

1. 一种抗B-细胞成熟抗原 (BCMA) 抗体或其抗原结合片段, 其包括:

(a) 重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含: 氨基酸序列如SEQ ID NO: 167所示的CDR1、氨基酸序列如SEQ ID NO: 168所示的CDR2和氨基酸序列如SEQ ID NO: 169所示的CDR3, 所述轻链可变区包含: 氨基酸序列如SEQ ID NO: 170所示的CDR1、氨基酸序列如SEQ ID NO: 171所示的CDR2和氨基酸序列如SEQ ID NO: 172所示的CDR3;

(b) 重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含: 氨基酸序列如SEQ ID NO: 185所示的CDR1、氨基酸序列如SEQ ID NO: 186所示的CDR2和氨基酸序列如SEQ ID NO: 187所示的CDR3, 所述轻链可变区包含: 氨基酸序列如SEQ ID NO: 188所示的CDR1、氨基酸序列如SEQ ID NO: 189所示的CDR2和氨基酸序列如SEQ ID NO: 190所示的CDR3; 或

(c) 重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含: 氨基酸序列如SEQ ID NO: 119所示的CDR1、氨基酸序列如SEQ ID NO: 120所示的CDR2和氨基酸序列如SEQ ID NO: 121所示的CDR3, 所述轻链可变区包含: 氨基酸序列如SEQ ID NO: 122所示的CDR1、氨基酸序列如SEQ ID NO: 123所示的CDR2和氨基酸序列如SEQ ID NO: 124所示的CDR3。

2. 一种抗B-细胞成熟抗原 (BCMA) 抗体或其抗原结合片段, 其包括:

(a) 包含SEQ ID NO: 53所示的重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区, 和包含SEQ ID NO: 54所示的轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区;

(b) 包含SEQ ID NO: 65所示的重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区, 和包含SEQ ID NO: 66所示的轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区; 或

(c) 包含SEQ ID NO: 21所示的重链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区, 和包含SEQ ID NO: 22所示的轻链可变区序列的CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段, 其中

(a) 所述重链可变区包含与SEQ ID NO: 53所示的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列, 且所述轻链可变区包含与SEQ ID NO: 54所示的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列;

(b) 所述重链可变区包含与SEQ ID NO: 65所示的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列, 且所述轻链可变区包含与SEQ ID NO: 66所示的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列; 或

(c) 所述重链可变区包含与SEQ ID NO: 21所示的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列, 且所述轻链可变区包含与SEQ ID NO: 22所示的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段, 其中:

(a) 所述重链可变区包含SEQ ID NO: 53所示的氨基酸序列, 且所述轻链可变区包含SEQ ID NO: 54所示的氨基酸序列;

(b) 所述重链可变区包含SEQ ID NO: 65所示的氨基酸序列, 且所述轻链可变区包含SEQ ID NO: 66所示的氨基酸序列; 或

(c) 所述重链可变区包含SEQ ID NO: 21所示的氨基酸序列, 和且所述轻链可变区包含SEQ ID NO: 22所示的氨基酸序列。

5. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合部分与包括SEQ ID NO: 71所示氨基酸序列的人BCMA结合。

6. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以 1×10^{-9} M至 1×10^{-8} M的解离常数(K_D)与人BMCA结合。

7. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体包括人可变区构架区。

8. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,其是全长人抗体或其抗原结合片段。

9. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,其是嵌合或人源化抗体或其抗原结合片段。

10. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体的抗原结合片段是Fab、Fab'、F(ab')₂、可变片段(Fv)或单链可变片段(scFv)。

11. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体的抗原结合片段是单链可变片段(scFv)。

12. 根据权利要求11所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段包含SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:77所示的氨基酸序列。

13. 一种组合物,其包括根据权利要求1-12中任一项所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,和药学上可接受的载体。

14. 一种免疫缀合物,其包括根据权利要求1-12中任一项所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,其与治疗剂连接。

15. 根据权利要求14所述的免疫缀合物,其中所述治疗剂是药物。

16. 根据权利要求14所述的免疫缀合物,其中所述治疗剂是细胞毒素。

17. 根据权利要求14所述的免疫缀合物,其中所述治疗剂是放射性同位素。

18. 一种组合物,其包括根据权利要求14-17中任一项所述的免疫缀合物和药学上可接受的载体。

19. 一种双特异性分子,其包括根据权利要求1-12中任一项所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段,其与第二功能部分连接。

20. 根据权利要求19所述的双特异性分子,其中所述第二功能部分具有与所述抗体或其抗原结合片段不同的结合特异性。

21. 根据权利要求19所述的双特异性分子,其中所述第二功能部分具有免疫细胞结合特异性。

22. 根据权利要求19所述的双特异性分子,其中所述第二功能部分具有CD3结合特异性。

23. 一种组合物,其包括根据权利要求19-22中任一项所述的双特异性分子和药学上可接受的载体。

24. 一种核酸分子,其编码根据权利要求1-12中任一项所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段。

25. 一种表达载体,其包括根据权利要求24所述的核酸分子。

26. 一种宿主细胞,其包括根据权利要求25所述的表达载体。

27. 根据权利要求1-12中任一项所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段在制备用于检测全细胞或组织中B-细胞成熟抗原(BCMA)的药盒中的用途,其中:

所述抗体或其抗原结合片段包括可检测标记;和

所述全细胞或组织与所述抗体或其抗原结合片段接触;

通过测量与所述细胞或组织缔合的可检测标记的量,确定与所述细胞或组织结合的标记的抗体或其抗原结合片段的量,其中结合的抗体或其抗原结合片段的量显示所述细胞或组织中BCMA的量。

28. 权利要求1-12中任一项所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段在制造用于治疗受试者的肿瘤的药物中的用途,其中所述肿瘤是多发性骨髓瘤。

29. 根据权利要求28所述的用途,其中,肿瘤细胞的数量减少,肿瘤大小减小,和/或受试者中的肿瘤被根除。

30. 根据权利要求28所述的用途,其中所述受试者是人。

31. 一种用于治疗肿瘤的药盒,其包括根据权利要求1-12中任一项所述的抗BCMA抗体或其抗原结合片段。

32. 根据权利要求31所述的药盒,还包括使用抗体或其抗原结合片段治疗患有肿瘤的受试者的书面说明书。

33. 根据权利要求31或32所述的药盒,其中所述肿瘤是多发性骨髓瘤。

靶向B-细胞成熟抗原的抗体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年12月5日提交的序列号为62/088,246的美国临时专利申请的优先权,在此将其全部内容引入本文以供参考,并要求其优先权。

技术领域

[0003] 本发明公开的主题涉及与B-细胞成熟抗原 (BCMA) 结合的抗体及其使用方法。

背景技术

[0004] BCMA涉及B细胞分化和信号传导,已知在非恶性分化B细胞和浆细胞上表达。已经证实若干组BCMA在多发性骨髓瘤 (MM) 上有表面表达,发现一组是CD138的替代物,其作为来自新鲜或冷冻患者骨髓样品的恶性浆细胞的FACS标记物,其平均相对平均荧光强度 (MFI) 为9-16 (n=35) (Frigyesi, I. 等人, Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. Blood 123, 1336-1340 (2014); Tai, Y.T. 等人, Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen-monomethyl auristatin F antibody-drug conjugate (GSK2857916) induces potent and selective anti-multiple myeloma activity. Blood (2014))。考虑到BCMA在多发性骨髓瘤中的重要作用,期望识别BCMA的抗体及使用该药剂的方法。

发明内容

[0005] 本发明公开的主题在于提供与B-细胞成熟抗原 (BCMA) 结合的抗体及其使用方法。

[0006] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括:包括与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的重链可变区,其中抗体或其抗原结合片段与人BCMA特异性结合。本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括:包括与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的轻链可变区,其中抗体或其抗原结合片段与人BCMA特异性结合。而且,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括:(a) 包括与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的重链可变区;和(b) 包括与选自SEQ ID NO:

2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的轻链可变区,其中抗体或其抗原结合片段与人BCMA特异性结合。

[0007] 此外,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括:包括选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区,其中抗体或其抗原结合片段与人BCMA特异性结合。本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括:包括选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区,其中抗体或其抗原结合片段与人BCMA特异性结合。而且,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括:(a)包括选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区;和(b)包括选自SEQ ID NO:6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区,其中抗体或其抗原结合片段与人BCMA特异性结合。

[0008] 本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区和轻链可变区选自:(a)包括序列与SEQ ID NO:1所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸的重链可变区,和包括序列与SEQ ID NO:2所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸的轻链可变区;(b)包括序列与SEQ ID NO:5所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸的重链可变区,和包括序列与SEQ ID NO:6所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸的轻链可变区;(c)包括序列与SEQ ID NO:9所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸的重链可变区,和包括序列与SEQ ID NO:10所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸的轻链可变区;(d)包括序列与SEQ ID NO:13所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%

[illegible]

[illegible]

的氨基酸的重链可变区,和包括序列与SEQ ID NO:62所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸的轻链可变区;和(q)包括序列与SEQ ID NO:65所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸的重链可变区,和包括序列与SEQ ID NO:66所述序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸的轻链可变区,其中抗体或其抗原结合片段与人BCMA特异性结合。

[0009] 在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包括:(a)包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区;(b)包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区;(c)包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区;(d)包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区;(e)包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区;(f)包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区;(g)包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区;(h)包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区;(i)包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区;(j)包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区;(k)包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区;(l)包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区;(m)包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区;(n)包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区;(o)包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区;(p)包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区;或者(q)包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0010] 本发明公开的主题还提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括:包括CDR1、CDR2和CDR3结构域的重链可变区;和包括CDR1、CDR2和CDR3结构域的轻链可变区,其中重链可变区和轻链可变区CDR3结构域选自:

[0011] (a)包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3;

和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0012] (b) 包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0013] (c) 包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0014] (d) 包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0015] (e) 包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0016] (f) 包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0017] (g) 包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0018] (h) 包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0019] (i) 包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0020] (j) 包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0021] (k) 包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0022] (l) 包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0023] (m) 包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0024] (n) 包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0025] (o) 包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0026] (p) 包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；和

[0027] (q) 包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR3；

和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0028] 其中抗体或其抗原结合部分与人BCMA特异性结合。

[0029] 在某些实施方式中，抗体或其抗原结合部分的重链可变区和轻链可变区CDR2结构域选自：

[0030] (a) 包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2；

和包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2；

[0031] (b) 包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2；

和包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0032] (c) 包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0033] (d) 包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0034] (e) 包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0035] (f) 包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0036] (g) 包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0037] (h) 包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0038] (i) 包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0039] (j) 包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0040] (k) 包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0041] (l) 包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0042] (m) 包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0043] (n) 包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0044] (o) 包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0045] (p) 包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2;和

[0046] (q) 包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR2;
和包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR2。

[0047] 在某些实施方式中,抗体或其抗原结合部分的重链可变区和轻链可变区CDR1结构域选自:

[0048] (a) 包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1;
和包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0049] (b) 包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1;
和包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0050] (c) 包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1;
和包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0051] (d) 包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0052] (e) 包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0053] (f) 包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0054] (g) 包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0055] (h) 包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0056] (i) 包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0057] (j) 包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0058] (k) 包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0059] (l) 包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0060] (m) 包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0061] (n) 包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0062] (o) 包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；

[0063] (p) 包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1；和

[0064] (q) 包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸及其保守修饰的重链可变区CDR1；和包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸及其保守修饰的轻链可变区CDR1。

[0065] 在某些实施方式中，一个或多个CDR序列具有至多3个氨基酸取代。在某些实施方式中，一个或多个CDR序列具有至多5个氨基酸取代。

[0066] 而且，本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，其包括：

[0067] (a) 包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3；

[0068] (b) 包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3；

[0069] (c) 包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨

氨酸的重链可变区CDR3;

[0070] (d) 包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0071] (e) 包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0072] (f) 包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0073] (g) 包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0074] (h) 包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0075] (i) 包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0076] (j) 包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0077] (k) 包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0078] (l) 包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0079] (m) 包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0080] (n) 包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0081] (o) 包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

[0082] (p) 包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨

氨酸的重链可变区CDR3;或者

[0083] (q) 包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。

[0084] 此外,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合部分,其包括:

[0085] (a) 包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0086] (b) 包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0087] (c) 包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0088] (d) 包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0089] (e) 包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0090] (f) 包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0091] (g) 包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0092] (h) 包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0093] (i) 包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0094] (j) 包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0095] (k) 包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0096] (l) 包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ

ID NO:159所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0097] (m) 包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0098] (n) 包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0099] (o) 包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0100] (p) 包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;或者

[0101] (q) 包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0102] 本发明公开的主题还提供一种分离的抗体或其抗原结合部分,其包括:

[0103] (a) 包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0104] (b) 包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0105] (c) 包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0106] (d) 包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0107] (e) 包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ

ID NO:114所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0108] (f) 包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0109] (g) 包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0110] (h) 包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0111] (i) 包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0112] (j) 包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0113] (k) 包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0114] (l) 包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0115] (m) 包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0116] (n) 包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0117] (o) 包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0118] (p) 包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;或者

[0119] (q) 包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0120] 在某些实施方式中,抗体或其抗原结合部分以大约 1×10^{-9} M至大约 1×10^{-8} M的结合亲和力(K_D)与人BCMA结合。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合部分与包括SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的人BCMA结合。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合部分与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合。例如,抗体或其抗原结合部分包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的 V_L ,例如,抗体或其抗原结合部分包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0121] 本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合部分,其与任意上述抗体或其抗原结合部分交叉竞争结合人BCMA。本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合部分,其在人BCMA上结合与任意上述抗体或其抗原结合部分相同的表位。

[0122] 而且,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合部分,其与包括以下重链可变区和轻链可变区的参考抗体或其参考抗原结合部分交叉竞争结合人BCMA:(a) 包

括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区;(b)包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区;(c)包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区;(d)包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区;(e)包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区;(f)包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区;(g)包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区;(h)包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区;(i)包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区;(j)包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区;(k)包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区;(l)包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区;(m)包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区;(n)包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区;(o)包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区;(p)包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区;或者(q)包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0123] 此外,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合部分,其在人BCMA上结合与包括以下重链可变区和轻链可变区的参考抗体或其参考抗原结合部分相同的表位:(a)包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区;(b)包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区;(c)包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区;(d)包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区;(e)包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区;(f)包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区;(g)包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区;(h)包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区;(i)包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区;(j)包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区;(k)包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链

可变区,和包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区;(l)包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区;(m)包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区;(n)包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区;(o)包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区;(p)包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区;或者(q)包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0124] 在某些实施方式中,交叉竞争抗体或其抗原结合部分与包括SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的人BCMA结合。在某些实施方式中,交叉竞争抗体或其抗原结合部分与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合。例如,参考抗体或其抗原结合部分包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的 V_L ,例如,参考抗体或其抗原结合部分包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0125] 本发明公开的主题还提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括选自SEQ ID NO:72-88的氨基酸序列。

[0126] 在某些实施方式中,抗体或其片段包括人可变区构架区。在某些实施方式中,抗体或其片段是全长人抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,抗体或其片段是嵌合抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,抗体或其片段是人源化抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,抗体或其片段是Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv或单链Fv(scFv)。

[0127] 本发明公开的主题还提供一种组合物,其包括本文公开的抗体或其抗原结合片段,和药学上可接受的载体。

[0128] 此外,本发明公开的主题提供一种免疫缀合物,其包括本文公开的抗体或其抗原结合片段,其与治疗剂连接。在某些实施方式中,治疗剂是药物、细胞毒素或放射性同位素。本发明公开的主题还提供一种组合物,其包括上述免疫缀合物和药学上可接受的载体。

[0129] 而且,本发明公开的主题提供一种双特异性分子,其包括本文公开的抗体或其抗原结合片段,其与第二功能部分连接。在某些实施方式中,第二功能部分具有与抗体或其抗原结合片段不同的结合特异性。在某些实施方式中,第二功能部分具有免疫细胞结合特异性。在某些实施方式中,第二功能部分具有CD3结合特异性。本发明公开的主题还提供一种组合物,其包括该双特异性分子和药学上可接受的载体。

[0130] 此外,本发明公开的主题提供编码本文公开的抗体或其抗原结合片段的分离的核酸、包括该核酸分子的表达载体、以及包括该表达载体的宿主细胞。

[0131] 而且,本发明公开的主题提供一种检测全细胞或组织中BCMA的方法。在某些实施方式中,该方法包括:使细胞或组织与本文公开的抗体或其抗原结合片段接触,其中上述抗体或其抗原结合片段包括可检测标记;和通过测量与上述细胞或组织缔合的可检测标记的

量,确定与上述细胞或组织结合的标记的抗体或其抗原结合片段的量,其中结合的抗体或其抗原结合片段的量显示上述细胞或组织中BCMA的量。

[0132] 而且,本发明公开的主题提供一种治疗受试者的肿瘤的方法。在某些实施方式中,该方法包括:对受试者施用有效量的本文公开的抗体或其抗原结合片段,从而诱导受试者的肿瘤细胞死亡。在某些实施方式中,该方法减少肿瘤细胞的数量。在某些实施方式中,该方法减小肿瘤的大小。在某些实施方式中,该方法根除受试者中的肿瘤。在某些实施方式中,受试者是人。

[0133] 此外,本发明公开的主题提供本文公开的抗体或其抗原结合片段在治疗肿瘤中的用途,以及本文公开的抗体或其抗原结合片段在治疗受试者的肿瘤中的用途。

[0134] 而且,本发明公开的主题提供一种用于治疗肿瘤的药盒,其包括本文公开的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,药盒进一步包括使用抗体或其抗原结合片段治疗患有肿瘤的受试者的书面说明书。

[0135] 在某些实施方式中,肿瘤选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,肿瘤是多发性骨髓瘤。

附图说明

[0136] 以下可以结合附图理解以举例方式给出的具体实施方式,但无意于将本发明限定为所描述的具体的实施方式。

[0137] 图1描述不同组织中的人BCMA表达。

[0138] 图2描述ET140-3的表位定位(SEQ ID NO:249)。

[0139] 图3描述ET140-24的表位定位。

[0140] 图4描述ET140-54的表位定位。

[0141] 图5描述ET140-3、ET140-24和ET140-54的表位定位。

[0142] 图6描述ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40和ET140-54的ELISA筛选数据。

[0143] 图7A-7D描述ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40和ET140-54的FCAS筛选数据。

具体实施方式

[0144] 本文引用的所有出版物、专利和其他参考文献均全文并入本发明公开内容作为参考。

[0145] 在实施本发明公开的主题时,使用本领域技术内的分子生物学、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的许多常规技术。例如,这些技术在以下文献中得以更详细的说明:Molecular Cloning:a Laboratory Manual 3rd edition,J.F.Sambrook and D.W.Russell编,Cold Spring Harbor Laboratory Press 2001;Recombinant Antibodies for Immunotherapy,Melvyn Little编,Cambridge University Press 2009;“Oligonucleotide Synthesis”(M.J.Gait编,1984);“Animal Cell Culture”(R.I.Freshney编,1987);“Methods in Enzymology”(Academic Press,Inc.);“Current Protocols in Molecular Biology”(F.M.Ausubel等人编,1987,以及定期更新);“PCR:The

Polymerase Chain Reaction” (Mullis等人编,1994) “A Practical Guide to Molecular Cloning” (Perbal Bernard V.,1988); “Phage Display: A Laboratory Manual” (Barbas等人,2001)。这些参考文献以及含有标准方案的其他参考文献的内容是本领域技术人员广泛知晓的,并取决于本领域技术人员,其包括制造商说明书,在此将其并入作为本公开内容的一部分作为参考。

[0146] 定义

[0147] 在以下说明中,在术语用法将遵照某些惯例。通常,本文使用的术语是要理解成含义与本领域技术人员所知晓的含义一致。

[0148] “抗原结合蛋白质”是包括抗原结合区或抗原结合部分的蛋白质或多肽,即,与其所结合的另一分子具有强亲合力。抗原结合蛋白质包括抗体、嵌合抗原受体(CAR)和融合蛋白。

[0149] “抗体”和“多种抗体”如本领域所知,是指免疫系统的抗原结合蛋白质。如本文所用,术语“抗体”包括具有抗原结合区的完整全长抗体及其保留“抗原结合部分”或“抗原结合区”的任意片段,或者其单链,例如单链可变片段(scFv)。天然“抗体”是包括通过二硫键互相连接的至少两个重(H)链和两个轻(L)链的糖蛋白。每个重链包括重链可变区(在此简称作 V_H)和重链恒定(CH)区。重链恒定区包括三个结构域CH1、CH2和CH3。每个轻链包括轻链可变区(在此简称作 V_L)和轻链恒定 C_L 区。轻链恒定区包括一个结构域 C_L 。 V_H 和 V_L 区可以进一步细分成称作互补决定区(CDR)的超变区,分散有更加保守的称作框架区(FR)的区域。每个 V_H 和 V_L 由以如下顺序从氨基端到羧基端排列的三个CDR和四个FR组成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括各种免疫系统细胞(例如效应细胞)和经典补系统的第一成分(C1q)。

[0150] 如本文所用,术语“人抗体”是包括其中框架区和CDR区二者均源自人种系免疫球蛋白序列的具有可变区的抗体。而且,如果抗体含有恒定区,恒定区也源自人种系免疫球蛋白序列。本发明公开主题的人抗体可以包括并非由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或定点突变或者通过体内体细胞突变引入的突变)。

[0151] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指由基本上均一的抗体群体得到的抗体,即,构成该群体的各个抗体是相同和/或结合相同表位,可能的变体抗体除外,例如,包括天然产生的突变或者在单克隆抗体制备生产过程中发生,例如,这样的变体通常以微小的量存在。与通常包括导向不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,单克隆抗体制剂的每个单克隆抗体导向抗原上的单个决定簇。因此,修饰“单克隆”是指当获自基本上同源的抗体群体时抗体的性质,而不是要理解成要求抗体通过任何特定方法制造。例如,根据本发明公开主题所使用的单克隆抗体可以通过许多种技术制造,包括但不限于杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法和利用含有全部或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法,例如本文所述的制造单克隆抗体的这些方法和其他示例性方法。

[0152] 如本文所用,术语“重组人抗体”包括所有通过重组方式制备、表达、产生或分离的人抗体,例如,(a)自用人免疫球蛋白基因进行转基因或转染色体的动物(例如小鼠)或由其制备的杂交瘤分离的抗体(在以下更详细描述),(b)自转化成表达人抗体的宿主细胞例如转染瘤分离的抗体,(c)自重组、组合人抗体文库分离的抗体,和(d)通过包括剪接人免疫球

蛋白基因至其他DNA序列的任意其他方式制备、表达、产生或分离的抗体。这些重组人抗体具有可变区,其中框架区和CDR区源自人种系免疫球蛋白序列。但是,在某些实施方式中,这些重组人抗体可以进行体外突变(或者,当使用人Ig序列对动物进行转基因时,体内的体细胞突变),因此,重组抗体VH和VL区的氨基酸序列是尽管源自人种系V_H和V_L序列并与其相关、但在体内在所有的人抗体种系内均不可能天然存在的序列。

[0153] 术语“人源化抗体”是指将源自其他哺乳动物物种例如小鼠种系的CDR序列接到人框架序列上的抗体。可以在人框架序列内进行额外的框架区修饰。

[0154] 术语“嵌合抗体”是指可变区序列源自一物种、恒定区序列源自另一物种的抗体,例如,其中可变区序列源自小鼠抗体、恒定区序列源自人抗体的抗体。

[0155] 如本文所用,“与人BCMA特异性结合”的抗体是指以大约 5×10^{-7} M或更低、大约 1×10^{-7} M或更低、大约 5×10^{-8} M或更低、大约 1×10^{-8} M或更低、大约 5×10^{-9} M或更低、大约 1×10^{-9} M或更低、大约 5×10^{-10} M或更低、大约 1×10^{-10} M或更低、大约 5×10^{-11} M或更低、或大约 1×10^{-11} M或更低的K_D与人BCMA结合的抗体。

[0156] 与结合例如BCMA的抗原的参考抗体“竞争结合的抗体”或“交叉竞争结合的抗体”是指在竞争检验中阻断参考抗体与抗原(例如BCMA)结合50%或更多的抗体,以及相反地,在竞争检验中参考抗体阻断抗体与抗原(例如BCMA)结合50%或更多。示例性竞争检验描述于:“Antibodies”,Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor, NY)。

[0157] 如本文所用,“表型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别(例如IgM或IgG1)。

[0158] 在本文中,术语“识别抗原的抗体”和“抗原特异性抗体”与术语“与抗原(例如BMCA多肽)特异性结合的抗体”可互换地使用。如本文所用,术语“抗原结合部分”或“抗原结合区”是指抗体与抗原结合并使抗体具有抗原特异性的区域或部分;抗原结合蛋白质片段,例如抗体包括一个或多个保持特异性结合抗原(例如BCMA多肽)的能力的抗体片段。已经知道全长抗体的片段能够显示抗体的抗原结合功能。抗体的“抗体片段”术语内包括的抗原结合片段的例子包括由V_L、V_H、C_L和CH1结构域组成的单价片段即Fab片段;包括在铰链区通过二硫键连接的两个Fab片段的二价片段即F(ab)₂片段;由V_H和CH1结构域组成的Fd片段;由抗体单臂的V_L和V_H结构域组成的Fv片段;由V_H结构域组成的dAb片段(Ward等人,1989Nature341:544-546);和分离的互补决定区(CDR)。

[0159] 而且,尽管Fv片段的两个结构域V_L和V_H分别由不同的基因编码,可以使用重组技术通过能够成为其中V_L和V_H区成对形成单价分子的单一蛋白质链的合成接头(linker)连接。这些称作单链Fv(scFv);参见:例如,Bird等人,1988Science 242:423-426;和Huston等人,1988Proc.Natl.Acad.Sci.85:5879-5883。使用本领域技术人员已知的常规技术得到这些抗体片段,并以与完整抗体相同的方式对片段进行用途筛选。

[0160] “分离的抗体”或“分离的抗原结合蛋白质”是已经鉴别并从其天然环境中分离和/或回收者。“合成抗体”或“重组抗体”通常使用重组技术或使用本领域技术人员已知的合成技术产生。

[0161] 术语“BCMA”和“B-细胞成熟抗原”可互换地使用,其包括人BCMA的变体、同种型、物种同源物与和BCMA(例如人BCMA)具有至少一个相同表位的类似物。示例性的人BCMA序列可以见于Entrez Gene编号:NP_001183。

[0162] 如本文所用,术语“单链可变片段”或“scFv”是免疫球蛋白(例如小鼠或人)的重链(V_H)和轻链(V_L)的可变区的融合蛋白,其共价连接形成 $V_H:V_L$ 异二聚体。重链(V_H)和轻链(V_L)直接连接或通过肽-编码接头(例如,10、15、20、25个氨基酸)连接,其将 V_H 的N端与 V_L 的C-端连接或将 V_H 的C端与 V_L 的N端连接。接头通常富含表现柔性的甘氨酸以及表现溶解性的丝氨酸或苏氨酸。接头可以连接细胞外抗原结合结构域的重链可变区和轻链可变区。接头的非限定性例子公开于Shen等人,Anal.Chem.80(6):1910-1917(2008)和W02014/087010,将其内容全文并入作为参考。在某些实施方式中,接头是G4S接头(SEQ ID NO:193)。在某些实施方式中,接头包括具有如下文所提供的SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸:

[0163] GGGSGGGSGGGGS[SEQ ID NO:191]。

[0164] 在某些实施方式中,编码氨基酸序列SEQ ID NO:191的核苷酸序列在下面提供的SEQ ID NO:192中给出:

[0165] GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT[SEQ ID NO:192]。

[0166] 在某些实施方式中,接头包括具有如下提供的SEQ ID NO:69中所示序列的氨基酸。

[0167] SRGGGSGGGSGGGGSLEMA[SEQ ID NO:69]。

[0168] 在某些实施方式中,编码氨基酸序列SEQ ID NO:69的核苷酸序列在下面提供的SEQ ID NO:70中给出:

[0169] tctagaggtggtggtggtagcggcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc[SEQ ID NO:70]。

[0170] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GGGGS[SEQ ID NO:193]的氨基酸。

[0171] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列SGGSGGS[SEQ ID NO:194]的氨基酸。

[0172] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GGGSGGGS[SEQ ID NO:195]的氨基酸。

[0173] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GGGSGGGGS[SEQ ID NO:196]的氨基酸。

[0174] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GGGSGGGSGGGGGGS[SEQ ID NO:197]的氨基酸。

[0175] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GGGSGGGSGGGSGGGGS[SEQ ID NO:198]的氨基酸。

[0176] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS[SEQ ID NO:199]的氨基酸。

[0177] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS[SEQ ID NO:200]的氨基酸。

[0178] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS[SEQ ID NO:201]的氨基酸。

[0179] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列EPKSCDKTHTCP PCP[SEQ ID NO:202]的氨基酸。

[0180] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP[SEQ ID NO:203]的氨基酸。

[0181] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP[SEQ ID NO:204]的氨基酸。

[0182] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列GSGSGS[SEQ ID NO:205]的氨基酸。

[0183] 在某些实施方式中,接头包括具有以下序列AAA[SEQ ID NO:206]的氨基酸。

[0184] 尽管去除了恒定区并引入了接头,scFv蛋白质保留了原始免疫球蛋白的特异性。单链Fv多肽抗体可以由包括V_H-和V_L-编码序列的核酸表达,如Huston等人所述(Proc.Nat.Acad.Sci.USA,85:5879~5883,1988)。还可参见美国专利号5,091,513、5,132,405和4,956,778;以及美国专利公开号20050196754和20050196754。具有抑制活性的拮抗性scFv已有描述(参见:例如,Zhao等人,Hyrbidoma (Larchmt) 2008 27 (6):455~51;Peter等人,J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012年8月12日;Shieh等人,J Immunol 2009 183 (4):2277~85;Giomarelli等人,Thromb Haemost 2007 97 (6):955~63;Fife等人,J Clin Invest 2006 116 (8):2252~61;Brocks等人,Immunotechnology 1997 3 (3):173~84;Moosmayer等人,Ther Immunol 1995 2 (10):31~40)。具有刺激活性的激动性scFv已有描述(参见:例如,Peter等人,J Bioi Chern 200325278 (38):36740~7;Xie等人,Nat Biotech 1997 15 (8):768~71;Ledbetter等人,Crit Rev Immunol 1997 17 (5-6):427~55;Ho等人,Biochim Biophys Acta 2003 1638 (3):257~66)。

[0185] 如本文所用,“F(ab)”是指结合抗原的抗体结构的片段,但其是单价的并且不具有Fc部分,例如,由木瓜蛋白酶消化抗体产生两个F(ab)片段和一个Fc片段(例如,重(H)链恒定区;不结合抗原的Fc区)。

[0186] 如本文所用,“F(ab')₂”是指由胃蛋白酶消化完整IgG抗体产生的抗体片段,其中该片段具有两个抗原结合(ab') (二价)区,其中每个(ab')区包括两条分开的氨基酸链,H链的一部分通过S-S键与轻(L)链连接,用于结合抗原,其中,H链的剩余部分连接在一起。“F(ab')₂”片段可以分裂成两个单独的Fab'片段。

[0187] 如本文所用,术语“载体”是指任何遗传元件,比如质粒、噬菌体、转座子、黏粒、染色体、病毒、病毒颗粒等,其当关联有适当的控制元件时能够复制,并且其可以将基因序列转移到细胞中。因此,该术语包括克隆和表达载体,以及病毒载体和质粒载体。

[0188] “CDR”定义为抗体的互补决定区氨基酸序列,其为免疫球蛋白重链和轻链的高变区。参见:例如,Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,4th U.S.Department of Health and Human Services,National Institutes of Health (1987)。如本文所用,术语“高变区”或“HVR”是指抗体可变结构域的各个区,其在序列上是高度可变的(“互补决定区”或“CDR”)和/或形成结构限定的回环(“高变环”)和/或含有抗原接触残基(“抗原接触”)。通常,抗体在可变区中包括三个重链和三个轻链CDR或CDR区。CDR提供了大多数使抗体与抗原或表位结合的接触残基。

[0189] “分离的抗体”是已经与其天然环境的组分分离的抗体。在某些实施方式中,抗体提纯至纯度大于95%或99%,例如,通过电泳(例如,SDS-PAGE、等电点聚焦(IEF)、毛细管电泳)或色谱(例如,离子交换或反相HPLC)测定。对于抗体纯度评价方法的综述,参见:例如Flatman等人,J.Chromatogr.B 848:79-87 (2007)。

[0190] “分离的核酸”是已经与其天然环境的组分分离的核酸分子。分离的核酸包括通常含有核酸分子的细胞中含有的核酸分子,但是核酸分子存在于染色体外,或者存在于不同

于其天然染色体位置的染色体位置处。

[0191] “分离的编码抗体的核酸”(包括提及特异性抗体,例如,抗KLB抗体)是指编码抗体重链和轻链(或其片段)的一种或多种核酸分子,其包括单一载体、单独的载体中的该核酸分子以及宿主细胞中在一个或多个位置处存在的该核酸分子。

[0192] 如本文所用,术语“载体”是指能够使与其连接的另一核酸分子增殖的核酸分子。该术语包括作为自复制核酸结构的载体以及插入到其被导入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够引导与其可操作连接的核酸的表达。这种载体在本文中称作“表达载体”。

[0193] “免疫缀合物”是与一个或多个包括但不限于细胞毒素的异源分子缀合的抗体。

[0194] 药剂例如抗BCMA抗体或其抗原结合片段、包括其的药物组合物的“有效量”是指以必需的剂量和期间有效地实现所需的治疗或预防效果例如治疗肿瘤(例如多发性骨髓瘤)的量。

[0195] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于饲养的动物(例如,牛、绵羊、猫、狗和马)、灵长类动物(例如,人和非人灵长类动物例如猴)、兔子和啮齿类动物(例如小鼠和大鼠)。在某些实施方式中,个体或受试者是人。

[0196] 如本文所用,“治疗(及其语法变化形式例如“treat”或“treating”)是指试图改变被治疗个体的自然进程的临床干预,并且可以用于预防或在临床病理过程期间进行。治疗的合意效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、症状的缓解、疾病的任何直接或间接病理学后果的减少、预防转移、降低疾病进展的速度、减轻或缓和疾病状态以及缓解或改善预后。在某些实施方式中,本发明公开主题的抗体用于延缓疾病的发生或者减慢疾病的进展,例如肿瘤(多发性骨髓瘤)。

[0197] 如本文所用,术语“约”或“大约”是指在由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内,这将部分地取决于如何测量或确定该值,即测量系统的局限性。例如,根据本领域的惯例,“约”可以指在3个或多于3个标准偏差内。或者,“约”可以表示给定值的高达20%、优选高达10%、更优选高达5%、进一步更优选高达1%的范围。或者,特别是关于生物系统或过程,该术语可以表示在数值的一个数量级内、优选在5倍以内、更优选在2倍以内。

[0198] 如本文所述,除非另外指出,任何浓度范围、百分比范围、比例范围或整数范围要理解成包括所引范围内的任意整数值,当适当时,包括其分数(例如整数的十分之一和百分之一)。

[0199] 抗BCMA抗体

[0200] 本发明公开主题的抗体特征在于抗体的特定功能特征或特性。例如,抗体与BCMA特异性结合(例如,与人BCMA结合,并可以与来自其他物种例如小鼠的BCMA交叉反应)。在某些实施方式中,本发明公开主题的抗体以高亲和力与BCMA结合,例如, K_D 为 1×10^{-6} M或更低,例如,大约 1×10^{-7} M或更低,大约 1×10^{-8} M或更低,大约 1×10^{-9} M或更低,大约 1×10^{-10} M或更低,大约 1×10^{-11} M或更低。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 1×10^{-11} M至大约 1×10^{-6} M例如大约 1×10^{-11} M至大约 1×10^{-10} M、大约 1×10^{-10} M至大约 1×10^{-9} M、 1×10^{-9} M至大约 1×10^{-8} M、大约 1×10^{-8} M至大约 1×10^{-7} M或者大约 1×10^{-7} M至大约 1×10^{-6} M的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 1×10^{-8} M或更低的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 1×10^{-9} M至大约 1×10^{-8} M

的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 1×10^{-9} M至大约 1.5×10^{-9} M的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 1.2×10^{-9} M的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 4×10^{-9} M至大约 5×10^{-9} M的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 5×10^{-9} M的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 4.8×10^{-9} M的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 8×10^{-9} M至大约 9×10^{-9} M的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 8×10^{-9} M的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体以大约 8.1×10^{-9} M的 K_D 与BCMA(例如,人BCMA)结合。

[0201] 本发明公开主题的抗体的重链和轻链可以是全长的(例如,抗体可以包括至少一个(例如,一个或两个)完整的重链和至少一个(例如,一个或两个)完整的轻链),或者可以包括抗原结合部分(Fab、F(ab')₂、Fv或单链Fv片段(“scFv”)。在某些实施方式中,抗体重链恒定区选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE,特别是选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,更具体地,IgG1(例如人IgG1)。在另一实施方式中,抗体轻链恒定区选自例如 κ 或 λ ,特别是 κ 。

[0202] 1. 单链可变片段(ScFv)

[0203] 在一些实施方式中,本发明公开的主题包括具有与一个或多个恒定结构域融合的scFv序列,以形成具有人免疫球蛋白Fc区的抗体,产生二价蛋白质,增加抗体总的亲和力和稳定性。此外,Fc部分允许在抗体上直接缀合有其他分子,其包括但不限于荧光染料、细胞毒素、放射性同位素等,例如,用于抗原定量研究、将抗体固定化用于亲和力测量、用于治疗剂的靶向输送、使用免疫效应细胞的Fc-介导的细胞毒性测试以及许多其他用途。

[0204] 本文所示的结果突出之处在于本发明的抗体在靶向BCMA多肽方面的特异性、敏感性和应用。

[0205] 本发明的分子基于使用噬菌体展示对单链可变片段(scFv)进行识别和选择,其氨基酸序列使得分子对于所关注的BCMA多肽具有特异性,并形成本公开内容所有抗原结合蛋白质的基础。因此,scFv可以用于设计“抗体分子”的多样化阵列,其包括,例如,全长抗体,其片段例如Fab和F(ab')₂,微抗体,融合蛋白,包括scFv-Fc融合物,多价抗体,即对于相同抗原或不同抗原具有一种以上特异性的抗体,例如双特异性抗体、三价抗体等(参见:Cuesta等人,Multivalent antibodies:when design surpasses evolution.Trends in Biotechnology 28:355-362 2010)。

[0206] 在某些实施方式中,抗原结合蛋白质可以是全长抗体,本发明公开主题抗体的重链和轻链可以是全长的(例如,抗体可以包括至少一个、优选两个完整的重链和至少一个、优选两个完整的轻链),或者可以包括抗原结合部分(Fab、F(ab')₂、Fv或单链Fv片段(“scFv”)。在某些实施方式中,抗体重链恒定区选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE。在某些实施方式中,免疫球蛋白同种型选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,更具体地,IgG1(例如人IgG1)。抗体同种型的选择可以取决于设计抗体要引起的免疫效应功能。

[0207] 在构建重组免疫球蛋白时,不同免疫球蛋白同种型恒定区的适当氨基酸序列和广泛的一系列抗体的产生方法是本领域技术人员已知的。

[0208] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗原结合区,并特异性结合具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽(例如,具有以下提供的氨基酸序列的BCMA多肽,或其片段),其命名为ET140-192(也称作“ET140-42”)。

[0209] MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDS DHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR[SEQ ID NO:71]

[0210] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表1的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的V_H,如表1所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的V_L,如表1所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的V_L,如表1所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表1所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表1所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表1所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0211] 表1

[0212]	抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
	CDRs	1	2	3
	V _H	VSSNSAAWN [SEQ ID NO:89]	YRSKWYN [SEQ ID NO:90]	ARQGYSYYGYSD V [SEQ ID NO:91]
	V _L	SSNIGHND [SEQ ID NO:92]	FDD [SEQ ID NO:93]	AAWDGSLNAFV [SEQ ID NO:94]
	全长 V _H	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLG RTYYRSKWYN DYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQ GYSYYGYSDVWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:1]		
	DNA	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctgcagaccctctcactcacctgtgccatctccgg ggacagtgctctagcaacagtgctgcttggaaactggatcaggcagtcctccatcgagaggccttgagtggtgggaag gacatactacaggtccaagtggataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatcca agaaccagttctccctgcagctgaactctgtgactcccgaggacacggctgtgtattactgtgcgcgccagggttactctt actacggttactctgatgtttgggtcaaggactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:3]		
[0213]	全长 V _L	QSVLTQPPSVSVAPRQRTV TISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLP GKAPRLLIYFDD LLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAFVFGTG TKVTVLG [SEQ ID NO:2]		
	DNA	Cagtctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgtagccccaggcagagggtcaccatctcgtgttctggaagcagct ccaacatcgacataatgatgtaagctggtaccagcatctcccagggaaggctcccagactcctcatctatttggatgac ctgtgccgtcagggtctctgaccgattctctgctccaagtctggcactcagcctccctggccatcagtggtgccca gtctgaggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgccttgtcttcggaactgggaccaagg tcaccgtcttaggt [SEQ ID NO:4]		
[0213]	scFv	QSVLTQPPSVSVAPRQRTV TISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLP GKAPRLLIYFDD LLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAFVFGTG TKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTC AISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLG RTYYRSKWYN DYAVSVKSRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGYSYYGYSDVWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:72]		

[0214] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:73的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-197(也称作“ET140-47”)。

[0215] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表2的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的V_H,如表2所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的V_L,如表2所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的V_L,如表2所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表2所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基

酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表2所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表2所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0216] 表2

[illegible]

[0218] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:74的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-180(也称作“ET140-30”)。

[0219] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接

头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表3的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的V_H,如表3所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的V_L,如表3所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的V_L,如表3所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表3所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表3所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表3所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0220] 表3

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:101]	IIPILGIA [SEQ ID NO:102]	ARSGYSKSIVSYMDY [SEQ ID NO:103]
V _L	SSNIGSNV [SEQ ID NO:104]	RNN [SEQ ID NO:105]	AAWDDSLSGYV [SEQ ID NO:106]
全长 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRII PILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSED TAVYYCARSGYSKSI VS YMDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:9]		
DNA	Gaggtccagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctgga ggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaaggcctgagtggtgggaaggatcatcc ctatccttggtatagcaaacactgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagc ctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctctggttactctaaatctatcggtt cttacatggataactggggccaaggctactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:11]		
全长 V _L	LPVLTPPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFWYQQPLPGTAPKLVIYRN QRPSGVDPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGYVFGTGT KVTVLG [SEQ ID NO:10]		
DNA	Ctgcctgtgctgactcagccccctccacgtctgggacccccgggcagagggtcaccgtctctgttctggaagcagctc caacatcgggaagtaattgtgtattctggtaccagcagctcccaggcacggccccaaactgtcatctataggaataatcaa cggccctcaggggtccctgaccgatctctgtctccaatgttggcacctcagctccctggccatcagttgggtcccggtcc gaggacgaggtgattatttgtgcagcttgggatgacagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacc gtcttaggt [SEQ ID NO:12]		
scFv	LPVLTPPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFWYQQPLPGTAPKLVIYRN QRPSGVDPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGYVFGTGT KVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGR IIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTST DTAYMELSSLRSED TAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:74]		

[0222] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:75的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-172(也称作“ET140-22”)。

[0223] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表4的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的V_H,如表4所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的V_L,如表4所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的V_L,如表4所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表4所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表4所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID

NO:107所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表4所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0224] 表4

[0225]	抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
	CDRs	1	2	3
	V_H	GYTFTSY [SEQ ID NO:107]	INPSGGST [SEQ ID NO:108]	ARSQWGGVLDY [SEQ ID NO:109]
	V_L	SSNIGARYD [SEQ ID NO:110]	GNN [SEQ ID NO:111]	QSYDSSLASV [SEQ ID NO:112]
[0226]	全长 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSQWGGVLDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:13]		
	DNA	Gaggtccagctgtacagctctgggctgaggtgaagaagcctgggctcagtgaggttctgcaaggcatctggat acacctcaccagctactatagcactgggtgacagggccctggacaagggcttgagtgatgggaataatcaacct agtggtgtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccagggacagtcacagcagcagctacatgagctgagcagcctgagatctgagacacggccgtgtattactgtgctgcgtctcagtggggtgtgtctgg attactgggtcaaggtactctgtgacgcgtctctca [SEQ ID NO:15]		
	全长 V_L	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGN NNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLASVFGGG TKLTVLG [SEQ ID NO:14]		
	DNA	Cagctgtctgtgacgcagccgcccctcagtgctgtgggcccagggcagagggtcaccatctctcagtgaggagcag ctccaacatcgggcagcttatgatgttcagtggtaccagcagctccaggaacagccccaaactctctcttggtaac aacaatcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctccagctggcagctcagctccctggccatcactgggct ccaggctgaggatgaggtgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtgcttcgggttcggcggaggaccca agctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:16]		
[0227]	scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGN NNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLASVFGGG TKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSQWGGVLDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:75]		

[0227] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:76的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-157(也称作“ET140-7”)。

[0228] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有

选自表5的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的V_H,如表5所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的V_L,如表5所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的V_L,如表5所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表5所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表5所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表5所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0229] 表5

[0230]

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:113]	IIPILGIA [SEQ ID NO:114]	ARTGYESWGSYEVI DR [SEQ ID NO:115]
V _L	SSNIGSNT [SEQ ID NO:116]	SNN [SEQ ID NO:117]	AAWDDSLNGVV [SEQ ID NO:118]
全长 V _H	QVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRRIIPILGIANAYAKFKQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGTTLTVSS [SEQ ID NO:17]		
DNA	Caggtgcagctgggtgagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtcctgcaaggcttctggaggcaccctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtgatgggaaggatcatccctatccttggtatagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccacgagcacgctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtatattactgtgcgcgactggttacgaatctgggggtttacgaagtatcgatcggtgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:19]		
全长 V _L	QAVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:18]		

	DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagct ccaacatcgggaagtaatactgtaaaactgtaccggcagctcccaggaacggccccc aaactctcatctatagtaataatc agcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccag tctgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtgtgtattcggcgagggaaccaagct gaccgtcctaggt [SEQ ID NO:20]
[0231]	scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRTVITSCGSSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGT KLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGAEVKKPGSSVKVSK ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDYVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGTTLTVSS [SEQ ID NO:76]

[0232] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:77的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-153(也称作“ET140-3”)。

[0233] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表6的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的V_H,如表6所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的V_L,如表6所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的V_L,如表6所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表6所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表6所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表6所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0234] 表6

[0235]

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:119]	IIPILGIA [SEQ ID NO:120]	ARGGYSHDMWS ED [SEQ ID NO:121]
V _L	SSNIGSNS [SEQ ID NO:122]	SNN [SEQ ID NO:123]	ATWDDNLDNVHYV [SEQ ID NO:124]
全长 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGR IIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:21]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgcaaggtctctgga ggacacctcagcagctatgctatcagctgggtgcacagggccctggacaagggcttgatggatgggaaggatcatc cctatccttggtatagcaaacacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacaatccacagcaca gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgggtgttactactctcatga catgtggtctgaagattgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:23]		
全长 V _L	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNN QRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLDNVHYVFGT GTKVTVLG [SEQ ID NO:22]		
DNA	Ctgctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggacgcagtt ccaacatcgggagtaattctgttaactggtatcgacaactccaggagcggcccccacacacatctatagtaataatc agcggcccccagggtccctgtgcgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtctcca gtctgaagatgaggccacttattactgtgcaacatgggatgacaatctgaatgttcactatgtcttcggaactgggaccaa ggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:24]		
scFv	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNN QRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLDNVHYVFGT GTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGR IIPILGIANYAQKFQGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:77]		

[0236] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:78的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-201(也称作“ET140-51”)。

[0237] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表7的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的V_H,如表7所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的V_L,如表7所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的V_L,如表7所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表7所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸或

其保守修饰的V_L CDR3,如表7所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表7所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0238] 表7

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GGISISNSNW [SEQ ID NO:125]	IYHSGST [SEQ ID NO: 126]	ARRDNWKTPTTKID GFDI [SEQ ID NO:127]
V _L	SGYSNYK [SEQ ID NO:128]	VGTGGIVG [SEQ ID NO:129]	GADHSGSGSNFVYV [SEQ ID NO:130]
全长 V _H	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVSGGISNSNSNWSWVRQPPGKGLEWIGEI YHSGSTKYNPSLSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGTMTVSS [SEQ ID NO:25]		
DNA	Caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggggaccctgtccctcacctgcgggtgtctctggt ggtccatcagcaatagtaactggtgagttgggtccgcccagccccgggaagggctggagtgattgggaaatc tatcatagtgggagcaccaagtacaaccgctccctcaggagtcgagtcaccatagtagacaagtccaagaaccagtt ctccctaaaattgagctctgtgaccgcccggacacggccgtatattactgtgcgagacgagataactggaagacccccca ctacaaaattgatggtttgatctcggggccaaggacaaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO:27]		
全长 V _L	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRPFVVRVG TGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHSGSGSNFV YVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:26]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccactctgcatcagcctccctgggagcctcggtcacactcacctgcaccctgagcagcg gctacagtaattataaagtggactggtaccagcagagaccagggaaggcccccgggttgatgagtgaggcactgg tgggattgtgggatccaaggggatgcatccctgagtcctcagtcctgggctcaggcctgaatcggtacctgacct caagaacatccaggaagaagatgagggtgactatcactgtggggcagaccatggcagtgaggagcaactctgtatgtc ttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:28]		
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRPFVVRVG TGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHSGSGSNFV YVFGTGTKVTVLGSRGSGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSG TSLTLCGVSGGISNSNSNWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTKYNPSLSRV TISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGT MTVSS [SEQ ID NO:78]		

[0240] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-167(也称作“ET140-17”)。

[0241] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有

选自表8的 V_H 和 V_L 区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的 V_H ,如表8所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的 V_L ,如表8所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的 V_L ,如表8所示。在某些实施方式中,抗BCMA包括:包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表8所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表8所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表8所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0242] 表8

[0243]

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GYTFTGY [SEQ ID NO:131]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 132]	ARSQWGSSWDY [SEQ ID NO: 133]
V _L	QSISSY [SEQ ID NO: 134]	AAS [SEQ ID NO: 135]	QQSYSTPPT [SEQ ID NO: 136]
全长 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSQWGSSWDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO:29]		
DNA	Caggtccagctggtacagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtcctcgaaggcttctggat acaccttcaccggctactatgcactgggtgcgacaggccctggacaaggccttgagtgatggatggatcaacct aacagtggtggcacaactatgcacagaagttcagggcagggtcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagcc tactggagctgagcaggctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcgcgtctcagtgagggttcttgggatt actgggtcaaggctactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:31]		
全长 V _L	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKR [SEQ ID NO:30]		
DNA	Gacatccagttgaccagctccatcctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactgcccggcagtcag agcattagcagctatttaattggtatcagcagaaccagggaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagttgc aaagtgggtcccatcaaggttcagtggtgagctgggacagattcactctcaccatcagcagctgcaacctgaag atttgcactactactgtcaacaggttacagtagccctccgacgttcggccaagggaagtgagatcaaacgt [SEQ ID NO:32]		
scFv	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKRSRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSQWGSSWDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO:79]		

[0244] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-163(也称作“ET140-13”)。

[0245] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表9的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的V_H,如表9所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的V_L,如表9所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的V_L,如表9所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表9所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表9所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨

基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表9所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0246] 表9

[illegible]

[0249] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:81的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-207(也称作“ET140-57”)。

[0250] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表10的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的V_H,如表10所示。在某些实施方式

中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的V_L,如表10所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的V_L,如表10所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表10所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表10所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0251] 表10

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:143]	IIPIFSTA [SEQ ID NO:144]	ARQPWTWYSPYDQ [SEQ ID NO:145]
V _L	SGYSNYK [SEQ ID NO:146]	VDTGGIVG [SEQ ID NO:147]	GADHSGSGSNFVWV [SEQ ID NO:148]
全长 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO:37]		
DNA	Caggtgcagctgggtcagctctggggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctgcaggctcttggaaggcaccctcagcagctatgctatcagctgggtgcacaggccctggacaaggcctgagtgatggaggaggtatccctatcttttagtacagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgcgccagccgtggacttggtactctcgtacgatcagtggggtcaaggtactctggtgaccgtctccta [SEQ ID NO:39]		
全长 V _L	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRVDTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHSGSGSNFVWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:38]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccacctctgcatcagcctccctgggagcctcggtcacactcacctgcacctgagcagcggctacagtaattataaagtggactgggtatcaacagagaccagggaaggcccccgggttctgatcgagtagacacgggtgggattgtgggatcaagggggatggcatccctgatcgtctcagctcgggtcaggtctgaatcggtacctgaccataagaacattcagggaagagatgagagtactaccactgtggggcagaccatggcagtgaggagcaactctgtgtgggtgttcggcggagggaagctgaccgtcttaggt [SEQ ID NO:40]		
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRVDTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHSGSGSNFVWVFGGGTKLTVLGRGGGSGGGSGGGGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO:81]		

[0253] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:82的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-165(也称作“ET140-15”)。

[0254] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表11的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的V_H,如表11所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的V_L,如表11所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的V_L,如表11所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表11所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表11所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表11所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0255] 表11

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GFTFSTYA [SEQ ID NO: 149]	ITPGGDRT [SEQ ID NO: 150]	ARYYGIMDM [SEQ ID NO: 151]
V _L	QSLLSHNGYNY [SEQ ID NO: 152]	LGS [SEQ ID NO: 153]	MQALQTPLT [SEQ ID NO: 154]
全长 V _H	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRITYADSVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYGYMIDMWGQGTLTVSS [SEQ ID NO:41]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagactggggaggcctgtacagcctggggggcctcgagactctcctgtgctgcctctggaattcacccttagcacctatgccatgacctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggtctcagctattactcctggtgtgatcgcacatactacgcagactccgtgaaggccggttctactatctccagagacaattccagggaacacgcgtgatctgcaaatgaacacgctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtactacgggtacatgatcgaatgtgggtcaagggtactctggtgacctctctca [SEQ ID NO:43]		
全长 V _L	DVVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKR [SEQ ID NO:42]		
DNA	Gatgtgtgatgactcagctcctcctgcccgtcaccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctcctgcataagtgatacaactatttgattggatctgcagaagccaggcgagctccacagctcctgatctattgggttctaactcgggctccggggtccctgacaggttcagtgagtcagtcaggcacagattttactgaaaatcagcagagtgaggagctgaggatgtgggggtttattactgcatgcaagctctacaactcctctcatttcggcgaggaggaccaaggtggaatacaacgt [SEQ ID NO:44]		
scFv	DVVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKRSRGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRITYADSVKGRFTISRDNRSNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYGYMIDMWGQGTLTVSS [SEQ ID NO:82]		

[0257] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:83的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-188(也称作“ET140-38”)。

[0258] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表12的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的V_H,如表12所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的V_L,如表12所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的V_L,如表12所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具

有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0259] 表12

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GYTFTGYY [SEQ ID NO: 155]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 156]	ARSQWGGTYDY [SEQ ID NO: 157]
V _L	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 158]	SNN [SEQ ID NO: 159]	AAWDDSLNGWV [SEQ ID NO:160]
全长 V _H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYVHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSR LRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:45]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggctcagtgaaagctctcctgcaaggctcttgat acacctcaccggctattatgtacactggttcgacagggccctggacaaggcttgagtgatgggttgatcaacccta acagtggcggcacaaacaatgcacaggagttcaaggcaggatcaccatgaccaggagacagctccatcaacacagcct acatggagctgagcaggctgagatctgacgacagccgctgtattactgtgcgcgctcagtggggtggtacttacgatt actggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:47]		
全长 V _L	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNN QRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGG TKLTVLG [SEQ ID NO:46]		
DNA	Tcctatgtctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctc caacatcggaagtaatactgtaactgtaccagcaggtcccaggaaacggccccc aaactcctcatatagtaataatca gggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcgctcagcctccctggccatcagttggtccagtc tgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggttggtgtcggcgaggaggaccaagctga ccgtcctaggt [SEQ ID NO:48]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNN QRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGG TKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYVHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNNAQEFQGRITMTR DTSINTAYMELSR LRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:83]		

[0261] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:84的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-196(也称作“ET140-46”)。

[0262] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表13的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA

scFv包括有包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的 V_H ，如表13所示。在某些实施方式中，抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的 V_L ，如表13所示。在某些实施方式中，抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的 V_L ，如表13所示。在某些实施方式中，抗BCMA scFv包括：包括具有SEQ ID NO:161所示序列或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3，如表13所示。在某些实施方式中，抗BCMA scFv包括：包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3，如表13所示。在某些实施方式中，抗BCMA scFv包括：包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3，如表13所示。在某些实施方式中，细胞外抗原结合区域包括：包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0263] 表13

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V_H	GYDFTTYW [SEQ ID NO: 161]	IYPGDSDT [SEQ ID NO: 162]	ARMWTFSQDG [SEQ ID NO: 163]
V_L	SSNIGSYT [SEQ ID NO: 164]	SNN [SEQ ID NO:165]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO:166]
全长 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGDSDTRYSPSVRGRVTISADKSINTAYLQWSSLEASDTAMY YCARMWTFS QDGGWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:49]		
DNA	gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccgggggagctctctgaagatctcctgtaagggttctggat		

[0264]

[0265]

	atgactttaccacactactggatcggtgggtgcgccagatgccgggaagggcctggagtgatggggatcatctatcct ggtgactctgataccagatacagcccgctccgagggcggtcaccatctcagccgacaagtcacatcaacaccgcct atttgagtgagtagcctggaggcctccgacaccgccatgtattactgtgcgcgatgtggactttctcaggatggtg gggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:51]
全长 V _L	QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK VTVLG [SEQ ID NO:50]
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggaccccgaggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagct ccaacatcggaagtatactgtaagctggtaccagcaactcccaggaacggcccccattctcatctattctaataatca gcggccctcaggggtccctgaccgattctgtgctccaagctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccagt ctgaggatgaggtgattattactgtgctgcatgggatgacagcctgaatggtatgtctcggaactgggaccaaggtca ccgtcctaggt [SEQ ID NO:52]
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPGDS TRYSPSVRGRVTISADKSIN TAYLQWSSLEASDTAMYYCARMWTFSDGWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:84]

[0266] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:85的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-204(也称作“ET140-54”)。

[0267] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表14的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的V_H,如表14所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的V_L,如表14所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的V_L,如表14所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表14所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表14所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表14所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:171所示

序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0268] 表14

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GYTFIDYY [SEQ ID NO: 167]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 168]	ARSQRDGYMDY [SEQ ID NO: 169]
V _L	ISCTGTSSD [SEQ ID NO: 170]	EDS [SEQ ID NO: 171]	SSNTRSSTLV [SEQ ID NO: 172]
全长 V _H	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:53]		
DNA	Gaagtgcagctggtgcagctctgggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctctgcaaggctctggat acaccttcacgcactactatgtatactggatgcgacaggccctggacaaggccttgagtcctatggatggatcaacccta acagtgggtggcacaactatgcacagaagtttcagggcagggtcaccatgaccaggacacgtccatcagcacgcct acatggagctgagcaggctgagatctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcgtccagcgtgacgggtacatggat tactgggtcaaggctactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:55]		
全长 V _L	QSALTQPASVSASPGQSLAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTLKTLVLG [SEQ ID NO:54]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctgcctcctgtctgctgctcctggacagtcgatgccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggttggtatcaacagcaccaggcaagccccaaactcatgatttatgaggacagtaagcggccctcagggttttctaactcgttctctgctccaagtctggcaacacggcctcctgaccatctctgggtccaggctgaggacgaggctg attattactgcagctcaaatacaagaagcagcacttgggtgtcggcgaggagaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:56]		
scFv	QSALTQPASVSASPGQSLAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTLKTLVLGSRGGGSGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:85]		

[0271] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:86的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-190(也称作“ET140-40”)。

[0272] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表15的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的V_H,如表15所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的V_L,如表15所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的V_L,如表15所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表15所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:

177所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表15所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表15所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0273] 表15

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GYTFTDYY [SEQ ID NO: 173]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 174]	ARSPYSGVLDK [SEQ ID NO: 175]
V _L	SSNIGAGFD [SEQ ID NO: 176]	GNS [SEQ ID NO: 177]	QSYDSSLSGYV [SEQ ID NO: 178]
全长 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKVGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:57]		
DNA	Caggtccagctggtacagtctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggtctcctgcaaggcttctggatacaccttcaccgactactatgacactgggtgcgacaggccctggacaacggcttgagtgatgggatgataaacctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagtttcaggacaggatcacctgaccaggggacacctccagcaacacaggctacatggagctgaccaggctgagatctgacgacagccgtgtattactgtgcgcgtctccgtactctggtgtctgataaatggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:59]		
全长 V _L	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:58]		
DNA	Cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgctgtggggccccagggcagagggtcaccatctcctgactgggagcagctccaacatcggggcaggttttgatgtacactgggtaccagcagctccaggaaacagccccaaactcctcatctatggttaacagcaatcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagctccctggccatcactgggtccaggctgaggtgaggtgattattactccagtcctatgacagcagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:60]		
scFv	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKVGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:86]		

[0275] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-187(也称作“ET140-37”)。

[0276] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有

选自表16的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的V_H,如表16所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的V_L,如表16所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的V_L,如表16所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表16所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表16所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0277] 表16

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDRs	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 179]	IIPILGTA [SEQ ID NO: 180]	ARSGYGSYRWEDS [SEQ ID NO: 181]
V _L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 182]	SNN [SEQ ID NO: 183]	AAWDDSLASAYV [SEQ ID NO: 184]
全长 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGSYRWEDSWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO:61]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggtcttggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggaaggatcatccctatccttgtagcagaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacagcagacacctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcctctgttgacgttctaccgttgggaagattctgggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:63]		
全长 V _L	QAVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSPGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASAYVFGTGKVTVLG [SEQ ID NO:62]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccacctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttcttggagcagctcaacatcgggaagtaattacgtattctgttacaggcagctcccaggaacggcccccgaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggctcgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgcccttattgttttcggaactgggaccaaggtcacgctcctaggt [SEQ ID NO:64]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSPGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASAYVFGTGKVTVLGRSGGGSGGGGSLMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGSYRWEDSWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO:87]		

[0279] 在某些实施方式中,抗体或其他抗原结合蛋白质是抗BCMA scFv或其抗原结合片段,其具有包括氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗原结合区,并特异性结合BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段),其命名为ET140-174(也称作“ET140-24”)。

[0280] 在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体包括:包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,抗BCMA scFv抗体是具有选自表17的V_H和V_L区或CDR的scFv-Fc融合蛋白或人IgG全长。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的V_H,如表17所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的V_L,如表17所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括有包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的V_L,如表17所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:185所示序列或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表17所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表17所示。在某些实施方式中,抗BCMA scFv包括:包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基

酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表17所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合区域包括:包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0281] 表17

[0282]	抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
	CDRs	1	2	3
	V _H	GYSFTSYW [SEQ ID NO: 185]	IYPGDSDT [SEQ ID NO: 186]	ARYSGSFDN [SEQ ID NO: 187]
	V _L	SSNIGSHS [SEQ ID NO: 188]	TNN [SEQ ID NO: 189]	AAWDGSLNGLV [SEQ ID NO: 190]
	全长 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYVCARYSGSFD		
[0283]		NWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:65]		
	DNA	Gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagcccgaggagtctctgaagatctcctgtaagggtctggat acagctttaccagctactggtgacggctgggtgcgccagatgcccggaagcctggagtggtggggatcatctatcc tggtgactctgataccagatacagcccgtcctccaaggccagctcaccatctcagctgacaagtcacatcagcactgccta cctgcagtgaggagcagcctgaaggcctggacaccgcatgtattactgtgcgcgtactctgggtctttcgataactgggg tcaagggtactctggtgaccgtcctca [SEQ ID NO:67]		
	全长 V _L	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNN QRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGS LNGLVFGGGT KLTVLG [SEQ ID NO:66]		
	DNA	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatgtcttctgttctggaaccagctc caacatcggaagtctactctgtaaactggtaccagcagctccagggaacggcccccactcctcatctatactaataatca gggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccttgccatcagtgccctccagt ctgaggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtctgtattcggcggagggaaccaagctg accgtcctaggt [SEQ ID NO:68]		
	scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNN QRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGS LNGLVFGGGT KLTVLGSPDRFSGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG SGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSI STAYLOWSSSLKASDTAMYVCARYSGSFDNWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:88]		

[0284] 本发明公开的主题进一步提供包括重链可变区、轻链可变区、重链可变区与轻链可变区之间的接头肽和His标记和HA标记的抗BCMA scFv抗体。在某些实施方式中,His标记和HA标记的氨基酸序列包括氨基酸序列SEQ ID NO:246,其提供如下:

[0285] TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO:246]

[0286] 编码SEQ ID NO:246的核苷酸序列是SEQ ID NO:247,其提供如下:

[0287] ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGACGTTCCGGACTA
CGCTTCT[SEQ ID NO:247]

[0288] 2.单克隆抗体

[0289] 本发明公开的主题提供特异性结合BCMA(例如人BCMA)的人抗体(例如,人单克隆抗体),其如实施例2所示被分离并进行结构鉴定。人抗BCMA抗体ET140-192(也称作“ET140-

42”)、ET140-197(也称作“ET140-47”)、ET140-180(也称作“ET140-30”)、ET140-172(也称作“ET140-22”)、ET140-157(也称作“ET140-7”)、ET140-153(也称作“ET140-3”)、ET140-201(也称作“ET140-51”)、ET140-167(也称作“ET140-17”)、ET140-163(也称作“ET140-13”)、ET140-207(也称作“ET140-57”)、ET140-165(也称作“ET140-15”)、ET140-188(也称作“ET140-38”)、ET140-196(也称作“ET140-46”)、ET140-204(也称作“ET140-54”)、ET140-190(也称作“ET140-40”)、ET140-187(也称作“ET140-37”)和ET140-174(也称作“ET140-24”)的 V_H 氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65。ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174的 V_L 氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66。

[0290] 只要ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体各自均可以结合BCMA, V_H 和 V_L 序列可以“混合并匹配”,以产生其他的抗BCMA结合分子。这些“混合并匹配”的抗体的BCMA结合可以使用本领域已知的结合检验测试,其包括例如ELISA、蛋白质免疫印迹、RIA、Biacore分析。优选地,当 V_H 和 V_L 链混合并匹配时,将来自特定 V_H/V_L 配对的 V_H 序列用结构上类似的 V_H 序列代替。类似地,来自特定 V_H/V_L 配对的 V_L 序列用结构上类似的 V_L 序列代替。

[0291] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合部分,其包括:(a)包括选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的重链可变区;和(b)包括选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的轻链可变区;其中抗体特异性结合BCMA,例如人BCMA。

[0292] 优选的重链和轻链组合包括:

[0293] (a)包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0294] (b)包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0295] (c)包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0296] (d)包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0297] (e)包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0298] (f)包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0299] (g)包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0300] (h)包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID

N0:30所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0301] (i) 包括具有SEQ ID N0:33所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID N0:34所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0302] (j) 包括具有SEQ ID N0:37所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID N0:38所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0303] (k) 包括具有SEQ ID N0:41所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID N0:42所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0304] (l) 包括具有SEQ ID N0:45所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID N0:46所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0305] (m) 包括具有SEQ ID N0:49所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID N0:50所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0306] (n) 包括具有SEQ ID N0:53所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID N0:54所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0307] (o) 包括具有SEQ ID N0:57所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID N0:58所示序列的氨基酸的轻链可变区；

[0308] (p) 包括具有SEQ ID N0:61所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID N0:62所示序列的氨基酸的轻链可变区；或者

[0309] (q) 包括具有SEQ ID N0:65所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID N0:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0310] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供包括ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体的重链和轻链CDR1、CDR2和CDR3的抗体。ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174的V_H CDR1的氨基酸序列分别示于SEQ ID N0:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185。ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体的V_H CDR2的氨基酸序列分别示于SEQ ID N0:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186。ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体的V_H CDR3的氨基酸序列分别示于SEQ ID N0:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187。

[0311] ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体的V_L CDR1的氨基酸序列分别示于SEQ ID N0:92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188。ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-

163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体的V_L CDR2的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189。ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体的V_L CDR3的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190。使用Kabat系统对CDR区加以界定(Kabat, E. A. 等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No.91-3242)。

[0312] 只要这些抗体各自均与BCMA结合,并且抗原结合特异性主要由CDR1、CDR2和CDR3区提供,V_H CDR1、CDR2和CDR3序列和V_L CDR1、CDR2和CDR3序列可以“混合并匹配”(即,来自不同抗体的CDR可以混合并匹配,尽管各个抗体必须含有V_H CDR1、CDR2和CDR3以及V_L CDR1、CDR2和CDR3),以产生其他的抗BCMA结合分子。这些“混合并匹配”的抗体的BCMA结合可以使用上述的结合检验测试。当V_H CDR序列混合并匹配时,将来自特定V_H序列的CDR1、CDR2和/或CDR3序列用结构上类似的CDR序列代替。类似地,当V_L CDR序列混合并匹配时,将来自特定V_L序列的CDR1、CDR2和/或CDR3序列优选地用结构上类似的CDR序列代替。本领域技术人员很容易显而易见地得出,通过将一个或多个V_H和/或V_L CDR区序列用来自本文公开的抗体ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174的CDR序列的结构上类似的序列代替,可以产生新的V_H和V_L序列。

[0313] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0314] (a) 包括选自SEQ ID NO:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列的重链可变区CDR1;

[0315] (b) 包括选自SEQ ID NO:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186的氨基酸序列的重链可变区CDR2;

[0316] (c) 包括选自SEQ ID NO:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列的重链可变区CDR3;

[0317] (d) 包括选自SEQ ID NO:92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188的氨基酸序列的轻链可变区CDR1;

[0318] (e) 包括选自SEQ ID NO:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;和

[0319] (f) 包括选自SEQ ID NO:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190的氨基酸序列的轻链可变区CDR3;

[0320] 其中抗体特异性结合BCMA,例如人BCMA。

[0321] 在某些实施方式中,抗体包括:

[0322] (a) 包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;

[0323] (b) 包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;

- [0324] (c) 包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0325] (d) 包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0326] (e) 包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0327] (f) 包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0328] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0329] (a) 包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0330] (b) 包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0331] (c) 包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0332] (d) 包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0333] (e) 包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0334] (f) 包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0335] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0336] (a) 包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0337] (b) 包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0338] (c) 包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0339] (d) 包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0340] (e) 包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0341] (f) 包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0342] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0343] (a) 包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0344] (b) 包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0345] (c) 包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0346] (d) 包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0347] (e) 包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0348] (f) 包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0349] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0350] (a) 包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0351] (b) 包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0352] (c) 包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0353] (d) 包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0354] (e) 包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0355] (f) 包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0356] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0357] (a) 包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0358] (b) 包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0359] (c) 包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0360] (d) 包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0361] (e) 包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0362] (f) 包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

- [0363] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0364] (a) 包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0365] (b) 包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0366] (c) 包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0367] (d) 包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0368] (e) 包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0369] (f) 包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0370] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0371] (a) 包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0372] (b) 包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0373] (c) 包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0374] (d) 包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0375] (e) 包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0376] (f) 包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0377] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0378] (a) 包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0379] (b) 包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0380] (c) 包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0381] (d) 包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0382] (e) 包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0383] (f) 包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0384] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0385] (a) 包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0386] (b) 包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0387] (c) 包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0388] (d) 包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0389] (e) 包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0390] (f) 包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0391] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0392] (a) 包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0393] (b) 包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0394] (c) 包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0395] (d) 包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0396] (e) 包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0397] (f) 包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0398] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0399] (a) 包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0400] (b) 包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0401] (c) 包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;

- [0402] (d) 包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0403] (e) 包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0404] (f) 包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0405] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0406] (a) 包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0407] (b) 包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0408] (c) 包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0409] (d) 包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0410] (e) 包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0411] (f) 包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0412] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0413] (a) 包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0414] (b) 包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0415] (c) 包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0416] (d) 包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0417] (e) 包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0418] (f) 包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0419] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0420] (a) 包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0421] (b) 包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0422] (c) 包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0423] (d) 包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0424] (e) 包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0425] (f) 包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0426] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0427] (a) 包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0428] (b) 包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0429] (c) 包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0430] (d) 包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0431] (e) 包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0432] (f) 包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0433] 在某些实施方式中,抗体包括:
- [0434] (a) 包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;
- [0435] (b) 包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;
- [0436] (c) 包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;
- [0437] (d) 包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;
- [0438] (e) 包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和
- [0439] (f) 包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。
- [0440] 本文公开的抗BCMA抗体的恒定区/框架区可以通过例如氨基酸取代改变,以修饰

抗体特性(例如,增加或降低以下的一种或多种:抗原结合亲和力、Fc受体结合、抗体糖水化合物例如糖基化、岩藻糖基化等、半胱氨酸残基的数量、效应细胞功能、效应细胞功能、互补功能或引入缀合位点)。

[0441] 在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体是全长人抗体,例如,ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174中的任意一种。优选全长人mAbs用于人的治疗用途,因为鼠科动物抗体导致称作HAMA(人抗鼠抗体,human anti-mouse antibodies)反应的免疫原性反应(Azinovic I等人,Survival benefit associated with human anti-mouse antibody (HAMA) in patients with B-cell malignancies.Cancer Immunol Immunother 2006;55(12):1451-8;Tjandra JJ等人,Development of human anti-murine antibody (HAMA) response in patients.Immunol Cell Biol 1990;68(6):367-76),当对人施用,导致严重的副作用,包括过敏和超敏反应。这一免疫原性反应通过人免疫细胞将由于与天然人抗体的氨基酸序列的稍许不同的鼠源抗体识别成异物来触发。可以使用本领域已知的人源化方法(Riechmann L等人,Reshaping human antibodies for therapy.Nature 1988;332(6162):332:323;Queen C等人,A humanized antibody that binds to the interleukin2receptor.Proc Natl Acad Sci USA 1989;86(24):10029-33),来降低鼠源抗体的免疫原性(Gerd R等人,Serological Analysis of Human Anti-Human Antibody Responses in Colon Cancer Patients Treated with Repeated Doses of Humanized Monoclonal Antibody A33.Cancer Res 2001;61,6851-6859)。

[0442] 使用噬菌体展示文库使得能够对大量的所有Ab进行选择得到对于非常确定的表位的独特、稀有的Ab(噬菌体展示方面详见McCafferty等人,Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains.Nature,348:552-554)。因此,对来自肿瘤抗原的肽-MHC复合物分子具有高度特异性的人Fab或单链Fv(scFv)片段的快速识别成为可能(19-22)。最近,通过将黑色素瘤Ag MART-1 26-35/A2或gp100280-288/A2特异性的TCR样Fab与截短形式的假单胞菌内毒素融合产生的免疫毒素已经显示出在体外和体内抑制黑色素瘤的生长(Klechevsky E等人,Antitumor activity of immunotoxins with T-cell receptor-like specificity against human melanoma xenografts.Cancer Res 2008;68(15):6360-6367)。此外,通过使用Fab片段改造全长mAb,可以绕开开发治疗性mAb通常需要的耗时数月的工作直接产生治疗性人mAb。本发明公开的主题涉及开发全长人mAb,其识别例如人BCMA多肽(例如具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的多肽)用于癌症治疗。

[0443] 3.同源抗体

[0444] 在某些实施方式中,本发明公开主题的抗体包括:包括与本文所述抗体(例如,ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体)的氨基酸序列同源的氨基酸序列的重链和轻链可变区,其中抗体保留本发明公开主题的抗BCMA抗体的所需功能特性。

[0445] 例如,本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合部分,其包括重链可

变区和轻链可变区,其中:

[0446] (a) 包括与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的重链可变区;和

[0447] (b) 包括与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的轻链可变区;并且

[0448] 其中抗体以 1×10^{-7} M或更低的 K_D 与人BCMA结合。

[0449] 在某些实施方式中, V_H 和/或 V_L 氨基酸序列与上述序列的同源性可以是至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%。具有与上述序列的 V_H 和 V_L 区具有高度同源性(即,80%或更高)的 V_H 和 V_L 区的抗体可以通过突变得得到(例如,定点突变或PCR-介导的突变),然后使用本文所述的结合检验测试所编码的改变后的抗体保留的功能(即,结合亲和力)。

[0450] 如本文所用,氨基酸序列之间的同源性百分比等于两个序列之间的同一性百分比。两个序列之间的同一性百分比或同源性是序列共享的相同位置的数量的函数(即,%同源性=相同位置的#/总的位置数 $\times 100$),其考虑到对两个序列进行最优对比需要引入的间隙数量和各间隙的长度。序列的对比和两个序列之间同一性百分比的确定可以使用数学算法完成,如以下非限定性例子中所述。

[0451] 两个氨基酸序列之间的同源性百分比可以使用E.Meyers和W.Miller的算法确定(Comput.Appl.Biosci.,4:11-17(1988)),其已并入ALIGN程序(2.0版)中,使用PAM120重量残基表,间隙长度补偿12,间隙补偿4。此外,氨基酸序列之间的同源性百分比可以使用Needleman和Wunsch算法确定(J.Mol.Biol.48:444-453(1970)),其已经并入到GCG软件包的GAP程序中(可获自www.gcg.com),使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵,间隙重量16、14、12、10、8、6或4,长度重量1、2、3、4、5或6。

[0452] 额外地或另外可选地,本发明公开主题的蛋白质序列可以进一步用作“查询序列”,以对公开数据库进行搜索,例如,识别相关的序列。这样的搜索可以使用Altschul等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-10的XBLAST程序进行(2.0版)。BLAST蛋白质搜索可以用XBLAST程序进行,分值=50,字长=3,以得到与本发明抗体分子同源的氨基酸序列。为出于比较目的得到间隙对比,可以使用Gapped BLAST,如Altschul等人,(1997)Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402所述。当使用BLAST和Gapped BLAST程序时,可以使用各个程序(例如XBLAST和NBLAST)的缺省参数。(参见www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[0453] 4. 具有保守修饰的抗体

[0454] 在某些实施方式中,本发明公开主题的抗体包括:包括CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区和包括CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中这些CDR序列中的一个或多个包

括基于本文所述优选抗体(例如,ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体)的特定氨基酸序列或其保守修饰,其中抗体保留本发明公开主题的抗BCMA抗体所需的功能特性。本发明公开的主题提供一种分离的抗体或其抗原结合部分,其包括:包括CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区和包括CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中:

[0455] (a) 重链可变区CDR3序列包括选自SEQ ID NO:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列及其保守修饰;

[0456] (b) 轻链可变区CDR3序列包括选自SEQ ID NO:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190的氨基酸序列及其保守修饰;并且抗体以 1×10^{-7} M或更低的 K_D 与人BCMA结合。

[0457] 在某些实施方式中,重链可变区CDR2序列包括选自SEQ ID NO:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186的氨基酸序列及其保守修饰;轻链可变区CDR2序列包括选自SEQ ID NO:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189的氨基酸序列及其保守修饰。

[0458] 在某些实施方式中,重链可变区CDR1序列包括选自SEQ ID NO:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列及其保守修饰;轻链可变区CDR1序列包括选自SEQ ID NO:92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188的氨基酸序列及其保守修饰。

[0459] 如本文所用术语“保守序列修饰”是指不会显著影响或改变含有氨基酸序列的抗体的结合特征的氨基酸修饰。这种保守修饰包括氨基酸取代、添加和缺失。可以通过本领域已知的标准技术,比如定点突变和PCR介导的突变,将修饰引入本发明的抗体中。

[0460] 保守氨基酸取代是其中氨基酸残基被具有类似侧链的氨基酸残基替换的取代。本领域中对具有类似侧链的氨基酸残基家族已有定义。示例性保守氨基酸取代示于表18。可以将氨基酸取代引入到所关注的抗体中,筛选具有所需活性例如保留/提高抗原结合、降低免疫原性或者提高ADCC或CDC的产品。在某些实施方式中,本文公开的序列例如CDR序列、 V_H 序列或 V_L 序列可以具有至多大约1个、至多大约2个、至多大约3个、至多大约4个、至多大约5个、至多大约6个、至多大约7个、至多大约8个、至多大约9个或至多大约10个修饰和/或取代的氨基酸残基。

[0461] 表18

	原始残基	示例性保守氨基酸取代
[0462]	Ala (A)	Val; Leu; Ile

[0463]

原始残基	示例性保守氨基酸取代
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu (L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

[0464] 氨基酸可以根据共同的侧链特性加以分组：

[0465] • 疏水性：正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

[0466] • 中性亲水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

[0467] • 酸性：Asp、Glu；

[0468] • 碱性：His、Lys、Arg；

[0469] • 影响链取向的残基：Gly、Pro；

[0470] • 芳香性：Trp、Tyr、Phe。

[0471] 非保守性取代将会使得这些类型中的一个成员变更为另一个类型中的成员。

[0472] 5. 与本发明的抗BCMA抗体交叉竞争结合BCMA的抗BCMA抗体

[0473] 本发明公开的主题提供与公开的任意抗BCMA抗体交叉竞争结合BCMA（例如，人BCMA）的抗体。例如，且无意于进行限定，交叉竞争抗体可以结合与本发明公开主题的任意抗BCMA抗体相同的表位区，例如相同表位、相邻表位或者重叠。在某些实施方式中，用于交叉竞争研究的参考抗体可以是任意一种本文所公开的抗BCMA抗体，例如，ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和

ET140-174抗体。

[0474] 在某些实施方式中,交叉竞争抗体与包括SEQ ID NO:71的14-22氨基酸的表位区结合。在某些实施方式中,交叉竞争抗体与选自SEQ ID NO:71的氨基酸8-22、9-23、10-24、11-25、12-26、13-27、14-28和8-28的1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个表位区结合。

[0475] 这些交叉竞争抗体可以在标准BCMA结合检验中基于其与任意一种本发明公开的抗BCMA抗体交叉竞争的能力加以识别。例如,可以使用Biacore分析、ELISA检验或流式细胞术来演示与本发明公开主题的抗体的交叉竞争。测试抗体抑制例如任意一种本发明公开的抗BCMA抗体(例如,ET140-192、ET140-197、ET140-180、ET140-172、ET140-157、ET140-153、ET140-201、ET140-167、ET140-163、ET140-207、ET140-165、ET140-188、ET140-196、ET140-204、ET140-190、ET140-187和ET140-174抗体)的结合人BCMA的能力说明测试抗体可以与任意一种本发明公开的抗BCMA抗体竞争结合人BCMA,因此人BCMA上结合与任意一种本发明公开的抗BCMA抗体相同的表位。在某些实施方式中,交叉竞争抗体在人BCMA上结合与本发明公开的抗BCMA抗体相同的表位。

[0476] 6. 结合抗原的抗体的鉴定

[0477] 本发明公开主题的抗体可以通过例如标准ELISA测试与BCMA的结合。为了确定选择的抗BCMA抗体是否与特定表位结合,可以使用市售试剂(Pierce, Rockford, IL)对各抗体进行生物素酰化。如上文所述,使用BCMA涂覆的ELISA板,可以使用未标记的单克隆抗体和生物素酰化的单克隆抗体进行竞争研究。生物素酰化的mAb结合可以用链霉素-亲和素-碱性磷酸酶探针检测。

[0478] 为了确定提纯的抗体的同种型,可以使用特定同种型抗体的特异性试剂进行同种型ELISA。抗BCMA人IgG可以进一步通过蛋白质免疫印迹测试与BCMA抗原的反应性。

[0479] 在某些实施方式中, K_D 通过同位素标记的抗原结合检验(RIA)测量。在某些实施方式中,RIA以Fab形式的所关注抗体及其抗原进行。例如,Fab对于抗原的溶液结合亲和力通过以下方法测量:在滴定系列未标记抗原的存在下将Fab用最小浓度的(125 I)标记抗原平衡,然后用抗Fab抗体涂覆的板捕获结合的抗原(参见:例如,Chen等人,J.Mol.Biol.293:865-881(1999))。

[0480] 在某些实施方式中, K_D 使用BIACORE[®]表面等离子体共振检验测量。例如,使用BIACORE[®]-2000或BIACORE[®]-3000(BIACore, Inc., Piscataway, NJ)进行检验。

[0481] 表位定位

[0482] 在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体结合包括SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的人BCMA多肽。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体结合SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的一个或多个部分。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体结合选自SEQ ID NO:71的氨基酸8-22、9-23、10-24、11-25、12-26、13-27、14-28和8-28的1、2、3、4、5、6或7个表位区。在某些实施方式中,本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区的抗BCMA抗体包括:包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22

的表位区的抗BCMA抗体包括:包括与SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的同源性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H 。在某些实施方式中,本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区的抗BCMA抗体包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的 V_H 。在某些实施方式中,本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区的抗BCMA抗体包括:包括与SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的同源性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L 。在某些实施方式中,本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区的抗BCMA抗体包括:包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的 V_L 。本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区的抗BCMA抗体包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的 V_L 。在某些实施方式中,本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区的抗BCMA抗体包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2和包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3。在某些实施方式中,本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区的抗BCMA抗体包括:包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3。在某些实施方式中,本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区的抗BCMA抗体包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3。在某些实施方式中,本发明公开的结合包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区的抗BCMA抗体包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的 V_L CDR2和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。在某些实施方式中,本发明公开的抗BCMA抗体是ET140-3(或“ET140-153”)。

[0483] 7. 免疫缀合物

[0484] 本发明公开的主题提供一种缀合有治疗部分例如细胞毒素、药物(例如,免疫抑制剂)或放射性毒素的抗BCMA抗体或其片段。这些缀合物在本文中称作“免疫缀合物”。包括一种或多种细胞毒素的免疫缀合物称作“免疫毒素”。细胞毒素或细胞毒性药剂包括任何不利于(例如杀死)细胞的药剂。例子包括紫杉醇(例如,蓖麻毒素、白喉毒素、白树毒素)、松胞菌素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、吐根碱、丝裂霉素、表鬼臼素、表鬼臼素噻吩糖苷、长春新碱、长春花碱、秋水仙素、阿霉素、柔红霉素、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、光神霉素、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、心得安(propranolol)和嘌呤霉素及其类似物或同源物。例如,治疗药剂还可以包括例如卡奇霉素(calecheamicin)、

aureastatin、抗代谢物(例如,氨甲喋呤、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、氨基咪唑(5-fluorouracil decarbazine)、烷基化试剂(例如,氮芥、三胺硫磷苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、苯丙氨酸氮芥、卡莫司汀(BSNU)和洛莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲菌素、丝裂霉素C和顺二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如,柔红霉素(前道诺霉素)和阿霉素)、抗生素(例如,更生霉素(前放线菌素)、博来霉素、光神霉素和安曲霉素(anthracycline,AMC))和抗有丝分裂药(例如,长春新碱和长春花碱)。

[0485] 其他可以缀合在本文公开的抗BCMA抗体上的治疗性细胞毒素的例子包括倍癌毒素(duocarmycins)、卡奇霉素(calicheamicins)、美登素(maytansines)和阿里他汀(auristatins)及其衍生物。卡奇霉素抗体缀合物的例子是市售的(MyloTargTM; Wyeth-Ayerst)。

[0486] 可以使用本领域可提供的接头技术将细胞毒素与抗BCMA抗体缀合。已经用于将细胞毒素与抗体缀合的接头类型包括但不限于脰、硫醚、醚、二硫化物和含肽接头。接头可以选择成例如易于在溶酶体区室内通过低pH切割,或者易于通过蛋白酶例如优先在肿瘤组织中表达的蛋白酶例如组织蛋白酶(如组织蛋白酶B、C、D)切割。用于细胞毒素类型、接头和将治疗剂与抗体缀合的方法的详述另外参见Saito, G.等人,(2003) Adv. Drug Deliv. Rev. 55: 199-215; Trail, P. A.等人(2003) Cancer Immunol. Immunother. 52: 328-337; Payne, G. (2003) Cancer Cell 3: 207-212; Allen, T. M. (2002) Nat. Rev. Cancer 2: 750-763; Pastan, I. 和 Kreitman, R. J. (2002) Curr. Opin. Investig. Drugs 3: 1089-1091; Senter, P. D. 和 Springer, C. J. (2001) Adv. Drug Deliv. Rev. 53: 247-264。

[0487] 本发明公开主题的抗BCMA抗体还可以与放射性同位素缀合,以产生细胞毒性放射性药物,也称为放射性免疫缀合物。可以与抗体缀合用于诊断或治疗用途的放射性同位素的例子包括但不限于⁹⁰Y、¹³¹I、²²⁵Ac、²¹³Bi、²²³Ra和²²⁷Th。放射性免疫缀合物的制备方法是本领域已建立的。放射性免疫缀合物的例子是市售的,包括ZevalinTM (IDEC Pharmaceuticals) 和 BexxarTM (Corixa Pharmaceuticals),类似的方法可以用于使用本发明的抗体制备放射性免疫缀合物。

[0488] 本发明公开主题的抗体缀合物可以用于修饰指定的生物反应,药物部分不应理解成限于经典的化学治疗剂。例如,药物部分可以是具有所需生物活性的蛋白质或多肽。这样的蛋白质可以包括例如酶促活性毒素或其活性片段,例如相思豆毒素、蓖麻毒素A、假单胞菌外毒素或白喉毒素;例如肿瘤坏死因子(TNF)或干扰素- γ 的蛋白质;或生物反应修饰剂,例如,如淋巴因子、白介素-1("IL-1")、白介素-2("IL-2")、白介素-6("IL-6")、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子("GM-CSF")、粒细胞集落刺激因子("G-CSF")或其他生长因子。

[0489] 用于将这些治疗部分与抗体缀合的技术是公知的,参见:例如,Arnon等人,"Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom等人,"Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson等人(eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe,"Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies'84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The

Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy”, in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al. (eds.), pp.303-16 (Academic Press 1985); 和 Thorpe 等人, “The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates”, Immunol.Rev., 62:119-58 (1982)。

[0490] 8. 双特异性分子

[0491] 本发明公开的主题提供包括本文公开的抗BCMA抗体或其片段的双特异性分子。本发明公开主题的抗体或其抗原结合部分可以衍生化或连接在另一功能分子例如另一多肽或蛋白质(例如另一抗体或受体配体)上,以产生与至少两种不同结合位点或目标分子结合的双特异性分子。本发明公开主题的抗体实际上可以衍生化或连接在一种以上其他功能分子上,以产生于两种以上不同结合位点和/或目标分子结合的多特异性分子;如本文所用,这些多特异性分子也要包括在术语“双特异性分子”内。为了产生双特异性分子,可以将本发明公开的抗BCMA抗体功能性地与一种或多种其他结合分子例如另一抗体、抗体片段、多肽或结合模拟物连接(例如,通过化学偶联、基因融合、非共价缔合等),使得产生双特异性分子。

[0492] 本发明公开的主题提供至少包括BCMA第一结合特异性和第二目标表位的第二结合特异性的双特异性分子。第二目标表位可以是BCMA表位或非BCMA表位,例如,不同的抗原。在某些实施方式中,双特异性分子是多特异性的,分子可以进一步包括第三结合特异性。当双特异性分子的第一部分在例如肿瘤细胞上与抗原结合、并且双特异性抗体的第二部分识别出人免疫效应细胞表面上的抗原时,抗体能够通过与人免疫效应细胞上的效应抗原结合募集该效应细胞的活性。在某些实施方式中,双特异性抗体因此能够在效应细胞例如T细胞和肿瘤细胞之间形成连接,从而提高效应器功能。在某些实施方式中,本公开内容的双特异性部分包括至少与BCMA的第一结合和至少与免疫细胞的第二结合。例如,且无意于进行限定,本公开内容的双特异性分子包括至少与BCMA的第一结合和至少与免疫细胞例如CD3表面上存在的受体的结合。

[0493] 使用本领域已知方法,通过缀合组分结合特异性,可以制备本发明公开主题的双特异性分子。例如,可以分别产生双特异性分子的各个结合特异性,然后彼此缀合。当结合特异性为蛋白质或肽时,可以使用多种偶联剂或交联剂用于共价缀合。交联剂的例子包括蛋白质A、碳化二亚胺、N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰基-硫代乙酸酯(SATA)、5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸)(DTNB)、邻苯撑双马来酰亚胺(oPDM)、N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)和磺基琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-甲酸酯(sulfo-SMCC)(参见:例如,Karpovsky等人,(1984) J. Exp. Med. 160:1686;Liu等人,(1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648)。其他方法包括以下文献中所述的方法:Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78:1 18-132;Brennan等人,(1985) Science 229:81-83;和Glennie等人,(1987) J. Immunol. 139:2367-2375)。优选的缀合剂为SATA和磺基-SMCC,二者均可获自Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)。

[0494] 当结合双特异性为抗体时,可以通过两个重链C-端铰链区的巯基键使他们缀合。在某些实施方式中,在缀合之前,将铰链区修饰成含有奇数个巯基残基,优选1个。

[0495] 可选地,可以在相同载体中编码两种结合特异性,并在相同宿主细胞中表达和组装。在双特异性分子为mAb x mAb、mAb x Fab、Fab x F(ab')₂或配体x Fab融合蛋白时,该

方法特别有用。

[0496] 例如,通过酶联免疫吸附检验(ELISA)、放射性免疫检验(RIA)、FACS分析、生物检验(例如,生长抑制)或蛋白质印迹检验,可以确认双特异性分子与其特异性目标的结合。这些检验各自通常通过使用对所关注复合物有特异性的标记试剂(例如抗体),检测所具体关注的抗原-抗体复合物的存在。可选地,复合物可以使用多种其他免疫检验中任意检验来检测。例如,抗体可以进行放射性同位素标记,并用于放射性免疫检验(RIA)(参见:例如,Weintraub,B.,Principles of Radioimmunoassays,Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques,The Endocrine Society,March,1986,在此将其并入作为参考)。放射性同位素可以通过例如使用 γ 计数器或闪烁计数器或通过放射自显影的方式检测。

[0497] 9. 选择针对BCMA多肽的高亲和力ScFv

[0498] 下一步是从不结合或以较低亲和力结合的人噬菌体展示文库中选择与所关注的目标抗原以高亲和力结合的噬菌体。这一点通过以下方式实现:将噬菌体与结合在固体载体例如小珠或哺乳动物细胞上的抗原反复结合,然后除去未结合的噬菌体,并洗脱特异性结合的噬菌体。在某些实施方式中,首先将抗原生物素酰化,用于固定在例如链霉亲和素缀合的Dynabeads M-280上。将噬菌体文库与细胞、小珠或其他固体载体一起孵育,通过洗涤除去非结合噬菌体。选择并测试结合的克隆。

[0499] 一经选择,通过流式细胞术测试阳性scFv克隆在活的3T3细胞表面上与BCMA(人BCMA)的结合。简言之,将噬菌体克隆与过度表达BCMA的3T3细胞一起孵育。将细胞洗涤,然后与小鼠抗M13山羊蛋白质mAb一起孵育。再次将细胞洗涤,并在流式细胞术之前用FITC-山羊抗小鼠Ig标记。

[0500] 在其他实施方式中,抗BCMA抗体可以包括一个或多个设计成提高蛋白质稳定性、抗体结合、表达水平或者引入治疗剂缀合位点的框架区氨基酸取代。然后使用这些scFv根据本领域技术人员已知的方法制造重组人单克隆Ig。

[0501] 10. 使用选择的ScFv片段改造全长mAb

[0502] 噬菌体展示技术使得可以迅速选择并产生抗原特异性scFv和Fab片段,该抗原特异性scFv和Fab片段自身有用,或者其可以进一步开发成提供完整的抗体、抗原结合蛋白质或其抗原结合部分。具有Fc结构域的完整mAb相对于scFv和Fab抗体具有若干优势。首先,只有全长Ab发挥例如通过Fc结构域介导的CDC和ADCC的免疫学功能。第二,二价mAb提供比单体Fab Ab更强的抗原结合亲和力。第三,血浆半衰期和肾脏清除将不同于Fab和二价mAb。各自具体的特性和优势可以匹配给计划的效应器策略。第四,二价mAb可以以与scFv和Fab不同的速率内化,改变免疫功能或载体功能。例如, α 发射体不需要内化成杀死目标,但许多药物和毒素将受益于免疫复合物的内化。在某些实施方式中,因此,当由噬菌体展示文库获得BCMA特异性scFv克隆时,产生使用scFv片段的全长IgG mAb。

[0503] 为了在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中产生重组人单克隆IgG,可以基于本领域技术人员已知的方法对全长IgG mAb进行改造(Tomomatsu等人,Production of human monoclonal antibodies against Fc ϵ R1a by a method combining in vitro immunization with phage display.Biosci Biotechnol Biochem 73(7):1465-1469 2009)。简言之,可以将抗体可变区亚克隆到具有匹配 λ 或 κ 轻链恒定序列和IgG1子类Fc(例

如)的哺乳动物表达载体中(Lidija P等人,An integrated vector system for the eukaryotic expression of antibodies or their fragments after selection from phage display libraries.Gene 1997;187(1):9-18;Lisa JH等人Crystallographic structure of an intact IgG1 monoclonal antibody.Journal of Molecular Biology 1998;275(5):861-872)。可以使用动力学结合分析(Yasmina NA等人,Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab,a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody,using a repertoire of biosensors.Protein Science 2008;17(8):1326-1335),以确认全长IgG以毫微摩尔级 K_D 与BCMA特异性结合。

[0504] 药物组合物和治疗方法

[0505] 本发明公开主题的抗BCMA抗体可以足以防止、抑制或降低肿瘤发展的量对患有肿瘤(例如,多发性骨髓瘤)的患者施用,用于治疗性治疗。发展包括例如肿瘤的生长、浸润、转移和/或复发。该用途的有效量将取决于疾病的严重程度和患者自身免疫系统的一般状况。剂量方案另外随着疾病状态和患者状态而变化,通常典型范围从单次灌注(single bolus)剂量或连续输注至每天多次给药(例如,每4-6小时),或者由治疗医师和患者状况指示。

[0506] 在本领域技术人员的能力和知识以内能够识别本发明公开主题的抗BCMA抗体可治疗的医疗状况。例如,患有多发性骨髓瘤或者处于发生多发性骨髓瘤风险中的人个体适合于施用本发明公开的抗BCMA抗体。如果个体是该治疗的候选者,例如,本领域临床医师可以很容易地通过临床测试、物理检查和医疗/家族史确定。

[0507] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供一种通过将本发明公开的抗BCMA抗体与一种或多种其他药剂组合给药以治疗肿瘤的方法。例如,本发明公开的主题提供一种通过将本发明公开的抗BCMA抗体与抗肿瘤药剂组合给药以治疗肿瘤的方法。抗BCMA抗体可以与一种或多种抗肿瘤药剂化学或生物合成地连接。

[0508] 合适的肿瘤的非限定性例子包括多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,肿瘤是多发性骨髓瘤。

[0509] 可以使用任何适当的方法或途径施用本发明公开的抗BCMA抗体,并任选地一起施用抗肿瘤药剂。给药途径包括例如口服、静脉内、腹膜内、皮下或肌肉内给药。但是,应当强调的是,本发明公开的主题不限于任何具体的给药方法或途径。

[0510] 应当注意到,本发明公开的抗BCMA抗体可以作为与受体特异性结合、并在配体-毒素内化之后释放毒性的、致死的负载(payload)的缀合物给药。

[0511] 应当理解到,本发明公开主题的抗BCMA抗体可以以额外地包括药学上可接受载体的形式给药。合适的药学上可接受载体包括例如一种或多种的水、盐水、磷酸盐缓冲液、葡萄糖、甘油、乙醇等及其组合。药学上可接受的载体可以进一步包括少量的辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂,其提高结合蛋白质的保质期或有效性。如本领域公知,注射组合物可以配制成在对哺乳动物施用之后提供迅速、持久或延迟的活性成分的释放。

[0512] 本发明公开的主题另外提供抗体和编码上述抗体的核酸在治疗肿瘤(例如,多发性骨髓瘤)、诊断和预防应用以及在检测细胞和组织中BCMA的研究工具中的用途。包括公开的抗体和核酸的药物组合物也包括在本发明公开的主题内。用于通过载体化免疫疗法的基于抗体的治疗的包括本发明公开主题的核酸的载体也根据在本发明公开的主题预期。载体

包括能够表达和分泌抗体的表达载体,以及引导抗原结合蛋白例如嵌合抗原受体的细胞表面表达的载体。

[0513] 包括核酸的细胞例如已经用本发明的载体转染的细胞也包括在本发明公开的主题内。

[0514] 药盒

[0515] 本发明公开的主题提供用于治疗或预防肿瘤(例如,多发性骨髓瘤)的药盒。在某些实施方式中,药盒包括以单位剂型含有有效量抗BCMA抗体的治疗组合物。在一些实施方式中,药盒包括容纳治疗性或预防性疫苗的无菌容器;这样的容器可以是盒子、安瓿、瓶子、小瓶、管、袋、小袋、泡罩包装或其他本领域已知的容器形式。这些容器可以由塑料、玻璃、金属箔或者其他适于保存药物的材料制成。

[0516] 如果需要,抗BCMA抗体可以与用于将细胞对患有肿瘤(例如,多发性骨髓瘤)或者处于发展肿瘤风险中的受试者施用的说明书一起提供。说明书通常包括有关组合物用于治疗或预防肿瘤(例如,多发性骨髓瘤)的用途的信息。在其他实施方式中,说明书包括至少一种以下内容:治疗剂的说明;用于治疗或预防瘤形成(例如,多发性骨髓瘤)或其症状的剂量方案和给药;警示;适应症;禁忌症;用药过量信息;不良反应;动物药理学;临床研究;和/或参考文献。说明书可以直接印在容器上(如果存在),或者作为应用于容器的标签,或者作为在容器中或者与容器一起提供的纸张、小册子、卡片或文件夹。

[0517] 方法

[0518] 流式细胞术分析.对于细胞表面染色,可以将细胞与适当的mAb一起在冰上孵育30分钟,洗涤,如果需要,将其与第二抗体试剂一起孵育。流式细胞术数据可以用FACS Calibur (Becton Dickinson)收集,并用FlowJo V8.7.1和9.4.8软件分析。

[0519] BCMA特异性scFv的选择和鉴定.使用人scFv抗体噬菌体展示文库进行mAb克隆的选择。简言之,首先可以将生物素酰化的抗原与人scFv噬菌体文库混合,然后通过链霉亲和素缀合的Dynabeads M-280通过磁分离架拉下抗原-scFv抗体复合物。然后将结合的克隆洗脱,并用于感染大肠杆菌(E.Coli)XL1-Blue。可以对细菌中表达的scFv噬菌体进行提纯(Yasmina NA等人,Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab,a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody,using a repertoire of biosensors.Protein Science 2008;17(8):1326-1335;Roberts WK等人,Vaccination with CD20 peptides induces a biologically active,specific immune response in mice.Blood 2002;99(10):3748-3755)。筛选可以进行3-4轮,以富集特异性结合BCMA的scFv噬菌体克隆。阳性克隆可以针对生物素酰化的单链BCMA通过标准ELISA方法来鉴定。阳性克隆可以进一步通过流式细胞术使用BCMA⁺细胞系3T3测试其在活细胞表面上与BCMA的结合。可以将细胞洗涤,然后可以按照以下步骤进行染色。

[0520] 首先可以将细胞用提纯的scFv噬菌体克隆染色,然后用小鼠抗M13 mAb染色,最后将山羊抗小鼠Ig与FITC缀合。每个染色步骤可以在冰上进行30-60分钟,每个染色步骤之间可以将细胞洗涤两次。

[0521] 使用选择的ScFv片段改造全长mAb.可以在HEK293和中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系中产生所选噬菌体克隆的全长人IgG1,如(Caron PC,Class K,Laird W,Co MS,Queen C,Scheinberg DA.Engineered humanized dimeric forms of IgG are more effective

antibodies.J Exp Med176:1 191-1 195.1992)所述。简言之,可以将抗体可变区亚克隆到哺乳动物表达载体中,将人 λ 或 κ 轻链恒定区与人IgG恒定区序列匹配。提纯的全长IgG抗体的分子量可以在还原和非还原条件下通过电泳测量。

[0522] 用于BCMA的全长人IgG的鉴定.最初,全长人IgG mAb对BMCA的特异性可以通过以下方法确定:将转导成过量表达BCMA的3T3细胞染色,然后将第二山羊抗人IgG mAb与PE或FITC缀合。荧光强度可以通过流式细胞术测量。可以使用相同的方法确定mAb与新鲜肿瘤细胞和细胞系的结合。

[0523] 抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) .用于ADCC的目标细胞可以是过量表达BCMA的3T3细胞。可以将不同浓度的抗BCMA抗体或其对照人IgG与目标细胞和新鲜的PBMC以不同的效应器:目标 (E:T) 比例一起孵育16小时。可以收获上清液,细胞毒性可以使用获自Promega的Cytotox 96非放射性药盒按照其说明书通过LDH释放检验测量。细胞毒性也可以通过标准的4小时⁵¹Cr-释放检验测量。

[0524] 实施例

[0525] 提供以下实施例,以便为本领域普通技术人员提供如何制造和使用本发明公开主题的抗体、双特异性分子、包括其的组合物、筛选和治疗方法的完整的公开和说明,其无意于对发明人视作本发明公开主题的范围进行限定。应当理解到,给予上文提供的概述,可以实施许多种其他的实施方式。

[0526] 实施例1-不同组织中的BCMA表达

[0527] 通过考察数据库例如癌细胞系大全和BioGPS中的基因表达图谱,在各种恶性和正常组织中评价人BCMA的表达。如图1所示,人在淋巴瘤和多发性骨髓瘤中高度表达,但在其他恶性组织中没有。正常表达似乎限于B-细胞和浆细胞。基于发明人对CD19靶向CAR T细胞的患者经验,这些正常细胞类型潜在的BCMA靶向CAR T细胞根除可能没有显著的不良反应。任何生理抗体产生的缺乏可以用静脉内免疫球蛋白治疗来解决。

[0528] 实施例2-使用全人噬菌体展示文库选择BCMA特异性scFv

[0529] 针对BCMA噬菌体展示进行3轮筛选,以富集特异性结合BCMA的scFv噬菌体克隆。针对过量表达BCMA的3T3细胞用12个不同的噬菌体文库进行独立筛选,识别出186个克隆。各个BCMA阳性scFv噬菌体克隆通过ELISA测定,对具有独特DNA编码序列的克隆进行进一步鉴定。为了测试scFv是否与活细胞上的BCMA结合,测试阳性噬菌体克隆与BCMA-阳性细胞系3T3的结合。测序之后,从79个测序的阳性克隆中发现57个独特的BCMA-Fc阳性克隆;独特克隆率为72%。从噬菌体抗体克隆对BCMA-3T3和亲代3T3细胞系的FACS分析确认了25个独特的阳性克隆。

[0530] 实施例3-抗BCMA抗体的筛选数据

[0531] ELISA筛选:图6显示了使用特异性scFv噬菌体抗体克隆 (ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40和ET140-54) 对BCMA抗原进行蛋白质ELISA筛选的代表性结果。将板分别用人BCMA ECD-Fc融合蛋白、对照-Fc融合蛋白或者作为空白对照的单独的PBS涂覆。将来自对BCMA ECD-Fc融合蛋白的富集的噬菌体展示筛选池的各个噬菌体克隆在涂覆的板中孵育。通过HRP-缀合的抗M13抗体检测噬菌体克隆的结合,并使用TMB底物显色。在450nm下读取吸收。

[0532] FACS筛选:图7A-7D显示了BCMA特异性噬菌体抗体克隆ET140-3、ET140-24、ET140-

37、ET140-40和ET140-54的代表性FACS分析结果。将噬菌体克隆与3T3-BCMA细胞系一起孵育,然后与抗M13小鼠抗体一起孵育。最后,再次洗涤之后,将APC标记的抗小鼠IgG第二抗体加入到反应中。通过FACS测量结合,并表达为平均荧光强度(MFI)。将细胞与单独的第二抗体、与M13 K01辅助噬菌体一起孵育、以及仅细胞用作阴性对照。

[0533] 实施例4-抗BCMA抗体的表位定位

[0534] 基于具有N-端生物素+SGSG接头(SEQ ID NO:248)+具有1个氨基酸间隔的15个氨基酸的ECD序列对BCMA多肽进行排序。肽库示于表19中。

[0535] 表19

[0536]	ET140-p1	SGSGLQMAGQCSQNEYFDS [SEQ ID NO: 207]	ET140-p21	SGSGIPCQLRCSSNTPPLT [SEQ ID NO: 227]
	ET140-p2	SGSGQMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 208]	ET140-p22	SGSGPCQLRCSSNTPPLTC [SEQ ID NO: 228]
	ET140-p3	SGSGMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 209]	ET140-p23	SGSGCQLRCSSNTPPLTCQ [SEQ ID NO: 229]
	ET140-p4	SGSGAGQCSQNEYFDSLH [SEQ ID NO: 210]	ET140-p24	SGSGQLRCSSNTPPLTCQR [SEQ ID NO: 230]
	ET140-p5	SGSGGQCSQNEYFDSLHA [SEQ ID NO: 211]	ET140-p25	SGSGLRCSSNTPPLTCQRY [SEQ ID NO: 231]
	ET140-p6	SGSGQCSQNEYFDSLHAC [SEQ ID NO: 212]	ET140-p26	SGSGRCSSNTPPLTCQRYC [SEQ ID NO: 232]
	ET140-p7	SGSGCSQNEYFDSLHACI [SEQ ID NO: 213]	ET140-p27	SGSGCSSNTPPLTCQRYCN [SEQ ID NO: 233]
	ET140-p8	SGSGSQNEYFDSLHACIP [SEQ ID NO: 214]	ET140-p28	SGSGSSNTPPLTCQRYCNA [SEQ ID NO: 234]
	ET140-p9	SGSGQNEYFDSLHACIPC [SEQ ID NO: 215]	ET140-p29	SGSGSNTPPLTCQRYCNAS [SEQ ID NO: 235]
	ET140-p10	SGSGNEYFDSLHACIPCQ [SEQ ID NO: 216]	ET140-p30	SGSGNTPPLTCQRYCNASV [SEQ ID NO: 236]
	ET140-p11	SGSGEYFDSLHACIPCQL [SEQ ID NO: 217]	ET140-p31	SGSGTPPLTCQRYCNASVT [SEQ ID NO: 237]
	ET140-p12	SGSGYFDSLHACIPCQLR [SEQ ID NO: 218]	ET140-p32	SGSGPPLTCQRYCNASVTN [SEQ ID NO: 238]
	ET140-p13	SGSGFDSLHACIPCQLRC [SEQ ID NO: 219]	ET140-p33	SGSGPLTCQRYCNASVTNS [SEQ ID NO: 239]
	ET140-p14	SGSGDSLHACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 220]	ET140-p34	SGSGLTCQRYCNASVTNSV [SEQ ID NO: 240]
	ET140-p15	SGSGSLHACIPCQLRCSS [SEQ ID NO: 221]	ET140-p35	SGSGTCQRYCNASVTNSVK [SEQ ID NO: 241]
	ET140-p16	SGSGLLHACIPCQLRCSSN [SEQ ID NO: 222]	ET140-p36	SGSGCQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 242]
	ET140-p17	SGSGLHACIPCQLRCSSNT [SEQ ID NO: 223]	ET140-p37	SGSGQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 243]
	ET140-p18	SGSGHACIPCQLRCSSNTP [SEQ ID NO: 224]	ET140-p38	SGSGRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 244]
	ET140-p19	SGSGACIPCQLRCSSNTP [SEQ ID NO: 225]	ET140-p39	SGSGYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 245]
	ET140-p20	SGSGIPCQLRCSSNTPPL [SEQ ID NO: 226]		

[0537] 将肽以PBST (PBS+0.05% Tween-20) 中2 μ g/mL涂覆在链霉亲和素板上。洗涤并用3% BSA阻断之后,洗涤之后,分别向孔中加入1 μ g/mL ET140-3、ET140-24、ET140-54或ET901 mIgG1。所有实施例中使用的“mIgG1”表示可变区是全长人序列且Fc部分是小鼠IgG1。然后将HRP抗小鼠IgG检测抗体加入到每个孔中。最后,使用TMB底物显色。记录A450用于数据分析。结果示于图2-5。如图2和图5所示,ET140-3与SEQ ID NO:71的多肽7-13(即,氨基酸8-22、9-23、10-24、11-25、12-26、13-27和14-28)结合。如图3和图4所示,对于ET140-24或ET140-54没有发现线性表位。

[0538] 总结:将3ET140抗体(mIgG1)与同种型对照ET901 mIgG1一起测试其对BCMA-ECD的结合表位。使用由39种肽(N-端生物素+SGSG接头(SEQ ID NO:248)+15氨基酸,1氨基酸偏移)组成的肽库用于表位定位ELISA。这使得可以搜索BCMA-ECD的线性结合表位。使用ET901 mIgG1作为每个肽的背景参考。仅ET140-3可以识别其表位区:包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的区域,例如SEQ ID NO:71的氨基酸8-28。

[0539] ET140-24和ET140-54没有显示任何显著的对肽库的结合。这表明这两种抗体识别构象表位,而不是BCMA的线性表位。

[0540] 实施例5-通过表面等离子体共振的抗BCMA抗体重组抗原

[0541] ET140-153 mIgG1(或“ET140-3 mIgG1”)、ET140-174 mIgG1(或“ET140-24 mIgG1”)、ET140-204 mIgG1(或“ET140-54 mIgG1”)和BCMA重组抗原之间相互作用的动力学使用BIAcore X100仪器测量。简言之,通过使Biotin CAPture试剂以2 μ L/min流过流动池5

分钟,将50 μ g/mL修饰的链霉亲和素固定在传感芯片Chip CAP上。将10 μ g/mL生物素酰化BCMA-Fc蛋白质以30 μ L/min的速率上样到流动池上3分钟。按照动力学标准方案,进行0.6至15 μ g/mL的ESK1系列注射,每一步由以30 μ L/min注射3分钟和解离3分钟组成。之后,将表面用由75%v/v 8M胍-HCl和25%v/v 1M NaOH组成的溶液再生2分钟。使用BIAcore X100评价软件(2.0.1版)通过全局拟合(1:1Langmuir结合模型)得出动力学常数。结合亲和力数据示于表20。

[0542] 表20

[0543]	蛋白质		KD	
	ET140-24 mIgG1		KD: 4.8nM (BiaCore)	
	ET140-54 mIgG1		KD: 8.1nM (BiaCore)	
	ET140-3 mIgG1		KD: 1.2nM (BiaCore)	

[0544] 尽管前述本发明公开的主题已经出于清楚理解的目的通过说明和实施例进行了相当程度的说明,说明书和实施例均不应当理解成对本发明公开的主题进行限定。在此将本文引用的所有专利和科学文献的公开内容明确地全文并入作为参考。

[0001] 序列表
 [0002] <110> 纪念斯隆-凯特琳癌症中心
 [0003] 尤里卡治疗公司
 [0004] <120> 靶向B-细胞成熟抗原的抗体及其用途
 [0005] <130> 072734.0352
 [0006] <140> PCT/US2015/064119
 [0007] <141> 2015-12-04
 [0008] <150> 62/088,246
 [0009] <151> 2014-12-05
 [0010] <160> 249
 [0011] <170> PatentIn 版本3.5
 [0012] <210> 1
 [0013] <211> 123
 [0014] <212> PRT
 [0015] <213> 人工序列
 [0016] <220>
 [0017] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0018] <400> 1
 [0019] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 [0020] 1 5 10 15
 [0021] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 [0022] 20 25 30
 [0023] Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 [0024] 35 40 45
 [0025] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 [0026] 50 55 60
 [0027] Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 [0028] 65 70 75 80
 [0029] Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 [0030] 85 90 95
 [0031] Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val
 [0032] 100 105 110
 [0033] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0034] 115 120
 [0035] <210> 2
 [0036] <211> 111
 [0037] <212> PRT
 [0038] <213> 人工序列

- [0039] <220>
- [0040] <223> 人工序列描述:合成多肽
- [0041] <400> 2
- [0042] Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Arg Gln
- [0043] 1 5 10 15
- [0044] Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly His Asn
- [0045] 20 25 30
- [0046] Asp Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu
- [0047] 35 40 45
- [0048] Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
- [0049] 50 55 60
- [0050] Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
- [0051] 65 70 75 80
- [0052] Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
- [0053] 85 90 95
- [0054] Asn Ala Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
- [0055] 100 105 110
- [0056] <210> 3
- [0057] <211> 369
- [0058] <212> DNA
- [0059] <213> 人工序列
- [0060] <220>
- [0061] <223> 人工序列描述:合成多核苷酸
- [0062] <400> 3
- [0063] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
- [0064] acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
- [0065] cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtgggtat 180
- [0066] aatgattatg cagtatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
- [0067] cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300
- [0068] cgccagggtt actcttacta cggttactct gatgtttggg gtcaaggtag tctggtgacc 360
- [0069] gtctcctca 369
- [0070] <210> 4
- [0071] <211> 333
- [0072] <212> DNA
- [0073] <213> 人工序列
- [0074] <220>
- [0075] <223> 人工序列描述:合成多核苷酸
- [0076] <400> 4
- [0077] cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgtagccc ccaggcagag ggccaccatc 60

[0078] tcgtgttctg gaagcagctc caacatcgga cataatgatg taagctggta ccagcatctc 120
 [0079] ccagggaagg ctcccagact cctcatctat ttgatgacc tgctgccgctc aggggtctct 180
 [0080] gaccgattct ctgcctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 [0081] tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tgcctttgtc 300
 [0082] ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333
 [0083] <210> 5
 [0084] <211> 123
 [0085] <212> PRT
 [0086] <213> 人工序列
 [0087] <220>
 [0088] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0089] <400> 5
 [0090] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 [0091] 1 5 10 15
 [0092] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 [0093] 20 25 30
 [0094] Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 [0095] 35 40 45
 [0096] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 [0097] 50 55 60
 [0098] Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 [0099] 65 70 75 80
 [0100] Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 [0101] 85 90 95
 [0102] Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg Phe Tyr Asp Thr
 [0103] 100 105 110
 [0104] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0105] 115 120
 [0106] <210> 6
 [0107] <211> 111
 [0108] <212> PRT
 [0109] <213> 人工序列
 [0110] <220>
 [0111] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0112] <400> 6
 [0113] Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
 [0114] 1 5 10 15
 [0115] Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 [0116] 20 25 30

[0117]	Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
[0118]	35 40 45
[0119]	Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
[0120]	50 55 60
[0121]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
[0122]	65 70 75 80
[0123]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
[0124]	85 90 95
[0125]	Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
[0126]	100 105 110
[0127]	<210> 7
[0128]	<211> 369
[0129]	<212> DNA
[0130]	<213> 人工序列
[0131]	<220>
[0132]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0133]	<400> 7
[0134]	caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
[0135]	acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
[0136]	cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
[0137]	aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
[0138]	cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300
[0139]	cgctacggtt tctctggttc tcgtttctac gatacttggg gtcaaggtac tctggtgacc 360
[0140]	gtctcctca 369
[0141]	<210> 8
[0142]	<211> 333
[0143]	<212> DNA
[0144]	<213> 人工序列
[0145]	<220>
[0146]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0147]	<400> 8
[0148]	cagcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
[0149]	tcctgttctg gaagcagctc caacatcgga aataatgctg taaactggta ccagcagctc 120
[0150]	ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tttgatgac tgctgtcctc aggggtctct 180
[0151]	gaccgattct ctggtccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
[0152]	tctgaagatg aggtgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttatgtc 300
[0153]	ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333
[0154]	<210> 9
[0155]	<211> 122

[0156] <212> PRT
 [0157] <213> 人工序列
 [0158] <220>
 [0159] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0160] <400> 9
 [0161] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0162] 1 5 10 15
 [0163] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 [0164] 20 25 30
 [0165] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0166] 35 40 45
 [0167] Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0168] 50 55 60
 [0169] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 [0170] 65 70 75 80
 [0171] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0172] 85 90 95
 [0173] Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr Trp
 [0174] 100 105 110
 [0175] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0176] 115 120
 [0177] <210> 10
 [0178] <211> 111
 [0179] <212> PRT
 [0180] <213> 人工序列
 [0181] <220>
 [0182] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0183] <400> 10
 [0184] Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 [0185] 1 5 10 15
 [0186] Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 [0187] 20 25 30
 [0188] Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val
 [0189] 35 40 45
 [0190] Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 [0191] 50 55 60
 [0192] Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 [0193] 65 70 75 80
 [0194] Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

[0195]	85	90	95
[0196]	Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly		
[0197]	100	105	110
[0198]	<210> 11		
[0199]	<211> 366		
[0200]	<212> DNA		
[0201]	<213> 人工序列		
[0202]	<220>		
[0203]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸		
[0204]	<400> 11		
[0205]	gaggtccagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60		
[0206]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120		
[0207]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180		
[0208]	gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240		
[0209]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt 300		
[0210]	tactctaaat ctatcgtttc ttacatggat tactggggtc aaggtactct ggtgaccgtc 360		
[0211]	tcctca 366		
[0212]	<210> 12		
[0213]	<211> 333		
[0214]	<212> DNA		
[0215]	<213> 人工序列		
[0216]	<220>		
[0217]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸		
[0218]	<400> 12		
[0219]	ctgcctgtgc tgactcagcc cccctccacg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccgtc 60		
[0220]	tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatgttg tattctggta ccagcagctc 120		
[0221]	ccaggcacgg cccccaact tgtcatctat aggaataatc aacggccctc aggggtccct 180		
[0222]	gaccgattct ctgtctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240		
[0223]	tccgaggacg aggctgatta ttattgtgca gcttgggatg acagcctgag tggttatgtc 300		
[0224]	ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333		
[0225]	<210> 13		
[0226]	<211> 118		
[0227]	<212> PRT		
[0228]	<213> 人工序列		
[0229]	<220>		
[0230]	<223> 人工序列描述:合成多肽		
[0231]	<400> 13		
[0232]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0233]	1	5	10
			15

[0234]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0235]	20 25 30
[0236]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0237]	35 40 45
[0238]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[0239]	50 55 60
[0240]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[0241]	65 70 75 80
[0242]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0243]	85 90 95
[0244]	Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0245]	100 105 110
[0246]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[0247]	115
[0248]	<210> 14
[0249]	<211> 112
[0250]	<212> PRT
[0251]	<213> 人工序列
[0252]	<220>
[0253]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[0254]	<400> 14
[0255]	Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
[0256]	1 5 10 15
[0257]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg
[0258]	20 25 30
[0259]	Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
[0260]	35 40 45
[0261]	Leu Ile Phe Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[0262]	50 55 60
[0263]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
[0264]	65 70 75 80
[0265]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
[0266]	85 90 95
[0267]	Leu Ser Ala Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[0268]	100 105 110
[0269]	<210> 15
[0270]	<211> 354
[0271]	<212> DNA
[0272]	<213> 人工序列

[0273]	<220>
[0274]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0275]	<400> 15
[0276]	gaggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtt 60
[0277]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
[0278]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
[0279]	gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
[0280]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300
[0281]	tgggggtggtg ttctggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354
[0282]	<210> 16
[0283]	<211> 336
[0284]	<212> DNA
[0285]	<213> 人工序列
[0286]	<220>
[0287]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0288]	<400> 16
[0289]	cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
[0290]	tcctgcagtg ggagcagctc caacatcggg gcacgttatg atgttcagtg gtaccagcag 120
[0291]	cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tttggttaaca acaatcggcc ctcagggggtc 180
[0292]	cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acgtcagcct ccctggccat cactgggctc 240
[0293]	caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgccttcg 300
[0294]	gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggt 336
[0295]	<210> 17
[0296]	<211> 123
[0297]	<212> PRT
[0298]	<213> 人工序列
[0299]	<220>
[0300]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[0301]	<400> 17
[0302]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0303]	1 5 10 15
[0304]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[0305]	20 25 30
[0306]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0307]	35 40 45
[0308]	Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[0309]	50 55 60
[0310]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0311]	65 70 75 80

[0312]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0313]	85	90 95
[0314]	Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg	
[0315]	100	105 110
[0316]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0317]	115	120
[0318]	<210> 18	
[0319]	<211> 111	
[0320]	<212> PRT	
[0321]	<213> 人工序列	
[0322]	<220>	
[0323]	<223> 人工序列描述:合成多肽	
[0324]	<400> 18	
[0325]	Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln	
[0326]	1 5 10 15	
[0327]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn	
[0328]	20 25 30	
[0329]	Thr Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu	
[0330]	35 40 45	
[0331]	Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser	
[0332]	50 55 60	
[0333]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln	
[0334]	65 70 75 80	
[0335]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu	
[0336]	85 90 95	
[0337]	Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly	
[0338]	100 105 110	
[0339]	<210> 19	
[0340]	<211> 369	
[0341]	<212> DNA	
[0342]	<213> 人工序列	
[0343]	<220>	
[0344]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸	
[0345]	<400> 19	
[0346]	caggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60	
[0347]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120	
[0348]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaaactac 180	
[0349]	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240	
[0350]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcactggt 300	

[0351] tacgaatctt ggggttctta cgaagttatc gatcgttggg gtcaaggtac tctggtgacc 360
 [0352] gtctcctca 369
 [0353] <210> 20
 [0354] <211> 333
 [0355] <212> DNA
 [0356] <213> 人工序列
 [0357] <220>
 [0358] <223> 人工序列描述:合成多核苷酸
 [0359] <400> 20
 [0360] caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 [0361] tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccggcagctc 120
 [0362] ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 [0363] gaccgattct ctggtctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 [0364] tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtgtgta 300
 [0365] ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
 [0366] <210> 21
 [0367] <211> 121
 [0368] <212> PRT
 [0369] <213> 人工序列
 [0370] <220>
 [0371] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0372] <400> 21
 [0373] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0374] 1 5 10 15
 [0375] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 [0376] 20 25 30
 [0377] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0378] 35 40 45
 [0379] Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0380] 50 55 60
 [0381] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0382] 65 70 75 80
 [0383] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0384] 85 90 95
 [0385] Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp Trp Gly
 [0386] 100 105 110
 [0387] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0388] 115 120
 [0389] <210> 22

[0390]	<211> 112
[0391]	<212> PRT
[0392]	<213> 人工序列
[0393]	<220>
[0394]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[0395]	<400> 22
[0396]	Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
[0397]	1 5 10 15
[0398]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
[0399]	20 25 30
[0400]	Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
[0401]	35 40 45
[0402]	Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
[0403]	50 55 60
[0404]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
[0405]	65 70 75 80
[0406]	Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
[0407]	85 90 95
[0408]	Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
[0409]	100 105 110
[0410]	<210> 23
[0411]	<211> 363
[0412]	<212> DNA
[0413]	<213> 人工序列
[0414]	<220>
[0415]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0416]	<400> 23
[0417]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
[0418]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[0419]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaaactac 180
[0420]	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
[0421]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcctgtg attactgtgc gcgcggtggt 300
[0422]	tactactctc atgacatgtg gtctgaagat tggggctcaag gtactctggt gaccgtctcc 360
[0423]	tca 363
[0424]	<210> 24
[0425]	<211> 336
[0426]	<212> DNA
[0427]	<213> 人工序列
[0428]	<220>

- [0429] <223> 人工序列描述:合成多核苷酸
- [0430] <400> 24
- [0431] ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
- [0432] tcttggttctg gacgcagttc caacatcggg agtaattctg ttaactggta tcgacaactc 120
- [0433] ccaggagcgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccccc aggggtccct 180
- [0434] gtgcgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
- [0435] tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatgggatg acaatctgaa tgttcactat 300
- [0436] gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336
- [0437] <210> 25
- [0438] <211> 125
- [0439] <212> PRT
- [0440] <213> 人工序列
- [0441] <220>
- [0442] <223> 人工序列描述:合成多肽
- [0443] <400> 25
- [0444] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
- [0445] 1 5 10 15
- [0446] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Gly Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser
- [0447] 20 25 30
- [0448] Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
- [0449] 35 40 45
- [0450] Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu
- [0451] 50 55 60
- [0452] Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
- [0453] 65 70 75 80
- [0454] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
- [0455] 85 90 95
- [0456] Ala Arg Arg Asp Asn Trp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe
- [0457] 100 105 110
- [0458] Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
- [0459] 115 120 125
- [0460] <210> 26
- [0461] <211> 117
- [0462] <212> PRT
- [0463] <213> 人工序列
- [0464] <220>
- [0465] <223> 人工序列描述:合成多肽
- [0466] <400> 26
- [0467] Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala

[0468]	1	5	10	15
[0469]	Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys			
[0470]	20	25	30	
[0471]	Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met			
[0472]	35	40	45	
[0473]	Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro			
[0474]	50	55	60	
[0475]	Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile			
[0476]	65	70	75	80
[0477]	Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Gly Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp			
[0478]	85	90	95	
[0479]	His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys			
[0480]	100	105	110	
[0481]	Val Thr Val Leu Gly			
[0482]	115			
[0483]	<210> 27			
[0484]	<211> 375			
[0485]	<212> DNA			
[0486]	<213> 人工序列			
[0487]	<220>			
[0488]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸			
[0489]	<400> 27			
[0490]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc	60		
[0491]	acctgcggtg tctctggtgg ctccatcagc aatagtaact ggtggagttg ggtccgccag	120		
[0492]	ccccccggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaagtac	180		
[0493]	aaccctgtccc tcaggagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc	240		
[0494]	ctaaaattga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtat attactgtgc gagacgagat	300		
[0495]	aactggaaga cccccactac caaaattgat ggttttgata tctggggcca agggacaatg	360		
[0496]	gtcacctctt cttca	375		
[0497]	<210> 28			
[0498]	<211> 351			
[0499]	<212> DNA			
[0500]	<213> 人工序列			
[0501]	<220>			
[0502]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸			
[0503]	<400> 28			
[0504]	cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc	60		
[0505]	acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtacca gcagagacca	120		
[0506]	gggaagggcc cccggtttgt gatgcgagtg ggcactggtg ggattgtggg atccaagggg	180		

[0507] gatggcatcc ctgatcgctt ctcagtccttg ggctcaggcc tgaatcggta cctgaccatc 240
 [0508] aagaacatcc aggaagaaga tgagggtgac tatcactgtg gggcagacca tggcagtggg 300
 [0509] agcaacttcg tgtatgtctt cggaactggg accaaggtca ccgtcctagg t 351
 [0510] <210> 29
 [0511] <211> 118
 [0512] <212> PRT
 [0513] <213> 人工序列
 [0514] <220>
 [0515] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0516] <400> 29
 [0517] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0518] 1 5 10 15
 [0519] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 [0520] 20 25 30
 [0521] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0522] 35 40 45
 [0523] Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0524] 50 55 60
 [0525] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [0526] 65 70 75 80
 [0527] Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0528] 85 90 95
 [0529] Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 [0530] 100 105 110
 [0531] Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0532] 115
 [0533] <210> 30
 [0534] <211> 108
 [0535] <212> PRT
 [0536] <213> 人工序列
 [0537] <220>
 [0538] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0539] <400> 30
 [0540] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0541] 1 5 10 15
 [0542] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0543] 20 25 30
 [0544] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0545] 35 40 45

[0546]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0547]	50 55 60
[0548]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0549]	65 70 75 80
[0550]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
[0551]	85 90 95
[0552]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[0553]	100 105
[0554]	<210> 31
[0555]	<211> 354
[0556]	<212> DNA
[0557]	<213> 人工序列
[0558]	<220>
[0559]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0560]	<400> 31
[0561]	caggtccagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[0562]	tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
[0563]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
[0564]	gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
[0565]	atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300
[0566]	tggggttctt cttgggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354
[0567]	<210> 32
[0568]	<211> 324
[0569]	<212> DNA
[0570]	<213> 人工序列
[0571]	<220>
[0572]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0573]	<400> 32
[0574]	gacatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[0575]	atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[0576]	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[0577]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[0578]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgac gttcggccaa 300
[0579]	gggaccaagg tggagatcaa acgt 324
[0580]	<210> 33
[0581]	<211> 119
[0582]	<212> PRT
[0583]	<213> 人工序列
[0584]	<220>

[0585]	<223> 人工序列描述:合成多肽																			
[0586]	<400> 33																			
[0587]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala				
[0588]	1				5					10					15					
[0589]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr				
[0590]				20					25					30						
[0591]	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met				
[0592]				35					40					45						
[0593]	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe				
[0594]		50					55					60								
[0595]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr				
[0596]	65					70					75					80				
[0597]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
[0598]					85					90					95					
[0599]	Ala	Arg	Ser	Ser	Tyr	His	Leu	Tyr	Gly	Tyr	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly				
[0600]				100					105					110						
[0601]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
[0602]				115																
[0603]	<210> 34																			
[0604]	<211> 117																			
[0605]	<212> PRT																			
[0606]	<213> 人工序列																			
[0607]	<220>																			
[0608]	<223> 人工序列描述:合成多肽																			
[0609]	<400> 34																			
[0610]	Gln	Pro	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Ala				
[0611]	1				5					10					15					
[0612]	Ser	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Leu	Ser	Asn	Asp	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Lys				
[0613]				20					25					30						
[0614]	Val	Asp	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Lys	Gly	Pro	Arg	Phe	Val	Met				
[0615]				35					40					45						
[0616]	Arg	Val	Gly	Pro	Gly	Gly	Ile	Val	Gly	Ser	Lys	Gly	Asp	Gly	Ile	Pro				
[0617]		50					55					60								
[0618]	Asp	Arg	Phe	Ser	Val	Leu	Gly	Ser	Gly	Leu	Asn	Arg	Tyr	Leu	Thr	Ile				
[0619]	65					70					75					80				
[0620]	Lys	Asn	Ile	Gln	Glu	Glu	Asp	Glu	Ser	Asp	Tyr	His	Cys	Gly	Ala	Asp				
[0621]					85					90				95						
[0622]	His	Gly	Thr	Gly	Ser	Asn	Phe	Val	Tyr	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys				
[0623]				100					105					110						

[0624]	Leu Thr Val Leu Gly
[0625]	115
[0626]	<210> 35
[0627]	<211> 357
[0628]	<212> DNA
[0629]	<213> 人工序列
[0630]	<220>
[0631]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0632]	<400> 35
[0633]	gaggtgcagc tgggtggagtc cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[0634]	tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
[0635]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaactat 180
[0636]	gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
[0637]	atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gcgtcttct 300
[0638]	taccatctgt acggttacga ttcttgggggt caagggtactc tggtgaccgt ctctca 357
[0639]	<210> 36
[0640]	<211> 351
[0641]	<212> DNA
[0642]	<213> 人工序列
[0643]	<220>
[0644]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0645]	<400> 36
[0646]	cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcactctc 60
[0647]	acctgcaccc tgagcaacga ctacactaat tataaagtgg actggtacca gcagagacca 120
[0648]	gggaagggcc cccggtttgt gatgcgagtg ggccctggtg ggattgtggg atccaagggg 180
[0649]	gatggcatcc ctgatcgctt ctacgtcttg ggctcaggcc tgaatcgata cctgaccatc 240
[0650]	aagaacatcc aggaggagga tgagagtgac taccactgtg gggcggaacca tggcaccggg 300
[0651]	agcaacttcg tgtacgtgtt cggcggaggg accaagctga ccgtcctagg t 351
[0652]	<210> 37
[0653]	<211> 120
[0654]	<212> PRT
[0655]	<213> 人工序列
[0656]	<220>
[0657]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[0658]	<400> 37
[0659]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0660]	1 5 10 15
[0661]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[0662]	20 25 30

[0663]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0664]	35 40 45
[0665]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[0666]	50 55 60
[0667]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0668]	65 70 75 80
[0669]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0670]	85 90 95
[0671]	Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln
[0672]	100 105 110
[0673]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0674]	115 120
[0675]	<210> 38
[0676]	<211> 117
[0677]	<212> PRT
[0678]	<213> 人工序列
[0679]	<220>
[0680]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[0681]	<400> 38
[0682]	Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
[0683]	1 5 10 15
[0684]	Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
[0685]	20 25 30
[0686]	Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Leu Met
[0687]	35 40 45
[0688]	Arg Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
[0689]	50 55 60
[0690]	Asp Arg Phe Ser Val Ser Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
[0691]	65 70 75 80
[0692]	Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
[0693]	85 90 95
[0694]	His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
[0695]	100 105 110
[0696]	Leu Thr Val Leu Gly
[0697]	115
[0698]	<210> 39
[0699]	<211> 360
[0700]	<212> DNA
[0701]	<213> 人工序列

[0702]	<220>
[0703]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0704]	<400> 39
[0705]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
[0706]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[0707]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tcttttagtac agcaaactac 180
[0708]	gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
[0709]	atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgccagccg 300
[0710]	tggacttggt actctccgta cgatcagtggt ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360
[0711]	<210> 40
[0712]	<211> 351
[0713]	<212> DNA
[0714]	<213> 人工序列
[0715]	<220>
[0716]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0717]	<400> 40
[0718]	cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60
[0719]	acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtatca acagagacca 120
[0720]	gggaagggcc cccggtttct gatgcgagta gacaccgtg ggattgtggg atccaagggg 180
[0721]	gatggcatcc ctgatcgctt ctcagtctcg ggctcaggtc tgaatcggtta cctgaccatc 240
[0722]	aagaacattc aggaagagga tgagagtgc taccactgtg gggcagacca tggcagtggg 300
[0723]	agcaacttcg tgtgggtgtt cggcggaggg accaagctga ccgtcctagg t 351
[0724]	<210> 41
[0725]	<211> 117
[0726]	<212> PRT
[0727]	<213> 人工序列
[0728]	<220>
[0729]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[0730]	<400> 41
[0731]	Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0732]	1 5 10 15
[0733]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[0734]	20 25 30
[0735]	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0736]	35 40 45
[0737]	Ser Ala Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0738]	50 55 60
[0739]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
[0740]	65 70 75 80

[0741]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0742]	85 90 95
[0743]	Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0744]	100 105 110
[0745]	Val Thr Val Ser Ser
[0746]	115
[0747]	<210> 42
[0748]	<211> 113
[0749]	<212> PRT
[0750]	<213> 人工序列
[0751]	<220>
[0752]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[0753]	<400> 42
[0754]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[0755]	1 5 10 15
[0756]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
[0757]	20 25 30
[0758]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0759]	35 40 45
[0760]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[0761]	50 55 60
[0762]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0763]	65 70 75 80
[0764]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
[0765]	85 90 95
[0766]	Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0767]	100 105 110
[0768]	Arg
[0769]	<210> 43
[0770]	<211> 351
[0771]	<212> DNA
[0772]	<213> 人工序列
[0773]	<220>
[0774]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0775]	<400> 43
[0776]	gaggtgcagc tgggtggagac tgggggaggc ctggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[0777]	tcctgtgctg cctctggatt caccttttagc acctatgcc a tgacctgggt ccgccagget 120
[0778]	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactcctg gtgggtgatcg cacatactac 180
[0779]	gcagactccg tgaagggccg ttctactatc tccagagaca attccaggaa cacgctgtat 240

[0780]	ctgcaaata ga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctactac 300
[0781]	ggttacatga tcgatatgtg gggtaaggt actctgggtga ccgtctcctc a 351
[0782]	<210> 44
[0783]	<211> 339
[0784]	<212> DNA
[0785]	<213> 人工序列
[0786]	<220>
[0787]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0788]	<400> 44
[0789]	gatgtttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
[0790]	atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
[0791]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
[0792]	tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
[0793]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
[0794]	ctcactttcg gcggaggac caaggtggaa atcaaactgt 339
[0795]	<210> 45
[0796]	<211> 118
[0797]	<212> PRT
[0798]	<213> 人工序列
[0799]	<220>
[0800]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[0801]	<400> 45
[0802]	Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0803]	1 5 10 15
[0804]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[0805]	20 25 30
[0806]	Tyr Val His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0807]	35 40 45
[0808]	Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Asn Ala Gln Glu Phe
[0809]	50 55 60
[0810]	Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
[0811]	65 70 75 80
[0812]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0813]	85 90 95
[0814]	Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0815]	100 105 110
[0816]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[0817]	115
[0818]	<210> 46

[0819]	<211> 111
[0820]	<212> PRT
[0821]	<213> 人工序列
[0822]	<220>
[0823]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[0824]	<400> 46
[0825]	Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
[0826]	1 5 10 15
[0827]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
[0828]	20 25 30
[0829]	Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
[0830]	35 40 45
[0831]	Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
[0832]	50 55 60
[0833]	Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Trp Leu Gln
[0834]	65 70 75 80
[0835]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
[0836]	85 90 95
[0837]	Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[0838]	100 105 110
[0839]	<210> 47
[0840]	<211> 354
[0841]	<212> DNA
[0842]	<213> 人工序列
[0843]	<220>
[0844]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0845]	<400> 47
[0846]	cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[0847]	tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctattatg tacactgggtt gcgacaggcc 120
[0848]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcaacccta acagtggcgg cacaacaat 180
[0849]	gcacaggagt ttcaaggcag gatcacatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
[0850]	atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggcctgtg attactgtgc gcgctctcag 300
[0851]	tggggtggta cttacgatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354
[0852]	<210> 48
[0853]	<211> 333
[0854]	<212> DNA
[0855]	<213> 人工序列
[0856]	<220>
[0857]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

[0858] <400> 48
 [0859] tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 [0860] tcttggttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcaggtc 120
 [0861] ccaggaacgg cccccaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 [0862] gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcc tcagcctccc tggccatcag ttggctccag 240
 [0863] tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttgggtg 300
 [0864] ttggcgaggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333
 [0865] <210> 49
 [0866] <211> 117
 [0867] <212> PRT
 [0868] <213> 人工序列
 [0869] <220>
 [0870] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0871] <400> 49
 [0872] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 [0873] 1 5 10 15
 [0874] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr
 [0875] 20 25 30
 [0876] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [0877] 35 40 45
 [0878] Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Val
 [0879] 50 55 60
 [0880] Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 [0881] 65 70 75 80
 [0882] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Glu Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [0883] 85 90 95
 [0884] Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [0885] 100 105 110
 [0886] Val Thr Val Ser Ser
 [0887] 115
 [0888] <210> 50
 [0889] <211> 111
 [0890] <212> PRT
 [0891] <213> 人工序列
 [0892] <220>
 [0893] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [0894] <400> 50
 [0895] Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 [0896] 1 5 10 15

[0897]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
[0898]	20 25 30
[0899]	Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu
[0900]	35 40 45
[0901]	Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
[0902]	50 55 60
[0903]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
[0904]	65 70 75 80
[0905]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
[0906]	85 90 95
[0907]	Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
[0908]	100 105 110
[0909]	<210> 51
[0910]	<211> 351
[0911]	<212> DNA
[0912]	<213> 人工序列
[0913]	<220>
[0914]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0915]	<400> 51
[0916]	gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
[0917]	tcctgttaagg gttcttgata tgactttacc acctactgga tcgggtgggt gcgccagatg 120
[0918]	cccgggaagg gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
[0919]	agcccgtccg tccgaggccg ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctat 240
[0920]	ttgcagtgga gtagcctgga ggcctccgac accgccatgt attactgtgc gcgcatgtgg 300
[0921]	actttctctc aggatggttg gggtaaggt actctgggtga ccgtctcctc a 351
[0922]	<210> 52
[0923]	<211> 333
[0924]	<212> DNA
[0925]	<213> 人工序列
[0926]	<220>
[0927]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[0928]	<400> 52
[0929]	caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
[0930]	tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agttatactg taagctggta ccagcaactc 120
[0931]	ccaggaacgg cccccaatt cctcatctat tctaataatc agcggccctc aggggtccct 180
[0932]	gaccgattct ctggtccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
[0933]	tctgaggatg aggctgatta ttactgtgct gcatgggatg acagcctgaa tggttatgtc 300
[0934]	ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333
[0935]	<210> 53

[0975]	Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly	
[0976]	85	90 95
[0977]	Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly	
[0978]	100	105
[0979]	<210> 55	
[0980]	<211> 354	
[0981]	<212> DNA	
[0982]	<213> 人工序列	
[0983]	<220>	
[0984]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸	
[0985]	<400> 55	
[0986]	gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag atgaagaagc ctggggcctc actgaagctc	60
[0987]	tcctgcaagg cttctggata caccttcate gactactatg tatactggat gcgacaggcc	120
[0988]	cctggacaag ggcttgagtc catgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat	180
[0989]	gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
[0990]	atggagctga gcaggctgag atctgacgac accgccatgt attactgtgc gcgctcccag	300
[0991]	cgtgacggtt acatggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca	354
[0992]	<210> 56	
[0993]	<211> 315	
[0994]	<212> DNA	
[0995]	<213> 人工序列	
[0996]	<220>	
[0997]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸	
[0998]	<400> 56	
[0999]	caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgcgtctc ctggacagtc gatcgccatc	60
[1000]	tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg tggatatcaac agcaccacagg caaagccccc	120
[1001]	aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg tttctaatacg cttctctggc	180
[1002]	tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc atctctgggc tccaggctga ggacgaggct	240
[1003]	gattattact gcagctcaaa tacaagaagc agcactttgg tgttcggcgg agggaccaag	300
[1004]	ctgaccgtcc taggt	315
[1005]	<210> 57	
[1006]	<211> 118	
[1007]	<212> PRT	
[1008]	<213> 人工序列	
[1009]	<220>	
[1010]	<223> 人工序列描述:合成多肽	
[1011]	<400> 57	
[1012]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1013]	1	5 10 15

[1014]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[1015]	20 25 30
[1016]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
[1017]	35 40 45
[1018]	Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[1019]	50 55 60
[1020]	Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser Ser Asn Thr Gly Tyr
[1021]	65 70 75 80
[1022]	Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1023]	85 90 95
[1024]	Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr
[1025]	100 105 110
[1026]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[1027]	115
[1028]	<210> 58
[1029]	<211> 112
[1030]	<212> PRT
[1031]	<213> 人工序列
[1032]	<220>
[1033]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1034]	<400> 58
[1035]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
[1036]	1 5 10 15
[1037]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
[1038]	20 25 30
[1039]	Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
[1040]	35 40 45
[1041]	Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[1042]	50 55 60
[1043]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
[1044]	65 70 75 80
[1045]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
[1046]	85 90 95
[1047]	Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
[1048]	100 105 110
[1049]	<210> 59
[1050]	<211> 354
[1051]	<212> DNA
[1052]	<213> 人工序列

- [1053] <220>
- [1054] <223> 人工序列描述:合成多核苷酸
- [1055] <400> 59
- [1056] caggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
- [1057] tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
- [1058] cctggacaac ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaactat 180
- [1059] gcacagaagt ttcaggacag gatcaccgtg accagggaca cctccagcaa cacaggctac 240
- [1060] atggagctga ccaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctccg 300
- [1061] tactctggtg ttctggataa atgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354
- [1062] <210> 60
- [1063] <211> 336
- [1064] <212> DNA
- [1065] <213> 人工序列
- [1066] <220>
- [1067] <223> 人工序列描述:合成多核苷酸
- [1068] <400> 60
- [1069] cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
- [1070] tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttttg atgtacactg gtaccagcag 120
- [1071] cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggttaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
- [1072] cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
- [1073] caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgggttat 300
- [1074] gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336
- [1075] <210> 61
- [1076] <211> 120
- [1077] <212> PRT
- [1078] <213> 人工序列
- [1079] <220>
- [1080] <223> 人工序列描述:合成多肽
- [1081] <400> 61
- [1082] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
- [1083] 1 5 10 15
- [1084] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
- [1085] 20 25 30
- [1086] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
- [1087] 35 40 45
- [1088] Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
- [1089] 50 55 60
- [1090] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
- [1091] 65 70 75 80

[1092]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1093]	85 90 95
[1094]	Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser Trp Gly Gln
[1095]	100 105 110
[1096]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1097]	115 120
[1098]	<210> 62
[1099]	<211> 112
[1100]	<212> PRT
[1101]	<213> 人工序列
[1102]	<220>
[1103]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1104]	<400> 62
[1105]	Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
[1106]	1 5 10 15
[1107]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
[1108]	20 25 30
[1109]	Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
[1110]	35 40 45
[1111]	Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
[1112]	50 55 60
[1113]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
[1114]	65 70 75 80
[1115]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
[1116]	85 90 95
[1117]	Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
[1118]	100 105 110
[1119]	<210> 63
[1120]	<211> 360
[1121]	<212> DNA
[1122]	<213> 人工序列
[1123]	<220>
[1124]	<223> 人工序列描述:合成多核苷酸
[1125]	<400> 63
[1126]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
[1127]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[1128]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtag agcaaaactac 180
[1129]	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
[1130]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt 300

[1131]	tacggttctt accgttggga agattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca	360
[1132]	<210>	64
[1133]	<211>	336
[1134]	<212>	DNA
[1135]	<213>	人工序列
[1136]	<220>	
[1137]	<223>	人工序列描述:合成多核苷酸
[1138]	<400>	64
[1139]	caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc	60
[1140]	tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattacg tattctggta ccagcagctc	120
[1141]	ccaggaacgg ccccaaaact cctcatctat agtaataatc agcgccctc aggggtccct	180
[1142]	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg	240
[1143]	tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgcctcttat	300
[1144]	gttttcggaa ctgggaccaa ggtcacgcgc ctaggt	336
[1145]	<210>	65
[1146]	<211>	116
[1147]	<212>	PRT
[1148]	<213>	人工序列
[1149]	<220>	
[1150]	<223>	人工序列描述:合成多肽
[1151]	<400>	65
[1152]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[1153]	1 5 10 15	
[1154]	Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr	
[1155]	20 25 30	
[1156]	Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
[1157]	35 40 45	
[1158]	Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe	
[1159]	50 55 60	
[1160]	Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
[1161]	65 70 75 80	
[1162]	Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
[1163]	85 90 95	
[1164]	Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[1165]	100 105 110	
[1166]	Thr Val Ser Ser	
[1167]	115	
[1168]	<210>	66
[1169]	<211>	111

[1170]	<212>	PRT
[1171]	<213>	人工序列
[1172]	<220>	
[1173]	<223>	人工序列描述:合成多肽
[1174]	<400>	66
[1175]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln	
[1176]	1	5 10 15
[1177]	Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His	
[1178]	20	25 30
[1179]	Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu	
[1180]	35	40 45
[1181]	Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser	
[1182]	50	55 60
[1183]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln	
[1184]	65	70 75 80
[1185]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu	
[1186]	85	90 95
[1187]	Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly	
[1188]	100	105 110
[1189]	<210>	67
[1190]	<211>	348
[1191]	<212>	DNA
[1192]	<213>	人工序列
[1193]	<220>	
[1194]	<223>	人工序列描述:合成多核苷酸
[1195]	<400>	67
[1196]	gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60	
[1197]	tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120	
[1198]	cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180	
[1199]	agcccgtcct tccaaggcca cgtcaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac 240	
[1200]	ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gcgctactct 300	
[1201]	ggttcttttcg ataactgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348	
[1202]	<210>	68
[1203]	<211>	333
[1204]	<212>	DNA
[1205]	<213>	人工序列
[1206]	<220>	
[1207]	<223>	人工序列描述:合成多核苷酸
[1208]	<400>	68

[1209]	tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatg	60
[1210]	tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtcactctg taaactggta ccagcagctc	120
[1211]	ccaggaacgg cccccaact cctcatctat actaataatc agcggccctc aggggtccct	180
[1212]	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag	240
[1213]	tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tgggtctggta	300
[1214]	ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt	333
[1215]	<210>	69
[1216]	<211>	21
[1217]	<212>	PRT
[1218]	<213>	人工序列
[1219]	<220>	
[1220]	<223>	人工序列描述:合成肽
[1221]	<400>	69
[1222]	Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	
[1223]	1 5 10 15	
[1224]	Ser Leu Glu Met Ala	
[1225]	20	
[1226]	<210>	70
[1227]	<211>	63
[1228]	<212>	DNA
[1229]	<213>	人工序列
[1230]	<220>	
[1231]	<223>	人工序列描述:合成寡核苷酸
[1232]	<400>	70
[1233]	tctagaggtg gtggtggtag cggcggcggc ggctctggtg gtggtggatc cctcgagatg	60
[1234]	gcc	63
[1235]	<210>	71
[1236]	<211>	184
[1237]	<212>	PRT
[1238]	<213>	智人
[1239]	<400>	71
[1240]	Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser	
[1241]	1 5 10 15	
[1242]	Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr	
[1243]	20 25 30	
[1244]	Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser	
[1245]	35 40 45	
[1246]	Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu	
[1247]	50 55 60	

[1248]	Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
[1249]	65 70 75 80
[1250]	Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
[1251]	85 90 95
[1252]	Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
[1253]	100 105 110
[1254]	Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
[1255]	115 120 125
[1256]	Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
[1257]	130 135 140
[1258]	Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
[1259]	145 150 155 160
[1260]	Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
[1261]	165 170 175
[1262]	Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
[1263]	180
[1264]	<210> 72
[1265]	<211> 255
[1266]	<212> PRT
[1267]	<213> 人工序列
[1268]	<220>
[1269]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1270]	<400> 72
[1271]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Arg Gln
[1272]	1 5 10 15
[1273]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly His Asn
[1274]	20 25 30
[1275]	Asp Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu
[1276]	35 40 45
[1277]	Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
[1278]	50 55 60
[1279]	Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
[1280]	65 70 75 80
[1281]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
[1282]	85 90 95
[1283]	Asn Ala Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
[1284]	100 105 110
[1285]	Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1286]	115 120 125

[1287]	Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val
[1288]	130						135					140				
[1289]	Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser
[1290]	145					150					155					160
[1291]	Val	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser
[1292]				165						170					175	
[1293]	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr
[1294]			180						185					190		
[1295]	Asn	Asp	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp
[1296]		195						200					205			
[1297]	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu
[1298]	210						215					220				
[1299]	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gln	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Tyr	Gly
[1300]	225					230					235					240
[1301]	Tyr	Ser	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
[1302]				245						250					255	
[1303]	<210> 73															
[1304]	<211> 255															
[1305]	<212> PRT															
[1306]	<213> 人工序列															
[1307]	<220>															
[1308]	<223> 人工序列描述:合成多肽															
[1309]	<400> 73															
[1310]	Gln	Pro	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Glu	Ala	Pro	Arg	Gln
[1311]	1			5					10					15		
[1312]	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn
[1313]			20					25					30			
[1314]	Ala	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
[1315]		35					40					45				
[1316]	Ile	Tyr	Phe	Asp	Asp	Leu	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	Ser	Asp	Arg	Phe	Ser
[1317]	50						55					60				
[1318]	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln
[1319]	65				70						75					80
[1320]	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu
[1321]				85					90						95	
[1322]	Asn	Gly	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ser
[1323]			100						105					110		
[1324]	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[1325]		115						120						125		

[1326]	Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val
[1327]	130						135					140				
[1328]	Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser
[1329]	145					150					155					160
[1330]	Val	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser
[1331]					165					170					175	
[1332]	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr
[1333]				180					185					190		
[1334]	Asn	Asp	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp
[1335]		195						200						205		
[1336]	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu
[1337]	210						215					220				
[1338]	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Gly	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
[1339]	225					230					235					240
[1340]	Phe	Tyr	Asp	Thr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
[1341]				245					250						255	
[1342]	<210> 74															
[1343]	<211> 254															
[1344]	<212> PRT															
[1345]	<213> 人工序列															
[1346]	<220>															
[1347]	<223> 人工序列描述:合成多肽															
[1348]	<400> 74															
[1349]	Leu	Pro	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Thr	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln
[1350]	1			5					10					15		
[1351]	Arg	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn
[1352]				20					25					30		
[1353]	Val	Val	Phe	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Val
[1354]		35						40					45			
[1355]	Ile	Tyr	Arg	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
[1356]		50					55					60				
[1357]	Val	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg
[1358]	65					70					75					80
[1359]	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu
[1360]				85					90						95	
[1361]	Ser	Gly	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ser
[1362]				100					105					110		
[1363]	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[1364]				115					120					125		

[1365]	Leu	Glu	Met	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
[1366]	130						135					140				
[1367]	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr
[1368]	145						150					155				160
[1369]	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
[1370]						165					170				175	
[1371]	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr
[1372]					180					185					190	
[1373]	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Glu	Asp	Thr	Ser	Thr
[1374]			195					200					205			
[1375]	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala
[1376]	210						215					220				
[1377]	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Lys	Ser	Ile	Val	Ser	Tyr
[1378]	225					230					235					240
[1379]	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
[1380]					245					250						
[1381]	<210>	75														
[1382]	<211>	251														
[1383]	<212>	PRT														
[1384]	<213>	人工序列														
[1385]	<220>															
[1386]	<223>	人工序列描述:合成多肽														
[1387]	<400>	75														
[1388]	Gln	Ser	Val	Val	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Gly	Ala	Pro	Gly	Gln
[1389]	1				5					10					15	
[1390]	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ala	Arg
[1391]					20					25					30	
[1392]	Tyr	Asp	Val	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu
[1393]					35					40					45	
[1394]	Leu	Ile	Phe	Gly	Asn	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe
[1395]					50					55					60	
[1396]	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Thr	Gly	Leu
[1397]	65					70					75					80
[1398]	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ser	Ser
[1399]						85					90				95	
[1400]	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
[1401]					100					105					110	
[1402]	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
[1403]						115				120					125	

[1404]	Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
[1405]	130 135 140
[1406]	Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
[1407]	145 150 155 160
[1408]	Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
[1409]	165 170 175
[1410]	Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
[1411]	180 185 190
[1412]	Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
[1413]	195 200 205
[1414]	Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
[1415]	210 215 220
[1416]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr
[1417]	225 230 235 240
[1418]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1419]	245 250
[1420]	<210> 76
[1421]	<211> 255
[1422]	<212> PRT
[1423]	<213> 人工序列
[1424]	<220>
[1425]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1426]	<400> 76
[1427]	Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
[1428]	1 5 10 15
[1429]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
[1430]	20 25 30
[1431]	Thr Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
[1432]	35 40 45
[1433]	Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
[1434]	50 55 60
[1435]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
[1436]	65 70 75 80
[1437]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
[1438]	85 90 95
[1439]	Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
[1440]	100 105 110
[1441]	Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1442]	115 120 125

[1443]	Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
[1444]	130						135					140				
[1445]	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr
[1446]	145					150					155					160
[1447]	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
[1448]					165					170					175	
[1449]	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr
[1450]				180					185					190		
[1451]	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr
[1452]			195					200					205			
[1453]	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala
[1454]	210						215					220				
[1455]	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr	Gly	Tyr	Glu	Ser	Trp	Gly	Ser	Tyr	Glu
[1456]	225					230					235					240
[1457]	Val	Ile	Asp	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
[1458]					245					250					255	
[1459]	<210> 77															
[1460]	<211> 254															
[1461]	<212> PRT															
[1462]	<213> 人工序列															
[1463]	<220>															
[1464]	<223> 人工序列描述:合成多肽															
[1465]	<400> 77															
[1466]	Leu	Pro	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln
[1467]	1			5					10					15		
[1468]	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Arg	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn
[1469]				20					25				30			
[1470]	Ser	Val	Asn	Trp	Tyr	Arg	Gln	Leu	Pro	Gly	Ala	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
[1471]			35					40					45			
[1472]	Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Pro	Gly	Val	Pro	Val	Arg	Phe	Ser
[1473]		50					55					60				
[1474]	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln
[1475]	65					70					75					80
[1476]	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Trp	Asp	Asp	Asn	Leu
[1477]					85					90					95	
[1478]	Asn	Val	His	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly
[1479]				100					105					110		
[1480]	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
[1481]				115					120					125		

[1482]	Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
[1483]	130 135 140
[1484]	Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
[1485]	145 150 155 160
[1486]	Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
[1487]	165 170 175
[1488]	Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn
[1489]	180 185 190
[1490]	Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
[1491]	195 200 205
[1492]	Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
[1493]	210 215 220
[1494]	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp
[1495]	225 230 235 240
[1496]	Ser Glu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1497]	245 250
[1498]	<210> 78
[1499]	<211> 263
[1500]	<212> PRT
[1501]	<213> 人工序列
[1502]	<220>
[1503]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1504]	<400> 78
[1505]	Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
[1506]	1 5 10 15
[1507]	Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
[1508]	20 25 30
[1509]	Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
[1510]	35 40 45
[1511]	Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
[1512]	50 55 60
[1513]	Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
[1514]	65 70 75 80
[1515]	Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Gly Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
[1516]	85 90 95
[1517]	His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
[1518]	100 105 110
[1519]	Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[1520]	115 120 125

[1521]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu
[1522]	130 135 140
[1523]	Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys
[1524]	145 150 155 160
[1525]	Gly Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val
[1526]	165 170 175
[1527]	Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His
[1528]	180 185 190
[1529]	Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile
[1530]	195 200 205
[1531]	Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
[1532]	210 215 220
[1533]	Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Asn Trp
[1534]	225 230 235 240
[1535]	Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[1536]	245 250 255
[1537]	Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[1538]	260
[1539]	<210> 79
[1540]	<211> 247
[1541]	<212> PRT
[1542]	<213> 人工序列
[1543]	<220>
[1544]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1545]	<400> 79
[1546]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1547]	1 5 10 15
[1548]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1549]	20 25 30
[1550]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1551]	35 40 45
[1552]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1553]	50 55 60
[1554]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1555]	65 70 75 80
[1556]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
[1557]	85 90 95
[1558]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Arg Gly Gly
[1559]	100 105 110

[1560]	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
[1561]	115 120 125
[1562]	Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
[1563]	130 135 140
[1564]	Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly
[1565]	145 150 155 160
[1566]	Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
[1567]	165 170 175
[1568]	Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys
[1569]	180 185 190
[1570]	Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala
[1571]	195 200 205
[1572]	Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[1573]	210 215 220
[1574]	Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1575]	225 230 235 240
[1576]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1577]	245
[1578]	<210> 80
[1579]	<211> 257
[1580]	<212> PRT
[1581]	<213> 人工序列
[1582]	<220>
[1583]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1584]	<400> 80
[1585]	Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
[1586]	1 5 10 15
[1587]	Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys
[1588]	20 25 30
[1589]	Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
[1590]	35 40 45
[1591]	Arg Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
[1592]	50 55 60
[1593]	Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
[1594]	65 70 75 80
[1595]	Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
[1596]	85 90 95
[1597]	His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
[1598]	100 105 110

[1599]	Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[1600]	115 120 125
[1601]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu
[1602]	130 135 140
[1603]	Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
[1604]	145 150 155 160
[1605]	Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg
[1606]	165 170 175
[1607]	Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn
[1608]	180 185 190
[1609]	Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met
[1610]	195 200 205
[1611]	Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu
[1612]	210 215 220
[1613]	Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Tyr His
[1614]	225 230 235 240
[1615]	Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[1616]	245 250 255
[1617]	Ser
[1618]	<210> 81
[1619]	<211> 258
[1620]	<212> PRT
[1621]	<213> 人工序列
[1622]	<220>
[1623]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1624]	<400> 81
[1625]	Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
[1626]	1 5 10 15
[1627]	Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
[1628]	20 25 30
[1629]	Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Leu Met
[1630]	35 40 45
[1631]	Arg Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
[1632]	50 55 60
[1633]	Asp Arg Phe Ser Val Ser Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
[1634]	65 70 75 80
[1635]	Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
[1636]	85 90 95
[1637]	His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

[1638]	100	105	110
[1639]	Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
[1640]	115	120	125
[1641]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln		
[1642]	130	135	140
[1643]	Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys		
[1644]	145	150	155
[1645]	Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg		
[1646]	165	170	175
[1647]	Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile		
[1648]	180	185	190
[1649]	Phe Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met		
[1650]	195	200	205
[1651]	Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu		
[1652]	210	215	220
[1653]	Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Pro Trp Thr		
[1654]	225	230	235
[1655]	Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
[1656]	245	250	255
[1657]	Ser Ser		
[1658]	<210> 82		
[1659]	<211> 251		
[1660]	<212> PRT		
[1661]	<213> 人工序列		
[1662]	<220>		
[1663]	<223> 人工序列描述:合成多肽		
[1664]	<400> 82		
[1665]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
[1666]	1	5	10
[1667]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser		
[1668]	20	25	30
[1669]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
[1670]	35	40	45
[1671]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro		
[1672]	50	55	60
[1673]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[1674]	65	70	75
[1675]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala		
[1676]	85	90	95

[1677]	Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
[1678]				100					105					110		
[1679]	Arg	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
[1680]				115					120					125		
[1681]	Gly	Ser	Leu	Glu	Met	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Gly	Gly
[1682]				130					135					140		
[1683]	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly
[1684]	145					150					155					160
[1685]	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr	Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly
[1686]					165					170					175	
[1687]	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ala	Ile	Thr	Pro	Gly	Gly	Asp	Arg	Thr
[1688]					180					185					190	
[1689]	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn
[1690]				195					200					205		
[1691]	Ser	Arg	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp
[1692]				210					215					220		
[1693]	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Met	Ile	Asp	Met
[1694]	225					230					235					240
[1695]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[1696]					245						250					
[1697]	<210> 83															
[1698]	<211> 250															
[1699]	<212> PRT															
[1700]	<213> 人工序列															
[1701]	<220>															
[1702]	<223> 人工序列描述:合成多肽															
[1703]	<400> 83															
[1704]	Ser	Tyr	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln
[1705]	1				5					10					15	
[1706]	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn
[1707]					20					25					30	
[1708]	Thr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Val	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
[1709]					35					40				45		
[1710]	Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
[1711]					50					55				60		
[1712]	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Ala	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Trp	Leu	Gln
[1713]	65					70					75					80
[1714]	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu
[1715]					85					90					95	

[1716]	Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
[1717]	100 105 110
[1718]	Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1719]	115 120 125
[1720]	Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
[1721]	130 135 140
[1722]	Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
[1723]	145 150 155 160
[1724]	Phe Thr Gly Tyr Tyr Val His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
[1725]	165 170 175
[1726]	Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Asn
[1727]	180 185 190
[1728]	Ala Gln Glu Phe Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
[1729]	195 200 205
[1730]	Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
[1731]	210 215 220
[1732]	Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr Trp
[1733]	225 230 235 240
[1734]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1735]	245 250
[1736]	<210> 84
[1737]	<211> 249
[1738]	<212> PRT
[1739]	<213> 人工序列
[1740]	<220>
[1741]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1742]	<400> 84
[1743]	Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
[1744]	1 5 10 15
[1745]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
[1746]	20 25 30
[1747]	Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu
[1748]	35 40 45
[1749]	Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
[1750]	50 55 60
[1751]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
[1752]	65 70 75 80
[1753]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
[1754]	85 90 95

[1755]	Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser		
[1756]	100	105	110
[1757]	Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[1758]	115	120	125
[1759]	Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys		
[1760]	130	135	140
[1761]	Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp		
[1762]	145	150	155
[1763]	Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly		
[1764]	165	170	175
[1765]	Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr		
[1766]	180	185	190
[1767]	Ser Pro Ser Val Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile		
[1768]	195	200	205
[1769]	Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Glu Ala Ser Asp Thr Ala		
[1770]	210	215	220
[1771]	Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly Trp Gly		
[1772]	225	230	235
[1773]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1774]	245		
[1775]	<210> 85		
[1776]	<211> 244		
[1777]	<212> PRT		
[1778]	<213> 人工序列		
[1779]	<220>		
[1780]	<223> 人工序列描述:合成多肽		
[1781]	<400> 85		
[1782]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln		
[1783]	1	5	10
[1784]	Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr		
[1785]	20	25	30
[1786]	Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser		
[1787]	35	40	45
[1788]	Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly		
[1789]	50	55	60
[1790]	Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala		
[1791]	65	70	75
[1792]	Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly		
[1793]	85	90	95

[1794]	Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
[1795]	100 105 110
[1796]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
[1797]	115 120 125
[1798]	Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
[1799]	130 135 140
[1800]	Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
[1801]	145 150 155 160
[1802]	Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
[1803]	165 170 175
[1804]	Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
[1805]	180 185 190
[1806]	Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
[1807]	195 200 205
[1808]	Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
[1809]	210 215 220
[1810]	Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[1811]	225 230 235 240
[1812]	Thr Val Ser Ser
[1813]	<210> 86
[1814]	<211> 251
[1815]	<212> PRT
[1816]	<213> 人工序列
[1817]	<220>
[1818]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[1819]	<400> 86
[1820]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
[1821]	1 5 10 15
[1822]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
[1823]	20 25 30
[1824]	Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
[1825]	35 40 45
[1826]	Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[1827]	50 55 60
[1828]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
[1829]	65 70 75 80
[1830]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
[1831]	85 90 95
[1832]	Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

[1833]		100		105		110													
[1834]	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
[1835]		115		120		125													
[1836]	Ser	Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val			
[1837]		130		135		140													
[1838]	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr			
[1839]	145			150		155													
[1840]	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln			
[1841]				165		170													
[1842]	Arg	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn			
[1843]				180		185													
[1844]	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Asp	Arg	Ile	Thr	Val	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser			
[1845]				195		200													
[1846]	Ser	Asn	Thr	Gly	Tyr	Met	Glu	Leu	Thr	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr			
[1847]				210		215													
[1848]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Pro	Tyr	Ser	Gly	Val	Leu	Asp	Lys			
[1849]	225			230		235													
[1850]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[1851]				245		250													
[1852]	<210> 87																		
[1853]	<211> 253																		
[1854]	<212> PRT																		
[1855]	<213> 人工序列																		
[1856]	<220>																		
[1857]	<223> 人工序列描述:合成多肽																		
[1858]	<400> 87																		
[1859]	Gln	Ala	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln			
[1860]	1			5		10													
[1861]	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn			
[1862]				20		25													
[1863]	Tyr	Val	Phe	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu			
[1864]				35		40													
[1865]	Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser			
[1866]				50		55													
[1867]	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg			
[1868]	65			70		75													
[1869]	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu			
[1870]				85		90													
[1871]	Ser	Ala	Ser	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly			

[1872]		100		105		110													
[1873]	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
[1874]		115		120		125													
[1875]	Ser	Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val			
[1876]		130		135		140													
[1877]	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly			
[1878]	145			150		155													
[1879]	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln			
[1880]				165		170													
[1881]	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Thr	Ala	Asn			
[1882]				180		185													
[1883]	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser			
[1884]				195		200													
[1885]	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr			
[1886]				210		215													
[1887]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gly	Tyr	Gly	Ser	Tyr	Arg	Trp	Glu			
[1888]	225			230		235													
[1889]	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[1890]				245		250													
[1891]	<210> 88																		
[1892]	<211> 248																		
[1893]	<212> PRT																		
[1894]	<213> 人工序列																		
[1895]	<220>																		
[1896]	<223> 人工序列描述:合成多肽																		
[1897]	<400> 88																		
[1898]	Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln			
[1899]	1			5		10													
[1900]	Arg	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	His			
[1901]				20		25													
[1902]	Ser	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu			
[1903]				35		40													
[1904]	Ile	Tyr	Thr	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser			
[1905]				50		55													
[1906]	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln			
[1907]	65			70		75													
[1908]	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Gly	Ser	Leu			
[1909]				85		90													
[1910]	Asn	Gly	Leu	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ser			

[1911]	100	105	110
[1912]	Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[1913]	115	120	125
[1914]	Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys		
[1915]	130	135	140
[1916]	Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser		
[1917]	145	150	155
[1918]	Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly		
[1919]	165	170	175
[1920]	Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr		
[1921]	180	185	190
[1922]	Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile		
[1923]	195	200	205
[1924]	Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala		
[1925]	210	215	220
[1926]	Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln		
[1927]	225	230	235
[1928]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1929]	245		
[1930]	<210> 89		
[1931]	<211> 9		
[1932]	<212> PRT		
[1933]	<213> 人工序列		
[1934]	<220>		
[1935]	<223> 人工序列描述:合成肽		
[1936]	<400> 89		
[1937]	Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn		
[1938]	1	5	
[1939]	<210> 90		
[1940]	<211> 7		
[1941]	<212> PRT		
[1942]	<213> 人工序列		
[1943]	<220>		
[1944]	<223> 人工序列描述:合成肽		
[1945]	<400> 90		
[1946]	Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn		
[1947]	1	5	
[1948]	<210> 91		
[1949]	<211> 13		

[1950] <212> PRT
[1951] <213> 人工序列
[1952] <220>
[1953] <223> 人工序列描述:合成肽
[1954] <400> 91
[1955] Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val
[1956] 1 5 10
[1957] <210> 92
[1958] <211> 8
[1959] <212> PRT
[1960] <213> 人工序列
[1961] <220>
[1962] <223> 人工序列描述:合成肽
[1963] <400> 92
[1964] Ser Ser Asn Ile Gly His Asn Asp
[1965] 1 5
[1966] <210> 93
[1967] <211> 3
[1968] <212> PRT
[1969] <213> 人工序列
[1970] <220>
[1971] <223> 人工序列描述:合成肽
[1972] <400> 93
[1973] Phe Asp Asp
[1974] 1
[1975] <210> 94
[1976] <211> 11
[1977] <212> PRT
[1978] <213> 人工序列
[1979] <220>
[1980] <223> 人工序列描述:合成肽
[1981] <400> 94
[1982] Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Ala Phe Val
[1983] 1 5 10
[1984] <210> 95
[1985] <211> 9
[1986] <212> PRT
[1987] <213> 人工序列
[1988] <220>

[1989]	<223>	人工序列描述:合成肽
[1990]	<400>	95
[1991]	Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn	
[1992]	1	5
[1993]	<210>	96
[1994]	<211>	7
[1995]	<212>	PRT
[1996]	<213>	人工序列
[1997]	<220>	
[1998]	<223>	人工序列描述:合成肽
[1999]	<400>	96
[2000]	Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn	
[2001]	1	5
[2002]	<210>	97
[2003]	<211>	13
[2004]	<212>	PRT
[2005]	<213>	人工序列
[2006]	<220>	
[2007]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2008]	<400>	97
[2009]	Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg Phe Tyr Asp Thr	
[2010]	1	5 10
[2011]	<210>	98
[2012]	<211>	8
[2013]	<212>	PRT
[2014]	<213>	人工序列
[2015]	<220>	
[2016]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2017]	<400>	98
[2018]	Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala	
[2019]	1	5
[2020]	<210>	99
[2021]	<211>	3
[2022]	<212>	PRT
[2023]	<213>	人工序列
[2024]	<220>	
[2025]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2026]	<400>	99
[2027]	Phe Asp Asp	

[2028]	1
[2029]	<210> 100
[2030]	<211> 11
[2031]	<212> PRT
[2032]	<213> 人工序列
[2033]	<220>
[2034]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2035]	<400> 100
[2036]	Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val
[2037]	1 5 10
[2038]	<210> 101
[2039]	<211> 8
[2040]	<212> PRT
[2041]	<213> 人工序列
[2042]	<220>
[2043]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2044]	<400> 101
[2045]	Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
[2046]	1 5
[2047]	<210> 102
[2048]	<211> 8
[2049]	<212> PRT
[2050]	<213> 人工序列
[2051]	<220>
[2052]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2053]	<400> 102
[2054]	Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala
[2055]	1 5
[2056]	<210> 103
[2057]	<211> 15
[2058]	<212> PRT
[2059]	<213> 人工序列
[2060]	<220>
[2061]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2062]	<400> 103
[2063]	Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr
[2064]	1 5 10 15
[2065]	<210> 104
[2066]	<211> 8

[2067] <212> PRT
[2068] <213> 人工序列
[2069] <220>
[2070] <223> 人工序列描述:合成肽
[2071] <400> 104
[2072] Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Val
[2073] 1 5
[2074] <210> 105
[2075] <211> 3
[2076] <212> PRT
[2077] <213> 人工序列
[2078] <220>
[2079] <223> 人工序列描述:合成肽
[2080] <400> 105
[2081] Arg Asn Asn
[2082] 1
[2083] <210> 106
[2084] <211> 11
[2085] <212> PRT
[2086] <213> 人工序列
[2087] <220>
[2088] <223> 人工序列描述:合成肽
[2089] <400> 106
[2090] Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val
[2091] 1 5 10
[2092] <210> 107
[2093] <211> 8
[2094] <212> PRT
[2095] <213> 人工序列
[2096] <220>
[2097] <223> 人工序列描述:合成肽
[2098] <400> 107
[2099] Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
[2100] 1 5
[2101] <210> 108
[2102] <211> 8
[2103] <212> PRT
[2104] <213> 人工序列
[2105] <220>

[2106] <223> 人工序列描述:合成肽
[2107] <400> 108
[2108] Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
[2109] 1 5
[2110] <210> 109
[2111] <211> 11
[2112] <212> PRT
[2113] <213> 人工序列
[2114] <220>
[2115] <223> 人工序列描述:合成肽
[2116] <400> 109
[2117] Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr
[2118] 1 5 10
[2119] <210> 110
[2120] <211> 9
[2121] <212> PRT
[2122] <213> 人工序列
[2123] <220>
[2124] <223> 人工序列描述:合成肽
[2125] <400> 110
[2126] Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg Tyr Asp
[2127] 1 5
[2128] <210> 111
[2129] <211> 3
[2130] <212> PRT
[2131] <213> 人工序列
[2132] <220>
[2133] <223> 人工序列描述:合成肽
[2134] <400> 111
[2135] Gly Asn Asn
[2136] 1
[2137] <210> 112
[2138] <211> 11
[2139] <212> PRT
[2140] <213> 人工序列
[2141] <220>
[2142] <223> 人工序列描述:合成肽
[2143] <400> 112
[2144] Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

[2145]	1	5	10
[2146]	<210> 113		
[2147]	<211> 8		
[2148]	<212> PRT		
[2149]	<213> 人工序列		
[2150]	<220>		
[2151]	<223> 人工序列描述:合成肽		
[2152]	<400> 113		
[2153]	Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala		
[2154]	1	5	
[2155]	<210> 114		
[2156]	<211> 8		
[2157]	<212> PRT		
[2158]	<213> 人工序列		
[2159]	<220>		
[2160]	<223> 人工序列描述:合成肽		
[2161]	<400> 114		
[2162]	Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala		
[2163]	1	5	
[2164]	<210> 115		
[2165]	<211> 16		
[2166]	<212> PRT		
[2167]	<213> 人工序列		
[2168]	<220>		
[2169]	<223> 人工序列描述:合成肽		
[2170]	<400> 115		
[2171]	Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg		
[2172]	1	5	10 15
[2173]	<210> 116		
[2174]	<211> 8		
[2175]	<212> PRT		
[2176]	<213> 人工序列		
[2177]	<220>		
[2178]	<223> 人工序列描述:合成肽		
[2179]	<400> 116		
[2180]	Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr		
[2181]	1	5	
[2182]	<210> 117		
[2183]	<211> 3		

[2184]	<212>	PRT
[2185]	<213>	人工序列
[2186]	<220>	
[2187]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2188]	<400>	117
[2189]		Ser Asn Asn
[2190]		1
[2191]	<210>	118
[2192]	<211>	11
[2193]	<212>	PRT
[2194]	<213>	人工序列
[2195]	<220>	
[2196]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2197]	<400>	118
[2198]		Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val
[2199]		1 5 10
[2200]	<210>	119
[2201]	<211>	8
[2202]	<212>	PRT
[2203]	<213>	人工序列
[2204]	<220>	
[2205]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2206]	<400>	119
[2207]		Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
[2208]		1 5
[2209]	<210>	120
[2210]	<211>	8
[2211]	<212>	PRT
[2212]	<213>	人工序列
[2213]	<220>	
[2214]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2215]	<400>	120
[2216]		Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala
[2217]		1 5
[2218]	<210>	121
[2219]	<211>	14
[2220]	<212>	PRT
[2221]	<213>	人工序列
[2222]	<220>	

[2223] <223> 人工序列描述:合成肽
[2224] <400> 121
[2225] Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp
[2226] 1 5 10
[2227] <210> 122
[2228] <211> 8
[2229] <212> PRT
[2230] <213> 人工序列
[2231] <220>
[2232] <223> 人工序列描述:合成肽
[2233] <400> 122
[2234] Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser
[2235] 1 5
[2236] <210> 123
[2237] <211> 3
[2238] <212> PRT
[2239] <213> 人工序列
[2240] <220>
[2241] <223> 人工序列描述:合成肽
[2242] <400> 123
[2243] Ser Asn Asn
[2244] 1
[2245] <210> 124
[2246] <211> 12
[2247] <212> PRT
[2248] <213> 人工序列
[2249] <220>
[2250] <223> 人工序列描述:合成肽
[2251] <400> 124
[2252] Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Asn Val His Tyr Val
[2253] 1 5 10
[2254] <210> 125
[2255] <211> 9
[2256] <212> PRT
[2257] <213> 人工序列
[2258] <220>
[2259] <223> 人工序列描述:合成肽
[2260] <400> 125
[2261] Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp

[2262]	1	5	
[2263]	<210>	126	
[2264]	<211>	7	
[2265]	<212>	PRT	
[2266]	<213>	人工序列	
[2267]	<220>		
[2268]	<223>	人工序列描述:合成肽	
[2269]	<400>	126	
[2270]	Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr		
[2271]	1	5	
[2272]	<210>	127	
[2273]	<211>	18	
[2274]	<212>	PRT	
[2275]	<213>	人工序列	
[2276]	<220>		
[2277]	<223>	人工序列描述:合成肽	
[2278]	<400>	127	
[2279]	Ala Arg Arg Asp Asn Trp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe		
[2280]	1	5	10 15
[2281]	Asp Ile		
[2282]	<210>	128	
[2283]	<211>	7	
[2284]	<212>	PRT	
[2285]	<213>	人工序列	
[2286]	<220>		
[2287]	<223>	人工序列描述:合成肽	
[2288]	<400>	128	
[2289]	Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys		
[2290]	1	5	
[2291]	<210>	129	
[2292]	<211>	8	
[2293]	<212>	PRT	
[2294]	<213>	人工序列	
[2295]	<220>		
[2296]	<223>	人工序列描述:合成肽	
[2297]	<400>	129	
[2298]	Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly		
[2299]	1	5	
[2300]	<210>	130	

[2301]	<211>	13
[2302]	<212>	PRT
[2303]	<213>	人工序列
[2304]	<220>	
[2305]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2306]	<400>	130
[2307]	Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val	
[2308]	1	5 10
[2309]	<210>	131
[2310]	<211>	8
[2311]	<212>	PRT
[2312]	<213>	人工序列
[2313]	<220>	
[2314]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2315]	<400>	131
[2316]	Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr	
[2317]	1	5
[2318]	<210>	132
[2319]	<211>	8
[2320]	<212>	PRT
[2321]	<213>	人工序列
[2322]	<220>	
[2323]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2324]	<400>	132
[2325]	Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr	
[2326]	1	5
[2327]	<210>	133
[2328]	<211>	11
[2329]	<212>	PRT
[2330]	<213>	人工序列
[2331]	<220>	
[2332]	<223>	人工序列描述:合成肽
[2333]	<400>	133
[2334]	Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr	
[2335]	1	5 10
[2336]	<210>	134
[2337]	<211>	6
[2338]	<212>	PRT
[2339]	<213>	人工序列

[2340] <220>
[2341] <223> 人工序列描述:合成肽
[2342] <400> 134
[2343] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[2344] 1 5
[2345] <210> 135
[2346] <211> 3
[2347] <212> PRT
[2348] <213> 人工序列
[2349] <220>
[2350] <223> 人工序列描述:合成肽
[2351] <400> 135
[2352] Ala Ala Ser
[2353] 1
[2354] <210> 136
[2355] <211> 9
[2356] <212> PRT
[2357] <213> 人工序列
[2358] <220>
[2359] <223> 人工序列描述:合成肽
[2360] <400> 136
[2361] Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
[2362] 1 5
[2363] <210> 137
[2364] <211> 8
[2365] <212> PRT
[2366] <213> 人工序列
[2367] <220>
[2368] <223> 人工序列描述:合成肽
[2369] <400> 137
[2370] Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
[2371] 1 5
[2372] <210> 138
[2373] <211> 8
[2374] <212> PRT
[2375] <213> 人工序列
[2376] <220>
[2377] <223> 人工序列描述:合成肽
[2378] <400> 138

[2379]	Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
[2380]	1 5
[2381]	<210> 139
[2382]	<211> 12
[2383]	<212> PRT
[2384]	<213> 人工序列
[2385]	<220>
[2386]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2387]	<400> 139
[2388]	Ala Arg Ser Ser Tyr His Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser
[2389]	1 5 10
[2390]	<210> 140
[2391]	<211> 7
[2392]	<212> PRT
[2393]	<213> 人工序列
[2394]	<220>
[2395]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2396]	<400> 140
[2397]	Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys
[2398]	1 5
[2399]	<210> 141
[2400]	<211> 8
[2401]	<212> PRT
[2402]	<213> 人工序列
[2403]	<220>
[2404]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2405]	<400> 141
[2406]	Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly
[2407]	1 5
[2408]	<210> 142
[2409]	<211> 13
[2410]	<212> PRT
[2411]	<213> 人工序列
[2412]	<220>
[2413]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2414]	<400> 142
[2415]	Gly Ala Asp His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val
[2416]	1 5 10
[2417]	<210> 143

[2418] <211> 8
[2419] <212> PRT
[2420] <213> 人工序列
[2421] <220>
[2422] <223> 人工序列描述:合成肽
[2423] <400> 143
[2424] Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
[2425] 1 5
[2426] <210> 144
[2427] <211> 8
[2428] <212> PRT
[2429] <213> 人工序列
[2430] <220>
[2431] <223> 人工序列描述:合成肽
[2432] <400> 144
[2433] Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala
[2434] 1 5
[2435] <210> 145
[2436] <211> 13
[2437] <212> PRT
[2438] <213> 人工序列
[2439] <220>
[2440] <223> 人工序列描述:合成肽
[2441] <400> 145
[2442] Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln
[2443] 1 5 10
[2444] <210> 146
[2445] <211> 7
[2446] <212> PRT
[2447] <213> 人工序列
[2448] <220>
[2449] <223> 人工序列描述:合成肽
[2450] <400> 146
[2451] Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
[2452] 1 5
[2453] <210> 147
[2454] <211> 8
[2455] <212> PRT
[2456] <213> 人工序列

[2457] <220>
[2458] <223> 人工序列描述:合成肽
[2459] <400> 147
[2460] Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly
[2461] 1 5
[2462] <210> 148
[2463] <211> 13
[2464] <212> PRT
[2465] <213> 人工序列
[2466] <220>
[2467] <223> 人工序列描述:合成肽
[2468] <400> 148
[2469] Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val
[2470] 1 5 10
[2471] <210> 149
[2472] <211> 8
[2473] <212> PRT
[2474] <213> 人工序列
[2475] <220>
[2476] <223> 人工序列描述:合成肽
[2477] <400> 149
[2478] Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
[2479] 1 5
[2480] <210> 150
[2481] <211> 8
[2482] <212> PRT
[2483] <213> 人工序列
[2484] <220>
[2485] <223> 人工序列描述:合成肽
[2486] <400> 150
[2487] Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr
[2488] 1 5
[2489] <210> 151
[2490] <211> 10
[2491] <212> PRT
[2492] <213> 人工序列
[2493] <220>
[2494] <223> 人工序列描述:合成肽
[2495] <400> 151

[2496]	Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met
[2497]	1 5 10
[2498]	<210> 152
[2499]	<211> 11
[2500]	<212> PRT
[2501]	<213> 人工序列
[2502]	<220>
[2503]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2504]	<400> 152
[2505]	Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
[2506]	1 5 10
[2507]	<210> 153
[2508]	<211> 3
[2509]	<212> PRT
[2510]	<213> 人工序列
[2511]	<220>
[2512]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2513]	<400> 153
[2514]	Leu Gly Ser
[2515]	1
[2516]	<210> 154
[2517]	<211> 9
[2518]	<212> PRT
[2519]	<213> 人工序列
[2520]	<220>
[2521]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2522]	<400> 154
[2523]	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
[2524]	1 5
[2525]	<210> 155
[2526]	<211> 8
[2527]	<212> PRT
[2528]	<213> 人工序列
[2529]	<220>
[2530]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2531]	<400> 155
[2532]	Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
[2533]	1 5
[2534]	<210> 156

[2535] <211> 8
[2536] <212> PRT
[2537] <213> 人工序列
[2538] <220>
[2539] <223> 人工序列描述:合成肽
[2540] <400> 156
[2541] Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
[2542] 1 5
[2543] <210> 157
[2544] <211> 11
[2545] <212> PRT
[2546] <213> 人工序列
[2547] <220>
[2548] <223> 人工序列描述:合成肽
[2549] <400> 157
[2550] Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr
[2551] 1 5 10
[2552] <210> 158
[2553] <211> 8
[2554] <212> PRT
[2555] <213> 人工序列
[2556] <220>
[2557] <223> 人工序列描述:合成肽
[2558] <400> 158
[2559] Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
[2560] 1 5
[2561] <210> 159
[2562] <211> 3
[2563] <212> PRT
[2564] <213> 人工序列
[2565] <220>
[2566] <223> 人工序列描述:合成肽
[2567] <400> 159
[2568] Ser Asn Asn
[2569] 1
[2570] <210> 160
[2571] <211> 11
[2572] <212> PRT
[2573] <213> 人工序列

[2574] <220>
[2575] <223> 人工序列描述:合成肽
[2576] <400> 160
[2577] Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
[2578] 1 5 10
[2579] <210> 161
[2580] <211> 8
[2581] <212> PRT
[2582] <213> 人工序列
[2583] <220>
[2584] <223> 人工序列描述:合成肽
[2585] <400> 161
[2586] Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr Trp
[2587] 1 5
[2588] <210> 162
[2589] <211> 8
[2590] <212> PRT
[2591] <213> 人工序列
[2592] <220>
[2593] <223> 人工序列描述:合成肽
[2594] <400> 162
[2595] Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
[2596] 1 5
[2597] <210> 163
[2598] <211> 10
[2599] <212> PRT
[2600] <213> 人工序列
[2601] <220>
[2602] <223> 人工序列描述:合成肽
[2603] <400> 163
[2604] Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly
[2605] 1 5 10
[2606] <210> 164
[2607] <211> 8
[2608] <212> PRT
[2609] <213> 人工序列
[2610] <220>
[2611] <223> 人工序列描述:合成肽
[2612] <400> 164

[2613]	Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr
[2614]	1 5
[2615]	<210> 165
[2616]	<211> 3
[2617]	<212> PRT
[2618]	<213> 人工序列
[2619]	<220>
[2620]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2621]	<400> 165
[2622]	Ser Asn Asn
[2623]	1
[2624]	<210> 166
[2625]	<211> 11
[2626]	<212> PRT
[2627]	<213> 人工序列
[2628]	<220>
[2629]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2630]	<400> 166
[2631]	Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val
[2632]	1 5 10
[2633]	<210> 167
[2634]	<211> 8
[2635]	<212> PRT
[2636]	<213> 人工序列
[2637]	<220>
[2638]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2639]	<400> 167
[2640]	Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr
[2641]	1 5
[2642]	<210> 168
[2643]	<211> 8
[2644]	<212> PRT
[2645]	<213> 人工序列
[2646]	<220>
[2647]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2648]	<400> 168
[2649]	Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
[2650]	1 5
[2651]	<210> 169

[2652] <211> 11
[2653] <212> PRT
[2654] <213> 人工序列
[2655] <220>
[2656] <223> 人工序列描述:合成肽
[2657] <400> 169
[2658] Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr
[2659] 1 5 10
[2660] <210> 170
[2661] <211> 9
[2662] <212> PRT
[2663] <213> 人工序列
[2664] <220>
[2665] <223> 人工序列描述:合成肽
[2666] <400> 170
[2667] Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
[2668] 1 5
[2669] <210> 171
[2670] <211> 3
[2671] <212> PRT
[2672] <213> 人工序列
[2673] <220>
[2674] <223> 人工序列描述:合成肽
[2675] <400> 171
[2676] Glu Asp Ser
[2677] 1
[2678] <210> 172
[2679] <211> 10
[2680] <212> PRT
[2681] <213> 人工序列
[2682] <220>
[2683] <223> 人工序列描述:合成肽
[2684] <400> 172
[2685] Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val
[2686] 1 5 10
[2687] <210> 173
[2688] <211> 8
[2689] <212> PRT
[2690] <213> 人工序列

[2691] <220>
[2692] <223> 人工序列描述:合成肽
[2693] <400> 173
[2694] Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
[2695] 1 5
[2696] <210> 174
[2697] <211> 8
[2698] <212> PRT
[2699] <213> 人工序列
[2700] <220>
[2701] <223> 人工序列描述:合成肽
[2702] <400> 174
[2703] Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
[2704] 1 5
[2705] <210> 175
[2706] <211> 11
[2707] <212> PRT
[2708] <213> 人工序列
[2709] <220>
[2710] <223> 人工序列描述:合成肽
[2711] <400> 175
[2712] Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
[2713] 1 5 10
[2714] <210> 176
[2715] <211> 9
[2716] <212> PRT
[2717] <213> 人工序列
[2718] <220>
[2719] <223> 人工序列描述:合成肽
[2720] <400> 176
[2721] Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp
[2722] 1 5
[2723] <210> 177
[2724] <211> 3
[2725] <212> PRT
[2726] <213> 人工序列
[2727] <220>
[2728] <223> 人工序列描述:合成肽
[2729] <400> 177

[2730] Gly Asn Ser
[2731] 1
[2732] <210> 178
[2733] <211> 11
[2734] <212> PRT
[2735] <213> 人工序列
[2736] <220>
[2737] <223> 人工序列描述:合成肽
[2738] <400> 178
[2739] Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
[2740] 1 5 10
[2741] <210> 179
[2742] <211> 8
[2743] <212> PRT
[2744] <213> 人工序列
[2745] <220>
[2746] <223> 人工序列描述:合成肽
[2747] <400> 179
[2748] Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
[2749] 1 5
[2750] <210> 180
[2751] <211> 8
[2752] <212> PRT
[2753] <213> 人工序列
[2754] <220>
[2755] <223> 人工序列描述:合成肽
[2756] <400> 180
[2757] Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala
[2758] 1 5
[2759] <210> 181
[2760] <211> 13
[2761] <212> PRT
[2762] <213> 人工序列
[2763] <220>
[2764] <223> 人工序列描述:合成肽
[2765] <400> 181
[2766] Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser
[2767] 1 5 10
[2768] <210> 182

[2769]	<211> 8
[2770]	<212> PRT
[2771]	<213> 人工序列
[2772]	<220>
[2773]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2774]	<400> 182
[2775]	Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
[2776]	1 5
[2777]	<210> 183
[2778]	<211> 3
[2779]	<212> PRT
[2780]	<213> 人工序列
[2781]	<220>
[2782]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2783]	<400> 183
[2784]	Ser Asn Asn
[2785]	1
[2786]	<210> 184
[2787]	<211> 12
[2788]	<212> PRT
[2789]	<213> 人工序列
[2790]	<220>
[2791]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2792]	<400> 184
[2793]	Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ser Tyr Val
[2794]	1 5 10
[2795]	<210> 185
[2796]	<211> 8
[2797]	<212> PRT
[2798]	<213> 人工序列
[2799]	<220>
[2800]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2801]	<400> 185
[2802]	Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
[2803]	1 5
[2804]	<210> 186
[2805]	<211> 8
[2806]	<212> PRT
[2807]	<213> 人工序列

[2808] <220>
[2809] <223> 人工序列描述:合成肽
[2810] <400> 186
[2811] Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
[2812] 1 5
[2813] <210> 187
[2814] <211> 9
[2815] <212> PRT
[2816] <213> 人工序列
[2817] <220>
[2818] <223> 人工序列描述:合成肽
[2819] <400> 187
[2820] Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn
[2821] 1 5
[2822] <210> 188
[2823] <211> 8
[2824] <212> PRT
[2825] <213> 人工序列
[2826] <220>
[2827] <223> 人工序列描述:合成肽
[2828] <400> 188
[2829] Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ser
[2830] 1 5
[2831] <210> 189
[2832] <211> 3
[2833] <212> PRT
[2834] <213> 人工序列
[2835] <220>
[2836] <223> 人工序列描述:合成肽
[2837] <400> 189
[2838] Thr Asn Asn
[2839] 1
[2840] <210> 190
[2841] <211> 11
[2842] <212> PRT
[2843] <213> 人工序列
[2844] <220>
[2845] <223> 人工序列描述:合成肽
[2846] <400> 190

[2847]	Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Gly Leu Val
[2848]	1 5 10
[2849]	<210> 191
[2850]	<211> 15
[2851]	<212> PRT
[2852]	<213> 人工序列
[2853]	<220>
[2854]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2855]	<400> 191
[2856]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2857]	1 5 10 15
[2858]	<210> 192
[2859]	<211> 45
[2860]	<212> DNA
[2861]	<213> 人工序列
[2862]	<220>
[2863]	<223> 人工序列描述:合成寡核苷酸
[2864]	<400> 192
[2865]	ggtggaggtg gatcaggtgg aggtggatct ggtggaggtg gatct 45
[2866]	<210> 193
[2867]	<211> 5
[2868]	<212> PRT
[2869]	<213> 人工序列
[2870]	<220>
[2871]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2872]	<400> 193
[2873]	Gly Gly Gly Gly Ser
[2874]	1 5
[2875]	<210> 194
[2876]	<211> 7
[2877]	<212> PRT
[2878]	<213> 人工序列
[2879]	<220>
[2880]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2881]	<400> 194
[2882]	Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
[2883]	1 5
[2884]	<210> 195
[2885]	<211> 9

[2886] <212> PRT
[2887] <213> 人工序列
[2888] <220>
[2889] <223> 人工序列描述:合成肽
[2890] <400> 195
[2891] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[2892] 1 5
[2893] <210> 196
[2894] <211> 10
[2895] <212> PRT
[2896] <213> 人工序列
[2897] <220>
[2898] <223> 人工序列描述:合成肽
[2899] <400> 196
[2900] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2901] 1 5 10
[2902] <210> 197
[2903] <211> 18
[2904] <212> PRT
[2905] <213> 人工序列
[2906] <220>
[2907] <223> 人工序列描述:合成肽
[2908] <400> 197
[2909] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
[2910] 1 5 10 15
[2911] Gly Ser
[2912] <210> 198
[2913] <211> 20
[2914] <212> PRT
[2915] <213> 人工序列
[2916] <220>
[2917] <223> 人工序列描述:合成肽
[2918] <400> 198
[2919] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2920] 1 5 10 15
[2921] Gly Gly Gly Ser
[2922] 20
[2923] <210> 199
[2924] <211> 25

[2925] <212> PRT
 [2926] <213> 人工序列
 [2927] <220>
 [2928] <223> 人工序列描述:合成肽
 [2929] <400> 199
 [2930] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 [2931] 1 5 10 15
 [2932] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 [2933] 20 25
 [2934] <210> 200
 [2935] <211> 30
 [2936] <212> PRT
 [2937] <213> 人工序列
 [2938] <220>
 [2939] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [2940] <400> 200
 [2941] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 [2942] 1 5 10 15
 [2943] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 [2944] 20 25 30
 [2945] <210> 201
 [2946] <211> 35
 [2947] <212> PRT
 [2948] <213> 人工序列
 [2949] <220>
 [2950] <223> 人工序列描述:合成多肽
 [2951] <400> 201
 [2952] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 [2953] 1 5 10 15
 [2954] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 [2955] 20 25 30
 [2956] Gly Gly Ser
 [2957] 35
 [2958] <210> 202
 [2959] <211> 15
 [2960] <212> PRT
 [2961] <213> 人工序列
 [2962] <220>
 [2963] <223> 人工序列描述:合成肽

[2964]	<400> 202
[2965]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[2966]	1 5 10 15
[2967]	<210> 203
[2968]	<211> 24
[2969]	<212> PRT
[2970]	<213> 人工序列
[2971]	<220>
[2972]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2973]	<400> 203
[2974]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[2975]	1 5 10 15
[2976]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[2977]	20
[2978]	<210> 204
[2979]	<211> 62
[2980]	<212> PRT
[2981]	<213> 人工序列
[2982]	<220>
[2983]	<223> 人工序列描述:合成多肽
[2984]	<400> 204
[2985]	Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
[2986]	1 5 10 15
[2987]	Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
[2988]	20 25 30
[2989]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
[2990]	35 40 45
[2991]	Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
[2992]	50 55 60
[2993]	<210> 205
[2994]	<211> 6
[2995]	<212> PRT
[2996]	<213> 人工序列
[2997]	<220>
[2998]	<223> 人工序列描述:合成肽
[2999]	<400> 205
[3000]	Gly Ser Gly Ser Gly Ser
[3001]	1 5
[3002]	<210> 206

[3003]	<211>	3
[3004]	<212>	PRT
[3005]	<213>	人工序列
[3006]	<220>	
[3007]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3008]	<400>	206
[3009]		Ala Ala Ala
[3010]		1
[3011]	<210>	207
[3012]	<211>	19
[3013]	<212>	PRT
[3014]	<213>	人工序列
[3015]	<220>	
[3016]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3017]	<400>	207
[3018]	Ser Gly Ser Gly Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr	
[3019]	1	5 10 15
[3020]	Phe Asp Ser	
[3021]	<210>	208
[3022]	<211>	19
[3023]	<212>	PRT
[3024]	<213>	人工序列
[3025]	<220>	
[3026]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3027]	<400>	208
[3028]	Ser Gly Ser Gly Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe	
[3029]	1	5 10 15
[3030]	Asp Ser Leu	
[3031]	<210>	209
[3032]	<211>	19
[3033]	<212>	PRT
[3034]	<213>	人工序列
[3035]	<220>	
[3036]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3037]	<400>	209
[3038]	Ser Gly Ser Gly Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp	
[3039]	1	5 10 15
[3040]	Ser Leu Leu	
[3041]	<210>	210

[3042]	<211>	19
[3043]	<212>	PRT
[3044]	<213>	人工序列
[3045]	<220>	
[3046]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3047]	<400>	210
[3048]	Ser Gly Ser Gly Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser	
[3049]	1 5 10 15	
[3050]	Leu Leu His	
[3051]	<210>	211
[3052]	<211>	19
[3053]	<212>	PRT
[3054]	<213>	人工序列
[3055]	<220>	
[3056]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3057]	<400>	211
[3058]	Ser Gly Ser Gly Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu	
[3059]	1 5 10 15	
[3060]	Leu His Ala	
[3061]	<210>	212
[3062]	<211>	19
[3063]	<212>	PRT
[3064]	<213>	人工序列
[3065]	<220>	
[3066]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3067]	<400>	212
[3068]	Ser Gly Ser Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu	
[3069]	1 5 10 15	
[3070]	His Ala Cys	
[3071]	<210>	213
[3072]	<211>	19
[3073]	<212>	PRT
[3074]	<213>	人工序列
[3075]	<220>	
[3076]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3077]	<400>	213
[3078]	Ser Gly Ser Gly Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His	
[3079]	1 5 10 15	
[3080]	Ala Cys Ile	

[3081]	<210>	214
[3082]	<211>	19
[3083]	<212>	PRT
[3084]	<213>	人工序列
[3085]	<220>	
[3086]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3087]	<400>	214
[3088]	Ser Gly Ser Gly Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala	
[3089]	1 5 10 15	
[3090]	Cys Ile Pro	
[3091]	<210>	215
[3092]	<211>	19
[3093]	<212>	PRT
[3094]	<213>	人工序列
[3095]	<220>	
[3096]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3097]	<400>	215
[3098]	Ser Gly Ser Gly Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys	
[3099]	1 5 10 15	
[3100]	Ile Pro Cys	
[3101]	<210>	216
[3102]	<211>	19
[3103]	<212>	PRT
[3104]	<213>	人工序列
[3105]	<220>	
[3106]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3107]	<400>	216
[3108]	Ser Gly Ser Gly Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile	
[3109]	1 5 10 15	
[3110]	Pro Cys Gln	
[3111]	<210>	217
[3112]	<211>	19
[3113]	<212>	PRT
[3114]	<213>	人工序列
[3115]	<220>	
[3116]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3117]	<400>	217
[3118]	Ser Gly Ser Gly Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro	
[3119]	1 5 10 15	

[3120]	Cys Gln Leu
[3121]	<210> 218
[3122]	<211> 19
[3123]	<212> PRT
[3124]	<213> 人工序列
[3125]	<220>
[3126]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3127]	<400> 218
[3128]	Ser Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys
[3129]	1 5 10 15
[3130]	Gln Leu Arg
[3131]	<210> 219
[3132]	<211> 19
[3133]	<212> PRT
[3134]	<213> 人工序列
[3135]	<220>
[3136]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3137]	<400> 219
[3138]	Ser Gly Ser Gly Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln
[3139]	1 5 10 15
[3140]	Leu Arg Cys
[3141]	<210> 220
[3142]	<211> 19
[3143]	<212> PRT
[3144]	<213> 人工序列
[3145]	<220>
[3146]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3147]	<400> 220
[3148]	Ser Gly Ser Gly Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu
[3149]	1 5 10 15
[3150]	Arg Cys Ser
[3151]	<210> 221
[3152]	<211> 19
[3153]	<212> PRT
[3154]	<213> 人工序列
[3155]	<220>
[3156]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3157]	<400> 221
[3158]	Ser Gly Ser Gly Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg

[3159]	1	5	10	15
[3160]	Cys Ser Ser			
[3161]	<210> 222			
[3162]	<211> 19			
[3163]	<212> PRT			
[3164]	<213> 人工序列			
[3165]	<220>			
[3166]	<223> 人工序列描述:合成肽			
[3167]	<400> 222			
[3168]	Ser Gly Ser Gly Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys			
[3169]	1	5	10	15
[3170]	Ser Ser Asn			
[3171]	<210> 223			
[3172]	<211> 19			
[3173]	<212> PRT			
[3174]	<213> 人工序列			
[3175]	<220>			
[3176]	<223> 人工序列描述:合成肽			
[3177]	<400> 223			
[3178]	Ser Gly Ser Gly Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser			
[3179]	1	5	10	15
[3180]	Ser Asn Thr			
[3181]	<210> 224			
[3182]	<211> 19			
[3183]	<212> PRT			
[3184]	<213> 人工序列			
[3185]	<220>			
[3186]	<223> 人工序列描述:合成肽			
[3187]	<400> 224			
[3188]	Ser Gly Ser Gly His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser			
[3189]	1	5	10	15
[3190]	Asn Thr Pro			
[3191]	<210> 225			
[3192]	<211> 19			
[3193]	<212> PRT			
[3194]	<213> 人工序列			
[3195]	<220>			
[3196]	<223> 人工序列描述:合成肽			
[3197]	<400> 225			

[3198]	Ser Gly Ser Gly Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn
[3199]	1 5 10 15
[3200]	Thr Pro Pro
[3201]	<210> 226
[3202]	<211> 19
[3203]	<212> PRT
[3204]	<213> 人工序列
[3205]	<220>
[3206]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3207]	<400> 226
[3208]	Ser Gly Ser Gly Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
[3209]	1 5 10 15
[3210]	Pro Pro Leu
[3211]	<210> 227
[3212]	<211> 19
[3213]	<212> PRT
[3214]	<213> 人工序列
[3215]	<220>
[3216]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3217]	<400> 227
[3218]	Ser Gly Ser Gly Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro
[3219]	1 5 10 15
[3220]	Pro Leu Thr
[3221]	<210> 228
[3222]	<211> 19
[3223]	<212> PRT
[3224]	<213> 人工序列
[3225]	<220>
[3226]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3227]	<400> 228
[3228]	Ser Gly Ser Gly Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro
[3229]	1 5 10 15
[3230]	Leu Thr Cys
[3231]	<210> 229
[3232]	<211> 19
[3233]	<212> PRT
[3234]	<213> 人工序列
[3235]	<220>
[3236]	<223> 人工序列描述:合成肽

[3237]	<400> 229
[3238]	Ser Gly Ser Gly Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu
[3239]	1 5 10 15
[3240]	Thr Cys Gln
[3241]	<210> 230
[3242]	<211> 19
[3243]	<212> PRT
[3244]	<213> 人工序列
[3245]	<220>
[3246]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3247]	<400> 230
[3248]	Ser Gly Ser Gly Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr
[3249]	1 5 10 15
[3250]	Cys Gln Arg
[3251]	<210> 231
[3252]	<211> 19
[3253]	<212> PRT
[3254]	<213> 人工序列
[3255]	<220>
[3256]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3257]	<400> 231
[3258]	Ser Gly Ser Gly Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys
[3259]	1 5 10 15
[3260]	Gln Arg Tyr
[3261]	<210> 232
[3262]	<211> 19
[3263]	<212> PRT
[3264]	<213> 人工序列
[3265]	<220>
[3266]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3267]	<400> 232
[3268]	Ser Gly Ser Gly Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln
[3269]	1 5 10 15
[3270]	Arg Tyr Cys
[3271]	<210> 233
[3272]	<211> 19
[3273]	<212> PRT
[3274]	<213> 人工序列
[3275]	<220>

[3276]	<223> 人工序列描述:合成肽															
[3277]	<400> 233															
[3278]	Ser	Gly	Ser	Gly	Cys	Ser	Ser	Asn	Thr	Pro	Pro	Leu	Thr	Cys	Gln	Arg
[3279]	1				5					10					15	
[3280]	Tyr Cys Asn															
[3281]	<210> 234															
[3282]	<211> 19															
[3283]	<212> PRT															
[3284]	<213> 人工序列															
[3285]	<220>															
[3286]	<223> 人工序列描述:合成肽															
[3287]	<400> 234															
[3288]	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Ser	Asn	Thr	Pro	Pro	Leu	Thr	Cys	Gln	Arg	Tyr
[3289]	1				5					10					15	
[3290]	Cys Asn Ala															
[3291]	<210> 235															
[3292]	<211> 19															
[3293]	<212> PRT															
[3294]	<213> 人工序列															
[3295]	<220>															
[3296]	<223> 人工序列描述:合成肽															
[3297]	<400> 235															
[3298]	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Asn	Thr	Pro	Pro	Leu	Thr	Cys	Gln	Arg	Tyr	Cys
[3299]	1				5					10					15	
[3300]	Asn Ala Ser															
[3301]	<210> 236															
[3302]	<211> 19															
[3303]	<212> PRT															
[3304]	<213> 人工序列															
[3305]	<220>															
[3306]	<223> 人工序列描述:合成肽															
[3307]	<400> 236															
[3308]	Ser	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Pro	Pro	Leu	Thr	Cys	Gln	Arg	Tyr	Cys	Asn
[3309]	1				5					10					15	
[3310]	Ala Ser Val															
[3311]	<210> 237															
[3312]	<211> 19															
[3313]	<212> PRT															
[3314]	<213> 人工序列															

[3315]	<220>
[3316]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3317]	<400> 237
[3318]	Ser Gly Ser Gly Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala
[3319]	1 5 10 15
[3320]	Ser Val Thr
[3321]	<210> 238
[3322]	<211> 19
[3323]	<212> PRT
[3324]	<213> 人工序列
[3325]	<220>
[3326]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3327]	<400> 238
[3328]	Ser Gly Ser Gly Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser
[3329]	1 5 10 15
[3330]	Val Thr Asn
[3331]	<210> 239
[3332]	<211> 19
[3333]	<212> PRT
[3334]	<213> 人工序列
[3335]	<220>
[3336]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3337]	<400> 239
[3338]	Ser Gly Ser Gly Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val
[3339]	1 5 10 15
[3340]	Thr Asn Ser
[3341]	<210> 240
[3342]	<211> 19
[3343]	<212> PRT
[3344]	<213> 人工序列
[3345]	<220>
[3346]	<223> 人工序列描述:合成肽
[3347]	<400> 240
[3348]	Ser Gly Ser Gly Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr
[3349]	1 5 10 15
[3350]	Asn Ser Val
[3351]	<210> 241
[3352]	<211> 19
[3353]	<212> PRT

[3354]	<213>	人工序列
[3355]	<220>	
[3356]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3357]	<400>	241
[3358]	Ser Gly Ser Gly Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn	
[3359]	1	5 10 15
[3360]	Ser Val Lys	
[3361]	<210>	242
[3362]	<211>	19
[3363]	<212>	PRT
[3364]	<213>	人工序列
[3365]	<220>	
[3366]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3367]	<400>	242
[3368]	Ser Gly Ser Gly Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser	
[3369]	1	5 10 15
[3370]	Val Lys Gly	
[3371]	<210>	243
[3372]	<211>	19
[3373]	<212>	PRT
[3374]	<213>	人工序列
[3375]	<220>	
[3376]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3377]	<400>	243
[3378]	Ser Gly Ser Gly Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val	
[3379]	1	5 10 15
[3380]	Lys Gly Thr	
[3381]	<210>	244
[3382]	<211>	19
[3383]	<212>	PRT
[3384]	<213>	人工序列
[3385]	<220>	
[3386]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3387]	<400>	244
[3388]	Ser Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys	
[3389]	1	5 10 15
[3390]	Gly Thr Asn	
[3391]	<210>	245
[3392]	<211>	19

[3393]	<212>	PRT
[3394]	<213>	人工序列
[3395]	<220>	
[3396]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3397]	<400>	245
[3398]	Ser Gly Ser Gly Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly	
[3399]	1	5 10 15
[3400]	Thr Asn Ala	
[3401]	<210>	246
[3402]	<211>	25
[3403]	<212>	PRT
[3404]	<213>	人工序列
[3405]	<220>	
[3406]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3407]	<400>	246
[3408]	Thr Ser Gly Gln Ala Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr	
[3409]	1	5 10 15
[3410]	Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser	
[3411]	20	25
[3412]	<210>	247
[3413]	<211>	75
[3414]	<212>	DNA
[3415]	<213>	人工序列
[3416]	<220>	
[3417]	<223>	人工序列描述:合成寡核苷酸
[3418]	<400>	247
[3419]	actagtggcc aggccggcca gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc gtacgacgtt 60	
[3420]	ccggactacg cttct 75	
[3421]	<210>	248
[3422]	<211>	4
[3423]	<212>	PRT
[3424]	<213>	人工序列
[3425]	<220>	
[3426]	<223>	人工序列描述:合成肽
[3427]	<400>	248
[3428]	Ser Gly Ser Gly	
[3429]	1	
[3430]	<210>	249
[3431]	<211>	53

[3432] <212> PRT
[3433] <213> 智人
[3434] <400> 249
[3435] Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu
[3436] 1 5 10 15
[3437] Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro
[3438] 20 25 30
[3439] Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val
[3440] 35 40 45
[3441] Lys Gly Thr Asn Ala
[3442] 50

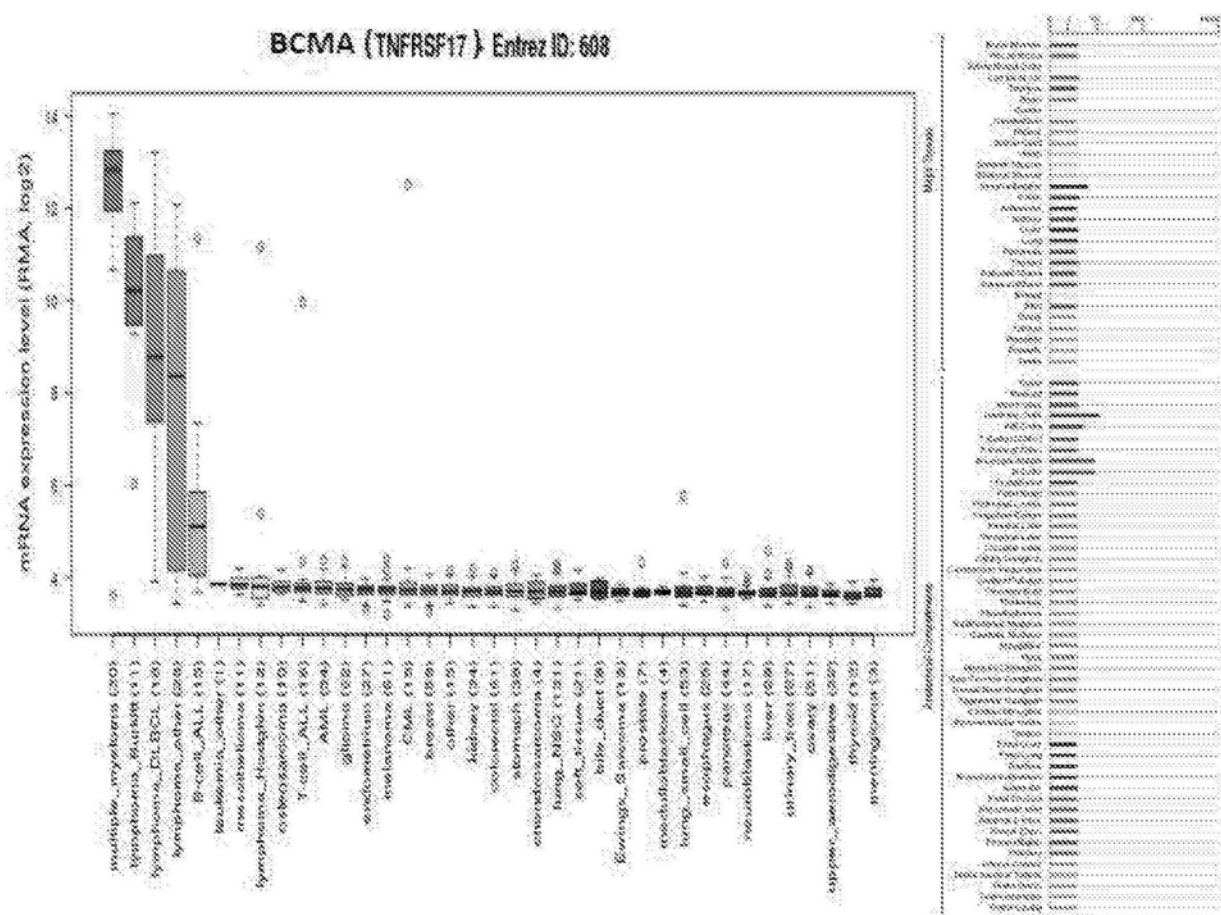
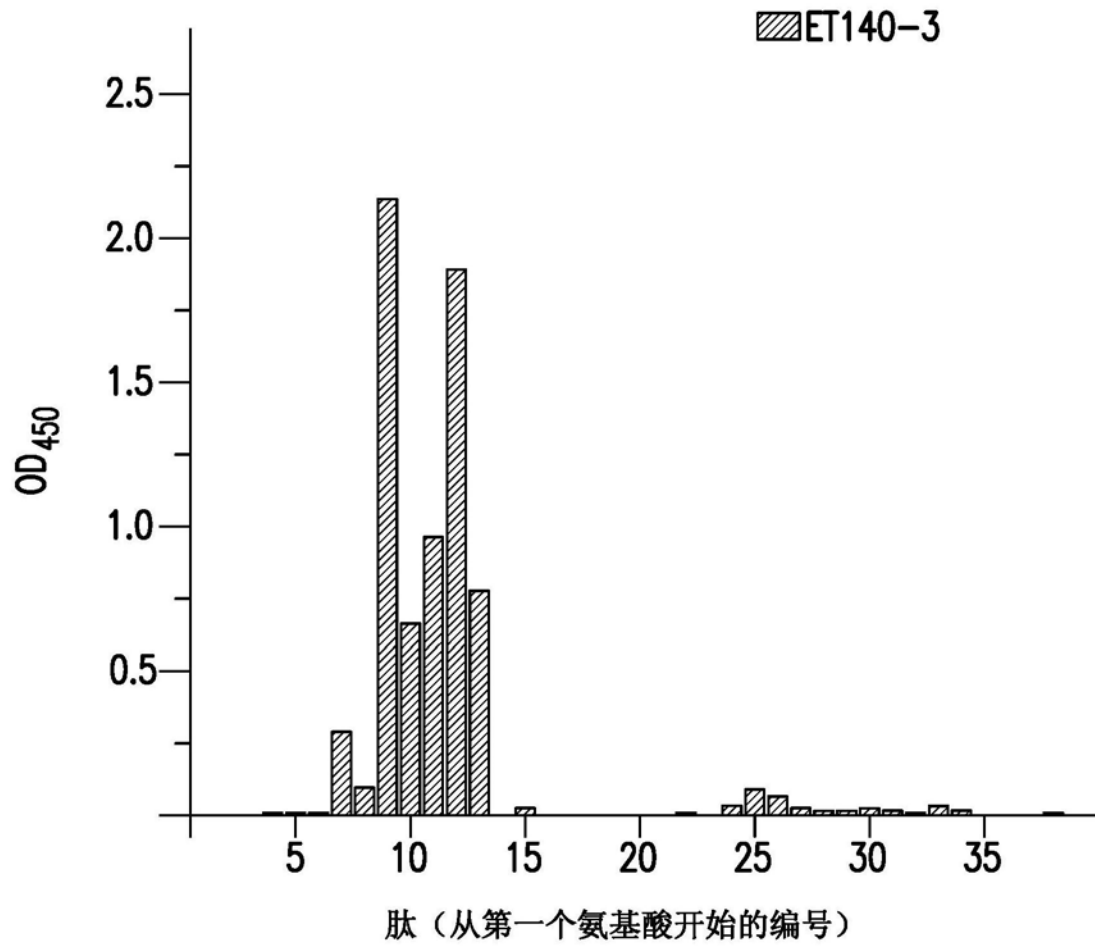


图1



表位: 氨基酸 #7-27

1 11 21 31 41 51
 LQMAQQ CSQN EYFDSLLHAC IPCQLRCSSN TPPLTCQRYC NASVTNSVKG TNA

图2

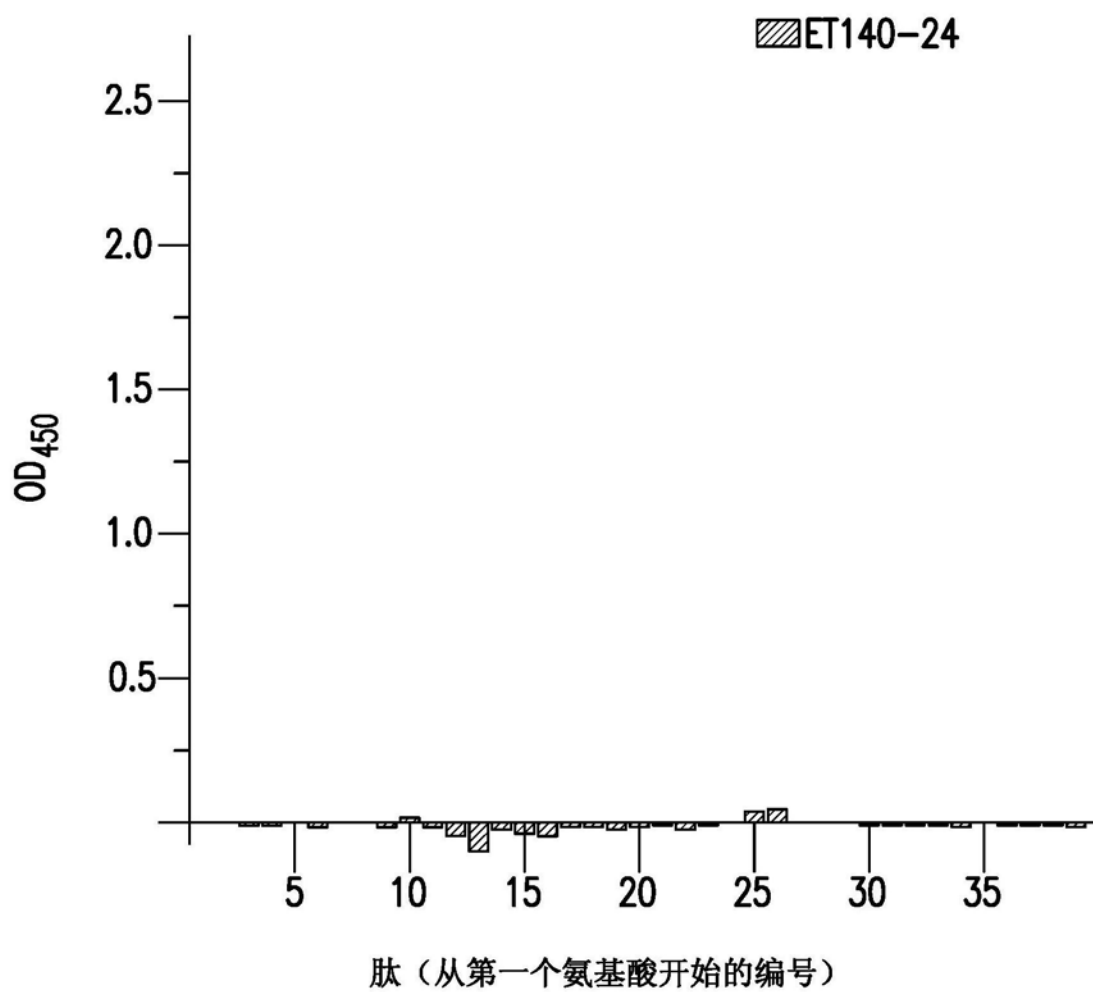


图3

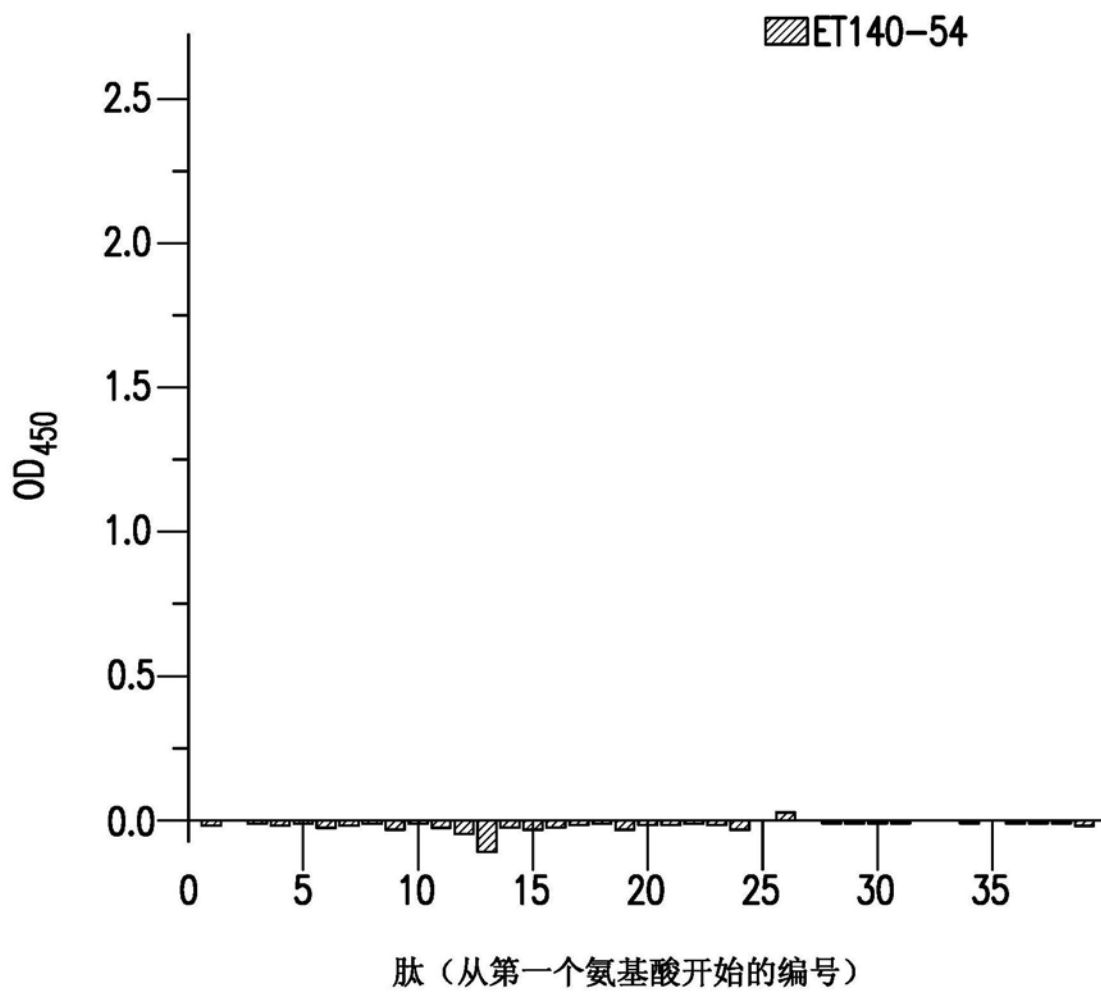


图4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ET140-3 mlgG	0.084	0.076	0.086	0.094	0.08	0.127	0.381	0.178	2.249	0.758	1.067	2.08
ET140-24 mlgG	0.084	0.079	0.08	0.081	0.073	0.105	0.087	0.083	0.104	0.115	0.094	0.137
ET140-54 mlgG	0.069	0.076	0.083	0.073	0.069	0.095	0.075	0.073	0.087	0.087	0.085	0.139
901mlgG	0.084	0.075	0.089	0.088	0.073	0.118	0.087	0.078	0.116	0.094	0.108	0.186
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ET140-3 mlgG	1.027	0.124	0.328	0.266	0.155	0.097	0.098	0.087	0.089	0.131	0.113	0.382
ET140-24 mlgG	0.143	0.105	0.268	0.231	0.15	0.099	0.104	0.083	0.086	0.098	0.109	0.357
ET140-54 mlgG	0.138	0.104	0.276	0.263	0.146	0.105	0.099	0.081	0.077	0.111	0.101	0.325
901mlgG	0.252	0.126	0.305	0.282	0.162	0.112	0.126	0.094	0.089	0.12	0.114	0.354

	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
ET140-3 mlgG	0.583	0.225	0.12	0.109	0.109	0.111	0.107	0.099	0.116	0.099	0.072	0.089
ET140-24 mlgG	0.537	0.212	0.1	0.101	0.09	0.083	0.085	0.092	0.083	0.069	0.076	0.084
ET140-54 mlgG	0.494	0.2	0.103	0.093	0.083	0.08	0.08	0.092	0.084	0.07	0.071	0.085
901mlgG	0.492	0.162	0.098	0.096	0.09	0.086	0.087	0.094	0.086	0.079	0.072	0.088
	37	38	39									
ET140-3 mlgG	0.085	0.08	0.072	0.074	0.07	0.066	0.068	0.072	0.074	0.065	0.07	0.069
ET140-24 mlgG	0.086	0.071	0.071	0.079	0.092	0.084	0.077	0.077	0.078	0.068	0.064	0.069
ET140-54 mlgG	0.083	0.069	0.074	0.078	0.065	0.065	0.07	0.069	0.066	0.067	0.069	0.061
901 mlgG	0.09	0.075	0.085	0.083	0.084	0.078	0.071	0.075	0.068	0.066	0.064	0.066

图5

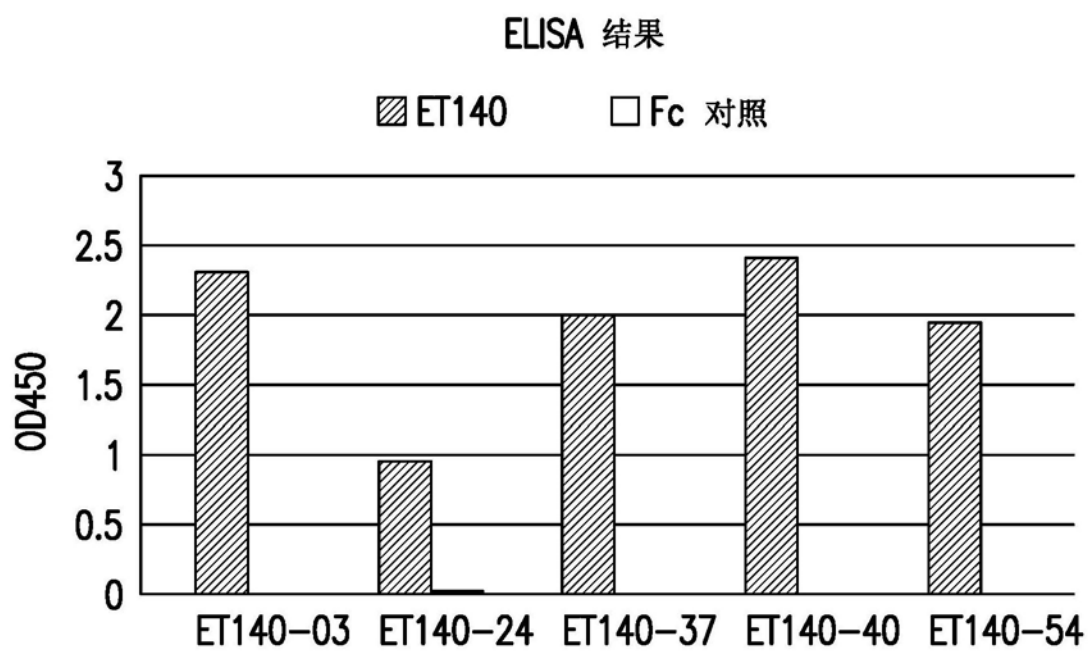


图6

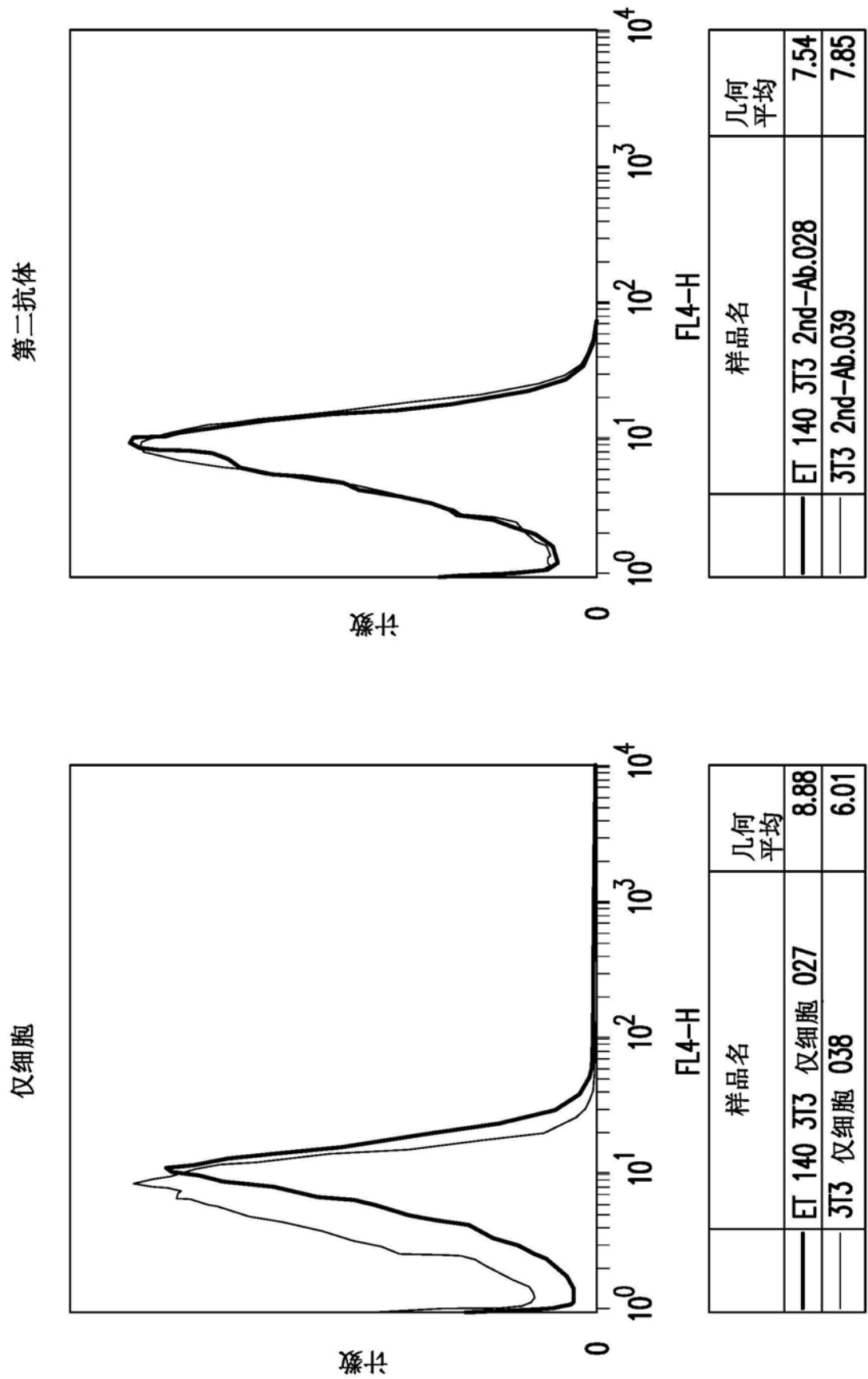


图7A

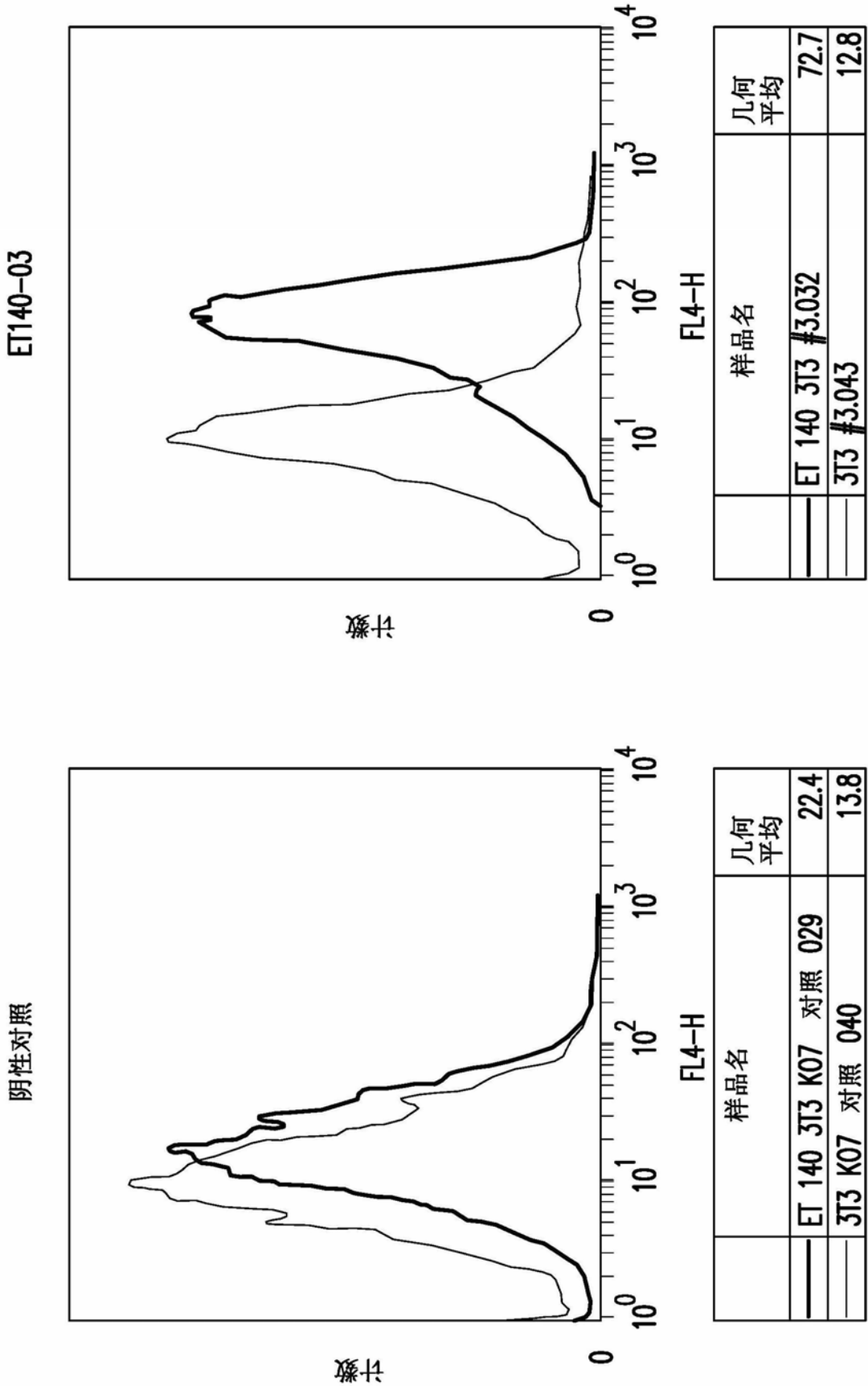


图7B

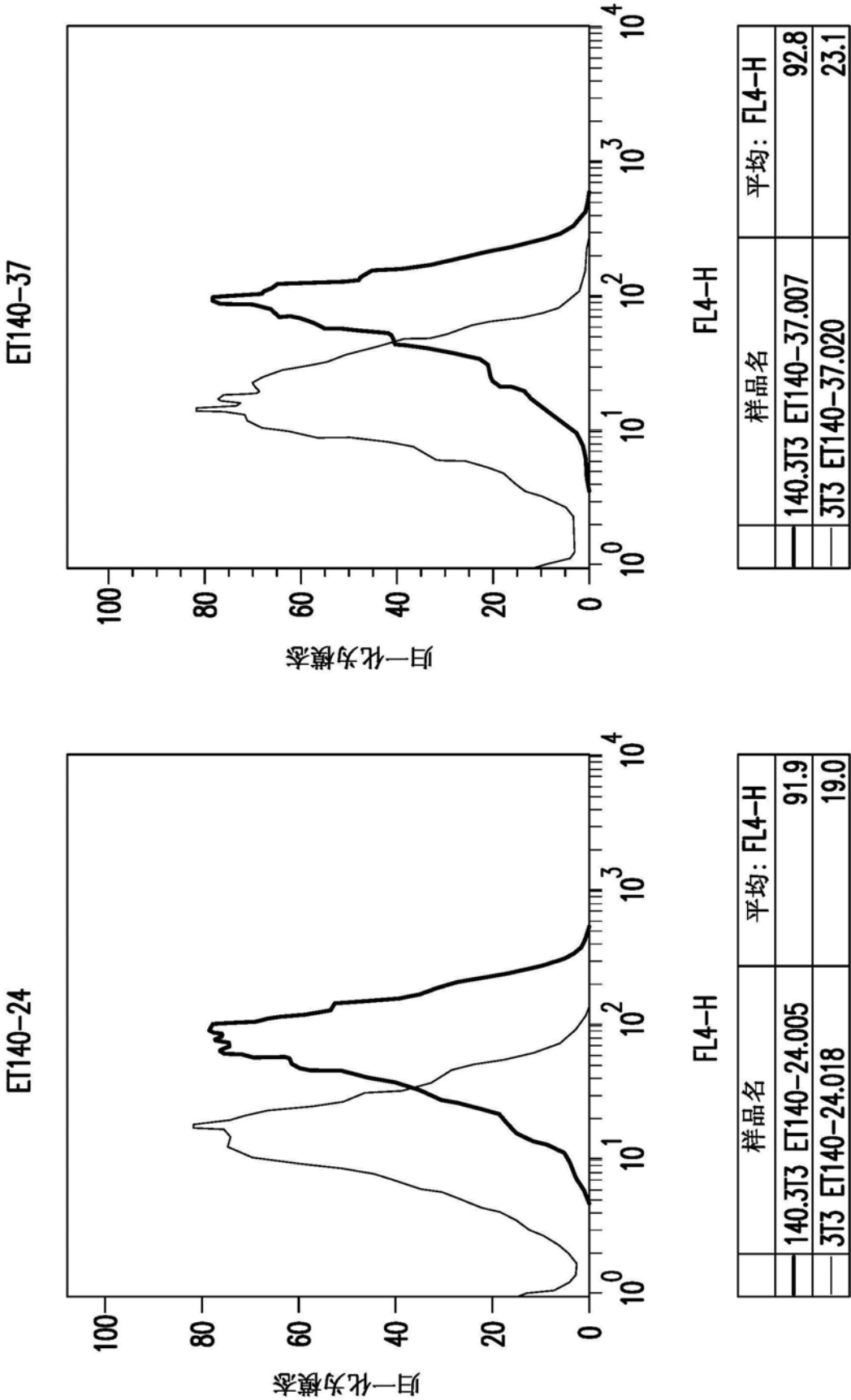


图7C

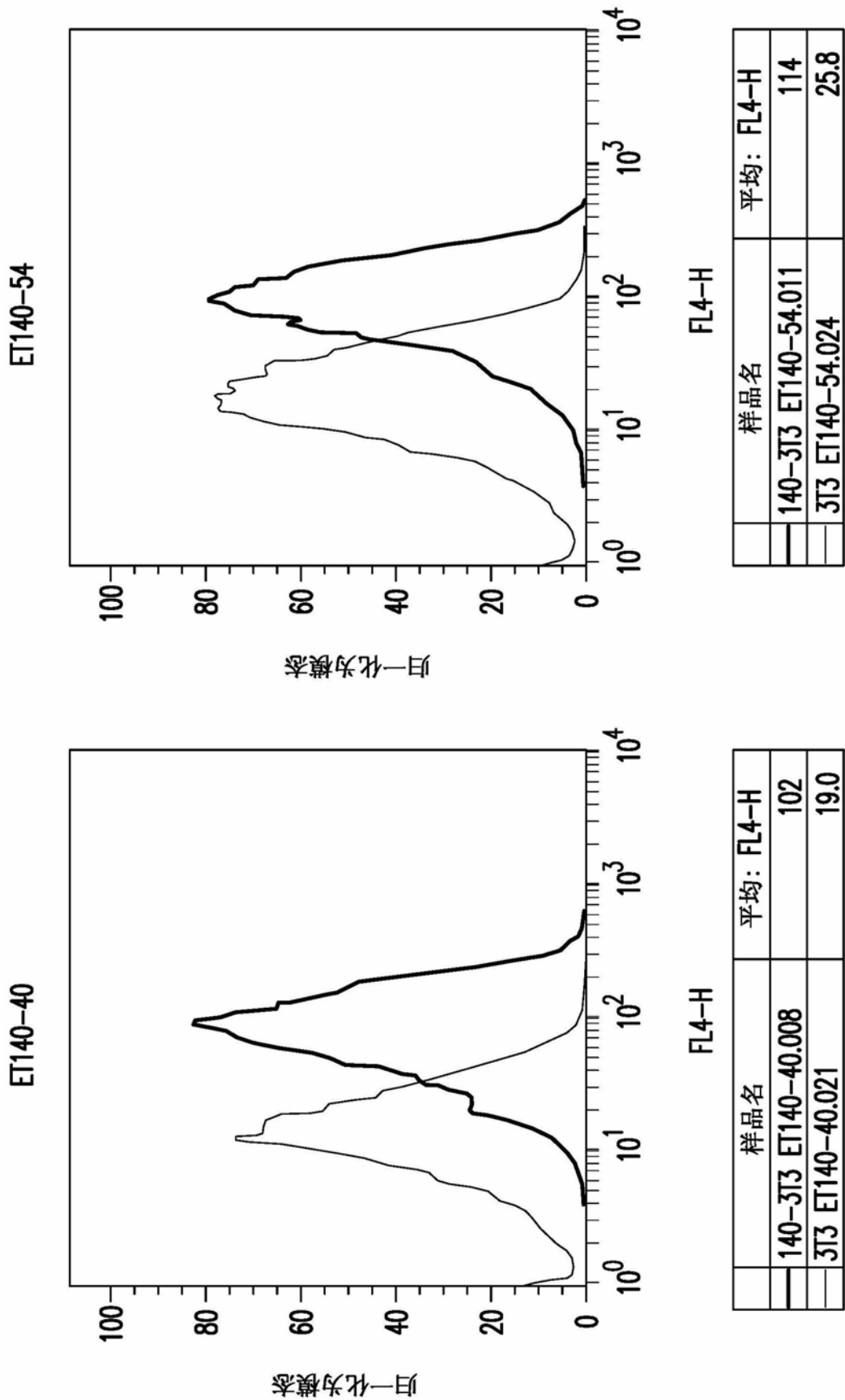


图7D