVHFVTTAPTLKLLNHHPLLEEFLQEGLEKGDEELRPALPFQPDPPTPFTPSPLPRLANQ
DSRPVFTSPTPATAAVPTQPQSKEGPWSLESEPPVLRITAPLPPGPSMAVPTLGPGERPS
TTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWVPEVVSQGAGIGIQGTIASSTASGDDEETTTTTTTTTT
TITTVQTPGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPPDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLR
EGETVTVEGLGGPAPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPPAGPGTFHFHYQAY
LLSCHFPHRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCI
AACGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLAEDDDRLII
RNGDNVEAPPVYDSYEVEYLPIEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCY
EPFVKYGNFSSSAPTYPVGTTVEFSCDPGYTLEQGSIIIECVDPHDPQWNETEPACRAVC
SGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDVRVLRIGPGDVLTFYDGDD
LTARVLGQYSGPHSHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPEL
PEIPNGWKSPSQPDLVHGTVVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHD
PGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVLTGTSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLE
QLKPCHGLSAPENGARSPEKRLHPAGATIHFSCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPP
ICKAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAHIAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQG
KSSLQLPRTRPRPYNRITVESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

图5F

>人类SEZ6L ECD的cDNA序列

(SEQ ID NO: 16)

ctcgagagggatgctctgcctgagggagatgcttcccctctcggaccttatctgctgcccagcggagctcctgagaggggatcccccggaaaggagcatcccgaagaaagagtggtcacagct
ccccctagctccagccagagcgctgaggtgctgggagaactggtcctcgacggaacagccccttccgcccatcacgatattcctgccctcagccctctcctccccgaggaagctaggcctaaac
acgccctcccccctaaaaagaagctgccttccctcaagcaggtcaattccgccaggaagcagctcagacccaaggccacctccgctgctacagtccaaagagctggatcccagcctgccagc
cagggactcgatctgctcagcagctccacagaaaaacctggacctcctggcgatcctgaccctattgtggccagcgaagaagctagcgaagtccctctgtggctggacaggaaggagtccgct
gtccccaccacacccgctcctctccagatcagcccccttcacctcccagccttatgtcgctcatacactgcctcagaggcctgagcctggcgaacctggacctgacatggctcaggaggctcctca
ggaggacaccagccctatggccctgatggataagggcgagaatgaactgaccggaagcgccagcgaggaaagccaggagaccaccaccagcacaatcatcaccaccaccgtcatcaccac
cgaacaggcccccgctctgtgttccgtgtccttttccaaccccgagggctacattgacagcagcgattacccccctgctccctctcaacaacttcctcgagtgcacctacaatgtgaccgtgtacac
cggctacggagtcgaactccaggtgaagtccgtgaacctctccgatggcgaactgctctccattaggggcgtcgatggccctacactcaccgtcctggctaaccaaaccctgctcgtcgaaggc
caggtgattaggtcccccaccaacaccatctccgtctacttcaggacctttcaagacgacggactgggaaccttccaactgcattaccaggccttcatgctgtcctgtaatttccccaggagaccc
gactccggagacgtcaccgtcatggatctgcactccggaggcgtggcccactttcattgtcacctcggctacgagctccagggcgccaagatgctgacatgcatcaacgccagcaaacctcact
ggtccagccaggagcctatctgtagcgctccttgcggcggagccgtgcacaatgctacaattggcagagtgctcagcccttcctaccctgaaaacaccaacggctcccagttctgcatctggac
aatcgaggcccccgaaggccaaaagctgcacctgcactttgagaggctcctgctccacgacaaagacaggatgaccgtgcactccggccagaccaataagtccgccctcctgtatgacagcc
tgcagacagagtccgtccctttgaaggcctgctgtccgagggcaataccatcaggattgagttcacatccgaccaagccagggctgctagcaccttcaacattaggtttgaggctttcgaaaag
ggacactgctacgagccctatattcagaatggcaatttcacaacctccgaccccacctacaatatcggcacaattgtggagtttacctgcgaccctggacacagcctggagcagggacctgcca
tcatcgaatgcatcaacgtcagggacccctactggaacgacacagaacctctgtgtagggctatgtgcggaggcgaactgagcgctgtggctggagtcgtgctctcccctaactggcccgaac
cctatgtggagggcgaagattgcatctggaagatccacgtcggcgaggaaaaaaggatctttctggacatccagttcctgaatctctccaacagcgacatcctgaccatctacgacggagatga
ggtcatgccccacattctgggccagtatctcggaaactccggcccccaaaagctctactcctccacccccgacctcacaatccaattccacagcgatcctgctggcctcatctttggaaaggggac
aaggctttatcatgaattacatcgaggtcagcagaaacgacagctgctccgacctgcctgagatccagaacggatggaagaccacctcccacaccgagctcgtcaggggagctaggatcaca
taccagtgcgacccccggatacgacatcgtcggctccgataccctgacatgccagtgggatctgagctggagctccgacccccccttttgtgagaagatcatgtactgcaccgacccccggcgaag
tcgatcatagcaccaggctcatcagcgatcctgtgctgctcgtcggcacaaccatccaatacacctgtaaccccggattcgtgctcgaaggatcctccctgctcacctgttacagcagggaaacc
ggcacccccatttggacatccaggctgcctcactgcgtgtccgaagagagcctggcttgcgataatcccggcctgcctgagaacggataccagattctgtacaaaaggctgtacctccccggcg
agtccctgaccttcatgtgctacgaaggattcgagctcatgggcgaagtcaccatcaggtgcatcctcggccagccctcccactggaacggacctctccccgtctgtaaggtcaatcaggattcc
ttcgagcacgctctggaagtcgctgaggctgccgccgagacaagcctggaaggcggc

图5G

>人类SEZ6L ECD蛋白

(SEQ ID NO: 17)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDHGAPLERDALPEGDASPLGPYLLPSGAPERGSPGKEHPEERVVT
APPSSSQSAEVLGELVLDGTAPSAHHDIPALSPLLPEEARPKHALPPKKKLPSLKQVNSARKQLRPK
ATSAATVQRAGSQPASQGLDLLSSSTEKPGPPGDPDPIVASEEASEVPLWLDRKESAVPTTPAPLQI
SPFTSQPYVAHTLPQRPEPGEPGPDMAQEAPQEDTSPMALMDKGENELTGSASEESQETTTSTII
TTTVITTEQAPALCSVSFSNPEGYIDSSDYPLLPLNNFLECTYNVTVYTGYGVELQVKSVNLSDGELL
SIRGVDGPTLTVLANQTLLVEGQVIRSPTNTISVYFRTFQDDGLGTFQLHYQAFMLSCNFPRRPDS
GDVTVMDLHSGGVAHFHCHLGYELQGAKMLTCINASKPHWSSQEPICSAPCGGAVHNATIGRV
LSPSYPENTNGSQFCIWTIEAPEGQKLHLHFERLLLHDKDRMTVHSGQTNKSALLYDSLQTESVPF
EGLLSEGNTIRIEFTSDQARAASTFNIRFEAFEKGHCYEPYIQNGNFTTSDPTYNIGTIVEFTCDPGH
SLEQGPAIIECINVRDPYWNDTEPLCRAMCGGELSAVAGVVLSPNWPEPYVEGEDCIWKIHVGEE
KRIFLDIQFLNLSNSDILTIYDGDEVMPHILGQYLGNSGPQKLYSSTPDLTIQFHSDPAGLIFGKGQG
FIMNYIEVSRNDSCSDLPEIQNGWKTTSHTELVRGARITYQCDPGYDIVGSDTLTCQWDLSWSSD
PPFCEKIMYCTDPGEVDHSTRLISDPVLLVGTTIQYTCNPGFVLEGSSLLTCYSRETGTPIWTSRLPH
CVSEESLACDNPGLPENGYQILYKRLYLPGESLTFMCYEGFELMGEVTIRCILGQPSHWNGPLPVC
KVNQDSFEHALEVAEAAAETSLEGGLAGHHHHHHHHH

图5H

>人类SEZ6L2 ECD的cDNA序列

(SEQ ID NO: 18)

ctgcctctcaaagaggaagagattctccccgagcccggatccgagacacccacagtggcttccgaagccctcgctgaactgctgcacggagccctcctgagaaggggacctgaaatgggcta
tctccctggctccgacagagatcccacactcgccacacctcctgctggacagaccctcgctgtgccttccctgcccagagccacagaacccggaacaggccctctcacaacagctgtgacccct
aacggcgtcagaggagctggacctacagcccctgagctgctgacacctcctcctggcacaaccgctcctcctcctccttcccctgctagccctggacccccctctcggacctgaaggaggcgagg
aggagacaaccaccaccattattaccaccaccaccgtgacaaccacagtgaccagccctgtcctgtgcaacaacaacatcagcgaaggcgaaggctatgtggaatcccctgacctgggctcc
cctgtgtccagaacactcggcctcctggattgcacatactccattcacgtgtacccccggctacggaatcgagattcaggtgcagaccctgaatctgtcccaggaggaggaactgctggtgctgg
ctggcggaggaagccctggcctcgctcctagactcctcgctaactcctccatgctcggcgaaggccaggtcctcagatcccctaccaacaggctgctcctgcacttccagagccccagagtgcc
tagaggaggcggcttcaggattcactaccaggcctatctcctgagctgtggattccctcccagacccgctcatggcgatgtctccgtcaccgacctccacccccggaggaacagccaccttccact
gtgattccggataccagctgcaaggcgaggagaccctgatttgcctcaatggcaccaggcccagctggaacggagagacacctagctgcatggctagctgcggcggaaccatccataatgcc
accctcggcaggatcgtcagccctgaacctggcggagctgtgggacctaacctcacatgcagatgggtgatcgaagctgctgaaggcaggagactccacctccacttcgagagggtgtccctg
gacgaggacaacgacaggctcatggtcagaagcggcggaagccctctcagccctgtgatttacgacagcgacatggacgatgtgcctgagaggggcctcatctccgatgcccaaagcctgta
cgtggaactcctctccgagacccccgctaacccccctcctcctgagcctcagattcgaggccttcgaggaggacagatgtttcgctccttttctggcccatggcaacgtgaccacaaccgaccccg
agtacagacccggagctctggctaccttcagctgtctgcctggctacgccctcgaacctcccggacctcctaatgccatcgaatgtgtggatcccaccgaacccccattggaacgacaccgagcc
cgcttgtaaggctatgtgcggcggagaactcagcgaacctgccggagtggtcctctcccctgattggccccagagctattcccccggacaagactgtgtctggggcgtgcacgtccaggagga
aaagaggatcctcctccaggtggagattctgaacgtcagagagggagacatgctgaccctgttcgacggagacggaccttccgccagagtcctcgctcagctgagaggccctcagcccagaa
ggagactgctcagctccggccccgatctgacactccagtttcaggcccccccctggcccccctaatcctggcctgggacagggcttcgtgctccacttcaaggaggtccccaggaatgatacatg
ccccgaactgcctcctcccgagtggggatggaggacagcttcccatggcgacctgatcaggggaaccgtgctgacatatcagtgtgaacccggctacgagctgctgggaagcgatatcctgac
ctgtcagtgggatctctcctggagcgctgctccccctgcctgtcagaaaatcatgacctgcgctgaccctggagagatcgctaacggccacaggaccgcttccgacgctggatttcccgtgggct
cccacgtgcaatacaggtgcctccccggatactccctcgaaggcgctgccatgctgacatgctacagcagggacaccggcacacccaagtggtccgacagggtgcccaaatgtgctctgaagt
acgagccctgtctcaatcccggagtgcccgagaacggataccagaccctgtacaagcaccactatcaggccggcgaatccctgagattcttctgctacgagggcttcgagctcatcggcgagg
tgacaattacctgtgtgcccggccatccttcccagtggaccagccagcccccctctctgtaaggtcgcctacgaagagctgctcgacaataggaagctggaggtcacccagaccaccgacccttc
cagacaactggaaggcggc

图51

>人类SEZ6L2 ECD蛋白 (SEQ ID NO: 19)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDGAPLPLKEEEILPEPGSETPTVASEALAELLHGALLRRGPEMGYL
PGSDRDPTLATPPAGQTLAVPSLPRATEPGTGPLTTAVTPNGVRGAGPTAPELLTPPPGTTAPPPPS
PASPGPPLGPEGGEEETTTTIITTTTVTTTVTSPVLCNNNISEGEGYVESPDLGSPVSRTLGLLDCTY
SIHVYPGYGIEIQVQTLNLSQEEELLVLAGGGSPGLAPRLLANSSMLGEGQVLRSPTNRLLLHFQSP
RVPRGGGFRIHYQAYLLSCGFPPRPAHGDVSVTDLHPGGTATFHCDSGYQLQGEETLICLNGTRPS
WNGETPSCMASCGGTIHNATLGRIVSPEPGGAVGPNLTCRWVIEAAEGRRLHLHFERVSLDEDN
DRLMVRSGGSPLSPVIYDSDMDDVPERGLISDAQSLYVELLSETPANPLLLSLRFEAFEEDRCFAPF
LAHGNVTTTDPEYRPGALATFSCLPGYALEPPGPPNAIECVDPTEPHWNDTEPACKAMCGGELSE
PAGVVLSPDWPQSYSPGQDCVWGVHVQEEKRILLQVEILNVREGDMLTLFDGDGPSARVLAQL
RGPQPRRRLLSSGPDLTLQFQAPPGPPNPGLGQGFVLHFKEVPRNDTCPELPPPEWGWRTASH
GDLIRGTVLTYQCEPGYELLGSDILTCQWDLSWSAAPPACQKIMTCADPGEIANGHRTASDAGFP
VGSHVQYRCLPGYSLEGAAMLTCYSRDTGTPKWSDRVPKCALKYEPCLNPGVPENGYQTLYKHH
YQAGESLRFFCYEGFELIGEVTITCVPGHPSQWTSQPPLCKVAYEELLDNRKLEVTQTTDPSRQLEG
GLAGHHHHHHHHH

图5J

NTX株中与神经内分泌肿瘤相关的mRNA转录物的相对表达值，使用全转录组测序

	DLL1	DLL3	DLL4	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	ASCL1	NCAM1	CHGA	HES1	HES6	HEY1
LU37p3 - LCNEC	86.2	93.7	4.5	0.1	14.4	7.8	0.7	[illegible]	72.0	94.0	2.7	55.1	5.6
LU64p2 - SCLC	10.9	34.3	10.8	8.2	0.2	0.7	5.7	418.4	57.8	729.5	6.3	2605.8	2.0
LU73p1 - SCLC	176.1	227.6	16.6	4.2	0.0	33.0	79.7	3429.1	77.5	515.0	34.5	3270.6	33.9
LU86p3 - SCLC	4.7	11.9	12.2	18.7	176.8	14.5	0.5	0.4	294.9	17.7	13.9	285.2	9.9
LU95p2 - SCLC	2.4	16.0	1.6	2.1	0.4	8.5	12.2	273.2	171.5	18.2	2.8	72.6	9.3
LU137p0 -LU_Ad	1.8	0.0	4.3	10.6	[illegible]	27.5	0.4	0.0	0.0	0.0	54.6	1.5	1.7
LU146p0 - LU_Ad	0.0	0.0	0.3	5.6	56.8	37.9	3.9	0.0	0.8	0.0	42.8	0.8	0.3
LU153p0 - LU_Ad	0.8	0.0	5.7	8.1	195.1	8.0	6.5	0.2	4.4	0.0	4.8	0.2	1.4
LU49p4 – LU_SCC	2.6	0.7	0.0	7.6	104.2	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	62.1	4.3	0.0
LU70p4 - LU_SCC	4.7	0.0	0.8	12.6	123.2	1.8	0.1	0.0	0.0	0.3	42.3	2.1	0.0
LU76p5 - LU_SCC	0.8	0.0	4.8	20.0	32.5	0.1	0.0	3.4	0.3	0.3	23.0	0.8	0.0
OV26p3 - OV	34.2	65.4	15.7	0.0	101.0	17.4	0.6	2253.7	128.8	23.1	4.3	35.1	7.1
OV100p0 - OV	0.0	0.5	0.4	3.6	154.2	16.3	0.5	0.0	2.0	0.0	[illegible]	0.0	17.3
OV45p3 - OV	1.7	1.9	0.1	14.9	53.2	84.5	2.7	0.0	60.4	0.1	14.6	2.4	[illegible]
OV55p5 - OV	0.3	0.2	0.0	31.0	139.8	71.7	1.4	0.0	11.4	0.0	19.4	1.9	6.7
OV72METp0 - OV	0.0	0.1	0.2	1.6	303.1	46.8	0.2	0.3	34.5	0.1	17.1	1.9	2.0
OV91METp0 - OV	0.3	1.6	0.1	10.5	340.1	345.3	2.3	0.0	3.9	0.0	31.7	1.2	1.0
正常肺 1	1.7	0.0	5.7	8.2	85.9	33.1	11.4	0.4	3.4	0.0	13.8	0.1	11.4
正常肺 2	17.0	0.1	8.8	24.0	81.5	54.0	62.8	5.3	4.6	0.4	23.2	2.4	43.0
正常肺 3	26.9	0.2	41.6	146.0	25.6	239.3	91.7	0.8	1.8	1.3	11.9	8.1	40.2
正常肺 4	0.2	0.0	6.0	11.8	81.5	40.4	15.8	0.0	1.2	0.0	11.4	0.3	14.1
正常卵巢	0.3	0.0	5.1	7.8	250.9	44.1	5.1	0.6	125.5	0.2	8.5	0.7	0.4

图6A

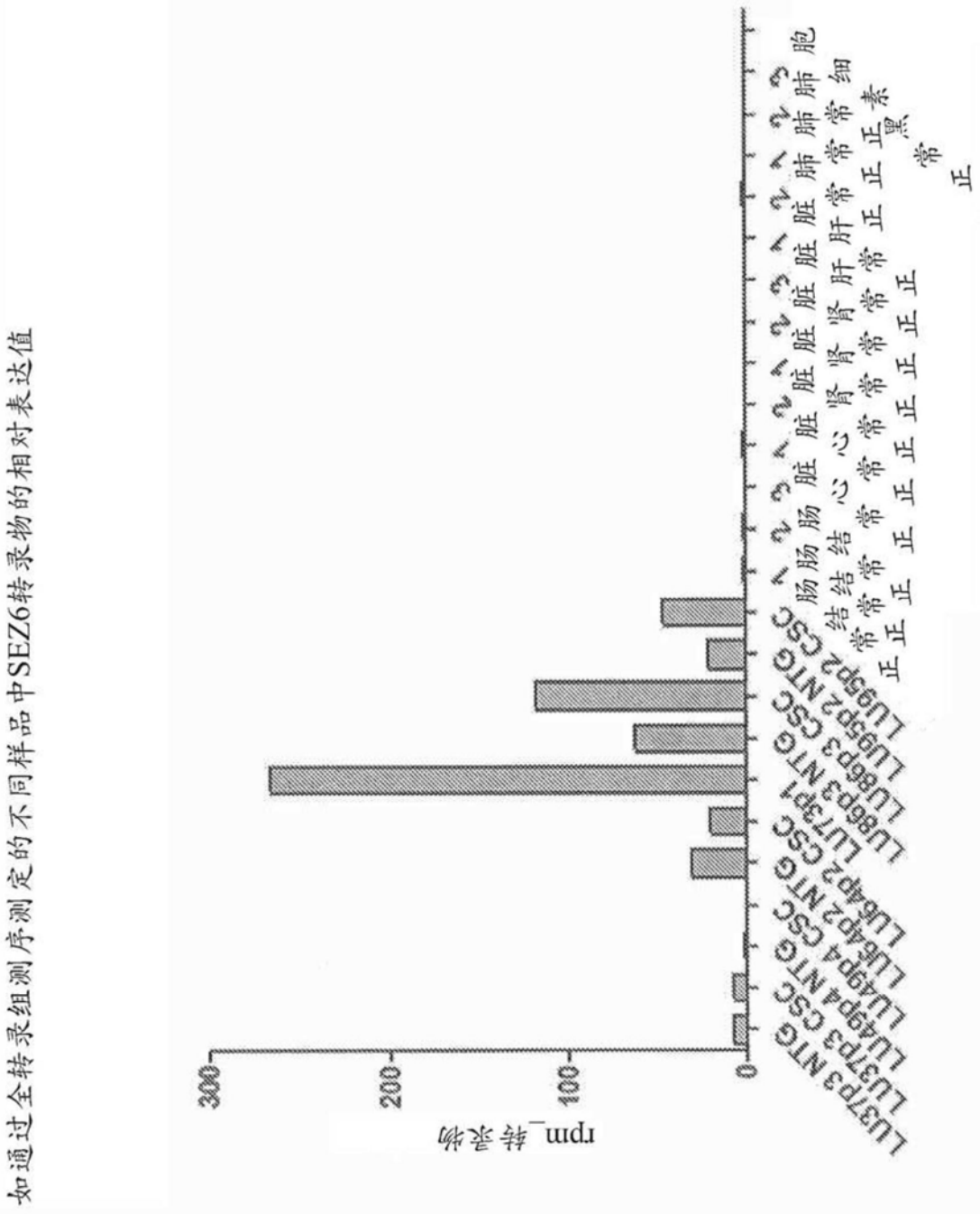

如通过全转录组测序测定的不同样品中SEZ6转录物的相对表达值
rpm_转录物
300
200
100
0
LU3TP3 NTG
LU3TP3 CSC
LU4GP4 NTG
LU4GP4 CSC
LU5AP2 NTG
LU5AP2 CSC
LU7SP1
LU8GP3 NTG
LU8GP3 CSC
LU9SP2 NTG
LU9SP2 CSC
正常
结肠正常
结肠正常
心脏正常
肾脏正常
肾脏正常
肝脏正常
肺脏正常
肺脏正常
细胞黑素正常

图6B

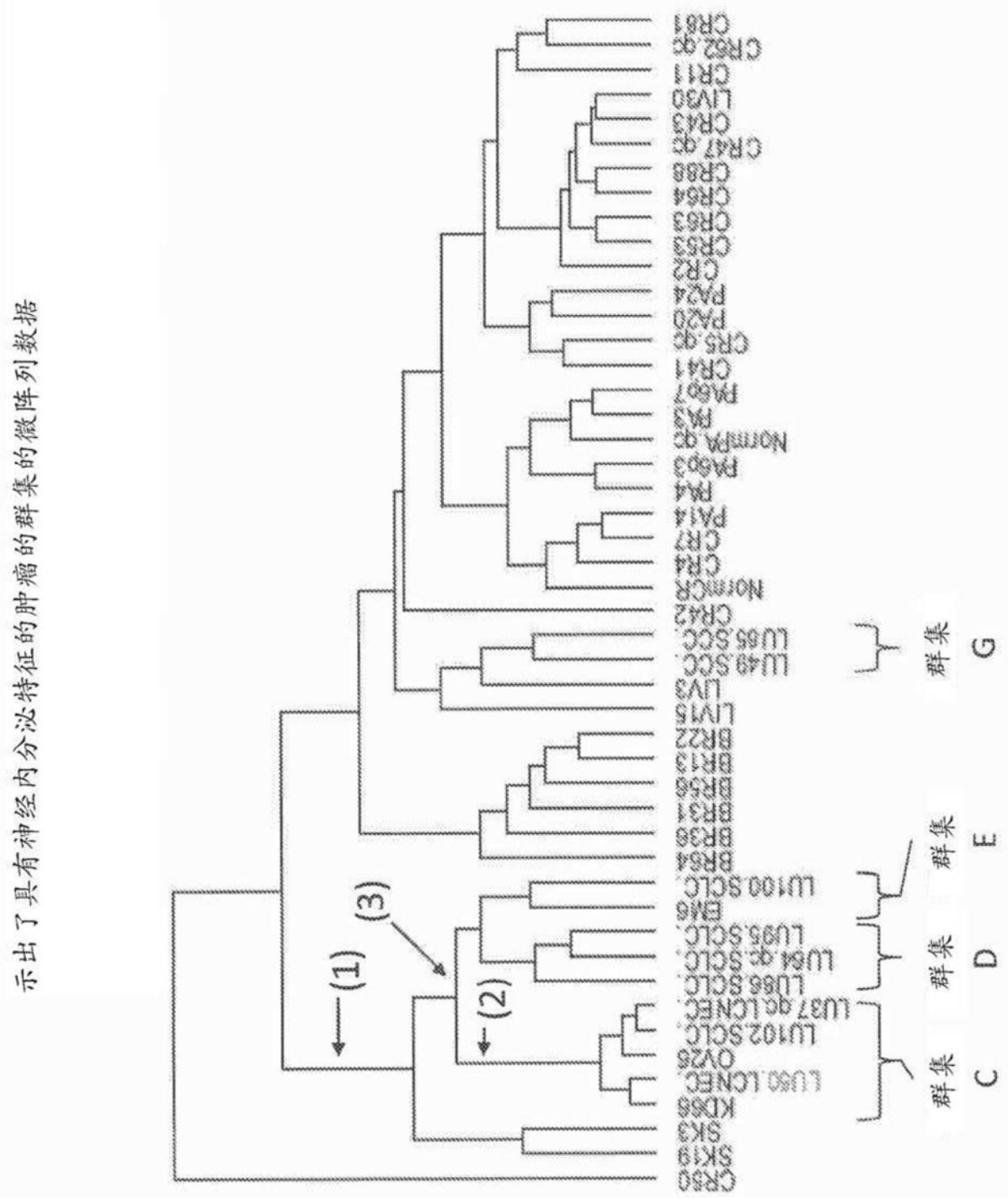

示出了具有神经内分泌特征的肿瘤的群集的微阵列数据
(1)
(2)
(3)
CR61
CR62.qc
CR11
LIV30
CR43
CR47.qc
CR66
CR64
CR63
CR53
CR2
PA24
PA20
CR5.qc
CR41
PA67
PA3
NormPA.qc
PA53
PA4
PA14
CR7
CR4
NormCR
CR42
LU65.SCC
LU49.SCC
LIV3
LIV15
BR22
BR13
BR56
BR31
BR36
BR54
LU100.SCLC
EM6
LU95.SCLC
LU64.qc.SCLC
LU66.SCLC
LU37.qc.LCNEC
LU102.SCLC
OV26
LU60.LCNEC
KIDN6
SK3
SK19
CR50
群集 G
群集 E
群集 D
群集 C

图7A

神经内分泌表型的常用标记物的平均归一化强度值

基因符号	中值（48个样品）	群集C					群集D			群集E		群集G	
		KD66	LU50(LCNEC)	OV26	LU102(SCLC)	LU37-qc(LCNEC)	LU86(SCLC)	LU64-qc(SCLC)	LU95(SCLC)	EM6	LU100(SCLC)	LU49(SCC)	LU85(SCC)
Achaete-scute复合体同源物1	ASCL1	9	6589	8238	9382	12169	9664	11	3390	10298	14	261	8	5
降钙素	CALCA	73	16193	8352	10035	14638	14541	70	24	2477	53	45	52	39
CGRP	CALCB	143	2534	1147	1547	2584	2757	12189	433	1264	309	135	65	81
CD117，Kit受体	KIT	343	5978	4907	3561	6416	6254	17760	11215	15187	712	948	34	301
嗜铬粒蛋白A	CHGA	53	6167	8902	12848	8206	7408	7950	19869	35715	9726	4378	1249	2364
嗜铬粒蛋白B	CHGB	22	1615	2152	1516	1456	1242	2365	1362	4151	4656	1833	32	24
多巴脱羧酶	DDC	2441	24686	24512	23535	31824	25707	1498	4234	9297	85	334	134	286
γ（神经）烯醇化酶	ENO2	1910	2054	1881	1911	1573	1262	4043	4737	11120	6394	1824	2472	2241
GDNF家族受体α1	GFRA1	9	263	29	37	146	133	90	4	6	77	47	9	4
CD56	NCAM1	82	551	875	801	999	727	2618	2519	3296	361	2899	425	106
PGP9.5	UCHL1	415	16415	13163	12863	24212	19977	16414	9749	25738	7789	4249	122	8251
阿片黑素促皮质素原	POMC	94	751	427	590	750	657	66	560	5204	68	84	213	160
生长抑素	SST	67	27600	1316	19913	5869	12189	35	9	62	1992	3613	90	28
生长抑素受体5	SSTR5	613	733	906	875	636	633	907	344	622	916	662	918	401
突触素	SYP	19	15	15	9	17	15	27	53	91	49	19	11	19
TTF1	NKX2-1	18	3137	3508	2734	5180	3315	1258	3585	2229	27	311	85	8

图7B

Notch路径和ASCL1中所选基因的平均归一化强度值

	中值（48个样品）	群集C					群集D			群集G	
		KD66	LU50(LCNEC)	OV26	LU102(SCLC)	LU37(LCNEC)	LU86(SCLC)	LU64(SCLC)	LU95(SCLC)	LU49(SCC)	LU85(SCC)
ASCL1	9	6589	8238	9382	12169	9664	11	3390	10298	8	5
DLL1	51	348	565	406	497	179	218	98	514	29	120
DLL3	350	4584	3985	6232	5884	5233	1686	3137	5814	601	492
DLL4	614	601	445	592	301	280	763	198	673	357	469
HES1	670	128	129	160	92	82	551	137	335	2665	2024
HES6	117	196	361	481	416	279	5456	2716	3535	28	33
HEY1	89	86	101	116	103	77	1660	680	2502	3776	231
HEYL	87	157	132	128	148	132	2645	102	267	333	80
JAG1	630	159	114	110	95	111	743	521	311	9131	678
JAG2	125	335	529	398	420	247	324	513	611	159	153
NOTCH1	666	34	23	41	17	14	1039	381	202	4720	438
NOTCH2	26	6	11	12	16	12	105	11	1	37	5
NOTCH3	101	13	27	91	81	72	302	37		1474	322
NOTCH4	14	6	7	13	9	5	14	15	69	14	7
RBPJ	1289	1891	2255	1933	2717	2278	4502	2678	5167	1226	1029

图7C

由qRT-PCR得出的神经内分泌肿瘤中HES6 mRNA的表达

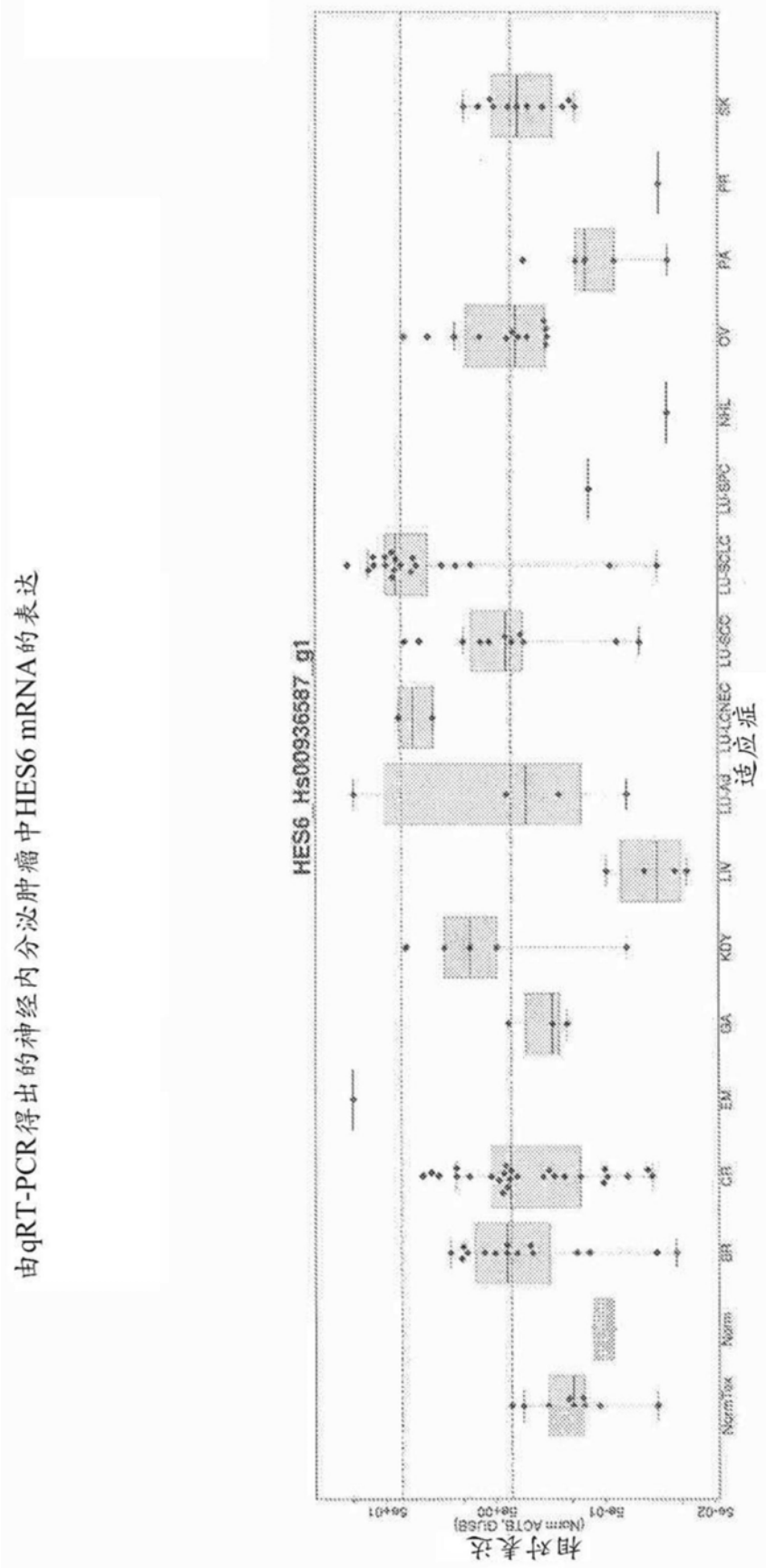


图7D

与神经表型相关的所选基因的水平

	基因符号	中值（48个样品）	群集C					群集D			群集E		群集G	
			KD66	LU50 (LCNEC)	OV26	LU102 (SCLC)	LU37 (LCNEC)	LU86 (SCLC)	LU64 (SCLC)	LU95 (SCLC)	EM6	LU100 (SCLC)	LU49 (SCC)	LU85 (SCC)
Achaete-scute复合体同源物1	ASCL1	9	6589	8238	5383	12165	9664	11	3390	10258	14	261	8	5
脑表达的X-连锁蛋白 1	BEX1	62	2393	4403	5349	5987	3653	10549	15134	21984	14246	81	764	50
脑表达的X-连锁蛋白 3	NGFRAP1	8484	3367	4346	5975	10692	5222	21096	28966	45936	23887	21665	25401	17683
脑表达的X-连锁蛋白 4	BEX4	36	8	8	36	14	6	2108	3743	6528	2113	197	511	406
CD56	NCAM1	82	551	875	801	999	727	2618	2519	3296	361	2899	425	106
紧密连接蛋白11	CLDN11	7	670	739	2374	5820	3373	548	126	213	14	108	18	3
细胞角蛋白10	KRT10	2624	3096	2503	2855	5373	5057	2731	1642	4621	3756	1026	12186	2310
细胞角蛋白17	KRT17	5858	5436	7664	9874	11215	8933	2600	3701	5971	63	304	5283	5662
细胞角蛋白19	KRT19	19604	2081	2432	3214	2435	2532	445	317	7074	877	816	2060	26391
细胞角蛋白7	KRT7	123	249	348	396	515	312	23	9	333	12	54	18	600
δ-样 1	DLL1	51	348	565	406	497	179	218	98	514	146	162	29	120
δ-样 3	DLL3	350	4584	3985	6232	5894	5433	1686	3137	5814	758	676	601	492
多毛以及唾液增强子1（hairy and enhancer of spit 1）	HES1	670	128	129	160	92	82	551	137	335	118	528	2665	2024
多毛以及唾液增强子6（hairy and enhancer of spit 6）	HES6	117	196	361	481	416	279	5456	2716	3535	1634	694	28	33
胰岛 1	ISL1	48	18	23	22	33	16	1807	40056	37311	121	672	34	26
LIM同源异型框1	LHX2	21	9	12	29	8	1	6449	6671	10091	6243	1663	161	29
神经源性分化因子 1	NEUROD1	8	44	11	35	62	91	331	135	799	4917	1475	6	2
神经源性分化因子 2	NEUROD2	59	49	40	52	32	25	808	231	416	3019	450	61	65
神经细胞粘附分子	NRCAM	66	721	797	870	1156	1409	3981	4359	4579	1311	1619	5191	659
NK2同源异型框2	NKX2-2	7	4	7	7	10	4	9725	206	1168	63	201	0	247
斜方蛋白-3（Rhombotin-3）	LMO3	145	6875	15564	7101	6912	6886	45	2252	27415	182	9992	72	271
促泌素	SCGN	77	1950	2620	2468	1701	3052	1164	9356	32767	147	939	42	20
促泌素 II	SCG2	23	445	299	423	1122	1265	37	693	4085	1002	3050	108	51
促泌素 III	SCG3	26	1552	1961	1723	1870	1892	2331	3164	10139	5925	3721	54	19
臂板蛋白 4C	SEMA4C	1647	941	651	781	1123	742	9648	5452	6341	2769	3426	5124	957
臂板蛋白 6C	SEMA6C	118	323	318	279	241	220	1313	1859	619	512	432	1106	107
癫痫相关的6同系物	SEZ6	60	153	143	135	75	86	1087	435	2324	135	690	51	61
癫痫相关的6同系物样	SEZ6L	113	43	25	53	42	26	48	64	116	108	114	18	119
癫痫相关的6同系物样2	SEZ6L2	1464	1136	1667	1852	1336	1089	2317	3026	5631	3793	4933	1491	3247
SRY（性别决定区Y）-框 11	SOX11	13	426	360	361	597	768	3754	6124	981	10	1880	11	17
SRY（性别决定区Y）-框 2	SOX2	8	171	175	270	396	312	2816	74	3267	0	2937	1376	348
SRY（性别决定区Y）-框 4	SOX4	5404	5693	5641	4070	3872	5240	12537	30389	36920	19178	13442	6451	1367
突触体相关蛋白 ,25kDa	SNAP25	10	1037	1040	1027	1108	1040	1112	921	565	618	1612	37	27
突触结合蛋白IV	SYT4	26	1418	1237	2115	3958	3076	1150	1061	11120	2775	2488	11	10
TTF-1	NKX2-1	18	3137	3508	2734	5180	3315	1258	3585	2229	27	311	85	8
Zic家族成员2	ZIC2	163	25	18	29	10	5	7683	5555	2940	697	279	93	227

图7E

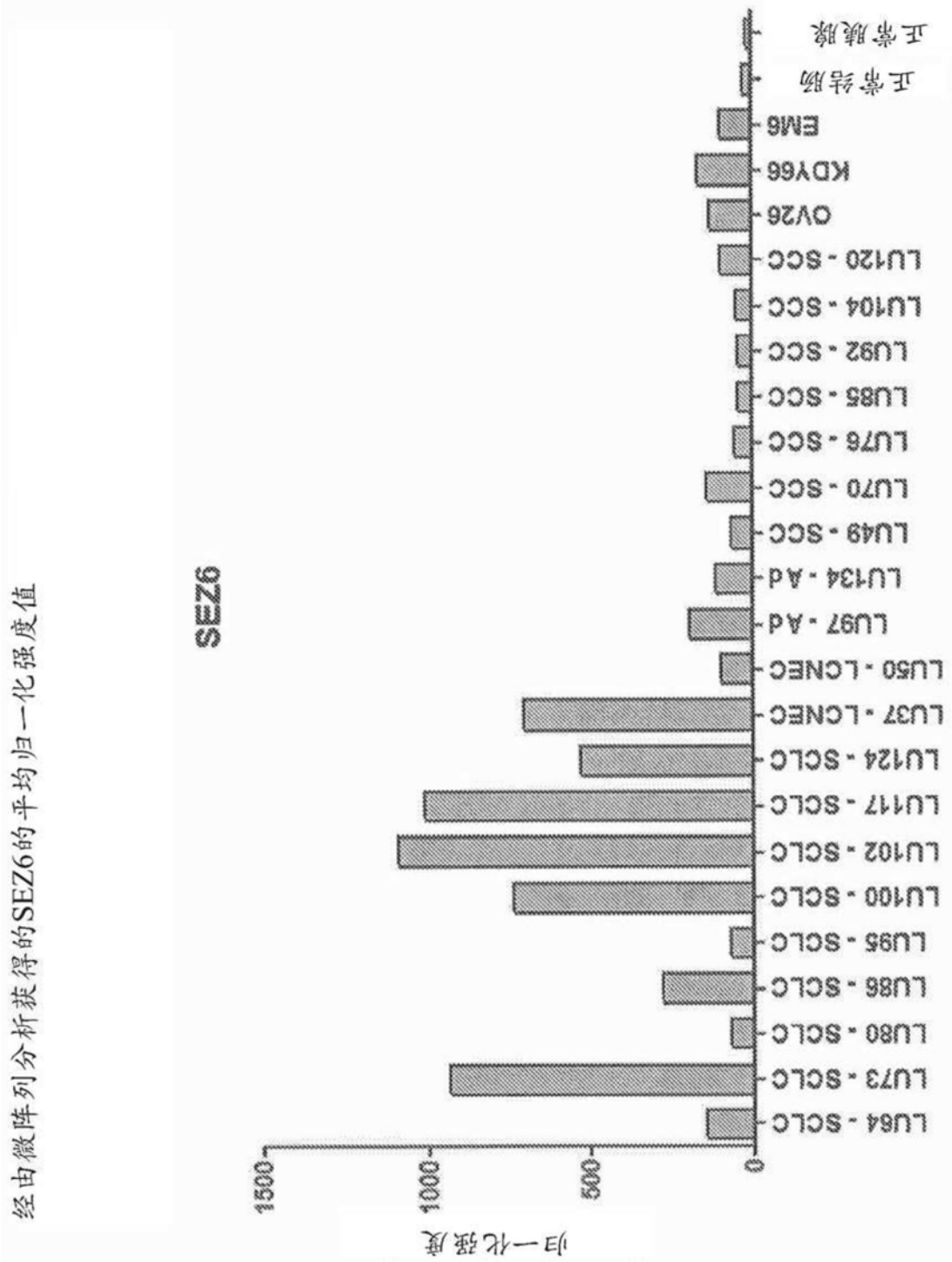

经由微阵列分析获得的SEZ6的平均归一化强度值
SEZ6
归一化强度
1500
1000
500
0
LU64 - SCLC
LU73 - SCLC
LU80 - SCLC
LU86 - SCLC
LU95 - SCLC
LU100 - SCLC
LU102 - SCLC
LU117 - SCLC
LU124 - SCLC
LU37 - LCNEC
LU50 - LCNEC
LU97 - Ad
LU134 - Ad
LU49 - SCC
LU70 - SCC
LU76 - SCC
LU85 - SCC
LU92 - SCC
LU104 - SCC
LU120 - SCC
OV26
KDY66
EM6
正常结肠
正常胰腺

图7F

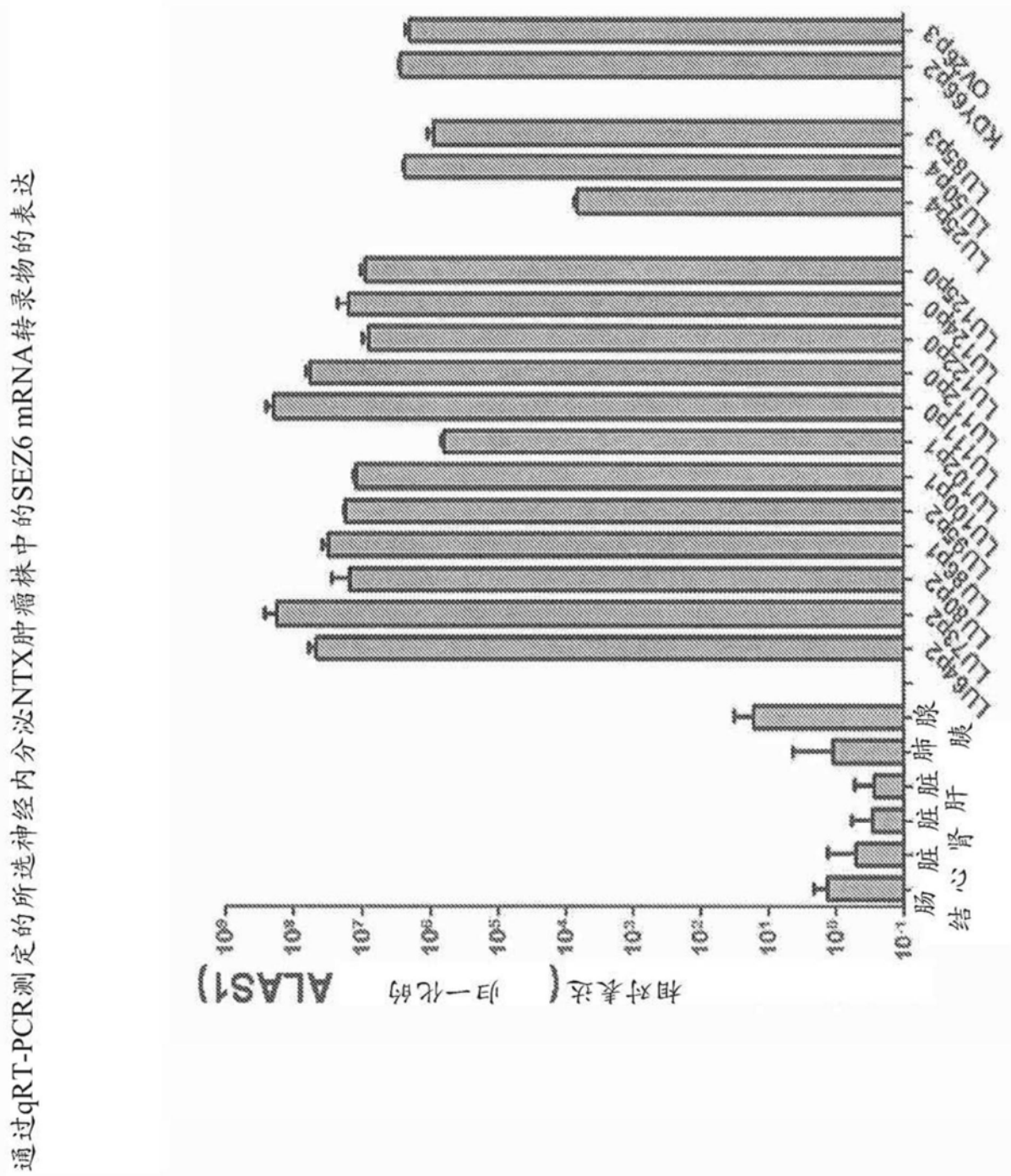

通过qRT-PCR测定的所选神经内分泌NTX肿瘤株中的SEZ6 mRNA转录物的表达
相对表达（归一化的 ALAS1）
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
10^{4}
10^{3}
10^{2}
10^{1}
10^{0}
10^{-1}
肠 脏 脏 肝 肺 腺
结 心 肾 胰
LU64P2
LU75P2
LU80P2
LU86P1
LU89P2
LU100P1
LU102P1
LU111PD
LU112PD
LU122PD
LU124PD
LU125PD
LU25P4
LU50P4
LU85P3
KDY66P2
OV28P3

图8A

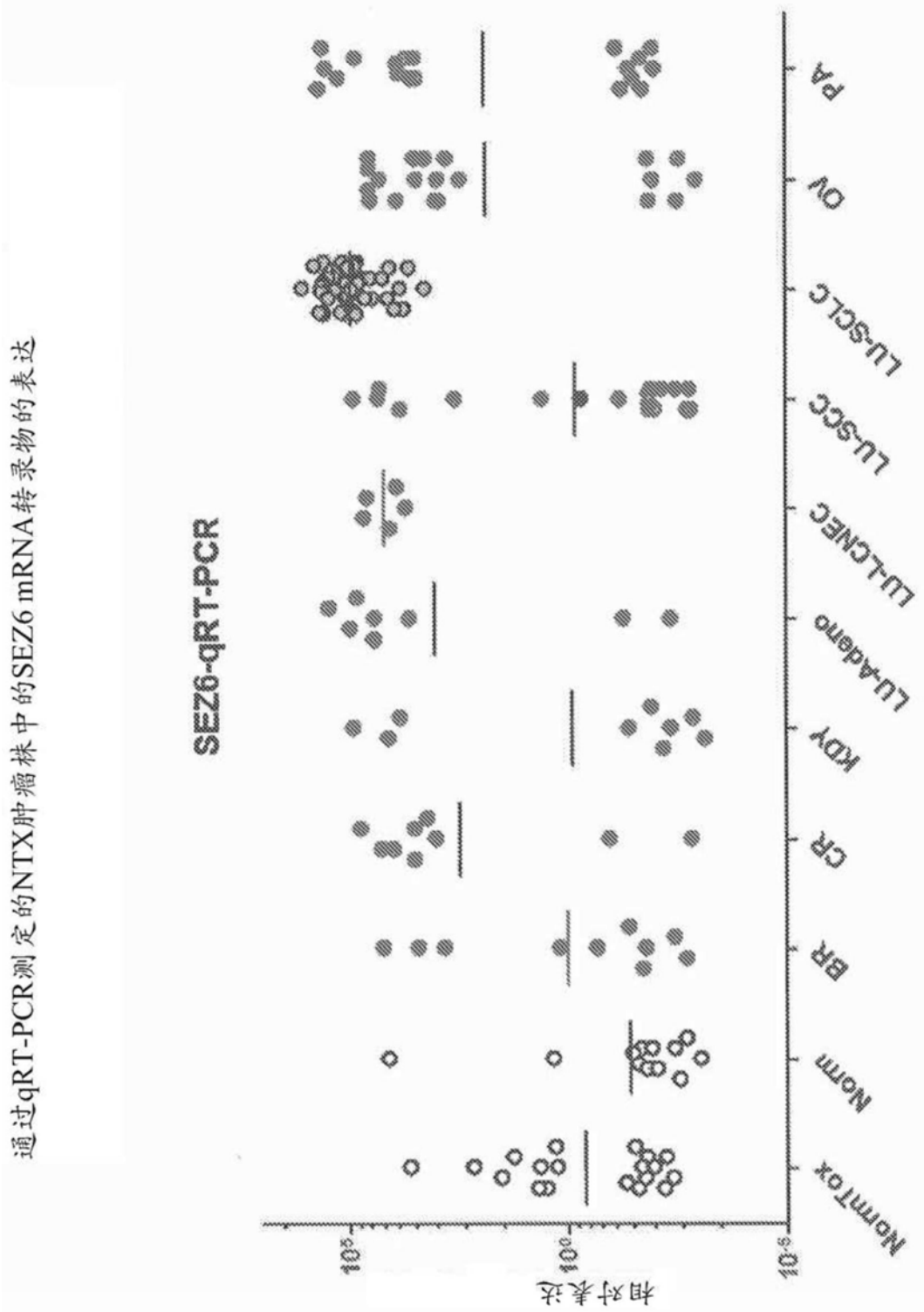

通过qRT-PCR测定的NTX肿瘤株中的SEZ6 mRNA转录物的表达
SEZ6-qRT-PCR
相对表达
10^5
10^0
10^{-5}
NormTox
Norm
BR
CR
KDY
LU-Adeno
LU-LCNEC
LU-SCC
LU-SCLC
OV
PA

图8B

不同全肿瘤样品中的绝对和归一化SEZ6 mRNA表达，使用qRT-PCR

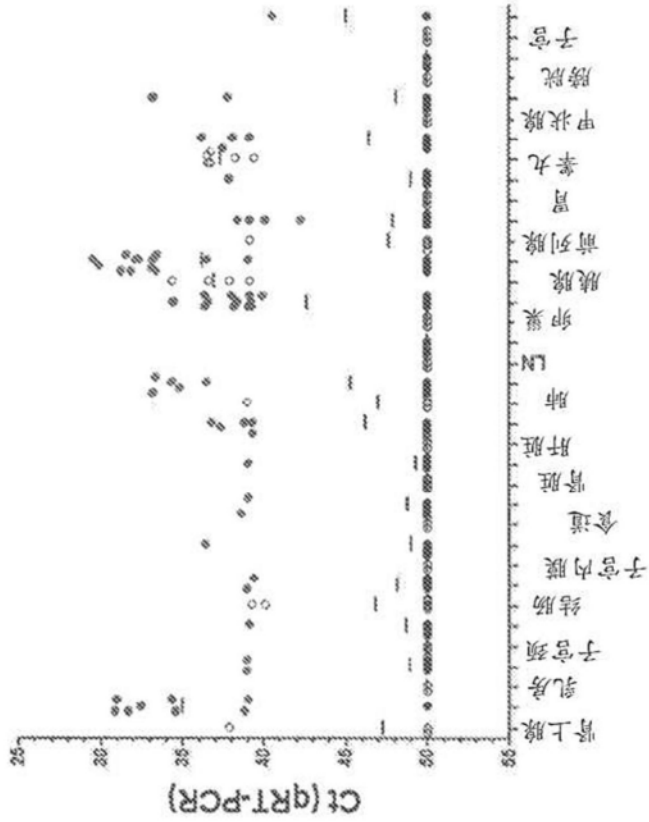


图 9A

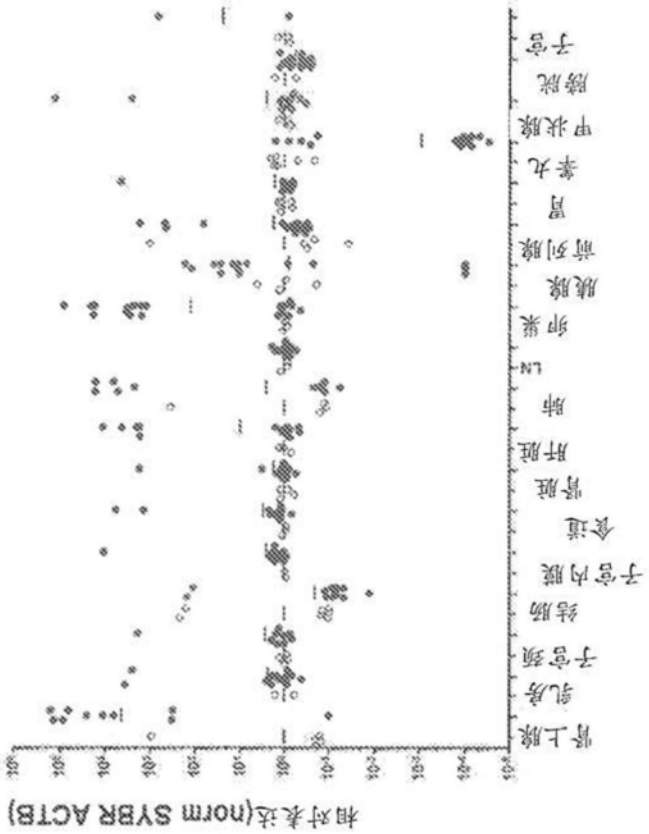


图 9B

示例性鼠类SEZ6调节剂轻链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	SEQ ID NO.
SC17.1	QIVLTQSPALMSASPGEKVSLTC	SANSTVSF	MYWYQQKPRSSPTPWIY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSNSPITFGAGTKLELK	20
SC17.2	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKSY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC	KQSYNLRTFGGGTKLEIK	22
SC17.9	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYFC	QQYYNYPYTFGGGTKLK	24
SC17.16	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITC	RASANINSN	LVWYQQKQGKSPQLLVY	AATNLAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGNYYC	QHFWGTPRTFGGGTKLEIK	26
SC17.38	DIVVTQSPASLAVSLGQRATISC	RASESVEYYGTSL	MQWFQQKPGQPPKLLIY	AASNVES	GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFC	QQDRKVPWTFGGGTKLEIK	28
SC17.3	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC	QQYYSYPTFGGGTKLEIK	30
SC17.4	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSY	LTWFQQKPGKSPKTLIY	RANRLID	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLDYEDMGIYYC	LQYDDFPWTFGGGTKLEIK	32
SC17.8	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSLVHSNGDTY	LHWYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFC	SQSTLIPYTFGGGTKLDIKR	34
SC17.10	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKTEDLALYYC	QQYYWFPYTFGGGTKLEIK	36
SC17.11	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	RASSSVSSSY	LHWYQQKSGASPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYC	QQYSDYPFTFGSGTKLVIK	38
SC17.14	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSIVHSNGNTY	LEWFLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQGSHVPYTFGGGTKLEIKR	40
SC17.15	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTC	SASSSVNY	MYWYQQKPRSSPKPWIY	LTSNLAS	GVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSNNPPTFGSGTKLELK	42
SC17.17	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLPS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSTPPTFGAGTKLELK	44
SC17.18	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITC	KASDHINNW	LAWYQQKPGNAPRLLIS	GATSLET	GVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYC	QQYWSIPLTFGAGTKLELK	46
SC17.19	DIVLTQSPASLAVSLGQRAAISC	KPSQSVDYDGDSY	MNWYQQKPGQPPKLLIY	AASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	HQINDDPWTFGGGTKLK	48
SC17.22	DVVLTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSIVHINRHTY	LGWYLQKPGQSLKLLIY	GVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDMGVYYC	FQGTHVPFTFGSGTKLEIK	50
SC17.24	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKSY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC	KQSYNLRTFGGGTKLEIK	52
SC17.27	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCK	KSSQSLLESDGKTY	LNWLLQRPGQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGIQHPRTFGGGTKLEIK	54
SC17.28	DILLTQSPAILSVSPGEGVSFSC	RASQSIGTS	IHWYQQRTNGSPRLLIK	YASESIS	GIPSRFSGSGSGTDFTLRINSLESEDIADYYC	QQSNSWPLTFGAGTKLELK	56
SC17.29	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDQDVGTD	VAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRHT	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC	QQYSSYPYTFGGGTKLEIKR	58
SC17.30	ENVLTQSPAIVSASPGEKVTMTC	CRASSSVISSY	LHWYQQKSGASPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSASGTSYSLTISSVEAEDAATYYC	QQYSGYPLTFGAGTKLELK	60

示例性鼠类SEZ6调节剂轻链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	SEQ ID NO.
SC17.1	QIVLTQSPALMSASPGEKVSLTC	SANSTVSF	MYWYQQKPRSSPTPWIY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSNSPITFGAGTKLELK	20
SC17.2	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKSY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC	KQSYNLRTFGGGTKLEIK	22
SC17.9	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYFC	QQYYNYPYTFGGGTKLK	24
SC17.16	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITC	RASANINSN	LVWYQQKQGKSPQLLVY	AATNLAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGNYYC	QHFWGTPRTFGGGTKLEIK	26
SC17.38	DIVVTQSPASLAVSLGQRATISC	RASESVEYYGTSL	MQWFQQKPGQPPKLLIY	AASNVES	GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFC	QQDRKVPWTFGGGTKLEIK	28
SC17.3	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC	QQYYSYPTFGGGTKLEIK	30
SC17.4	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSY	LTWFQQKPGKSPKTLIY	RANRLID	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLDYEDMGIYYC	LQYDDFPWTFGGGTKLEIK	32
SC17.8	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSLVHSNGDTY	LHWYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFC	SQSTLIPYTFGGGTKLDIKR	34
SC17.10	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKTEDLALYYC	QQYYWFPYTFGGGTKLEIK	36
SC17.11	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	RASSSVSSSY	LHWYQQKSGASPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYC	QQYSDYPFTFGSGTKLVIK	38
SC17.14	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSIVHSNGNTY	LEWFLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQGSHVPYTFGGGTKLEIKR	40
SC17.15	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTC	SASSSVNY	MYWYQQKPRSSPKPWIY	LTSNLAS	GVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSNNPPTFGSGTKLELK	42
SC17.17	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLPS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSTPPTFGAGTKLELK	44
SC17.18	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITC	KASDHINNW	LAWYQQKPGNAPRLLIS	GATSLET	GVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYC	QQYWSIPLTFGAGTKLELK	46
SC17.19	DIVLTQSPASLAVSLGQRAAISC	KPSQSVDYDGDSY	MNWYQQKPGQPPKLLIY	AASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	HQINDDPWTFGGGTKLK	48
SC17.22	DVVLTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSIVHINRHTY	LGWYLQKPGQSLKLLIY	GVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDMGVYYC	FQGTHVPFTFGSGTKLEIK	50
SC17.24	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKSY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC	KQSYNLRTFGGGTKLEIK	52
SC17.27	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCK	SSQSLLESDGKTY	LNWLLQRPGQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGIQHPRTFGGGTKLEIK	54
SC17.28	DILLTQSPAILSVSPGEGVSFSC	RASQSIGTS	IHWYQQRTNGSPRLLIK	YASESIS	GIPSRFSGSGSGTDFTLRINSLESEDIADYYC	QQSNSWPLTFGAGTKLELK	56
SC17.29	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDVGTD	VAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRHT	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC	QQYSSYPYTFGGGTKLEIKR	58
SC17.30	ENVLTQSPAIVSASPGEKVTMTC	RASSSVISSY	LHWYQQKSGASPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSASGTSYSLTISSVEAEDAATYYC	QQYSGYPLTFGAGTKLELK	60

图10A

示例性鼠类SEZ6调节剂轻链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	SEQ ID NO.
SC17.32	DIQMTQSPASLSASVGETVTMTC	RASGNIHNY	LVWYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYC	QHFWSTPPTFGGGTKLEIK	62
SC17.34	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSY	LSWFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPPTFGGGTKLEIK	64
SC17.35	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTLTC	RASSSMSSSY	LHWYQQKSGASPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYC	QQYSAYPFTFGSGTKLEIK	66
SC17.36	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MYWYQQKPRSSPKPWIY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSNPPTFGGGTKLEIKR	68
SC17.39	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSLVHRNGNTY	FHWYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC	SQSTYVPWTFGGGTKLEIK	70
SC17.40	DVVMTQTPLSRPVTLGDQASISC	RSSQSLVHSNGNTY	LHWYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC	SQNTHVPFTFGSGTKLEIK	72
SC17.41	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MYWYQQKPRSSPKPWIY	LTSNLAS	GVPTRFSGSGSGTSYSLTISSMGAEDAATYYC	QQWNTNPPTFGAGTKLELK	74
SC17.42	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVNY	MYWYQQKSSTSPKLWIY	DTSKLTS	GVPGRFSGSGSGNSYSLTISNMEAEDVATYYC	FQGSGYPLTFGSGTKLEIK	76
SC17.45	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVNY	MYWYQQKSSTSPKLWIY	DTSKLT	GVPGRFSGSGSGNSYSLTISNMEAEDVATYYC	FQGSGYPLTFGSGTKLEIK	78
SC17.46	SFVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVNND	VAWYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYT	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYSSPRTFGGGTKLEIK	80
SC17.47	QIVLTQSPAIMSASPGEKVSMTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGSSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSTPPTFGGGTKLEIKR	82
SC17.49	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLLESDGKTY	LNWLLQRPGQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGIQHPRTFGGGTKLEIK	84
SC17.50	DIVLTQSPASLAASLGQRATISC	RASQSVSTSSYSY	MHWYQQKPGQPPKLLIK	YASNLES	GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYC	QHSWEIPWTFGGGTKLEIK	86
SC17.53	DIVLTQSPASLAASLGQRATISC	RASQSVSTSSYSY	MHWYQQKPGHPPKLLIR	YASNLES	GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYC	QHSWEIPYTFGGGTKLEIKR	88
SC17.54	DVVLTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLLYSDGKTY	LNWLLQRPGQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYYC	WQGTHFPWTFGGGTKLEIK	90
SC17.56	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYFC	QQYYNYPYTFGGGTKLEIKR	92
SC17.57	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTC	TASSSVSSSY	LHWYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPPRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	HQYHRSPPTFGGGTKLEIK	94
SC17.59	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNLHNY	LAWYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGTYFC	QHFWSIPPTFGGGTKLEIKR	96
SC17.61	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISC	SASSSVSY	IYWYQQKPGSSPKPWIY	RTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQYHSYPWTFGGGTKLEIK	98
SC17.63	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVAITC	KASQSVSND	VAWYQQKPGQSPTLLISY	ASNRYT	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQGYSSPFTFGGGTKLEIKR	100

图10A(续)

示例性鼠类SEZ6调节剂轻链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	SEQ ID NO.
SC17.71	DIQMTQSPASLSASVGETVTIAC	RASGNIHNY	LTWYQQRQGKSPQLLVY	NAKTLAV	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYC	QHFWNTPPTFGGGTKLEIK	102
SC17.72	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	SASQGISNY	LNWYQQKPDGTVKLLIY	YTSSLHS	GVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYC	QQYSKLPYTFGGGTKLEIKR	104
SC17.74	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITC	KASDHINNW	LAWYQQKPGNAPRLLIS	GATSLET	GVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYC	QQYWSTPPTFGAGTKLELK	106
SC17.76	DIVITQDELSNPVTSGESVSISC	RSSKSLLYKDGKTY	LNWFLQRPGQSPQLLIY	LMSTRAS	GVSDRFSGSGSGTDFTLEISRVKAEDVGVYYC	QQLVEYPRTFGGGTKLEIK	108
SC17.77	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNIHNY	LAWYQQKQGKSPQLLVY	NAKALAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYC	QHFWSIPPTFGGGTKLEIK	110
SC17.79	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNIHNY	LAWYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLRINSLQPEDFGSYYC	QHFWSTPPTFGGGTKVEIK	112
SC17.81	DIVMSQSPSSLTVSVGEKVTLSC	KSSQSLLYSTNQKIY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLAISNVKAEDLAVYYC	QQYYSYPYTFGGGTKLEIKR	114
SC17.82	QIVLTQSPAIMSASLGEEITLTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKLLIY	STSNLAS	GVPSRFSGSGSGTFYSLTISSVEAEDAADYYC	HQWSSFTFGSGTKLEIK	116
SC17.84	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSISY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISNMEAEDAATYYC	QQWSSTPPTFGGGTKLEIKR	118
SC17.85	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC	RSSKSLLHSNGITY	LYWYLQKPGQSPQLLIY	QMSNLAS	GVPERFSSSGSGSDFTLRISRVEAEDVGVYYC	AQNLEHPTFGGGTKLEIK	120
SC17.87	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSLVHSNGNTY	LHWYLQKPGQSPKLLIS	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC	SQSTHVPPMFGGGTRLEIK	122
SC17.89	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSIVHSNGNTY	LEWYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQGSHVPFTFGSGTKLEIK	124
SC17.90	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRKS	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC	HQYYSYPLTFAAGTKLELK	126
SC17.91	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSLVHSNGNTY	LLWYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFALKISRVEAEDLGVYFC	SQSTHVPWTFGGGTKLEIK	128
SC17.93	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMTC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAIYYC	QQYYRYPLTFGAGTKLELK	130
SC17.95	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	SASQGINNY	LNWYQQKPDGTVTLLIY	YTSSLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYC	QQYSKLPWTFGGGTKLEIK	132
SC17.97	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSLVHNNGNTY	LHWYLQKPGQSPNLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISIVEAEDLGLYFC	SQSTHVPRTFGGGTKLEIK	134
SC17.99	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMNC	ESSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVRAEDPAVYYC	QQYYSYPLTFGAGTKLELK	136
SC17.102	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPPRFSGRGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QHWSSNPPTFGAGTKLEMK	138

图10A(续)

示例性鼠类SEZ6调节剂轻链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	SEQ ID NO.
SC17.114	DVVMTQSPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSLVHSNGNTY	LHWYLQKPGQSPKLLIY	KVSSRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC	SQSTHVPFTFGSGTKLEIK	140
SC17.115	DIVMTQSPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSLVHSNGNTY	LHWYLQKPGQSPKLLIY	RVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDLGVYFC	SQSTHLPRTFGGGTKLEIK	142
SC17.120	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	RASESVDSYGNSF	MHWYQQKPGQPPKVLIY	RASNLES	GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEDEDVATYYC	QQSNEDPYTFGGGTKLEIKR	144
SC17.121	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMETEDAATYYC	QQWSNTPPTFGSVTKLEIK	146
SC17.122	DIVITQDDLSNPVTSGESVSISC	RSSKSLLYKDGKTY	LNWFLQRPGQSPQLLIY	LMSTRAS	GVSDRFSGSGSGTDFTLEISRVKAEDVGVYYC	QQLVEYPRTFGGGTKLEIK	148
SC17.140	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSTPPTFGSGTKLEIK	150
SC17.151	DIVLTQFPASLAVSLGQRATIPC	RASESVDSYGNSF	MHWFQQKPGQPPKLLIY	RASNLES	EIPARFSGSGSGTDFTLTINPVEADDVATYYC	QQSHEDPYTFGGGTKMEIKR	152
SC17.156	DVVMTQSPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSIVHSNGNTY	LEWYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQGSHVPPTFGGGTKLEIK	154
SC17.161	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMNC	ESSQSLLYNSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVRADDPAVYYC	QQYFNYPLTFGAGTKLELK	156
SC17.166	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSISY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISNMEAEDAATYYC	QQWSSTPPTFGGGTKLEIKR	158
SC17.187	DIKMTQSPSSMYASLGERVTLTC	KASQDINSY	LSWFQQKPGKSPETLIY	RANRLID	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPPTFGGGTKLEIK	160
SC17.191	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFTGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSSPPTFGAGTKLELK	162
SC17.193	DLVLTQSPASLAVSLGQRATISC	RASESVSTSGYSY	MHWYQQKPGQPPKLLIY	LASNLES	GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDATTYYC	QHSRELPYTFGGGTKLEIKR	164
SC17.199	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	RASESVDSYGNSF	MHWYQQKPGQPPKPLIY	RASNLES	GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYC	QQSNEDPYTFGGGTKLEIKR	166
SC17.200	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIFC	RASQSVDYNGISY	MHWFQQKPGQPPKLLIY	AASNVQS	GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATFYC	QQSIEDPPTFGGGTKLEIK	168

图10A(续)

示例性人源化SEZ6调节剂轻链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	SEQ ID NO.
hSC17.16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR	ASANINSN	LVWYQQKPGKAPKLLIY	AATNLAD	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QHFWGTPRTFGGGTKLEIK	170
hSC17.17	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	SASSSVSY	MHWYQQKPGQAPRLLIY	DTSKLPS	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	QQWSSTPPTFGQGTKLEIK	172
hSc17.24	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	KSSQSLLYSSNQKSY	LAWYQQKPGQPPKLLIY	WASTRES	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	KQSYNLRTFGGGTKVEIKR	174
hSC17.28	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC	RASQSIGTS	IHWYQQKPDQSPKLLIK	YASESIS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC	QQSNSWPLTFGQGTKLEIK	176
hSC17.34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQDINSY	LSWFQQKPGKAPKSLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC	LQYDEFPPTFGQGTKLEIK	178
hSC17.46	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQSVNND	VAWYQQKPGKAPKLLIY	YASNRYT	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC	QQDYSSPRTFGQGTKLEIK	180
hSC17.151	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASESVDSYGNSF	MHWYQQKPGQAPRLLIY	RASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	QQSHEDPYTFGQGTKLEIK	182
hSC17.155	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	KSSQSLLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQPPKLLIY	WASTRKS	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	HQYYSYPLTFGQGTKLEIK	184
hSC17.156	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSIVHSNGNTY	LEWYLQKPGQSPQLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY	CFQGSHVPPTFGGGTKLEIK	186
hSC17.161	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	ESSQSLLYNSNQKNY	LAWYQQKPGQPPKLLIY	WASTRES	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	QQYFNYPLTFGQGTKLEIKR	188
hSC17.200	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASQSVDYNGISY	MHWYQQKPGQAPRLLIY	AASNVQS	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	QQSIEDPPTFGGGTKVEIK	190
hSC17.200vL1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASQSVDYDGISY	MHWYQQKPGQAPRLLIY	AASNVQS	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	QQSIEDPPTFGGGTKVEIK	192

图10A(续)

示例性鼠类SEZ6调节剂重链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
SC17.1	SDVQLQDSGPGLVKPSQSLSVTCTVT	GYSITWGY	YWNWIRQFPGNKLEWMGN	IHNSGGTN	YNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYC	ATTNWDYFDYWGQGTTLTVSS	21
SC17.2	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVS	GYTFTDHT	IHWMKQRPEQGLEWIGY	IYPRDGST	KYNEEFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFC	ARSYSNYFDYWGQGTTLTVSS	23
SC17.9	QVQLQQPGAEIVRPGASVKLSCKAS	GYTFTDYW	MNWVKQRPGQGLEWIGA	IDPSDSYT	SYNPKFKGKATLTVDTSSSSAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARRGTPGKPLVYWGQGTLVTVSA	25
SC17.16	EVQLQQSGPELMKPGASVKMSCKAS	GYTFTDYN	MYWVKQNQGKSLEWIGE	INPNNGGT	AYNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARYDKGFDYWGQGTTLTVSS	27
SC17.38	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLNTSGMS	VGWVRQPSGRGLEWLAP	IWWNGDK	YYNPALKSRLTISKDTSNNQVFLKIASVVTADTATYFC	ARIRQYYYAMDYWGQGTSVTVSS	29
SC17.3	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKAS	GYTFPSYW	IHCVKQRPGQGLEWIGV	INPSNGRT	NYNEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC	VRGGTGYTMDYWGQGTSVTVSS	31
SC17.4	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTDYS	MHWVKQAPGKGLKWLGW	INTETGEP	TYSEDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFC	VKNKGWFAYWGQGTLVTVSA	33
SC17.8	QVHLQQSGTEVMKPGASVKISCKAT	GYTFSSYW	IEWIKQRPGHGLEWIGE	ILPGSGNT	NNNEKFKGKATITADTSSNIAYIQLSSLTSEDSAVYYC	AGGPAAYWGQGTLVTVSA	35
SC17.10	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTAS	GFNIKDTY	MHWVKQRPEQGLEWIGR	IDPANVNT	KYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYC	VRGNVYWGQGTLVTVSA	37
SC17.11	EVQLQQSGPELVKPGALVMMSCKAS	GYTFTDYY	MHWVKQSHGQSLEWIGEV	IPYNDET	FYNRKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAIYYC	ARRHRYDGFRYAIDYWGQGTSVTVSS	39
SC17.14	EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKAS	GYTITDYN	MNWVKQSHGKSLEWIGV	INPYNGNT	RYNQMFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYC	TRWGTTVVGANWGQGTTLTVSS	41
SC17.15	DVKLVESGGGLVKLGGSLKLSCAAS	GFTFSSYA	MSWVRQTPEKRLEWVAT	ITSGGGNT	YYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYC	ARRDYYGSSYVMFAYWGQGTLVTVSA	43
SC17.17	EVQLQQSGPEVMKPGASVKMSCKAS	GYTFTDYN	MHWVKQNQGKSLEWIGE	INPNIGGT	GYNQKFKGKATLTVHKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARTYSYYSYEFAYWGQGTLVTVSA	45
SC17.18	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSTMG	VGWIRQPSGKGLEWLAD	IWWDDSK	YYNPSLKSRLTISKDTSSNQVFLKITSVDTADTATYYC	ARKGRTARATRGFAYWGHGTLVTVSA	47
SC17.19	SDVQLQESGPGLVKPSQSLSVTCTVT	GYSITSSYT	WNWIRQFPGNKLEWMGY	IHYSGST	NYNPSLRSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYC	ARSRYYYDAYGFAYWGQGTLVTVSA	49
SC17.22	QIQMMQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYSFTNYG	MNWVKQAPGKGLKWMGW	INTYTGEP	TYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDMATYFC	TRGYYGSSYDALDYWGQGTSVTVSS	51
SC17.24	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVS	GYTFTDHT	IHWMKQRPEQGLEWIGY	IYPRDGST	KYNEEFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFC	ARSYSNYFDYWGQGTTLTVSS	53
SC17.27	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKAS	GYTFTDYE	MHWVKQTPVHGLEWIGG	IDPETGGTA	YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFC	TRWFSYWGPGTLVTVSA	55
SC17.28	QVHLPQSRPELVKPGASVKISCKAS	GYGFTRSY	IHWVKQRPGQGLEWIGY	ISSGSGGT	TYNQKFKGKASLTADNPSSTAYMHLSSLTSEDSAIYFC	ARGGVRYFDVWGAGTTVTVSS	57
SC17.29	EVQLQQSGPELMKPGASVKMSCKAS	GYTFTDYN	MHWVKQNQGKSLEWIGE	INPHNGGT	GYNQKFKGKATLTVDKSSSTSYMELRSLTSEDSAVYYC	AGGYPAFDYWGQGTTLTVSS	59
SC17.30	EVKLVESEGGLVQPGSSMKLSCTAS	GFTFSDYY	MAWVRQVPEKGLEWVAN	INYDGSST	YYLDSLKSRFIISRDNAKNILYLQMSSLKSEDTATYYC	ARDDYYGSSPSYWYFDVWGAGTTVTVSS	61

图10B

示例性鼠类SEZ6调节剂重链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
SC17.32	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVAS	GFTFSNYW	MSWVRQSPEKGLEWVAE	IRLKSNNYAT	HYAESVKGRFTISRDDSKSSVFLQMNNLRTEDTGIYYC	TRHYYYAMDYWGQGTSVTVSS	63
SC17.34	EVQLQQSGPELVKPGSSVKISCKAS	GYTFTDYN	MDWVKQSHGKRLEWIGY	IYPDNGGA	GYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	SRSITTAWFAYWGQGTLVTVSA	65
SC17.35	EVQLQQSGPELVKPGALVKMSCKAS	GYTFTDYY	IHWVKQSHGKSLEWIGE	INPYNGET	FYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARRGWYLTGYAMDYWGQGTSVTVSS	67
SC17.36	EVQLQESGPSLVKPSQSQSLTCSVT	GDSITSDY	WNWIRKFPGKKVEYMGY	INYSGST	YYNPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTSEDTATYYC	ARTSYYNKFLPFAYWGQGTLVTVSA	69
SC17.39	EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAAS	GFTFSSYG	MHWVRQAPEKGLEWVAY	ISSNDGTI	YYADTVRGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYC	ARPSNWVFDYWGQGTTLTVSS	71
SC17.40	QVQLQQPGAEIVRPGASVKLSCKAS	GYTFTDYW	MNWVKQRPGQGLEWIGT	IDPSDSYT	RYNQKFKGKATLTVDTSFSSAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ASGGRGFGYWGQGTPVTVSV	73
SC17.41	DVKLVESGGGLVKLGGSLKLSCAAS	GFTFSSYA	MSWVRQTPEKRLEWVAT	ISSGGGNT	YYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYC	ARRDYYGTSYVMFAYWGQGTLVTVSA	75
SC17.42	DVKLVESGGGLVRPGGSLKLSCAAS	GFTFSRYT	MSWVRQTPEKRLEWAAT	INSGGSNT	YYPDSVKGRFTISRDNAKNTLFLQMSSLKSEDTAMYYC	TNGNHWGQGTTLTVSS	77
SC17.45	QVQLQQPGSVLVRPGDSVKLSCKAS	GYTFTSYW	MHWVKQSPGQGLEWIGE	IHPHSGST	NYNEKFKGKATLTVDTSSSTAYVDLSSLTSEDSAVYYC	VGGHYDYWGQGTTLTVSS	79
SC17.46	QVQLQQPGAELVKPGASMKLSCKAS	GYTFTSYW	INWVKQRPGQGLEWIGN	IFPDTTTT	NYNEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYC	AREYYDGTYDAMDYWGQGTSVTVS	81
SC17.47	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS	GYSFTDYY	MRWVKQSPEKSLEWIGE	INPSTGGTT	TYNQNFKAKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYC	ARGGYFLYYFDYWGQGTTLTVSS	83
SC17.49	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKAS	GYTFTDYE	MHWVKQTPVHGLEWIGG	IDPETGGT	AYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFC	TRWFSYWGPGTLVTVSA	85
SC17.50	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAAS	GFTFSDYG	MHWVRQAPEKGLEWVAY	ISSGSRTI	YYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYC	ARVYYGSTYGYFDVWGTGTTVTVSS	87
SC17.53	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS	GYTFTDYN	MHWVKQSHGKRLEWIGY	IHPYNGGS	GYNQKFKRKATLTVDNSSNTTYMELRSLTSEDSAVYYC	ARSYDYDTWFGYWGQGTLVTVRA	89
SC17.54	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVAS	GFTFSNYW	INWVRQSPEKGLEWVAE	IRMKSNNYAT	HYAESVKGRFTISRDDSKSCVYLQMNNLRPEDTGIYYC	TRGGYWGQGTTLTVSS	91
SC17.56	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTNYG	MNWVKQAPGKGLKWMAW	INTYTGEP	TYADDFKGRFAFSLETSASTASLQIINLKNEDTATYFC	ARIGDSSPSDYWGQGTTLTVS	93
SC17.57	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	DYTFTDFS	IHWVRQSPGKGLKWMGW	INTETGEPT	VAEDFKGRFAFSLETSASTAFLQIYNLKNEDSATYFC	ARGRYYGHDYAMDYWGQGTSVTVSS	95
SC17.59	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVAS	GFTFSNYW	MNWVRQSPEKGLEWVAE	IRLKSNNYAT	HYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYC	TRLWDFAMDYWGQGTSVTVSS	97
SC17.61	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTFGMG	VGWIRQPSGKGLEWLAQ	IWWDDYK	YYNPALKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTADTATYYC	ARIGYYSGSSRCWYFDVWGTGSTVTVSS	99
SC17.63	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKAA	GYTFTDLT	IHWVKQRPEQGLEWIGY	IYPGDSNT	KYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSVVYFC	ARMITPYYFDYWGQGTTLTVS	101

图10B(续)

示例性鼠类SEZ6调节剂重链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
SC17.71	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVAS	GIIFSNYW	MNWVRQSPEKGLEWVAE	IRLKSNNYST	HYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYC	TRHYYYAMDYWGQGTSVTVSS	103
SC17.72	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAAS	GFTFSSYG	MSWVRQTPEKRLEWVAA	INSNGGST	YYPDTVKGRLTISRDNGKNTLYLQMSSLRSEDTALYYC	VRDDGYYVFFAYWGQGTLVTVSA	105
SC17.74	QVQLKQSGPGLVAPSQSLSITCTVS	GFSLTSYG	VDWVRQSPGKGLEWLGV	IWGGGST	NYNSALKSRLSITKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYC	ASGDYDGSLWFAYWGQGTLVTVSA	107
SC17.76	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCVAS	GFTFSSYG	MSWVRQTPDKRLEWVAT	ISSGGTFT	YYPDSVKGRFTVSRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYC	SRHGWGWGQGTLVTVSA	109
SC17.77	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVAS	GFTFSNYW	MNWVRQSPEKGLEWVAE	IRLKSNNYAT	HYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDTAIYYC	TRHYDYAMDYWGQGTSVTVSS	111
SC17.79	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVAS	GFTFSDYW	MNWVRQSPEKGLELVAE	IRLISNNYAT	HYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYC	TRHYYYALDYWGQGTSVTVSS	113
SC17.81	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTAS	GFNINDTY	YHWLKQRPEQGLEWIGR	IDPANVNT	KYDPKFQGKATLTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYC	GRGNAYWGQGTLVTVSA	115
SC17.82	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS	GYTFTDSY	MNWVKQSHGKSLEWIGR	VNPNNGGA	SYNHKFKGKATLTVDKSLSTAYMRLNSLTSEDSAVYYC	SRSGDLYYYAMDYWGQGTSVTVSS	117
SC17.84	EVQLQQSGPELMKPGASVKMSCKAS	GYIFTDYN	MHWVKQNQGKSLEWIGE	VNPNTGGI	GYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVYYC	ARDGNYCFDYWGQGTTLTVSS	119
SC17.85	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAAS	GFTFSNYG	MSWVRQTPDKRLEWVAT	ISTGGTYT	YYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYC	VGQSYSDYVSFAYWGQGTQVTVSA	121
SC17.87	EVQLQQSGAELLKPGASVKLSCTAS	GLNIKDYY	IHWVYQRPEQGLEWIGR	IDPESDNT	LYDPKFQGKASITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYC	TTNTPFAYWGQGTLVTVST	123
SC17.89	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKTS	GYAFTNYL	IEWVKQRPGQGLEWIGV	INPGSGGT	NYNEKFKVKATLTADKSSSTAYMQLTSLTSDDSAVYFC	TRRDGYFFPWFAYWGQGTLVTVSA	125
SC17.90	QVQLQQPGSVLVRPGASVKLSCKAS	GYTFTSYW	MHWVKQRPGQGLEWIGE	IHPNNGST	NYNEKFKGKATLTVDTSSSTAYVDLSSLTSEDSAVYYC	ARWTLFTYWGQGTLVTVSA	127
SC17.91	EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAAS	GFTFSDYG	MHWVRQAPEKGLEWVAY	ISRGSSTI	HYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYC	ARPFNWYFDVWGAGTTVTVSS	129
SC17.93	QVQLQQPGAELVKPGASVMLSCKAS	GYTFTSYW	VHWVKQRPGQGLEWIGV	INPRNGRN	NYNEKFKTKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYC	AREDYDGGDYAMDYWGQGTSVTVSS	131
SC17.95	EVELQQSGPELVKPGASVKISCKTS	GNTYTEYT	MQWVKLSHGKSLEWIGG	INPNNGIT	SYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLKSEDSAVYYC	ARAGLGNYVWAMDYWGQGASVTVSS	133
SC17.97	QVQLPQSGAELAKPGASVKISCKAS	GFTFTSYW	MHWVKQRPGQGLEWIGY	INPSTDYT	EYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLGSLTSEDSAVYYC	ARSSYGSSPFDYWGQGSTLTVSS	135
SC17.99	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAAS	GFTFSDAW	MDWVRQSPEKGLEWVAE	IRSKANNHAT	YYAESVKGRFTISRDDSKSSAYLQMNSLRAEDTGIYYC	VSTGTSYWGQGTLVTVSA	137
SC17.102	EVQLQQSGPELMKPGASVKMSCKAS	GDTFTDYN	IHWVKQNQGKSLEWIGE	VNPNIGGI	GYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	AMGRWYFDVWGAGTTVTVSS	139

图10B(续)

示例性人源化SEZ6调节剂重链可变区的蛋白质序列

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
hSC17.16	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTDYN	MYWVRQAPGQGLEWMGE	INPNNGGT	AYNQKFRGKVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC	ARYDKGFDYWGQGTTVTVSS	171
hSC17.17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTDYN	MHWVRQAPGQGLEWMGE	INPNIGGT	GYNQKFKGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC	ARTYSYYSYEFAYWGQGTLVTVSS	173
hSC17.24	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS	GYTFTDHT	IHWVRQAPGKGLEWIGY	IYPRDGST	KYNEEFKGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARSYSNYFDYWGQGTTVTVSS	175
hSC17.28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTRSY	IHWVRQAPGQGLEWMGY	ISSGSGGT	TYNQKFKGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC	ARGGVRYFDVWGQGTTVTVSS	177
hSC17.34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTDYN	MDWVRQAPGQRLEWIGY	IYPDNGGA	GYNQKFKGRVTITVDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	SRSITTAWFAYWGQGTLVTVSS	179
hSC17.46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTSYW	INWVRQAPGQGLEWIGN	IFPDTTTT	NYNEKFKGRVTLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC	AREYYDGTYDAMDYWGQGTLVTVSS	181
hSC17.151	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGA	IYPGKSDT	TYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARSGKGYFAYWGQGTLVTVSS	183
hSC17.155	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGQGTLVTVSS	185
hSC17.156	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVS	GFSLSTSGMG	VSWIRQPPGKALEWLAH	IFWDDDK	WYNPSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYC	ATFYGLYFAYWGQGTLVTVSS	187
hSC17.161	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GFTFSDAW	MDWVRQAPGQRLEWMGE	IRSKPNNHAT	YYAESVKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARTGTSYWGQGTLVTVSS	189
hSC17.200	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS	GYSFTSSW	INWVRQMPGKGLEWMGR	IYPGEGDT	NYSGNFEGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC	TRGLVMDYWGQGTLVTVS	191
hSC17.155vH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFDSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGQGTLVTVSS	193
hSC17.155vH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGQGTLVTVSS	194
hSC17.155vH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNYYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGQGTLVTVSS	195
hSC17.155vH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	IHPNDGST	NYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGQGTLVTVSS	196
hSC17.155vH5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	IHPNGGST	NYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGQGTLVTVSS	197
hSC17.155vH6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGQGLEWMGE	IHPNSGST	NYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGQGTLVTVSS	198
hSC17.161vH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	GFTFSDAW	MDWVRQAPGKGLEWVGE	IRSKPNNHAT	YYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYC	ARTGTSYWGQGTLVTVSS	199

图10B(续)

SEZ6调节剂特征

克隆	面元	Hu 亲和力 (Kd, nM)	小鼠 XR	大鼠 XR (Kd, nM)	食蟹猕猴 XR	SEZ6L XR	SEZ6L2 XR
SC17.3	D	N.D.	否	否	N.D.	否	否
SC17.4	A	N.D.	否	否	N.D.	否	否
SC17.6	B	<1	是	是 (<1)	N.D.	否	是
SC17.7	A	N.D.	是	否	否	是	是
SC17.17	U	1.8	否	是 (5.0)	是	否	否
SC17.19	E	5.3	是	是	N.D.	否	是
SC17.24	C	5.1	是	否	是	否	否
SC17.26	F	62.0	是	是 (17.4)	是	否	是
SC17.28	U	22.1	否	是 (31)	N.D.	否	是
SC17.34	A	15.1	否	是 (79.5)	是	否	否
SC17.36	A	6.3	否	否	是	否	否
SC17.42	A	2.7	是	是 (3.0)	否	否	否
SC17.45	A	17.4	否	否	是	否	否
SC17.46	E	N.D.	否	否	否	否	否
SC17.49	U	23.1	否	否	N.D.	否	否

图11A

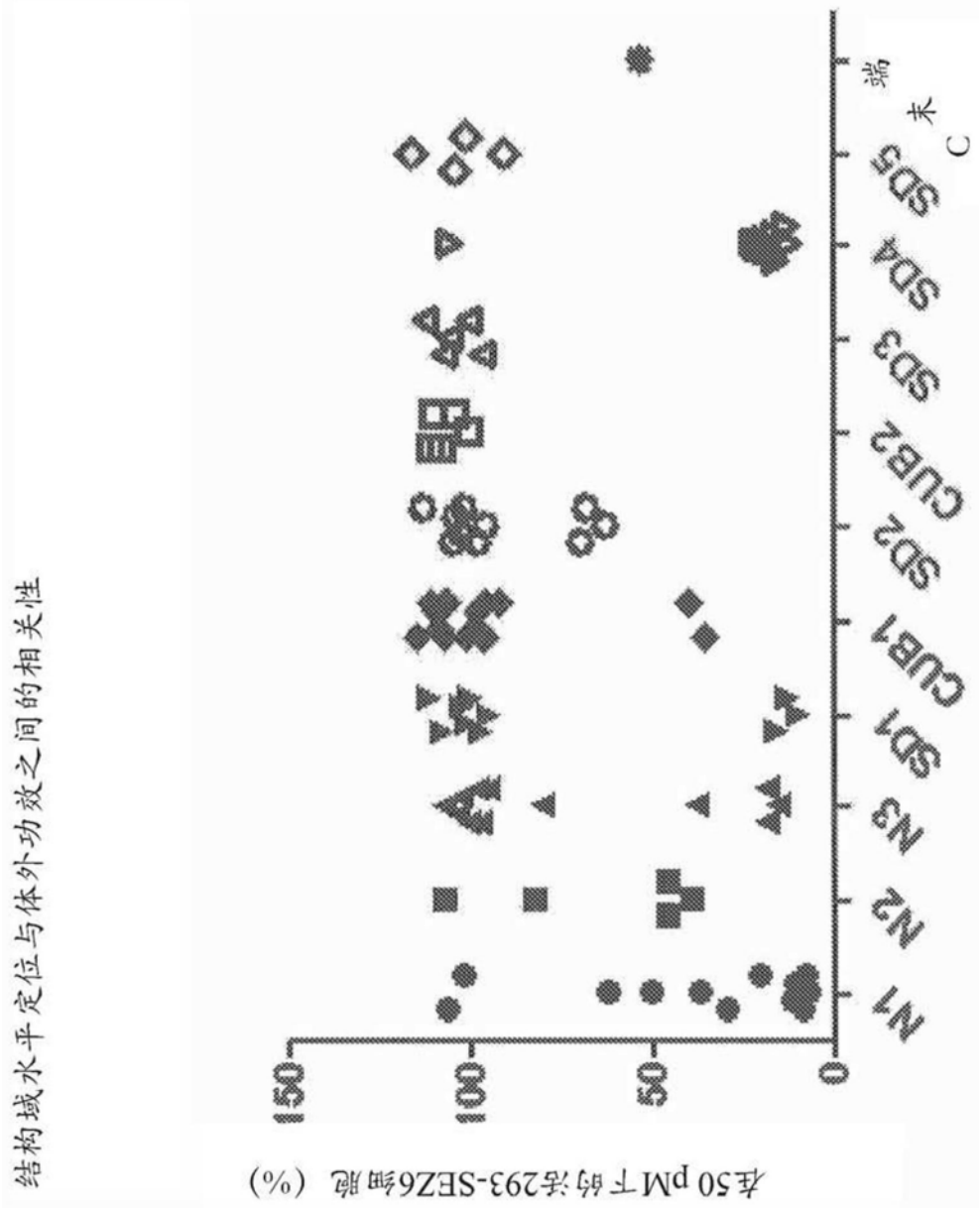

结构域水平定位与体外功效之间的相关性
在50 pM下的法293-SEZ6细胞 (%)
150
100
50
0
N1
N2
N3
SD1
CUB1
SD2
CUB2
SD3
SD4
SD5
C末端

图11B

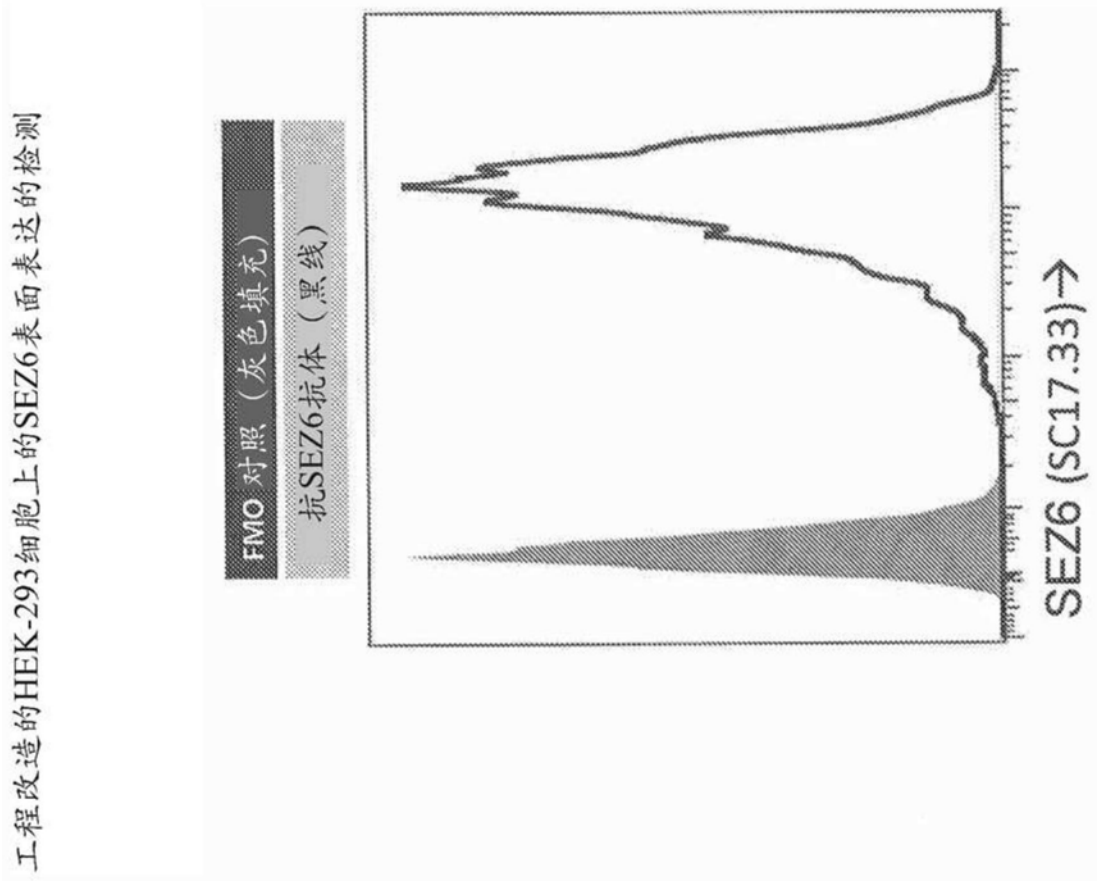

工程改造的HEK-293细胞上的SEZ6表面表达的检测
FMO 对照（灰色填充）
抗SEZ6抗体（黑线）
SEZ6 (SC17.33)→

图12A

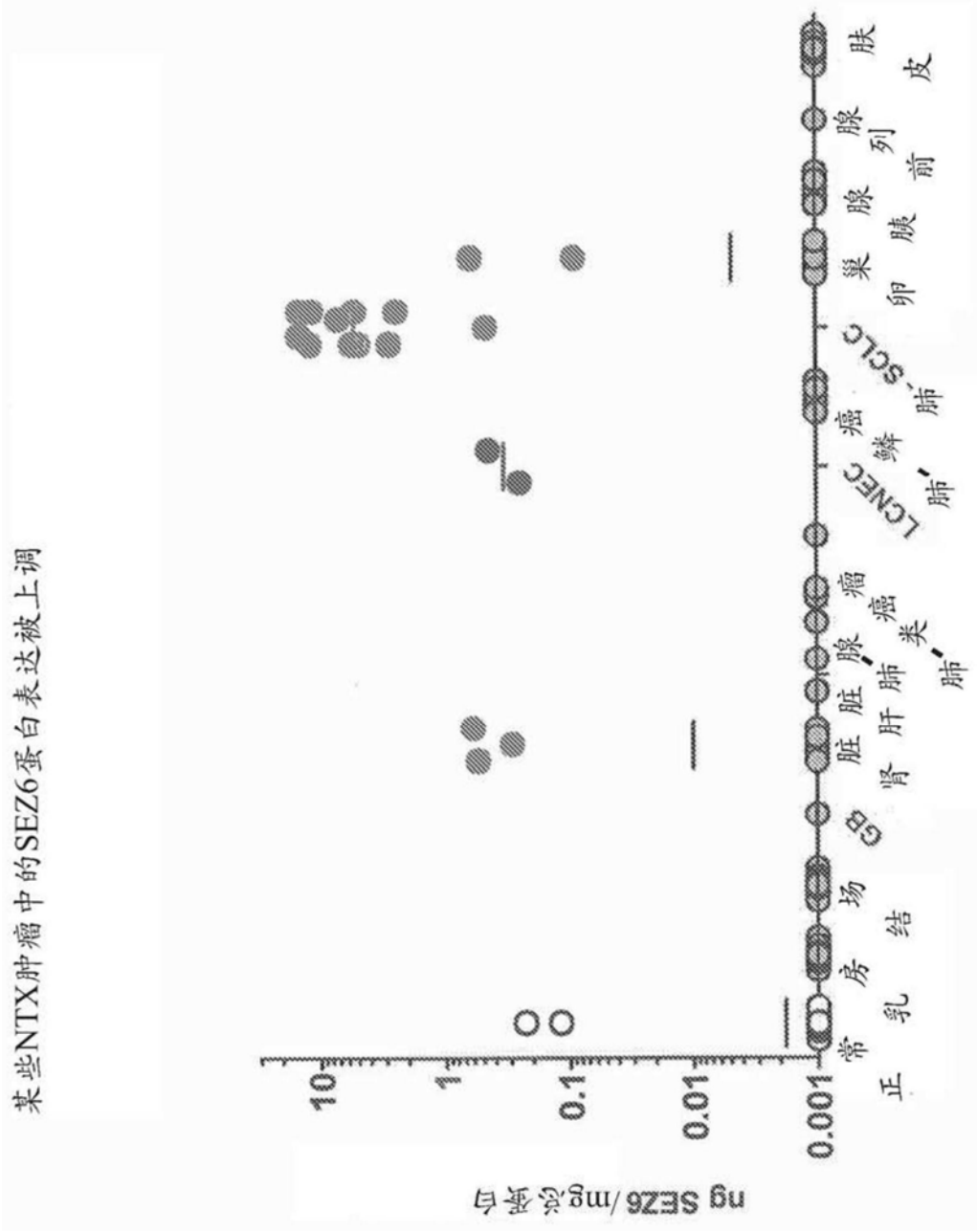
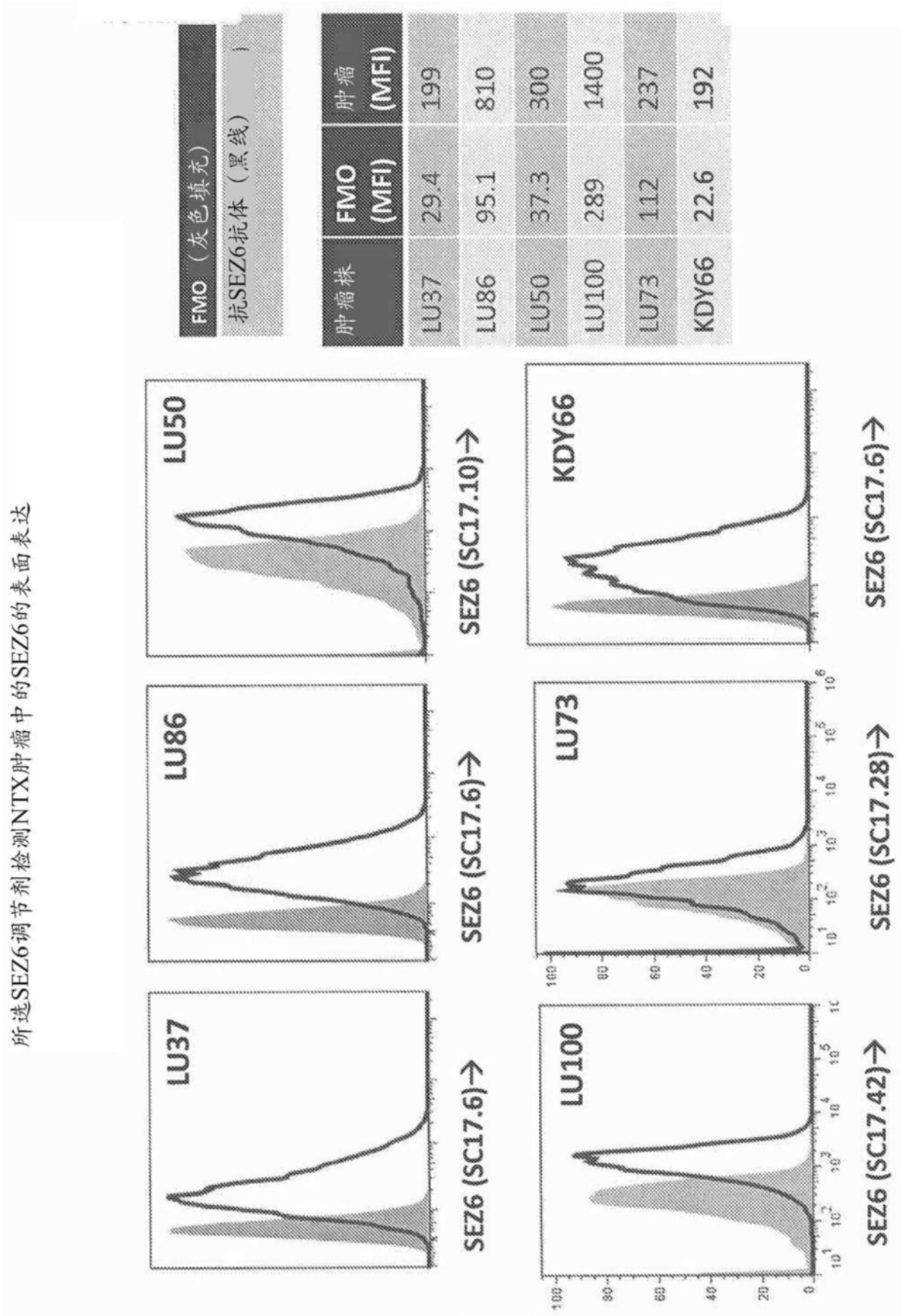

某些NTX肿瘤中的SEZ6蛋白表达被上调
ng SEZ6/mg总蛋白
10
1
0.1
0.01
0.001
正常乳房结肠
脏肾肝脏
肺腺癌
肺类癌
LCNEC
肺鳞癌
SCLC肺
卵巢
胰腺
前列腺
皮肤

图12B



肿瘤株	FMO (MFI)	肿瘤 (MFI)
LU37	29.4	199
LU86	95.1	810
LU50	37.3	300
LU100	289	1400
LU73	112	237
KDY66	22.6	192

图13A

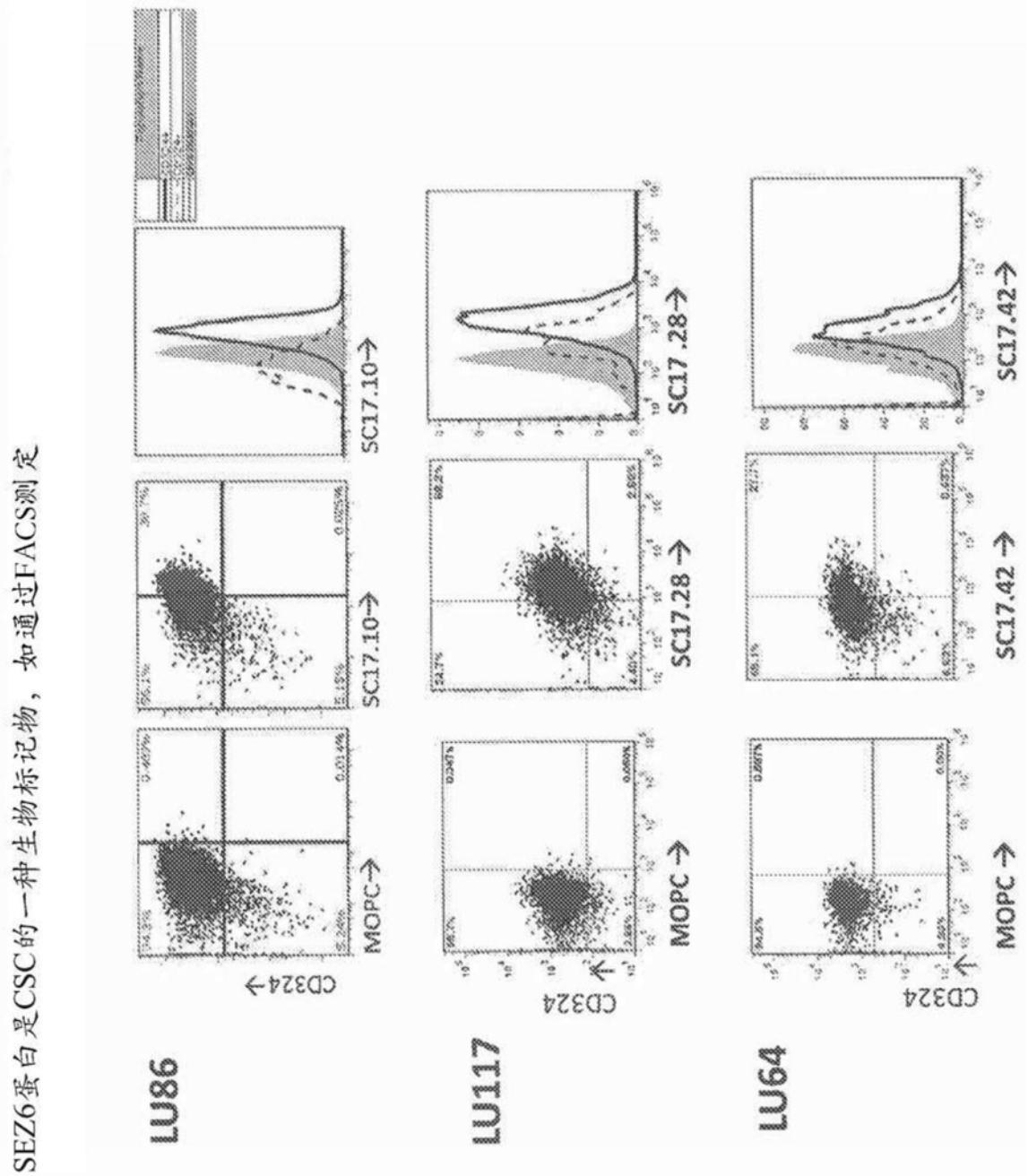

SEZ6蛋白是CSC的一种生物标记物，如通过FACS测定
LU86
LU117
LU64
CD324
MOPC→
SC17.10→
SC17.28→
SC17.42→

图13B

表达SEZ6的肿瘤细胞在肺肿瘤（LU37）中展示出增强的肿瘤发生

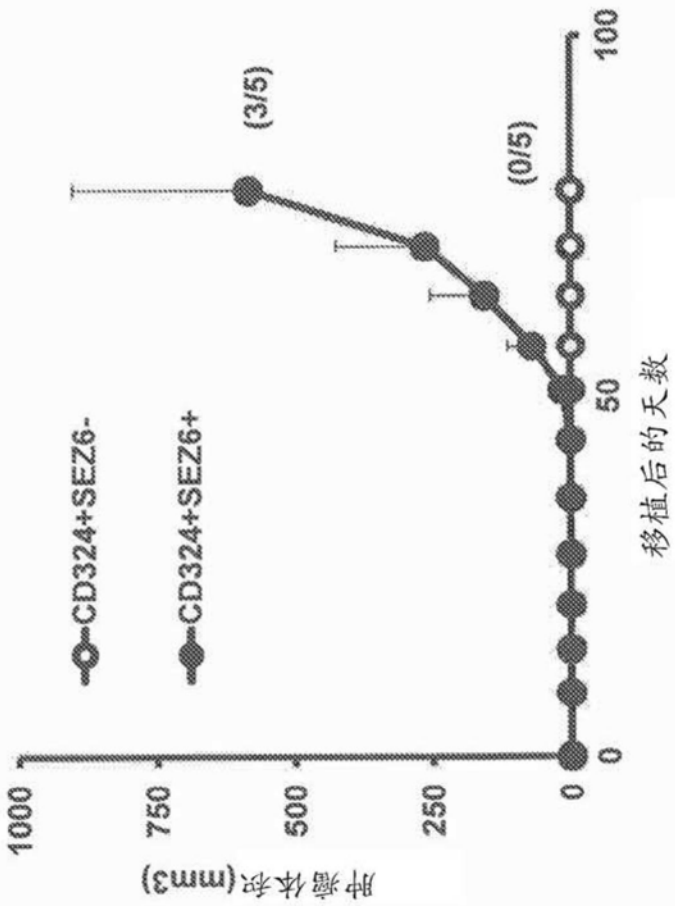


图 14B

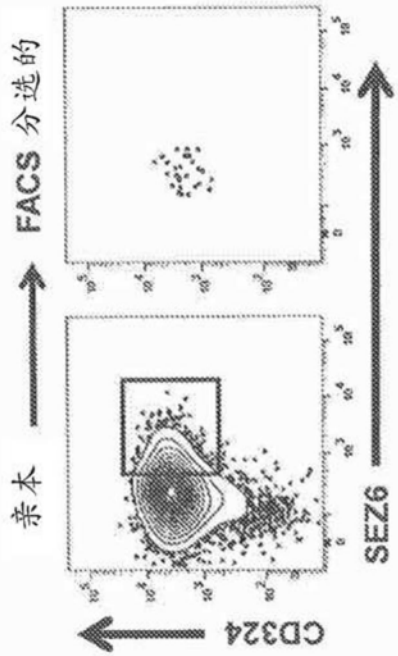


图 14A

SEZ6调节剂促进细胞毒性剂向表达SEZ6的HEK-293T细胞的传递

克隆	100pM	50pM	10pM
IgG1	103.1	ND	94.3
IgG2a	97.3	100.4	94.7
IgG2b	102.3	ND	96.9
SC17.1	26.3	ND	70.1
SC17.3	16.9	ND	38.5
SC17.4	18.7	ND	34.7
SC17.6	8.8	ND	14.3
SC17.7	23.9	ND	49.4
SC17.8	15.2	ND	22.8
SC17.9	13.8	ND	24.4
SC17.10	56.6	ND	92.2
SC17.11	23.8	ND	64.5
SC17.12	112.4	ND	111.7
SC17.13	107.0	ND	103.4
SC17.14	34.9	ND	71.8
SC17.15	95.1	ND	110.6
SC17.17	11.3	12.8	21.4
SC17.18	59.3	ND	89.6
SC17.19	9.2	ND	14.4
SC17.21	36.4	ND	62.7
SC17.22	46.9	ND	68.9
SC17.23	13.3	ND	38.0
SC17.24	49.5	ND	77.5
SC17.25	58.7	ND	88.8
SC17.26	13.4	ND	15.6
SC17.27	21.7	ND	33.6
SC17.28	12.8	ND	17.9

克隆	100pM	50pM	10pM
SC17.29	112.4	ND	103.3
SC17.30	22.6	ND	50.0
SC17.31	47.0	ND	87.4
SC17.32	104.7	ND	122.9
SC17.33	10.4	ND	17.6
SC17.34	8.8	ND	16.7
SC17.35	15.9	ND	41.8
SC17.36	9.8	ND	12.9
SC17.37	78.4	ND	92.2
SC17.38	104.9	ND	104.8
SC17.39	121.7	ND	121.8
SC17.40	9.6	ND	11.3
SC17.41	60.3	ND	98.1
SC17.42	58.5	ND	91.7
SC17.43	21.5	ND	36.8
SC17.44	47.3	ND	86.3
SC17.45	11.1	ND	12.6
SC17.46	12.7	16.3	23.6
SC17.47	15.0	ND	39.2
SC17.49	21.3	ND	39.3
SC17.50	102.7	ND	109.9
SC17.51	105.4	ND	102.1
SC17.52	8.2	ND	8.6
SC17.53	111.6	ND	99.9
SC17.54	77.0	ND	99.6
SC17.55	11.0	ND	28.9
SC17.56	12.4	ND	16.5

克隆	100pM	50pM	10pM
SC17.57	111.7	ND	103.0
SC17.58	102.3	ND	95.1
SC17.59	111.4	ND	114.5
SC17.60	110.8	ND	101.2
SC17.61	114.0	ND	113.7
SC17.72	ND	101.3	ND
SC17.73	ND	96.4	ND
SC17.74	ND	105.1	ND
SC17.75	ND	108.3	ND
SC17.76	ND	99.6	ND
SC17.81	ND	62.8	ND
SC17.82	ND	97.7	ND
SC17.83	ND	95.4	ND
SC17.84	ND	107.8	ND
SC17.86	ND	111.7	ND
SC17.87	ND	100.9	ND
SC17.88	ND	97.8	ND
SC17.89	ND	17.0	ND
SC17.90	ND	105.4	ND
SC17.91	ND	104.0	ND
SC17.92	ND	107.4	ND
SC17.93	ND	106.3	ND
SC17.95	ND	113.0	ND
SC17.96	ND	53.5	ND
SC17.97	ND	111.9	ND
SC17.99	ND	18.8	ND
SC17.100	ND	97.0	ND

图15A

SEZ6调节剂促进细胞毒性剂向表达SEZ6的HEK-293T细胞的传递

克隆	100pM	50pM	10pM
SC17.101	ND	50.7	ND
SC17.102	ND	13.6	ND
SC17.103	ND	111.4	ND
SC17.104	ND	39.4	ND
SC17.105	ND	115.2	ND
SC17.106	ND	116.6	ND
SC17.107	ND	36.0	ND
SC17.108	ND	104.7	ND
SC17.109	ND	108.3	ND
SC17.112	ND	102.7	ND
SC17.114	ND	11.4	ND
SC17.115	ND	10.7	ND
SC17.116	ND	95.4	ND
SC17.117	ND	107.4	ND
SC17.119	ND	111.0	ND
SC17.120	ND	9.1	ND
SC17.121	ND	16.2	ND
SC17.122	ND	107.1	ND
SC17.124	ND	109.9	ND
SC17.125	ND	98.7	ND
SC17.129	ND	102.9	ND
SC17.130	ND	80.4	ND
SC17.133	ND	108.2	ND
SC17.134	ND	37.3	ND
SC17.135	ND	99.0	ND

克隆	100pM	50pM	10pM
SC17.136	ND	92.9	ND
SC17.137	ND	15.3	ND
SC17.138	ND	107.7	ND
SC17.140	ND	22.5	ND
SC17.142	ND	101.4	ND
SC17.143	ND	97.0	ND
SC17.145	ND	100.8	ND
SC17.146	ND	96.7	ND
SC17.147	ND	108.9	ND
SC17.149	ND	45.9	ND
SC17.151	ND	8.1	ND
SC17.154	ND	102.0	ND
SC17.155	ND	15.3	ND
SC17.156	ND	19.5	ND
SC17.161	ND	18.3	ND
SC17.162	ND	30.1	ND
SC17.163	ND	106.5	ND
SC17.166	ND	19.2	ND
SC17.167	ND	103.4	ND
SC17.168	ND	46.0	ND
SC17.169	ND	109.7	ND
SC17.170	ND	108.9	ND
SC17.173	ND	68.9	ND
SC17.175	ND	15.9	ND
SC17.176	ND	82.8	ND

克隆	100pM	50pM	10pM
SC17.177	ND	102.5	ND
SC17.178	ND	102.1	ND
SC17.179	ND	70.2	ND
SC17.180	ND	21.7	ND
SC17.181	ND	101.2	ND
SC17.182	ND	10.9	ND
SC17.184	ND	63.2	ND
SC17.186	ND	105.1	ND
SC17.187	ND	13.5	ND
SC17.188	ND	21.2	ND
SC17.189	ND	98.8	ND
SC17.190	ND	91.3	ND
SC17.191	ND	17.3	ND
SC17.192	ND	103.6	ND
SC17.193	ND	21.1	ND
SC17.195	ND	38.0	ND
SC17.196	ND	106.8	ND
SC17.197	ND	7.0	ND
SC17.198	ND	108.0	ND
SC17.199	ND	21.0	ND
SC17.200	ND	9.9	ND
SC17.201	ND	40.1	ND
SC17.203	ND	96.2	ND
SC17.204	ND	114.1	ND

图15A(续)

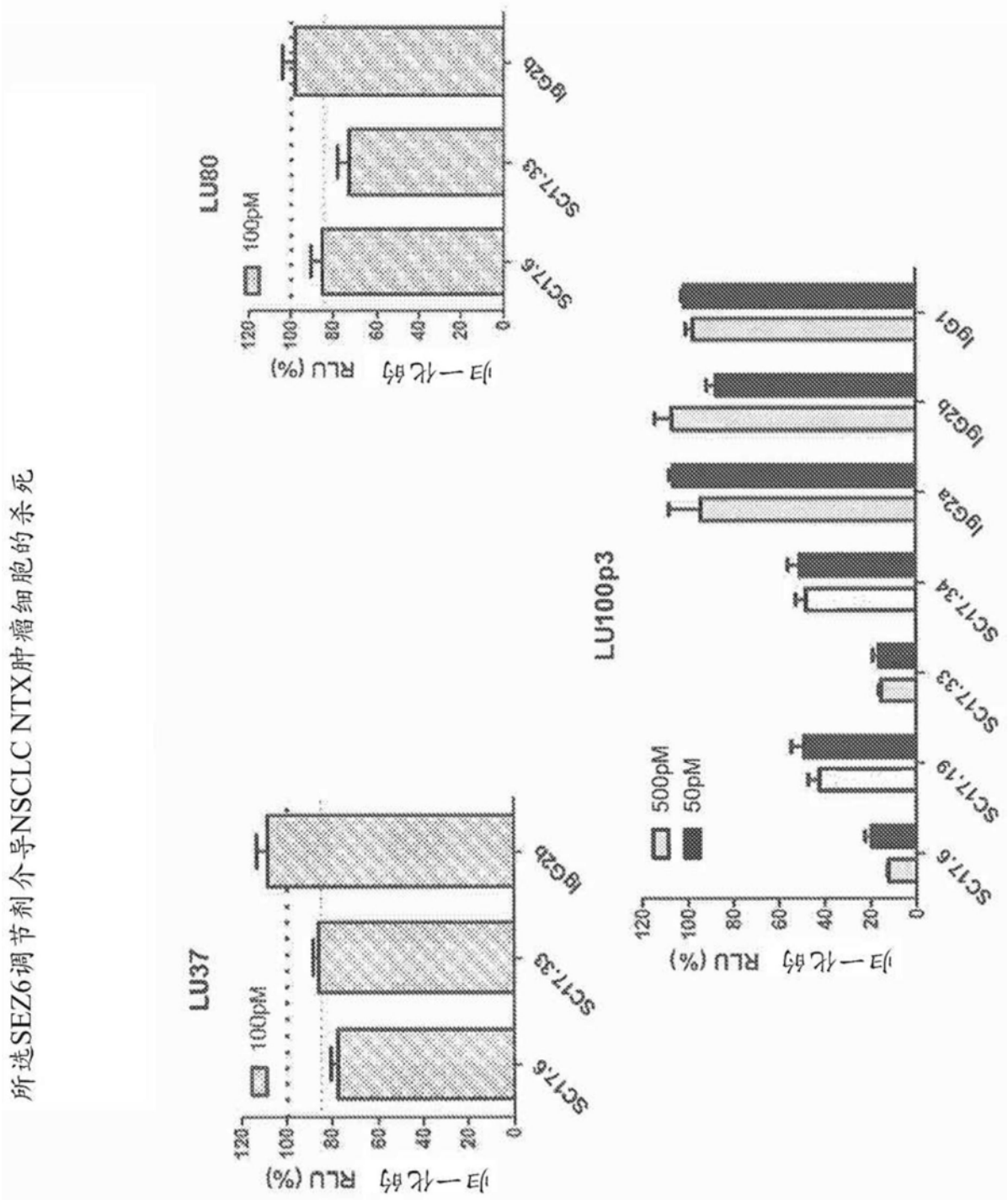

所选SEZ6调节剂介导NSCLC NTX肿瘤细胞的杀死
LU37
100pM
SC17.6
SC17.33
IgG2b
LU80
100pM
SC17.6
SC17.33
IgG2b
LU100p3
500pM
50pM
SC17.6
SC17.19
SC17.33
SC17.34
IgG2a
IgG2b
IgG1
ADCC RLU (%)
0
20
40
60
80
100
120

图15B

不同肿瘤中的SEZ6表达的IHC测量

位置	性别	年龄	器官	病理学	阶段	克隆 140
A1	M	50	肺	小细胞癌	I	0
A2	F	51	肺	小细胞癌	I	1
A3	M	75	肺	小细胞癌	I	0
A4	F	65	肺	小细胞癌	I	0
A5	M	56	肺	小细胞癌	I	1
A6	M	53	肺	小细胞癌	II	1
A7	M	61	肺	小细胞癌	I	0
A8	M	43	肺	小细胞癌	I	1
A9	M	56	肺	小细胞癌	I	1
B1	F	62	肺	小细胞癌	I	0
B2	M	55	肺	小细胞癌	I	0
B3	M	61	肺	小细胞癌	I	0
B4	M	54	肺	小细胞癌	II	1
B5	F	66	肺	小细胞癌	II	1
B6	M	52	肺	小细胞癌	I	2
B7	M	54	肺	小细胞癌	II	1
B8	M	62	肺	小细胞癌	II	1
B9	F	40	肺	小细胞癌	II	1
C1	M	62	肺	小细胞癌	II	0
C2	M	58	肺	小细胞癌	II	1
C3	F	60	肺	小细胞癌	II	1
C4	M	58	肺	小细胞癌	II	1

位置	性别	年龄	器官	病理学	阶段	克隆 140
C5	F	67	肺	小细胞癌	II	0
C6	M	35	肺	小细胞癌	II	1
C7	M	39	肺	小细胞癌	II	1
C8	F	55	肺	小细胞癌	II	0
C9	F	52	肺	小细胞癌	II	1
D1	M	59	肺	小细胞癌	II	0
D2	M	59	肺	小细胞癌	II	3
D3	F	53	肺	小细胞癌	II	1
D4	M	61	肺	小细胞癌	IIIa	1
D5	M	70	肺	小细胞癌	IIIa	0
D6	M	60	肺	小细胞癌	II	1
D7	M	28	肺	小细胞癌	II	0
D8	M	34	肺	小细胞癌	II	2
D9	M	44	肺	小细胞癌	IIIa	0
E1	F	49	肺	小细胞癌	IIIa	3
E2	F	52	肺	小细胞癌	IIIa	0
E3	M	44	肺	小细胞癌	IIIb	3
E4	F	55	肺	小细胞癌	IIIa	1
E5	-	-	空白	空心（empty core）	-	XXXX
E6	M	41	肺	小细胞癌	IIIb	1
E7	M	73	肺	小细胞癌	IIIa	1
E8	M	51	肺	小细胞癌	IIIb	0
E9	M	16	肺	小细胞癌	IIIb	1

组织类型	0	1	2	3	病例数目
原发性 SCLC	36%	52%	5%	7%	N=44

图16

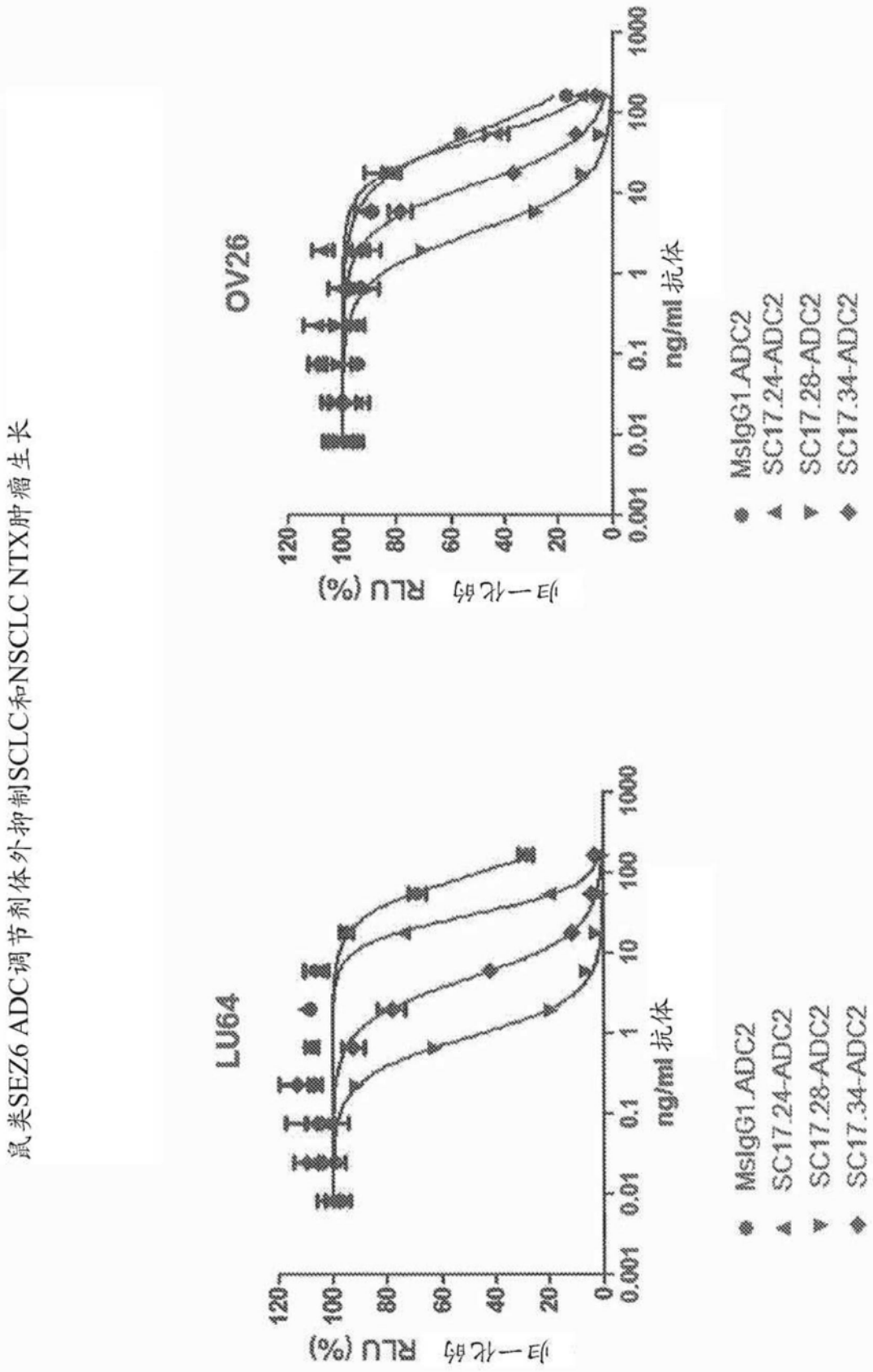

鼠类SEZ6 ADC调节剂体外抑制SCLC和NSCLC NTX肿瘤生长
LU64
OV26
归一化的 RLU (%)
ng/ml 抗体
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
0
20
40
60
80
100
120
MsIgG1 ADC2
SC17.24-ADC2
SC17.28-ADC2
SC17.34-ADC2

图17A

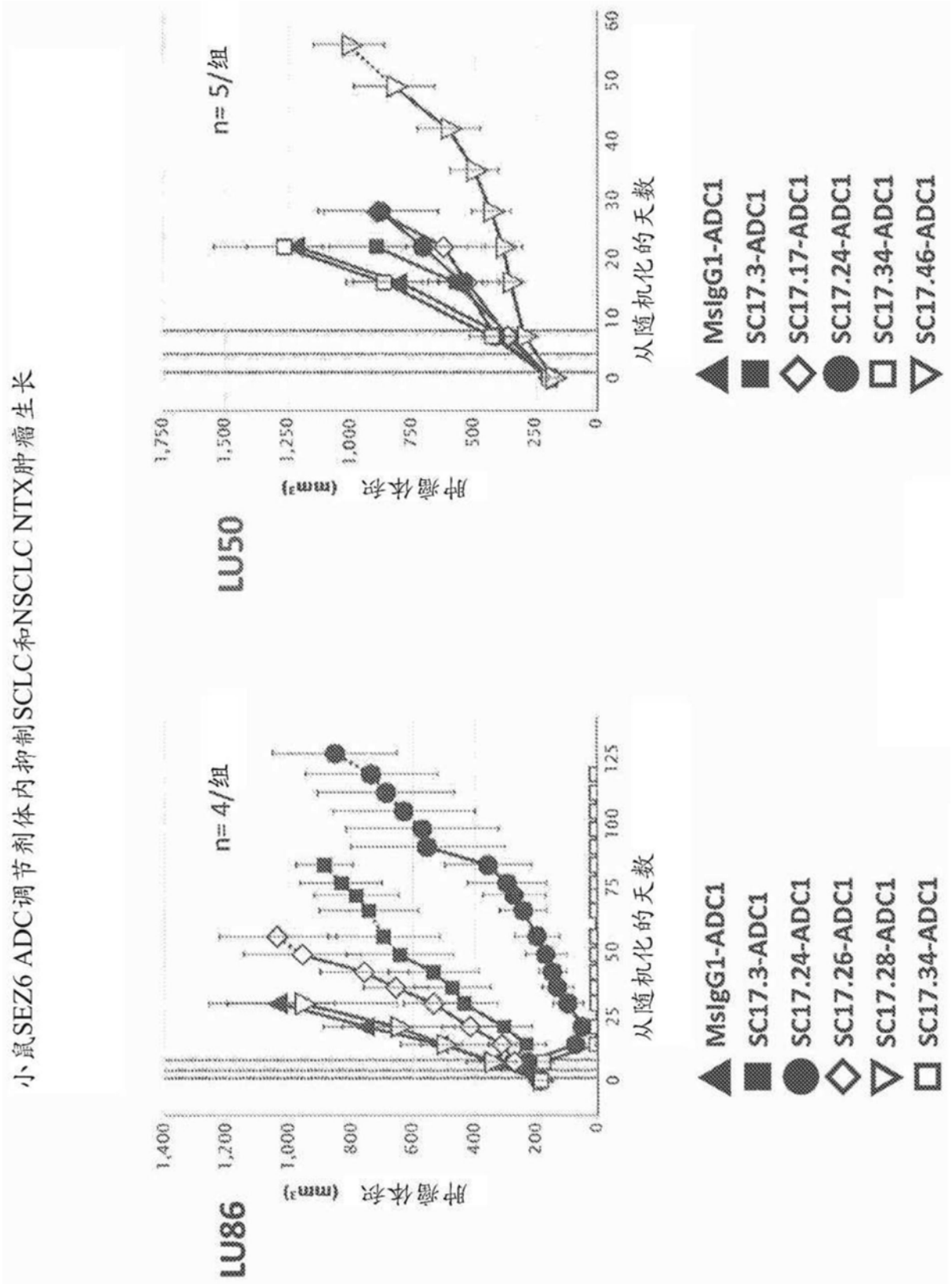

小鼠SEZ6 ADC调节剂体内抑制SCLC和NSCLC NTX肿瘤生长
LU86
n= 4/组
肿瘤体积 (mm³)
从随机化的天数
MsIgG1-ADC1
SC17.3-ADC1
SC17.24-ADC1
SC17.26-ADC1
SC17.28-ADC1
SC17.34-ADC1
LU50
n= 5/组
肿瘤体积 (mm³)
从随机化的天数
MsIgG1-ADC1
SC17.3-ADC1
SC17.17-ADC1
SC17.24-ADC1
SC17.34-ADC1
SC17.46-ADC1

图17B

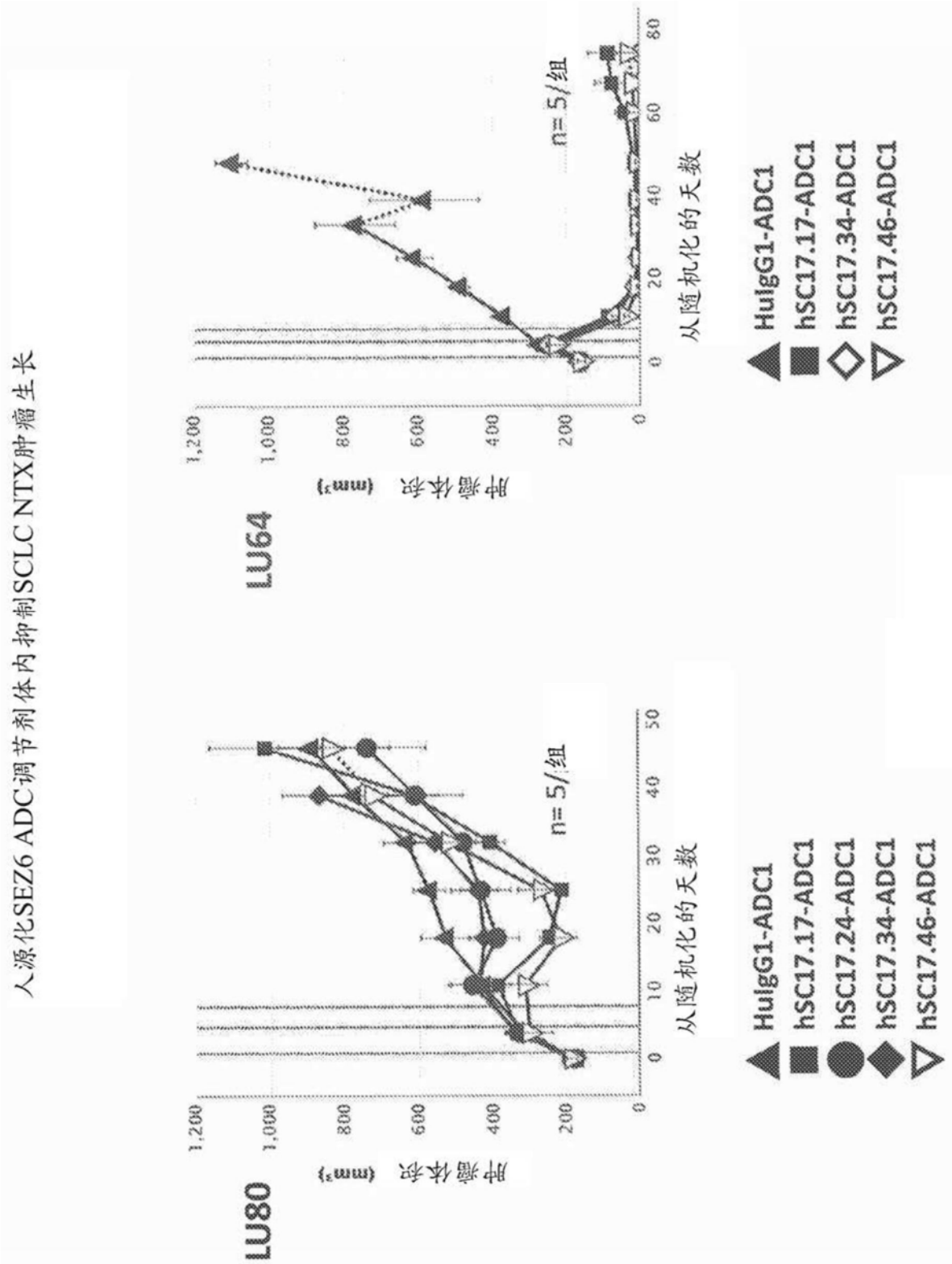

人源化SEZ6 ADC调节剂体内抑制SCLC NTX肿瘤生长
LU80
肿瘤体积 (mm³)
1,200
1,000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
从随机化的天数
n= 5/组
HuIgG1-ADC1
hSC17.17-ADC1
hSC17.24-ADC1
hSC17.34-ADC1
hSC17.46-ADC1
LU64
肿瘤体积 (mm³)
1,200
1,000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
从随机化的天数
n= 5/组
HuIgG1-ADC1
hSC17.17-ADC1
hSC17.34-ADC1
hSC17.46-ADC1

图18A

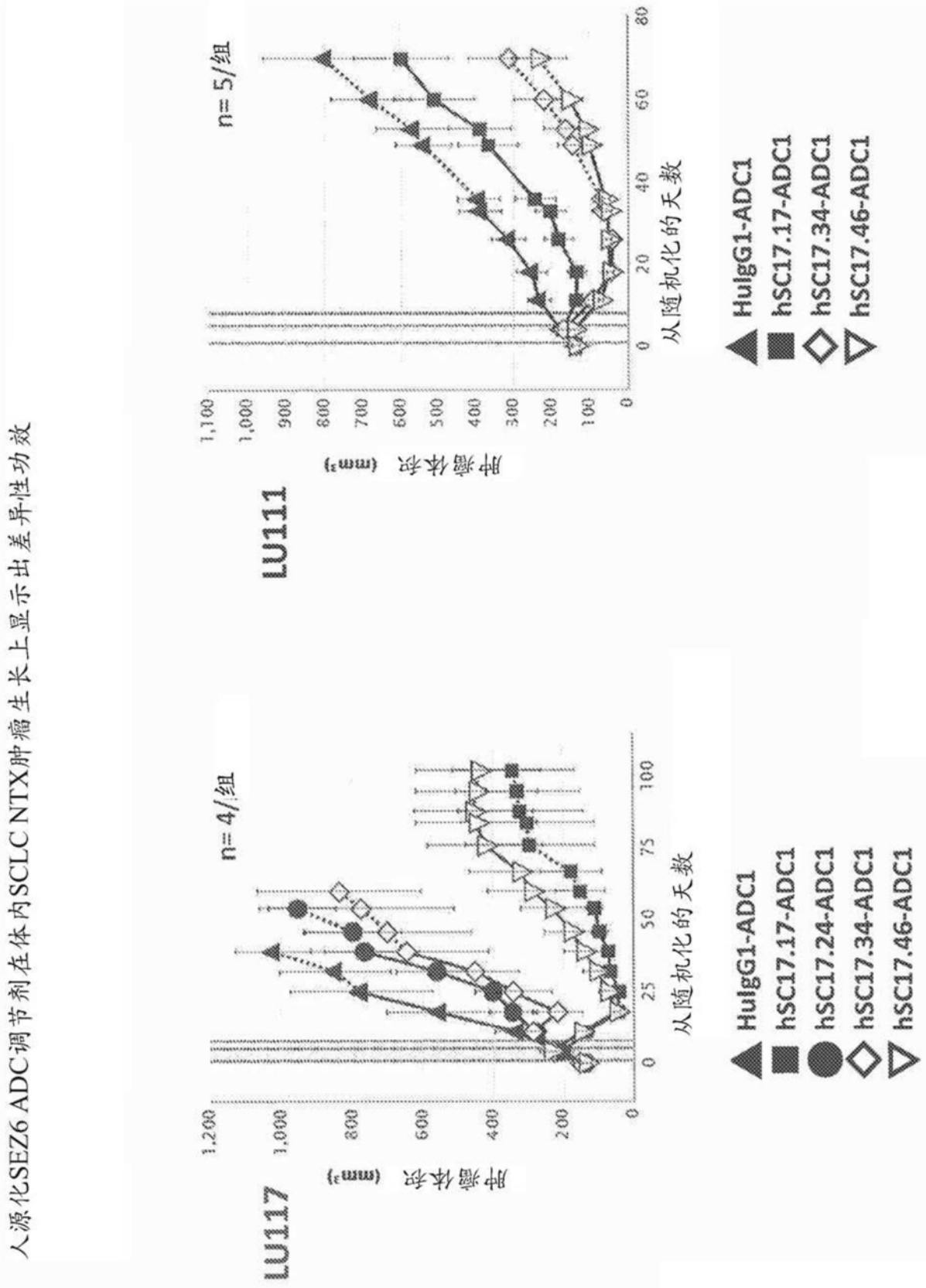

人源化SEZ6 ADC调节剂在体内SCLC NTX肿瘤生长上显示出差异性功效
LU117
n= 4/组
肿瘤体积 (mm³)
从随机化的天数
HuIgG1-ADC1
hSC17.17-ADC1
hSC17.24-ADC1
hSC17.34-ADC1
hSC17.46-ADC1
LU111
n= 5/组
肿瘤体积 (mm³)
从随机化的天数
HuIgG1-ADC1
hSC17.17-ADC1
hSC17.34-ADC1
hSC17.46-ADC1

图18B