I878213

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I878213 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：108103958 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 01 月 31 日

(51)Int. Cl.： ***C07K16/28 (2006.01)*** ***C07K16/30 (2006.01)***

(30)優先權：2018/02/01 美國 62/625,019

2018/03/12 美國 62/641,873

(71)申請人：美商輝瑞大藥廠 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：史里法特薩 史林尼法桑 蘇拉比 SRIVATSA SRINIVASAN, SURABHI (IN)；帕橈斯基 希勒 PANOWSKI, SILER (US)；賽 濤 SAI, TAO (US)；薩蘇 芭芭拉 強森 SASU, BARBRA JOHNSON (US)；汎 貝拉爾康 湯瑪士 約翰 VAN BLARCOM, THOMAS JOHN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201706307A TW 201738271A

審查人員：吳姵諄

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 330 頁

(54)名稱

對 CD70 具特異性抗體及其用途

(57)摘要

本發明提供特異性結合至 CD70 (分化叢集 70)之抗體。本發明進一步提供結合至 CD70 及另一抗原(例如 CD3)之雙特異性抗體。本發明進一步關於編碼抗體之核酸及獲得此類抗體(單特異性及雙特異性)之方法。本發明進一步關於此等抗體用於治療包括癌症之 CD70 介導性病變的治療方法。

The present invention provides antibodies that specifically bind to CD70 (Cluster of Differentiation 70). The invention further provides bispecific antibodies that bind to CD70 and another antigen (e.g., CD3). The invention further relates to antibody encoding nucleic acids, and methods of obtaining such antibodies (monospecific and bispecific). The invention further relates to therapeutic methods for use of these antibodies for the treatment of CD70-mediated pathologies, including cancer.

公告本

I878213

【發明摘要】

【中文發明名稱】

對CD70具特異性抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES SPECIFIC FOR CD70 AND THEIR USES

【中文】

本發明提供特異性結合至CD70 (分化叢集70)之抗體。本發明進一步提供結合至CD70及另一抗原(例如CD3)之雙特異性抗體。本發明進一步關於編碼抗體之核酸及獲得此類抗體(單特異性及雙特異性)之方法。本發明進一步關於此等抗體用於治療包括癌症之CD70介導性病變的治療方法。

【英文】

The present invention provides antibodies that specifically bind to CD70 (Cluster of Differentiation 70). The invention further provides bispecific antibodies that bind to CD70 and another antigen (*e.g.*, CD3). The invention further relates to antibody encoding nucleic acids, and methods of obtaining such antibodies (monospecific and bispecific). The invention further relates to therapeutic methods for use of these antibodies for the treatment of CD70-mediated pathologies, including cancer.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

對CD70具特異性抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES SPECIFIC FOR CD70 AND THEIR USES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於特異性結合至分化叢集70 (CD70)之抗體，例如全長抗體或其抗原結合片段。本發明進一步關於一個臂上包含CD70抗體之雜多聚抗體(例如雙特異性抗體)。亦提供包含CD70抗體之組合物、用於產生及純化此類抗體之方法，及其用於診斷及治療之用途。

【先前技術】

【0002】 腎細胞癌(RCC)係起源於腎皮質且在腎臟癌症中佔約90%的癌症。基於組織學，RCC可分為若干亞型，其中透明細胞腎細胞癌(ccRCC)最常見且導致大部分死亡。每年，全世界報導超過320,000例RCC，導致約140,000例死亡。RCC之發病率在最近的10年間已穩定上升且佔所有成人惡性疾病之2-3%。患有早期局部腫瘤之患者可選擇手術切除；然而，局部疾病可經歷早期血液擴散，導致轉移。早期轉移位點包括肺、淋巴結、肝臟、骨骼及腦；腎上腺及對側腎臟較不常見。患有晚期疾病之患者面臨高罹病率，III期疾病的5年中值存活率為53%，且轉移性疾病僅為8%。晚期疾病之當前一線治療選項包括小分子酪胺酸激酶抑制劑(TKI)，諸如靶向血管內皮生長因子(VEGF)受體之舒尼替尼(sunitinib)及帕佐洋尼(pazopanib)；靶向VEGF之單株抗體，諸如貝伐單抗(bevacizumab)；哺乳動物雷帕黴素標靶(mTOR)抑制劑坦羅莫司

(temsirolimus)，以及高劑量IL-2。儘管此等VEGF靶向療法具有改良之總體存活率，但長期抗藥性導致疾病復發且對晚期疾病之治療仍為未滿足之需要(參見例如Zarrabi, K.等人, Journal of Hematology and Oncology, 10:38 (2017))。

【0003】 分化叢集70 (CD70、CD27LG或TNFSF7)為腫瘤壞死因子(TNF)超家族之成員及CD27 (TNF超家族受體)之配位體。CD27與CD70之間的短暫相互作用提供的T細胞共刺激與CD28所提供者互補。CD70表現於血液癌症(諸如非霍奇金氏淋巴瘤及霍奇金氏疾病)上以及實體腫瘤(諸如神經膠母細胞瘤及腎細胞癌)上；其幾乎均一地表現於ccRCC上(參見例如Grewal I.等人, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 12(3): 341-351 (2008))。

【0004】 最近已開發出呈T細胞銜接雙特異性途徑形式之CD70雙特異性抗體。然而，許多雙特異性形式之侷限在於其分子量小且半衰期短，由此需要連續輸注。因此，仍需要以改良之功效及安全概況治療表現CD70之癌症且特定言之，mRCC且適用於人類患者的抗體(例如單特異性或雙特異性)。

【發明內容】

【0005】 本文所揭示之本發明係有關特異性結合至分化叢集70 (CD70)之抗體(例如單特異性或雙特異性抗體)。在一些實施例中，如本文所述之CD70抗體的全長雙特異性形式經由與免疫細胞的相互作用而具有較長的半衰期、最小化的Fc-相互作用及最小化的非特異性細胞介素釋放。

【0006】 因此，在一個態樣中，本發明提供一種特異性結合至

CD70之經分離抗體，其中該抗體包含：(a)重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1包含SEQ ID NO: 49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460中所示之序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2包含SEQ ID NO: 52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462中所示之序列；及iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、

132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、439、445、451、457或463中所示之序列；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，該VL CDR1包含SEQ ID NO: 193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527中所示之序列；(ii) VL CDR2，該VL CDR2包含SEQ ID NO: 194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528中所示之序列；及(iii) VL CDR3，該VL CDR3包含SEQ ID NO: 195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529中所示之序列。

【0007】 在另一態樣中，提供一種特異性結合至CD70之經分離抗體，其中該抗體包含：包含VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3的VH區，其具有SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、

317、319、321、323、325、327、329或331中所示之VH序列；及/或包含VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3的VL區，其具有SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330中所示之VL序列。在一些實施例中，如本文所述之VH區包含殘基中之一個或若干個保守胺基酸取代不發生於CDR內的變異體，且/或如本文所述的VL區包含胺基酸中之一個或若干個胺基酸取代不發生於CDR內的變異體。舉例而言，在一些實施例中，VH或VL區可包含上述胺基酸序列，或其變異體，其中不發生於CDR內之殘基保守取代不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個。

【0008】 在一些實施例中，提供一種特異性結合至CD70之經分離抗體，其中該抗體包含：VH區，其包含SEQ ID NO: 18中所示之序列；及/或VL區，其包含SEQ ID NO: 17中所示之序列。

【0009】 在一些實施例中，提供特異性結合至CD70且與特異性結合至CD70的本文所提供之經分離抗體競爭的抗體。

【0010】 在另一態樣中，提供一種雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體為全長抗體，其包含雙特異性抗體之第一抗體可變域，該第一抗體可變域特異性結合至靶抗原(例如CD70)，且包含雙特異性抗體之第二抗體可變域，該第二抗體可變域能夠藉由特異性結合至位於人類免疫效應細胞上之效應抗原(例如分化叢集3 (CD3))而募集人類免疫效應細胞之活性。在一些實施例中，第一抗體可變域包含：包含VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3的重鏈可變(VH)區，其具有SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、

12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329或331中所示之VH序列；及/或包含VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3的輕鏈可變(VL)區，其具有SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330中所示之VL序列。在一些實施例中，第一抗體可變域包含：(a)重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1包含SEQ ID NO: 49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460中所示之序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2包含SEQ ID NO: 52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、

101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462中所示之序列；及iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、439、445、451、457或463中所示之序列；及/或(b)輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，該VL CDR1包含SEQ ID NO: 193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527中所示之序列；(ii) VL CDR2，該VL CDR2包含SEQ ID NO: 194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528中所示之序列；及(iii) VL CDR3，該VL CDR3包含SEQ ID NO: 195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、

246、249、252、255、258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529中所示之序列。

【0011】在一些實施例中，第二抗體可變域包含特異性針對CD3之VH及/或VL區。舉例而言，第二抗體可變域包含：包含VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3的重鏈可變(VH)區，其具有SEQ ID NO: 266中所示之序列；及/或包含VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3的輕鏈可變(VL)區，其具有SEQ ID NO: 265中所示之VL序列。在一些實施例中，第二抗體可變域包含：(a) VH區，其包含(i)包含SEQ ID NO: 267、268或269中所示之序列的VH CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 270或271中所示之序列的VH CDR2；及iii)包含SEQ ID NO: 272中所示之序列的VH CDR3；及/或VL區，其包含(i)包含SEQ ID NO: 273中所示之序列的VL CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 274中所示之序列的VL CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 275中所示之序列的VL CDR3。

【0012】在一些實施例中，本文所述之抗體包含恆定區。在一些實施例中，本文所述之抗體屬於人類IgG1、IgG2或IgG2Δa、IgG3或IgG4子類。在一些實施例中，本文所述之抗體包含糖基化恆定區。在一些實施例中，本文所述之抗體包含對一或多種人類Fcγ受體之結合親和力減小的恆定區。

【0013】在一些實施例中，雙特異性抗體之第一與第二抗體可變域包含鉸鏈區中之位置223、225及228處的胺基酸修飾(例如(C223E或C223R)、(E225R)及(P228E或P228R))及人類IgG2 (SEQ ID NO: 279)之CH3區中之位置409或368處之胺基酸修飾(例如K409R或L368E (EU編號

方案))。

【0014】 在一些實施例中，雙特異性抗體之第一與第二抗體可變域均包含人類IgG2之位置265處之胺基酸修飾(例如D265A)。

【0015】 在一些實施例中，雙特異性抗體之第一與第二抗體可變域均包含人類IgG2之位置265 (例如D265A)、330 (例如A330S)及331 (例如P331S)中之一或多者處的胺基酸修飾。在一些實施例中，雙特異性抗體之第一與第二抗體可變域均包含人類IgG2之位置265 (例如D265A)、位置330 (例如A330S)及位置331 (例如P331S)中之每一者處的胺基酸修飾。

【0016】 在其他實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含本文所述之任一種抗體。

【0017】 本發明亦提供重組產生本文所述之任一種抗體之細胞株。

【0018】 本發明亦提供編碼本文所述之任一種抗體的核酸。本發明亦提供編碼本文所述之任一種抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區的核酸。

【0019】 本發明亦提供包含本文所提供之核酸或載體的宿主細胞。亦提供一種產生本文所提供之抗體(例如單特異性或雙特異性)的方法，其包含在引起抗體產生之條件下培養本文所提供之宿主細胞，及自宿主細胞或培養物中分離出該抗體。

【0020】 本發明亦提供包含有效量之本文所述任一種抗體或抗體結合物的套組。

【0021】 亦提供一種本文所提供之抗體或雙特異性抗體，其用作藥劑。

【0022】 本發明亦提供治療有需要之個體的方法，其包含提供本文

所述之經分離之抗體或雙特異性抗體，及向該個體投與該等抗體。

【0023】 亦提供治療個體之與表現CD70之惡性細胞相關之病狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之抗體的醫藥組合物。在一些實施例中，該病狀為癌症。在一些實施例中，癌症為選自由以下組成之群之CD70相關癌症(例如具有CD70表現之任何癌症)：腎細胞癌、神經膠母細胞瘤；神經膠質瘤，諸如低惡性度神經膠質瘤；非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma，NHL)、霍奇金氏病(HD)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、急性骨髓白血病、多發性骨髓瘤、瀰漫性大細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤或非小細胞肺癌。

【0024】 在另一態樣中，本發明提供一種抑制具有表現CD70之惡性細胞之個體中之腫瘤生長或進展的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之經分離抗體或雙特異性抗體的醫藥組合物。

【0025】 在另一態樣中，本發明提供一種抑制個體中之表現CD70之惡性細胞轉移的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之經分離抗體或雙特異性抗體的醫藥組合物。

【0026】 在另一態樣中，本發明提供一種誘導具有表現CD70之惡性細胞之個體中之腫瘤消退的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之經分離抗體或雙特異性抗體的醫藥組合物。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0027】 本申請案主張2018年3月12日申請之美國臨時專利申請案第62/641,873號及2018年2月1日申請之美國臨時專利申請案第62/625,019

號的優先權，該等申請案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

序列表之參考

【0028】 本申請案正以電子方式經由EFS網申請且包括以電子方式提交之呈.txt格式之序列表。該.txt檔案含有標題為「ALGN-015_02WO_SL.txt」的序列表，其於2019年1月3日建立且具有234,861個位元組的大小。此.txt檔案中所含之序列表係說明書之一部分且以全文引用的方式併入本文中。

【0029】 本文所揭示之本發明提供特異性結合至CD70 (例如人類CD70)的抗體(例如單特異性或雙特異性)。本發明亦提供編碼此等抗體之聚核苷酸、包含此等抗體之組合物及製備及使用此等抗體之方法。本發明亦提供治療個體之與CD70介導性病變相關之病狀(諸如癌症)的方法。特定言之，本發明之發明人已發現，如本文所述之CD70抗體的全長雙特異性抗體形式經由與免疫細胞的相互作用而具有較長的半衰期、最小化的Fc相互作用及最小化的非特異性細胞介素釋放。

通用技術

【0030】 除非另外指明，否則本發明之實施將採用此項技術之技能範圍內之分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學、免疫學、病毒學、單株抗體產生及工程改造之習知技術。此類技術充分闡釋於文獻中，諸如Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版 (Sambrook等人, 1989) Cold Spring Harbor Press; Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait編, 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis編, 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R.I. Freshney編, 1987);

Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, 及D.G. Newell編, 1993-1998) J. Wiley and Sons; Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir 及 C.C. Blackwell 編); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller 及 M.P. Calos 編 , 1987); Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel 等人編 , 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis 等人編 , 1994); Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan 等人編 , 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C.A. Janeway 及 P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: a practical approach (D. Catty.編, IRL Press, 1988-1989); Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd及C. Dean編, Oxford University Press, 2000); Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow及D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti及J.D. Capra編, Harwood Academic Publishers, 1995)。

定義

【0031】「抗體」為免疫球蛋白分子，其能夠經由至少一個位於免疫球蛋白分子之可變區中之抗原識別位點特異性結合至諸如碳水化合物、聚核苷酸、脂質、多肽等標靶。如本文所用，該術語不僅涵蓋完整多株或單株抗體，而且涵蓋其抗原結合片段(諸如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv)、單鏈(ScFv)及域抗體(包括例如鯊魚及駱駝科抗體)，及包含抗體之融合蛋

白，及包含抗原識別位點之免疫球蛋白分子之任何其他修飾組態。抗體包括任何類別之抗體，諸如IgG、IgA或IgM (或其子類)，且該抗體無需為任何特定類別。免疫球蛋白可視其重鏈之恆定區之抗體胺基酸序列而定歸為不同類別。免疫球蛋白存在五種主要類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且其中若干者可進一步分成子類(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定區分別稱為α、δ、ε、γ及μ。不同類別之免疫球蛋白的子單元結構及三維組態已熟知。

【0032】 如本文所用，術語抗體之「抗原結合片段」或「抗原結合部分」係指完整抗體之一或多個片段，其保持特異性結合至指定抗原(例如CD70)之能力。抗體之抗原結合功能可由完整抗體之片段執行。術語抗體之「抗原結合片段」內所涵蓋的結合片段實例包括Fab；Fab'；$F(ab')_2$；由VH及CH1域組成的Fd片段；由抗體之單臂之VL及VH域組成的Fv片段；單域抗體(dAb)片段(Ward等人，Nature 341:544-546, 1989)，及經分離之互補決定區(CDR)。

【0033】 「優先結合」或「特異性結合」(在本文中可互換使用)至標靶(例如CD70蛋白)之抗體或多肽為此項技術中充分瞭解之術語，且測定此類特異性或優先結合之方法亦在此項技術中亦熟知。若分子與特定細胞或物質之反應或締合比其與替代性細胞或物質更頻繁、更快速，持續時間更長及/或親和力更大，則稱其呈現「特異性結合」或「優先結合」。若抗體對標靶的結合比其結合至其它物質具有更大親和性、親合力、更容易及/或持續時間更長，則抗體「特異性結合」或「優先結合」至標靶。舉例而言，特異性或優先結合至CD70抗原決定基之抗體為：結合此抗原決

定基比其結合至其他GD70抗原決定基或非CD70抗原決定基具有更大親和力、親合力、更容易及/或持續時間更長的抗體。經閱讀此定義亦應理解，例如特異性或優先結合至第一標靶之抗體(或部分或抗原決定基)可能或可能不特異性或優先結合至第二標靶。因而，「特異性結合」或「優先結合」不一定要求(儘管其可包括)排他式結合。一般而言，但不一定，提及結合意謂優先結合。

【0034】 抗體之「可變區」係指單獨或組合之抗體輕鏈可變區或抗體重鏈可變區。如此項技術中已知，重鏈及輕鏈之可變區各自由四個構架區(FR)組成，該等構架區經三個亦稱為高變區的互補決定區(CDR)連接。各鏈中之CDR藉由FR緊密結合在一起且與來自另一個鏈之CDR一起促進抗體之抗原結合位點的形成。測定CDR的技術至少有兩種：(1)基於雜交物種序列變化性之方法(亦即Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, (第5版, 1991, 美國國家衛生研究院(National Institutes of Health), Bethesda MD.))；及(2)基於抗原-抗體複合物之結晶學研究之方法(Al-lazikani等人, (1997) J. Molec. Biol. 273:927-948))。如本文所用，CDR可指由任一種方法或由兩種方法之組合定義之CDR。

可變域之「CDR」為可變區內之胺基酸殘基，其係根據Kabat定義、Chothia定義、Kabat與Chothia之累積、AbM、接觸及/或構形定義或此項技術中熟知之任何CDR測定方法鑑別。抗體CDR可鑑別為最初由Kabat等人界定之高變區。參見例如Kabat等人, 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, 公眾健康服務署(Public Health Service), NIH, Washington D.C。CDR之位置亦可鑑別為最初由Chothia及其他人描述之結構環結構。參見例如Chothia等人, Nature 342:877-883, 1989。鑑

別CDR之其他方法包括「AbM定義」，其為Kabat與Chothia之間的折衷且使用Oxford Molecular的AbM抗體模型化軟體(現為Accelrys®)或基於所觀測之抗原接觸之CDR的「接觸定義」來獲得，如MacCallum等人, J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996中所述。在另一方法(在本文中稱為CDR之「構形定義」)中，CDR之位置可鑑別為向抗原結合作出焓貢獻之殘基。參見例如Makabe等人, Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166, 2008。其他CDR邊界定義可能不嚴格遵循上述方法之一，但仍然與Kabat CDR之至少一部分重疊，儘管其根據以下預測或實驗結果可能縮短或延長：特定殘基或殘基組或甚至全部CDR不顯著影響抗原結合。如本文所用，CDR可指由此項技術中已知之任何方法，包括方法之組合所定義之CDR。本文所用之方法可利用根據任何此等方法定義之CDR。對於任何含有超過一個CDR之指定實施例而言，CDR可根據Kabat定義、Chothia定義、擴展定義、AbM定義、接觸定義及/或構形定義中之任一者定義。

【0035】 如本文所用，「單株抗體」係指自實質上均質之抗體群體獲得的抗體，亦即，構成該群體之個別抗體除可能少量存在之可能天然存在之突變外為相同的。單株抗體針對單一抗原位點具有高度特異性。此外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單個決定子。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上同種之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，根據本發明所使用之單株抗體可藉由首先由Kohler及Milstein, Nature 256:495, 1975所述之融合瘤方法製造，或可藉由諸如美國專利第4,816,567號中所述之重組DNA方法製造。舉例而言，單株抗體亦可自使用McCafferty等人，1990, Nature 348:552-554中所述

之技術產生的噬菌體文庫中分離。

【0036】 如本文所用，「人類化」抗體係指非人類(例如鼠類)抗體之形式，其為含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(諸如Fv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$或抗體之其他抗原結合子序列)。較佳地，人類化抗體為人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之互補決定區(CDR)之殘基經來自諸如具有所需特異性、親和力及能力之小鼠、大鼠或兔子之非人類物種(供者抗體)之CDR的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv構架區(FR)殘基置換為相應非人類殘基。此外，人類化抗體可包含以下殘基：既不存在於接受者抗體中、亦不存在於所輸入之CDR或構架序列中，但為了進一步改進且最佳化抗體效能而包括在內的殘基。一般而言，人類化抗體將包含基本上所有至少一個及典型地兩個可變域，其中所有或基本上所有CDR區域與非人類免疫球蛋白之彼等區域相對應且所有或基本上所有FR區域為人類免疫球蛋白共同序列之彼等區域。人類化抗體最佳亦將包含免疫球蛋白恆定區或域(Fc)(典型地為人類免疫球蛋白之恆定區或域)的至少一部分。較佳為具有如WO 99/58572中所述經修飾之Fc區的抗體。人類化抗體之其他形式具有一或多個相對於原始抗體改變之CDR (CDR L1、CDR L2、CDR L3、CDR H1、CDR H2或CDR H3)，亦稱為來自原始抗體之一或多個CDR「所衍生」的一或多個CDR。

如本文所用，「人類抗體」意謂具有胺基酸序列對應於由人類產生之抗體之胺基酸序列的抗體，及/或使用用於製備熟習此項技術者已知或本文所揭示之人類抗體之任一種製備技術製備之抗體。人類抗體之此定義包括包含至少一種人類重鏈多肽或至少一種人類輕鏈多肽之抗體。一個此類

實例係包含鼠類輕鏈及人類重鏈多肽之抗體。可使用此項技術中已知之各種技術產生人類抗體。在一個實施例中，人類抗體係選自噬菌體文庫，其中該噬菌體文庫表現人類抗體(Vaughan等人, Nature Biotechnology, 14:309-314, 1996；Sheets等人, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:6157-6162, 1998；Hoogenboom及Winter, J. Mol. Biol., 227:381, 1991；Marks等人, J. Mol. Biol., 222:581, 1991)。人類抗體亦可藉由將已藉由轉殖人類抗體亦可如下製得：將已藉由轉殖基因方法引入人類免疫球蛋白基因座代替內源基因座的動物(例如內源免疫球蛋白基因已部分或完全不活化之小鼠)免疫接種。此方法描述於美國專利第5,545,807號、第5,545,806號、第5,569,825號、第5,625,126號、第5,633,425號及第5,661,016號。或者，人類抗體可藉由使產生針對靶抗原之抗體的人類B淋巴球(此類B淋巴球可自個體或自cDNA之單細胞選殖回收或可在活體外已進行免疫接種)永生化來製備。參見例如Cole等人, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, 第77頁, 1985；Boerner等人, J. Immunol., 147(1):86-95, 1991；及美國專利第5,750,373號。

【0037】 術語「嵌合抗體」意指可變區序列來源於一個物種且恆定區序列來源於另一物種之抗體，諸如可變區序列來源於小鼠抗體且恆定區序列來源於人類抗體之抗體。

術語「多肽」、「寡肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換地使用，以指任何長度之胺基酸鏈。舉例而言，該鏈可相對短(例如10-100個胺基酸)或較長。鏈可為直鏈或分支鏈，其可包含經修飾之胺基酸，及/或可間雜有非胺基酸。術語亦涵蓋已經天然或藉由干預修飾之胺基酸鏈；該干預例如形成雙硫鍵、糖基化、脂質化、乙醯化、磷酸化或任何其他操縱

或修飾，諸如與標記組分結合。該定義亦包括例如含有胺基酸之一或多種類似物(包括例如非天然胺基酸等)以及此項技術中已知之其他修飾之多肽。應瞭解，多肽可作為單一鏈或締合鏈出現。

【0038】「單價抗體」包含每個分子(例如IgG或Fab)一個抗原結合位點。在一些情況下，單價抗體可具有超過一個抗原結合位點，但結合位點來自不同抗原。

【0039】「單特異性抗體」包含兩個相同抗原結合位點/分子(例如IgG)，使得該兩個結合位點結合抗原上之相同抗原決定基。因此，其彼此間競爭結合至一個抗原分子。自然界中發現之大部分抗體具單特異性。在一些情況下，單特異性抗體亦可為單價抗體(例如Fab)。

【0040】「二價抗體」包含每個分子(例如IgG)兩個抗原結合位點。在一些情況下，兩個結合位點具有相同抗原特異性。然而，二價抗體可具雙特異性。

【0041】「雙特異性」或「雙重特異性」為具有兩個不同抗原結合位點之融合抗體。雙特異性抗體之兩個抗原結合位點結合至兩個不同的抗原決定基，其可存在於相同或不同的蛋白質標靶上。

【0042】「雙功能」為兩個臂中具有相同抗原結合位點(亦即，一致胺基酸序列)之抗體，但各結合位點可識別兩種不同抗原。

【0043】「雜多聚體」、「雜多聚複合物」或「雜多聚多肽」為至少包含第一多肽及第二多肽之分子，其中第二多肽與第一多肽之胺基酸序列相差至少一個胺基酸殘基。雜多聚體可包含由第一及第二多肽形成之「雜二聚體」或可形成高階三級結構，其中存在除第一及第二多肽之外的多肽。

【0044】「雜二聚體」、「雜二聚蛋白質」、「雜二聚複合物」、「雜多聚多肽」為包含第一多肽及第二多肽之分子，其中第二多肽與第一多肽之胺基酸序列相差至少一個胺基酸殘基。

【0045】如本文所用，「鉸鏈區」、「鉸鏈序列」及其變化形式包括此項技術中已知之含義，其說明於例如Janeway等人, ImmunoBiology: the immune system in health and disease, (Elsevier Science Ltd., NY)(第4版，1999); Bloom等人，*Protein Science* (1997), 6:407-415; Humphreys等人, *J. Immunol. Methods* (1997), 209:193-202。

【0046】如本文所使用，「免疫球蛋白樣鉸鏈區」、「免疫球蛋白樣鉸鏈序列」及其變化形式係指免疫球蛋白樣分子或抗體樣分子(例如免疫黏附素)之鉸鏈區及鉸鏈序列。在一些實施例中，免疫球蛋白樣鉸鏈區可來自或來源於任何IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞型，或來自IgA、IgE、IgD或IgM，包括其嵌合形式，例如嵌合IgG1/2鉸鏈區。

【0047】如本文所用，術語「免疫效應細胞」或「效應細胞」係指人類免疫系統中之自然細胞譜系內的細胞，其可經活化以影響靶細胞之存活率。靶細胞之存活力可包括細胞存活、增殖及/或與其他細胞相互作用之能力。

【0048】本發明之抗體可使用此項技術中熟知之技術產生，例如重組技術、噬菌體呈現技術、合成技術或此類技術之組合或此項技術中易知之其他技術(參見例如Jayasena, S.D., Clin. Chem., 45: 1628-50, 1999及Fellouse, F.A.等人, J. MoI. Biol., 373(4):924-40, 2007)。

如此項技術中已知，如本文中可互換使用之「聚核苷酸」或「核酸」係指任何長度之核苷酸鏈，且包括DNA及RNA。核苷酸可為去氧核

糖核苷酸、核糖核苷酸、修飾之核苷酸或鹼基及/或其類似物，或可藉由DNA或RNA聚合酶併入鏈中之任何受質。聚核苷酸可包含修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。若存在，則可在鏈組裝之前或之後賦予核苷酸結構之修飾。核苷酸序列可間雜有非核苷酸組分。聚核苷酸可在聚合之後進一步修飾，諸如藉由與標記組分結合。其他類型之修飾包括例如「帽」；天然存在之核苷酸中之一或多者經類似物取代；核苷酸間修飾，諸如不帶電荷的鍵聯(例如膦酸甲酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺基甲酸酯等)及帶電荷之鍵聯(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)之修飾、含有側接部分(諸如蛋白質(例如核酸酶、毒素、抗體、信號肽、聚-L-離胺酸等))之修飾、具有嵌入劑(例如吖啶、補骨脂素等)之修飾、含有螯合劑(例如金屬、放射性金屬、硼、氧化金屬等)之修飾、含有烷基化劑之修飾、具有經修飾之鍵聯(例如α變旋異構核酸等)之修飾，以及聚核苷酸之未修飾形式。此外，一般存在於糖中之任何羥基可例如由膦酸酯基、磷酸酯基置換，由標準保護基保護，或經活化以製備與額外核苷酸之額外鍵聯，或可與固體載體結合。5'及3'末端OH可經磷酸化或經1至20個碳原子之胺或有機封端基團部分取代。其他羥基亦可衍生成標準保護基。聚核苷酸亦可含有此項技術中一般已知之類似形式之核糖或去氧核糖，包含例如2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基、2'-氟-或2'-疊氮基-核糖、碳環糖類似物、α-或β-變旋異構糖、差向異構糖(諸如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖)；哌喃醣、呋喃醣、景天庚酮糖、非環類似物及無鹼基核苷類似物(諸如甲基核苷)。一或多個磷酸二酯鍵聯可經替代性鍵聯基團置換。此等替代連接基團包括(但不限於)其中磷酸酯經以下置換的實施例：P(O)S(「硫代酸酯」)、P(S)S(「二硫代酸酯」)、(O)NR_2(「醯胺化物」)、P(O)R、P(O)OR'、

CO或CH_2(「甲縮醛」)，其中各R或R'獨立地為H或經取代或未經取代之烷基(1-20 C)，該烷基視情況含有醚(-O-)鍵、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳醛基。聚核苷酸中並非所有鍵聯需要一致。前述描述適用於本文所提及之所有聚核苷酸，包括RNA及DNA。

如此項技術中已知，抗體之「恆定區」係指單獨或組合形式之抗體輕鏈之恆定區或抗體重鏈之恆定區。

【0049】 如本文所用，「實質上純」係指至少50%純(亦即，不含污染物)、更佳至少90%純、更佳至少95%純、仍更佳至少98%純且最佳至少99%純的材料。

【0050】 「宿主細胞」包括可為或已成為用於併入聚核苷酸插入物之載體之受體的個別細胞或細胞培養物。宿主細胞包括單個宿主細胞之後代，且後代可能歸因於自然、偶然或故意突變而不一定與原始母細胞完全一致(在形態或基因組DNA補體方面)。宿主細胞包括活體內經本發明之聚核苷酸轉染之細胞。

【0051】 如此項技術中已知，術語「Fc區」用以定義免疫球蛋白重鏈之C端區。「Fc區」可為原生序列Fc區或變異型Fc區。雖然免疫球蛋白重鏈之Fc區邊界可變化，但人類IgG重鏈Fc區通常定義為自位置Cys226之胺基酸殘基或自Pro230至其羧基端之片段。Fc區中之殘基編號為如Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest第5版，公眾健康服務署, 美國國家衛生研究院, Bethesda, Md., 1991中之EU索引中的編號。免疫球蛋白之Fc區一般包含兩個恆定區：CH2及CH3。

【0052】 如此項技術中所用，「Fc受體」及「FcR」描述結合至抗體之Fc區的受體。較佳FcR為原生序列人類FcR。另外，較佳FcR係結合IgG

抗體之FcR (γ受體)且包括FcγRI、FcγRII及FcγRIII子類之受體，包括此等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式。FcγRII受體包括FcγRIIA(「活化受體」)及FcγRIIB (「抑制受體」)，其具有相似的胺基酸序列，不同之處主要在於其細胞質域。FcRs評述於Ravetch及Kinet, Ann. Rev. Immunol., 9:457-92, 1991 ; Capel 等人, Immunomethods, 4:25-34, 1994；及de Haas等人, J. Lab. Clin. Med., 126:330-41, 1995。「FcR」亦包括負責母體IgG轉移至胎兒的新生兒受體FcRn(Guyer等人, J. Immunol., 117:587, 1976；及Kim等人, J. Immunol., 24:249, 1994)。

【0053】 如本文關於抗體所用，術語「競爭」意謂第一抗體或其抗原結合片段(或一部分)以足夠類似於第二抗體或其抗原結合部分之結合方式結合至抗原決定基，以致與第一抗體在第二抗體不存在下的結合相比，第一抗體與其同源抗原決定基結合的結果可偵測地減少。替代方案可能但不必如此：在第一抗體存在下第二抗體與其抗原決定基之結合亦可偵測地減少。亦即，第一抗體可抑制第二抗體與其抗原決定基之結合，而第二抗體並不抑制第一抗體與其各別抗原決定基之結合。然而，在各抗體可偵測地抑制另一抗體與其同源抗原決定基或配位體結合的情況下，無論程度相同、更大或更小，稱該等抗體彼此「交叉競爭」結合其各別抗原決定基。本發明涵蓋競爭與交叉競爭抗體。無論該競爭或交叉競爭發生之機制(例如位阻、構形變化或結合至共同抗原決定基或其部分)如何，熟習此項技術者基於本文中所提供之教示內容將瞭解，該等競爭及/或交叉競爭抗體涵蓋於且可適用於本文中所揭示之方法中。

【0054】 「功能Fc區」具有原生序列Fc區之至少一種效應功能。例示性「效應功能」包括C1q結合；補體相依性細胞毒性；Fc受體結合；抗

體依賴性細胞介導的細胞毒性；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)的下調等。此類效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可使用此項技術中已知用於評估此類抗體效應功能之各種分析來評估。

【0055】「原生序列Fc區」包含與自然界中所發現之Fc區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。「變異Fc區」包含藉助於至少一個胺基酸修飾而與原生序列Fc區之胺基酸序列不同、但仍保留原生序列Fc區之至少一種效應功能的胺基酸序列。在一些實施例中，相較於原生序列Fc區或相較於親本多肽之Fc區，變異Fc區在原生序列Fc區中或親本多肽之Fc區中具有至少一個胺基酸取代，例如約一個至約十個胺基酸取代，且較佳約一個至約五個胺基酸取代。在本文中，變異Fc區與原生序列Fc區及/或親本多肽之Fc區較佳具有至少約80%序列一致性，且與其最佳具有至少約90%序列一致性、更佳至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%序列一致性。

【0056】術語「效應功能」係指可歸因於抗體Fc區之生物活性。抗體效應功能之實例包括(但不限於)抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、Fc受體結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、吞噬作用、C1q結合及細胞表面受體(例如B細胞受體；BCR)之下調。參見例如美國專利第6,737,056號。此類效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可使用此項技術中已知之用於評價此類抗體效應功能的各種分析加以評估。效應功能之一種例示性量測係經由Fcγ3及/或C1q結合。

【0057】如本文所用，「抗體依賴性細胞介導的細胞毒性」或「ADCC」係指細胞介導之反應，其中表現Fc受體(FcR)之非特異性細胞

毒性細胞(例如自然殺手(NK)細胞、嗜中性球及巨噬細胞)識別靶細胞上之所結合抗體且隨後促使靶細胞溶解。所關注之分子的ADCC活性可使用活體外ADCC分析加以評估，諸如美國專利第5,500,362號或第5,821,337號中所述之分析。此類分析中使用的效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及NK細胞。或者或另外，所關注之分子的ADCC活性可在活體內，例如在動物模型中評估，諸如Clynes等人, 1998, *PNAS* (USA), 95:652-656中所揭示之動物模型。

【0058】「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」係指標靶在補體存在下溶解。補體活化路徑起始於補體系統之第一組分(C1q)結合至與同源抗原複合的分子(例如抗體)。為了評估補體活化，可以進行CDC分析，例如如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)中所述。

【0059】如本文所用，「治療」為用於獲得有利或所需臨床結果之途徑。出於本發明之目的，有利或所需臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：減少(或毀滅)贅生性或癌細胞、抑制贅生性細胞轉移、縮小或減小表現CD70之腫瘤尺寸、CD70相關疾病(例如癌症)緩解、減少CD70相關疾病(例如癌症)所引起的症狀、增加罹患CD70相關疾病(例如癌症)之彼等者之生存品質、降低為了治療CD70相關疾病(例如癌症)而需要之其他藥劑的劑量、延遲CD70相關疾病(例如癌症)之進展、治癒CD70相關疾病(亦即，癌症)，及/或延長患有CD70相關疾病(例如癌症)之患者的存活期。

【0060】「減緩」意謂一或多種症狀相較於不投與CD70抗體(單特異性或雙特異性)減輕或改善。「減緩」亦包括症狀之持續時間縮短或減少。

【0061】 如本文所使用，藥物、化合物或醫藥組合物之「有效劑量」或「有效量」為足以影響任一或多種有利或所需結果之量。對於防治性用途而言，有益或所要結果包括消除或降低疾病之風險、減輕疾病之嚴重程度，或延遲疾病發作，包括疾病、其併發症及在疾病發展期間所呈現之中間病理學表型之生物化學、組織學及/或行為症狀。對於治療用途，有益或所需結果包括諸如以下之臨床結果：降低發病率或改善各種CD70相關疾病或病狀(諸如多發性骨髓瘤)之一或多種症狀；降低治療疾病所需之其他藥品的劑量；增強另一藥品之效果；及/或延遲患者之CD70相關疾病的進展。有效劑量可以一或多種投藥形式投與。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量為足以直接或間接實現預防性或治療性治療之量。如在臨床情形下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量可或不可連同另一藥物、化合物或醫藥組合物一起達成。因此，在投與一或多種治療劑之情形下可考慮“有效劑量”，且若結合一或多種其他藥劑可達成或達成所要結果，則單一藥劑可視為以有效量給予。

【0062】 「個體(individual)」或「個體(subject)」係哺乳動物，更佳為人類。哺乳動物亦包括(但不限於)靈長類動物、馬、狗、貓及大鼠。

【0063】 如本文所用，「載體」意謂構築體，其能夠遞送且較佳在宿主細胞中表現一或多個所關注基因或序列。載體之實例包括(但不限於)病毒載體、裸DNA或RNA表現載體、質體、黏質體或噬菌體載體、與陽離子縮合劑締合之DNA或RNA表現載體、囊封於脂質體中之DNA或RNA表現載體，及某些真核細胞，諸如生產細胞。

【0064】 如本文所用，「表現控制序列」意謂引導核酸轉錄之核酸序列。表現控制序列可為啟動子，諸如構成性或誘導性啟動子；或增強

子。表現控制序列可操作地連接至待轉錄之核酸序列。

【0065】 如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥可接受之賦形劑」包括當與活性成分合併時允許該成分保持生物活性且不與個體免疫系統反應之任何物質。實例包括(但不限於)標準醫藥載劑中任一者，諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、水、乳液(諸如油/水乳液)及各種類型之濕潤劑。用於氣溶膠或非經腸投與之較佳稀釋劑為磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)或生理鹽水(0.9%)。包含此類載劑之組合物係藉由熟知之習知方法調配(參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, A. Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990；及Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Mack Publishing, 2005)。

【0066】 如本文所用，術語「含有醯基供體麩醯胺酸之標籤」或「麩醯胺酸標籤」係指含有一或多個Gln殘基之多肽或蛋白質，其充當轉麩醯胺酸酶胺受體。參見例如WO2012059882及WO2015015448。

【0067】 如本文所用，術語「k_{on}」或「k_a」係指抗體與抗原締合的速率常數。特定言之，使用完整抗體(亦即，二價)及單體CD70蛋白(例如組胺酸標記之CD70融合蛋白)量測速率常數(k_{on}/k_a及k_{off}/k_d)及平衡解離常數。

【0068】 如本文所用，術語「k_{off}」或「k_d」係指抗體自抗體/抗原複合物中解離之速率常數。

【0069】 如本文所用，術語「K_D」係指抗體-抗原相互作用之平衡解離常數。

【0070】 本文中提及「約」某一值或參數包括(及描述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言，描述論及「約X」包括描述「X」。數字範

圍包括界定該範圍之數字。一般而言，術語「約」係指變數之指定值及變數之屬於該指定值之實驗誤差內(例如在平均值之95%信賴區間內)或該指定值之10%內的所有值，以較大者為準。當在時間段(年、月、週、天數等)之上下文內使用術語「約」時，術語「約」意謂時間段加或減一個量的後續次級時間段(例如約1年意謂11-13個月；約6個月意謂6個月加或減1週；約1週意謂6-8天等)，或在指定值之10%內，以較大者為準。

【0071】 應理解在本文中任何地方之實施例皆用語言「包含」描述，或亦提供用術語「由…組成」及/或「基本上由…組成」所述之類似實施例。

【0072】 在本發明之態樣或實施例根據馬庫西群組(Markush group)或其他替代分組進行描述的情況下，本發明不僅涵蓋整體列出之整個群組，而且亦個別涵蓋群組之每一成員及主群組之所有可能子組，且亦涵蓋缺乏一或多個群組成員之主群組。本發明亦設想明確排除所主張之發明中之任何群組成員中之一或多者。

【0073】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬領域者通常所理解相同的含義。在有衝突的情況下，將以本說明書(包括定義)為準。在通篇本說明書及申請專利範圍中，詞語「包含(comprise)」或諸如「包含(comprises/comprising)」之變型應理解為意謂包括所述整數或整數群，但不排除任何其他整數或整數群。除非上下文另外需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。

【0074】 本文描述例示性方法及物質，但類似本文描述例示性方法及材料，但類似或等效於本文所述之方法及材料之方法及材料亦可用於本發明之實施或測試中。該等材料、方法及實例僅具說明性且不希望具限制

性。

【0075】 **CD70抗體及其製備方法**

【0076】 本發明提供結合至CD70 [例如人類CD70 (例如寄存編號：NP_004110或SEQ ID NO: 235)]且藉由以下特徵中之任一者或多者表徵的抗體：(a)治療、預防、改善個體中與表現CD70之惡性細胞有關之病狀(例如癌症，諸如AML)的一或多種症狀；(b)抑制個體(患有表現CD70之惡性腫瘤)的腫瘤生長或進展；(c)抑制個體(具有表現CD70的一或多個惡性細胞)中表現CD70之癌症(惡性)細胞轉移；(d)誘導表現CD70之腫瘤消退(例如長期消退)；(e)對表現CD70之惡性細胞施加細胞毒性活性；(f)阻斷CD70與其他尚待鑑定因子的相互作用；及/或(g)誘導旁觀者效應，以殺滅附近的非CD70表現惡性細胞或抑制其生長。

【0077】 在一個態樣中，提供一種特異性結合至CD70之經分離抗體，其中該抗體包含：(a)重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH互補決定區1(CDR1)，該VH互補決定區1包含49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、

428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460中所示之序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2包含SEQ ID NO: 52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462中所示之序列；及iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、439、445、451、457或463中所示之序列；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，該VL CDR1包含SEQ ID NO: 193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527中所示之序列；(ii) VL CDR2，該VL CDR2包含SEQ ID NO: 194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、

492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528中所示之序列；及(iii) VL CDR3，該VL CDR3包含SEQ ID NO: 195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529中所示之序列。

【0078】 在另一態樣中，提供一種特異性結合至CD70之經分離抗體，其中該抗體包含：包含VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3之VH區，其具有SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329或331中所示之VH序列；及/或包含VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3之VL區，其具有SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330中所示之VL序列。

【0079】 在一些實施例中，提供具有如表1中所列之任一個部分輕鏈序列及/或如表1中所列之任一個部分重鏈序列的抗體。表1中，加下劃線之序列為根據Kabat之CDR序列且粗體係根據Chothia之CDR序列。

表1

mAb	輕鏈	重鏈
31H1	DIVMTQNPLSSPVTLGQPASISC**RSS** **QSLVHSDGNTYLS**WLQQRPGQSPR LLIY**KISNRFS**GVPDRFSGSGAGTDF	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS **GGTFSSY**GFSWVRQAPGQGLEWMG G**IIPIFGS**ANYAQKFQGRVTITADKS

	TLKISRVEAEDVGVYYC**MQATQFP LT**IGGGSKVEIK (SEQ ID NO: 1)	TSTVYMELISLRSEDTAVYYCAR**GG SSSPFAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)
63B2	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC**RSS QSLVHSDGNTYLS**WLQQRPGQSPR LLIY**KISNRFS**GVPDRFSGSGAGTDF TLKISRVEAEDVGVYYC**MQATQFP LT**IGGGSKVEIK (SEQ ID NO: 3)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS **GGTFSSY**GFSWVRQAPGQGLEWMG G**IIPIFGT**ANYAQKFQGRVTITADKS TSTVFMELISLRSEYTAVYYCAR**GGS SSPFAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 4)
40E3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNYLA**WFQQKPGKAPKSLIY**A ASSLQS**GVPSKFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC**QQYNSYPLT**FGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 5)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS**G GSISSY**YWNWIRQPPGKGLEWIG**YIY YSGST**NYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLRSVTAADTAVYYCAR**DIRTW** GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 6)
42C3	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC**RSS QSLVYSDENTYLN**WFQQRPGQSLR RLIY**QVSNRDS**GVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYFC**MQGTYW PPT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 7)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS **GFTFRNS**WMSWVRQAPGKGLEWV ANI**KRDGSE**KYYVDSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**DQTGSFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8)
45F11	EIVMTQSPATLSMSLGERATLSC**RA SQSVSSSLA**WYQQKPGQAPRLLIY**G ASTRAT**GIPARFGGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYC**QQYINWPH**FGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 9)	QVQLRGSGPGLVKPSETLSLTCTVS**D DSISVY**YWSWIRQPAGKGLEWIGRV **YSSGN**INYNPSLESRVTMSVDTSKSR FSLNLSSVTAADTAVYYCAR**GLDAF DI**WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 10)
64F9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QAS QDISNYLN**WYQQKPGKAPKILIY**G ASNLET**GVPSRFSGSGSGTDFTFAIS SLQPEDVATYYC**QQYDNFPIT**FGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 11)	EVQLLESGGGLVQPGESLRLSCEVS**G FTFTSY**AMSWVRQVPGKGLEWVSII **SGVAFT**TYYADSVKGRFTISRDHSK NTLYLQMNGLRAEDTAVYYCVK**VD GEVY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)
72C2	EIVMTQSPDTLSVSPGERAILSC**RAS QSVSSNLA**WYQQKPGQAPRLLIY**S**	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCEAS **GGTFITY**AISWVRQAPGQGLEWMG

	ASTRASGIPARFSGSGSGTEFTLSISS LQSEDFAVYYC**QQYDNWPPLT**FG GGTKVEIK (SEQ ID NO: 13)	G**IIPFFGT**ANYAQKFQGRVTITADKS TSTASMELRSLRSEDTAMYYCAQ**W ELFFFDF**WGQGTPVTVSS (SEQ ID NO: 14)
2F10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RAS QSVSSSYLA**WYQQQPGQAPRLLIY **GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAIYYC**QQYGSSPLT**FGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 15)	AVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS **GFTFTYY**SMNWVRQAPGKGLEWVS H**ISIRSST**IYFADSAKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR**GS GWYGDYFDYWGQGTLVTVSS** (SEQ ID NO: 16)
4F11	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC**RA SQDISNYLA**WFQQKPGKVPKRLIY**A ASSLQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LLPEDFATYYC**LQLNSFPFT**FGGGT KVEIN (SEQ ID NO: 17)	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVS**G FSLSNARM**GVTWIRQPPGKALEWL AHI**FSNDE**KSYSTSLKSRLTISKDTSK TQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR**IR DYYDISSYYDY**WGQGTLVSVSS (SEQ ID NO: 18)
10H10	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RAS QGISSWLA**WYQQKPGKAPKVLIY**A ASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC**QQAFSFPFT**FGPG TKVDIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVS **GFTFSNH**NIHWVRQAPGKGLEWIS**Y** I**SRSSST**IYYADSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR**DHA QWYGMDV**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 20)
17G6	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSS QSVLYSYNNKNYVA**WYQQKPGQP PNLLIF**WASTRES**GVPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYC**QQYYS TLT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 21)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVAS **GFTFSSY**WMSWVRQAPGKGLEWV A**SIKQDGSE**KYYVDSVKGRFTISRD NAKNSVYLQMNSLRAEDTGVYYCA R**EGVNWGWRLYWHFDL**WGRGTL VTVSS (SEQ ID NO: 22)
65E11	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSC**RAS QSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY **DASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYC**QQYGSSPLT**FGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS **GFTFSSY**SMNWVRQAPGKGLEWVS H**SSISRGN**IYFADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR**G SGWYGDYFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 24)

P02B10	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SG SSSNIGSNYVY**WYQQLPGTAPKLLI YR**NNQRPS**GVPDRFSGSKSGTSASL AISGLRSEDEADYYC**AAWDDSLSG VV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 25)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS **GFAFSNY**AMSWVRQAPGKGLEWVS AI**RGGGGS**TYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR **DFISGTWYPDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 26)
P07D03	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SG SRSNIGSNYVY**WYQQLPGTAPKLLI YR**NNQRPS**GVPDRFSGSKSGTSASL AISGLRSEDEADYYC**ASWDGSLSA VV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 27)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS **GYRFTSY**WIGWVRQMPGKGLEWM GSI**YPDDSD**TRYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAS**S TVDYPGYSYFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 28)
P08A02	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SG SSSNIGSNYVY**WYQQLPGTAPKLLI YR**NNQRPS**GVPDRFSGSKSGTSASL AISGLRSEDEADYYC**ATWDDSLGS PV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 29)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS **GYTFTNY**WIAWVRQMPGKGLEWM GII**YPDGSD**TRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR**DI TSWYYGEPAFDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 30)
P08E02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**R ASQSISRYLN**WYQQKPGKAPKLLIY **AASILQT**GVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYC**QQSYSTTMWT**F GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 31)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS **GYSFTSS**WIGWVRQMPGKGLEWMG II**YPGDSD**TRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCAK**GL SQAMTGFGFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 32)
P08F08	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SG SSSNIGSNYVN**WYQQLPGTAPKLLI Y**GDYQRPS**GVPDRFSGSKSGTSASL AISGLRSEDEADYYC**ATRDDSLSGS VV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 33)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS **GYGFTSY**WIGWVRQMPGKGLEWM GII**HPDDSD**TKYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAS**SY LRGLWGGYFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 34)
P08G02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**R ASQSIYDYLH**WYQQKPGKAPKLLI Y**DASNLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC**QQSYTTPLFT**F GQGTKVEIK	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS **GYTFPSS**WIGWVRQMPGKGLEWM GII**YPDTSH**TRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR**AS YFDRGTGYSSWWMDV**WGQGTLVT

	(SEQ ID NO: 35)	VSS (SEQ ID NO: 36)
P12B09	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQYIGRYLN**WYQQKRGKAPKLLI H**GATSLAS**GVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC**QQSYSTTSPT**F GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 37)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS **GFTFSQY**SMSWVRQAPGKGLEWVS AI**SGGGVS**TYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS**DI SDSGGSHWYFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 38)
P12F02	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SG STSNIGRNYVY**WYQQLPGTAPKLLI Y**RTNQRPS**GVPDRFSGSKSGTSASL AISGLRSEDEADYYC**AAWDDSLSG RV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 39)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS **GFTFSSY**AMSWVRQAPGKGLEWVS TI**SGTGGT**TYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**V RAGIDPTASDV**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 40)
P12G07	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SG SSSNIGSNYVY**WYQQLPGTAPKPLI Y**MNNQRPS**GVPDRFSGSKSGTSAS LAISGLRSEDEADYYC**AAWDDSLS AVV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 41)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS **GFTFNNF**AMSWVRQAPGKGLEWVS GI**SGSGDNT**YYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**D RDIGLGWYSYYLDV**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 42)
P13F04	ELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC**SG SNSNIGTNYVS**WYQQLPGTAPKLLI Y**RSSRRPS**GVPDRFSGSKSGTSASL AISGLRSEDEADYYC**AAWDGSLSG HWV**FGTGTKLTVL (SEQ ID NO: 43)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS **GGTFSSY**AISWVRQAPGQGLEWMG EI**IPIFGT**ASYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCAR**AG WDDSWFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 44)
P15D02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSIDTYLN**WYQQKPGKAPKLLI Y**SASSLHS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYC**QQSYSTTAWT**F GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 45)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS **GYSFASY**WIGWVRQMPGKGLEWM GVI**YPGTSE**TRYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAK**G LSASASGYSFQY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 46)
P16C05	ELDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSIGQSLN**WYQQKPGKAPKLLI	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS **GYSFTDY**WIGWVRQMPGKGLEWM

	YGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 47)	GMISPGGSTTIYRPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAREE MYTGGYGGSWYFDYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO: 48)
10A1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS QSISTWLAWYQQKPGKAPKVLIYK ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFILTINS LQPDDFASYYCQQYKSYSHTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO: 288)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISYYYWTWIRQPPGKGLEWIGHI YYSGSTNYNPSLKSRVTISIDTSKNLF SLKLSSVTAADTAVYYCARAEGSlD AFDFWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 289)
10E2	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS QSISSWLAWYQQKPGKAPKVLIYK ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTINS LQPDDFATYYCQQYKSFSLTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO: 290)	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTVSSNYMTWVRQAPGKGLEWVSV IYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWG DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 291)
11A1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS QSISSWLAWYQQKPGKAPKVLIYK ASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYCQQYNSYSYTFGHG TKLEIK (SEQ ID NO: 292)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSG GSIDYYFWNWFRQSPVKGLEWIGH VYDIGNTKYNPSLKSRVTISIDTSEN QFSLKLNSVTAADTAVYYCARGEG AlDAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 293)
11C1	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRAS QSVSSWLAWYQQKPGKAPKVLIYK ASSLESGVPSRFSGTGSGTEFTLTISS LQSDDFATYYCQQYNTYSHTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO: 294)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLNCTVSG GSISYYYWTWIRQPPGKGLEWIGHV IYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLNSVTAADTAVYYCVRAEGSl DAFDLWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 295)
11D1	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQDYNYPFTFGPG TKVDIK (SEQ ID NO: 296)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVAS GFTFSDYGIHWVRQAPGMGQEWVA VIWYDGSiKKYSDSVKGRFIISRDNS ENTVYLQMNSLRGEDTAIYYCARDE VGtfGAFDFWGQGTKVTVSS (SEQ ID NO: 297)
11E1	DIQMTQSPSSLSASVGDSITITCRAS	QVQLQESGPGLVKPLQTLSLTCTVS

	QDIDNYLAWYQQKTGKVPKVLIY**A** **ASALQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDVATYYC**QNYNSGPRT**FGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 298)	**GGSISSdgYYWS**WIRQNPGKGLEWI GYM**YYSGS**TYYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCTR**D** **FGWYFDL**WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 299)
12A2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS** **QDISNYLT**WYQQKPGRVPEVLIY**A** **ASALQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDVATYYC**QNYNSAPRT**FGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 300)	QVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVS**G** **GSVSSdgYYWS**WIRQHPGKGLEWIG YI**YYRRI**TDYNPSLKSRVNISLDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**DFG** **WYFDL**WGRGTLVAVSS (SEQ ID NO: 301)
12C4	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC**RSS** **QSLLHSNGYNYLD**WYLQKPGQSP QVLIL**LGSNRAS**GVPDRVSASGSGT DFTLKISRMQAEDVGIYYC**MQTLQ** **TPFT**FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 302)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA S**GYTFTGYYLH**WVRQAPGQGLEW MGW**INpNSGGTNYAQKFQG**RVTMT RDTSITTAYMELSRLRIDDTAVYYCA R**DRGVtmivDGMDD**WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 303)
12C5	DIQLTQSPSFLSASVGDRVIITC**RAS** **QGINSHLA**WYQQKPGKAPKLLIY**Y** **ASTLPS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTVT SLQPEDFATYYC**QQLNHYPIT**FGQ GTRLDIN (SEQ ID NO: 304)	EVELVESGGGMVQPGRSLRLSCAAS **GFTFSDYGMH**WVRQAPGMGLEWV TVI**WYDGSn**KYYADSVKGRFTISRD NSKNTVFLQMNSLRAEDTAVYYCA R**DEVGfvGAFDI**WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 305)
12D3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS** **QGISNYLA**WYQQKPGKVPKLLIY**A** **ASTLHS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDVATYYC**QKYNSAPRT**FGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 306)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS**G** **GSISSdgYYWS**WIRQHPGKGLEWIGY M**YYSGI**TYHNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLRLSSVTAADTAVYYCAR**DFG** **WYFDL**WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 307)
12D6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS** **QDISNYLA**WYQQKPGKVPKLLIY**A** **ASTLHS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPDDFAAYYC**QKYNSAPRT**FGQ GTKVEIK	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS**G** **GSISSdaYYWS**WIRQHPGKGLEWIGY M**YYSGI**TYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**DFG** **WYFDL**WGRGTLVTVSS

	(SEQ ID NO: 308)	(SEQ ID NO: 309)
12D7	DIQLTQSPSFLSASVGDRVSITC**RAS QDISSFLA**WYQQKPGKAPVLLIY**VA STLQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTVSS LQPEDFATYYC**QQLHVYPIT**FGQG TRLEIR (SEQ ID NO: 310)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVAS **GFTFSDY**GIHWVRQAPGMGQEWVA VI**WYDGSi**KKYSDSVKGRFIISRDNS ENTVYLQMNSLRGEDTAIYYCAR**DE VGtfGAFDF**WGQGTKVTVSS (SEQ ID NO: 311)
12F5	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC**RSS QSLLDSDDGNtYLD**WYLQKPGQSP QLLIY**TLSYRAS**GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQRIEF PFT**FGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 312)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS **GFTFSNA**WMSWVRQAPGKGLEWV GRI**KsktGGGT**TDYAAPVKGRFTISR DDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC TS**LIVGaiSLFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 313)
12H4	DIQMTQSPSALSASVGDRVAITC**RA SQTISTWLA**WYQQKPGKAPKVLIY **KASNLES**GVPSRFSGSGSGTEFTLTI NSLQPDDFATYYC**QQYQTFSHT**FG QGTKLEIK (SEQ ID NO: 314)	QVQLRESGPGLVKPSETLSLTCTIS**G GSISYY**FWTWIRQPPGRGLEWIGQI**Y YSGN**TNSNPSLKSRVTISIDTSKNQFS LKLTSVTVADTAVYYCVR**AEGSlDA FDI**WGQGTMVAVSS (SEQ ID NO: 315)
8C8	DMQMTQSPSSLSASVGDRVTLTC**R ASQGISNYLA**WFQLKPGKVPKLLIY **AASTLQS**GVPSRFSGSGSGTDFALTI SSLQPEDVATYYC**QKYNSAPLT**FG GGTKVEIK (SEQ ID NO: 316)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCVAS **GFTFSSY**SMNWVRQFPGKGLEWVS S**IStSSNY**IHYADSLQGRFTISRDNAK NSLYLQMSSLRVEDTAVYYCVR**DK GTtltnWYFDL**WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 317)
8F7	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC**RSS QTLVHSNGYNYLN**WYLQKPGQSP QLLIY**LGSNRAS**GVPDRFSGSGSGS DFTLKISRMEAEDVGVYYC**MQAIQ TPYT**FGQGTNVEIK (SEQ ID NO: 318)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCGAS **GFTFSSY**GMHWVRQAPGKGLEWV AVI**WYDGSn**KYYADSLKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA R**DGYSgssDAFDI**WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 319)
8F8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RAS QSISSWLA**WYQQKPGKAPKVLIY**K ASNLES**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYC**QQYNSYSCT**FGQG	QVQLQESGPGLVQPSETLSLTCTVS**G GSISYY**YWSWIRQPPGKGLEWIGNI**N YMGNT**IYNPSLKSRVTISVDTSKDQF SLKLTSVSAADTAVYYCVR**AEGSlD**

	TKLEIK (SEQ ID NO: 320)	**AFDF**WGQGTLVAVSL (SEQ ID NO: 321)
9D8	DIQMTQSPSSLSASVGDRIIFTC**QAS** **QDINNYLH**WYQQKPGKAPKLLIY**D** **ASDWET**GVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYC**QQYDHLPIT**FGQG TRVEIK (SEQ ID NO: 322)	QVQLVQSGAEVTKPGASVKVSCKAS **GYIFTGY**YIYWVRQAPGQGLEWMG WI**NpSSGGT**NYAQKFQGRVTMARD TSISTAYMELSSLRSDDTAVYYCAR**D** **RKReyyynFGMDV**WGQGTTVTVST (SEQ ID NO: 323)
9E10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVILTC**QAS** **QDISNYLH**WYQQKPGKAPKLLIY**D** **ASDLET**GVPSRFSGSGSGADFTFTIS NLQPEDFATYYC**QQYDHLPIT**FGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 324)	QVQLVQSGAEVTKPGASVKVSCKAS **GYTFTSH**YIYWVRQAPGQGLEWMG WI**NpNSGGT**NYAQKFQDRVTMARD TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAK **DRKReyyynFGMDV**WGQGTTVTVSA (SEQ ID NO: 325)
9E5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVILTC**QAS** **QDISNYLH**WYQQKPGKAPKLLIY**D** **ASDLET**GVPSRFSGSGSGADFTFTIS NLQPEDFATYYC**QQYDHLPIT**FGQ GTRLEIK (SEQ ID NO: 326)	QVQLVQFGVEVRKPGASVKVSCKVS **GFTFTSH**YIYWVRQAPGQGLEWMG WI**NpNSGGT**KYAQKFQDRVTMARD TSISTAYMELSRLRSDDTSVYYCVK**D** **RKReyyynFGMDV**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 327)
9F4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QAS** **QDISNYLN**WYQQKPGKAPKLLIY**D** **ASNLET**GVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYC**QQYDNLPYT**FGQ GTKLEIK (SEQ ID NO: 328)	EVQMLESGGGLIQPGGSLRLSCKTS**G** **FTLSIY**AIHWVRQAPGRGLEWVS**SF** **GgRGSST**YFADSVKGRFTISRDASEN SLYLHMNSLRAEDTAVYYCAK**EKD** **WgRGFDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 329)
9F8	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC**RSS** **QSLLYSNGYNYLD**WYLQKPGQSPQ LLIF**LNSNRAS**GVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYFC**MQALQTP** **LT**FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 330)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS **GFTFSNY**SMNWVRQAPGKGLEWVS SI**SsSTIY**IYYADSVKGRFTISRDNAK KSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DIG** **WevftLGFDY**WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 331)

【0080】 本文亦提供針對CD70之抗體之抗原結合域的CDR部分(包括Chothia、Kabat CDR及CDR接觸區)。CDR區之測定完全在此項技術之

技能範圍內。應瞭解，在一些實施例中，CDR可為Kabat與Chothia CDR之組合(亦稱為「組合CR」或「延長CDR」)。在一些實施例中，CDR為Kabat CDR。在其他實施例中，CDR為Chothia CDR。換言之，在具有超過一種CDR之實施例中，CDR可為Kabat、Chothia、組合CDR或其組合中之任一者。表2提供本文中所提供之CDR序列之實例。

表2

重鏈			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
31H1	SYGFS (SEQ ID NO: 49) (Kabat); GGTFSSY (SEQ ID NO: 50) (Chothia); GGTFSSYGFS (SEQ ID NO: 51) (延長)	GIIPIFGSANYAQKFQG (SEQ ID NO: 52) (Kabat); IPIFGS (SEQ ID NO: 53) (Chothia)	GGSSSPFAY (SEQ ID NO: 54)
63B2	SYGFS (SEQ ID NO: 55) (Kabat); GGTFSSY (SEQ ID NO: 56) (Chothia) GGTFSSYGFS（延長）(SEQ ID NO: 57)	GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 58) (Kabat); IPIFGT (SEQ ID NO: 59) (Chothia)	GGSSSPFAY (SEQ ID NO: 60)
40E3	SYYWN (SEQ ID NO: 61) (Kabat); GGSISSY (SEQ ID NO: 62) (Chothia); GGSISSYYWN (SEQ ID NO: 63) (延長)	YIYYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 64) (Kabat); YYSGS (SEQ ID NO: 65) (Chothia)	DIRTW (SEQ ID NO: 66)
42C3	NSWMS (SEQ ID NO: 67) (Kabat); GFTFRNS (SEQ ID NO: 68) (Chothia); GFTFRNSWMS (SEQ ID NO: 69) (延長)	NIKRDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 70) (Kabat); KRDGSE (SEQ ID NO: 71) (Chothia)	DQTGSFDY (SEQ ID NO: 72)

45F11	VYYWS (SEQ ID NO: 73) (Kabat); DDSISVY (SEQ ID NO: 74) (Chothia); DDSISVYYWS (SEQ ID NO: 75) (延長)	VYSSGNINYNPSLES (SEQ ID NO: 76) (Kabat); YSSGN (SEQ ID NO: 77) (Chothia)	GLDAFDI (SEQ ID NO: 78)
64F9	SYAMS (SEQ ID NO: 79) (Kabat); GFTFTSY (SEQ ID NO: 80) (Chothia); GFTFTSYAMS (SEQ ID NO: 81) (延長)	RVYSSGNINYNPSLES (SEQ ID NO: 82) (Kabat); YSSGN (SEQ ID NO: 83) (Chothia)	GLDAFDI (SEQ ID NO: 84)
72C2	TYAIS (SEQ ID NO: 85) (Kabat); GGTFITY (SEQ ID NO: 86) (Chothia); GGTFITYAIS (SEQ ID NO: 87) (延長)	GIIPFFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 88) (Kabat); IPFFGT (SEQ ID NO: 89) (Chothia)	WELFFFDF (SEQ ID NO: 90)
2F10	YYSMN (SEQ ID NO: 91) (Kabat); GFTFTYY (SEQ ID NO: 92) (Chothia); GFTFTYYSMN (SEQ ID NO: 93) (延長)	HISIRSSTIYFADSAKG (SEQ ID NO: 94) (Kabat); SIRSST (SEQ ID NO: 95) (Chothia)	GSGWYGDYFDY (SEQ ID NO: 96)
4F11	NARMGVT (SEQ ID NO: 97) (Kabat); GFSLSNARM (SEQ ID NO: 98) (Chothia); GFSLSNARMGVT (SEQ ID NO: 99) (延長)	HIFSNDEKSYSTSLKS (SEQ ID NO: 100) (Kabat); FSNDE (SEQ ID NO: 101) (Chothia)	IRDYYDISSYYDY (SEQ ID NO: 102)
10H10	NHNIH (SEQ ID NO: 103) (Kabat); GFTFSNH (SEQ ID NO: 104) (Chothia); GFTFSNHNIH (SEQ ID	YISRSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 106) (Kabat); SRSSST (SEQ ID NO: 107) (Chothia)	DHAQWYGMDV (SEQ ID NO: 108)

	NO: 105) (延長)		
17G6	SYWMS (SEQ ID NO: 109) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 110) (Chothia); GFTFSSYWMS (SEQ ID NO: 111) (延長)	SIKQDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 112) (Kabat); KQDGSE (SEQ ID NO: 113) (Chothia)	EGVNWGWRLYWHFDL (SEQ ID NO: 114)
65E11	SYSMN (SEQ ID NO: 115) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 116) (Chothia); GFTFSSYSMN (SEQ ID NO: 117) (延長)	HSSISRGNIYFADSVKG (SEQ ID NO: 118) (Kabat); SISRGN (SEQ ID NO: 119) (Chothia)	GSGWYGDYFDY (SEQ ID NO: 120)
P02B10	NYAMS (SEQ ID NO: 121) (Kabat); GFAFSNY (SEQ ID NO: 122) (Chothia); GFAFSNYAMS (SEQ ID NO: 123) (延長)	AIRGGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 124) (Kabat); RGGGGS (SEQ ID NO: 125) (Chothia)	DFISGTWYPDY (SEQ ID NO: 126)
P07D03	SYWIG (SEQ ID NO: 127) (Kabat); GYRFTSY (SEQ ID NO: 128) (Chothia); GYRFTSYWIG (SEQ ID NO: 129) (延長)	SIYPDDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 130) (Kabat); YPDDSD (SEQ ID NO: 131) (Chothia)	STVDYPGYSYFDY (SEQ ID NO: 132)
P08A02	NYWIA (SEQ ID NO: 133) (Kabat); GYTFTNY (SEQ ID NO: 134) (Chothia); GYTFTNYWIA (SEQ ID NO: 135) (延長)	IIYPDGSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 136) (Kabat); YPDGSD (SEQ ID NO: 137) (Chothia)	DITSWYYGEPAFDI (SEQ ID NO: 138)
P08E02	SSWIG (SEQ ID NO: 139) (Kabat); GYSFTSS (SEQ ID NO: 140) (Chothia);	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 142) (Kabat); YPGDSD (SEQ ID NO:	GLSQAMTGFGFDY (SEQ ID NO: 144)

	GYSFTSSWIG (SEQ ID NO: 141) (延長)	143) (Chothia)	
P08F08	SYWIG (SEQ ID NO: 145) (Kabat); GYGFTSY (SEQ ID NO: 146) (Chothia); GYGFTSYWIG (SEQ ID NO: 147) (延長)	IIHPDDSDTKYSPSFQG (SEQ ID NO: 148) (Kabat); HPDDSD (SEQ ID NO: 149) (Chothia)	SYLRGLWGGYFDY (SEQ ID NO: 150)
P08G02	SSWIG (SEQ ID NO: 151) (Kabat); GYTFPSS (SEQ ID NO: 152) (Chothia); GYTFPSSWIG (SEQ ID NO: 153) (延長)	IIYPDTSHTRYSPSFQ (SEQ ID NO: 154) (Kabat); YPDTSH (SEQ ID NO: 155) (Chothia)	ASYFDRGTGYSSWW MDV (SEQ ID NO: 156)
P12B09	QYSMS (SEQ ID NO: 157) (Kabat); GFTFSQY (SEQ ID NO: 158) (Chothia); GFTFSQYSMS (SEQ ID NO: 159) (延長)	AISGGGVSTYYADSVK G (SEQ ID NO: 160) (Kabat); SGGGVS (SEQ ID NO: 161) (Chothia)	DISDSGGSHWYFDY (SEQ ID NO: 162)
P12F02	SYAMS (SEQ ID NO: 163) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 164) (Chothia); GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 165) (延長)	TISGTGGTTYYADSVK G (SEQ ID NO: 166) (Kabat); SGTGGT (SEQ ID NO: 167) (Chothia)	VRAGIDPTASDV (SEQ ID NO: 168)
P12G07	NFAMS (SEQ ID NO: 169) (Kabat); GFTFNNF (SEQ ID NO: 170) (Chothia); GFTFNNFAMS (SEQ ID NO: 171) (延長)	GISGSGDNTYYADSVK G (SEQ ID NO: 172) (Kabat); SGSGDN (SEQ ID NO: 173) (Chothia)	DRDIGLGWYSYYLD V (SEQ ID NO: 174)
P13F04	SYAIS (SEQ ID NO: 175) (Kabat); GGTFSSY (SEQ ID NO:	EIIPIFGTASYAQKFQG (SEQ ID NO: 178) (Kabat);	AGWDDSWFDY (SEQ ID NO: 180)

	176) (Chothia); GGTFSSYAIS (SEQ ID NO: 177) (延長)	IPIFGT (SEQ ID NO: 179) (Chothia)	
P15D02	SYWIG (SEQ ID NO: 181) (Kabat); GYSFASY (SEQ ID NO: 182) (Chothia); GYSFASYWIG (SEQ ID NO: 183) (延長)	VIYPGTSETRYSPSFQG (SEQ ID NO: 184) (Kabat); YPGTSE (SEQ ID NO: 185) (Chothia)	GLSASASGYSFQY (SEQ ID NO: 186)
P16C05	DYWIG (SEQ ID NO: 187) (Kabat); GYSFTDY (SEQ ID NO: 188) (Chothia); GYSFTDYWIG (SEQ ID NO: 189) (延長)	MISPGGSTTIYRPSFQG (SEQ ID NO: 190) (Kabat); SPGGST (SEQ ID NO: 191) (Chothia)	MYTGGYGGSWYFDY (SEQ ID NO: 192)
10A1	YYYWT (SEQ ID NO: 332) (Kabat); GGSISYY (SEQ ID NO: 333) (Chothia); GGSISYYYWT (SEQ ID NO: 334) (延長)	HIYYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 335) (Kabat); YYSGS (SEQ ID NO: 336) (Chothia)	AEGSIDAFDF (SEQ ID NO: 337)
10E2	SNYMT (SEQ ID NO: 338) (Kabat); GFTVSSN (SEQ ID NO: 339) (Chothia); GFTVSSNYMT (SEQ ID NO: 340) (延長)	VIYSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 341) (Kabat); YSGGS (SEQ ID NO: 342) (Chothia)	NWGDYW (SEQ ID NO: 343)
11A1	YYFWN (SEQ ID NO: 344) (Kabat); GGSIDYY (SEQ ID NO: 345) (Chothia); GGSIDYYFWN (SEQ ID NO: 346) (延長)	HVYDIGNTKYNPSLKS (SEQ ID NO: 347) (Kabat); YDIGN (SEQ ID NO: 348) (Chothia)	GEGAIDAFDI (SEQ ID NO: 349)
11C1	YYYWT (SEQ ID NO: 350) (Kabat);	HVIYSGTTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 353)	AEGSIDAFDL (SEQ ID NO: 355)

	GGSISYY (SEQ ID NO: 351) (Chothia); GGSISYYYWT (SEQ ID NO: 352) (延長)	(Kabat); IYSGT (SEQ ID NO: 354) (Chothia)	
11D1	DYGIH (SEQ ID NO: 356) (Kabat); GFTFSDY (SEQ ID NO: 357) (Chothia); GFTFSDYGIH (SEQ ID NO: 358) (延長)	VIWYDGSiKKYSDSVKG (SEQ ID NO: 359) (Kabat); WYDGSi (SEQ ID NO: 360) (Chothia)	DEVGtfGAFDF (SEQ ID NO: 361)
11E1	SdgYYWS (SEQ ID NO: 362) (Kabat); GGSISSdgY (SEQ ID NO: 363) (Chothia); GGSISSdgYYWS (SEQ ID NO: 364) (延長)	YMYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 365) (Kabat); YYSGS (SEQ ID NO: 366) (Chothia)	DFGWYFDL (SEQ ID NO: 367)
12A2	SdgYYWS (SEQ ID NO: 368) (Kabat); GGSVSSdgY (SEQ ID NO: 369) (Chothia); GGSVSSdgYYWS (SEQ ID NO: 370) (延長)	YIYYRRITDYNPSLKS (SEQ ID NO: 371) (Kabat); YYRRI (SEQ ID NO: 372) (Chothia)	DFGWYFDL (SEQ ID NO: 373)
12C4	GYYLH (SEQ ID NO: 374) (Kabat); GYTFTGY (SEQ ID NO: 375) (Chothia); GYTFTGYYLH (SEQ ID NO: 376) (延長)	WINpNSGGTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 377) (Kabat); NpNSGG (SEQ ID NO: 378) (Chothia)	DRGVtmivDGMDD (SEQ ID NO: 379)
12C5	DYGMH (SEQ ID NO: 380) (Kabat); GFTFSDY (SEQ ID NO: 381) (Chothia); GFTFSDYGMH (SEQ ID NO: 382) (延長)	VIWYDGSnKYYADSVKG (SEQ ID NO: 383) (Kabat); WYDGSn (SEQ ID NO: 384) (Chothia)	DEVGfvGAFDI (SEQ ID NO: 385)
12D3	SdgYYWS (SEQ ID NO:	YMYYSGITYHNPSLKS	DFGWYFDL (SEQ ID

	386) (Kabat); GGSISSdgY (SEQ ID NO: 387) (Chothia); GGSISSdgYYWS (SEQ ID NO: 388) (延長)	(SEQ ID NO: 389) (Kabat); YYSGI (SEQ ID NO: 390) (Chothia)	NO: 391)
12D6	SdaYYWS (SEQ ID NO: 392) (Kabat); GGSISSdaY (SEQ ID NO: 393) (Chothia); GGSISSdaYYWS (SEQ ID NO: 394) (延長)	YMYYSGITYYNPSLKS (SEQ ID NO: 395) (Kabat); YYSGI (SEQ ID NO: 396) (Chothia)	DFGWYFDL (SEQ ID NO: 397)
12D7	DYGIH (SEQ ID NO: 398) (Kabat); GFTFSDY (SEQ ID NO: 399) (Chothia); GFTFSDYGIH (SEQ ID NO: 400) (延長)	VIWYDGSiKKYSDSVKG (SEQ ID NO: 401) (Kabat); WYDGSi (SEQ ID NO: 402) (Chothia)	DEVGtfGAFDF (SEQ ID NO: 403)
12F5	NAWMS (SEQ ID NO: 404) (Kabat); GFTFSNA (SEQ ID NO: 405) (Chothia); GFTFSNAWMS (SEQ ID NO: 406) (延長)	RIKsktGGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 407) (Kabat); KsktGGGT (SEQ ID NO: 408) (Chothia)	LIVGaiSLFDY (SEQ ID NO: 409)
12H4	YYFWT (SEQ ID NO: 410) (Kabat); GGSISYY (SEQ ID NO: 411) (Chothia); GGSISYYFWT (SEQ ID NO: 412) (延長)	QIYYSGNTNSNPSLKS (SEQ ID NO: 413) (Kabat); YYSGN (SEQ ID NO: 414) (Chothia)	AEGSlDAFDI (SEQ ID NO: 415)
8C8	SYSMN (SEQ ID NO: 416) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 417) (Chothia); GFTFSSYSMN (SEQ ID NO: 418) (延長)	SIStSSNYIHYADSLQG (SEQ ID NO: 419) (Kabat); StSSNY (SEQ ID NO: 420) (Chothia)	DKGTtltnWYFDL (SEQ ID NO: 421)

8F7	SYGMH (SEQ ID NO: 422) (Kabat); GFTFSSY (SEQ ID NO: 423) (Chothia); GFTFSSYGMH (SEQ ID NO: 424) (延長)	VIWYDGSnKYYADSLKG (SEQ ID NO: 425) (Kabat); WYDGSn (SEQ ID NO: 426) (Chothia)	DGYSgssDAFDI (SEQ ID NO: 427)
8F8	YYYWS (SEQ ID NO: 428) (Kabat); GGSISYY (SEQ ID NO: 429) (Chothia); GGSISYYYWS (SEQ ID NO: 430) (延長)	NINYMGNTIYNPSLKS (SEQ ID NO: 431) (Kabat); NYMGN (SEQ ID NO: 432) (Chothia)	AEGSlDAFDF (SEQ ID NO: 433)
9D8	GYYIY (SEQ ID NO: 434) (Kabat); GYIFTGY (SEQ ID NO: 435) (Chothia); GYIFTGYYIY (SEQ ID NO: 436) (延長)	WINpSSGGTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 437) (Kabat); NpSSGG (SEQ ID NO: 438) (Chothia)	DRKReyyynFGMDV (SEQ ID NO: 439)
9E10	SHYIY (SEQ ID NO: 440) (Kabat); GYTFTSH (SEQ ID NO: 441) (Chothia); GYTFTSHYIY (SEQ ID NO: 442) (延長)	WINpNSGGTNYAQKFQD (SEQ ID NO: 443) (Kabat); NpNSGG (SEQ ID NO: 444) (Chothia)	DRKReyyynFGMDV (SEQ ID NO: 4454)
9E5	SHYIY (SEQ ID NO: 446) (Kabat); GFTFTSH (SEQ ID NO: 447) (Chothia); GFTFTSHYIY (SEQ ID NO: 448) (延長)	WINpNSGGTKYAQKFQD (SEQ ID NO: 449) (Kabat); NpNSGG (SEQ ID NO: 450) (Chothia)	DRKReyyynFGMDV (SEQ ID NO: 451)
9F4	IYAIH (SEQ ID NO: 452) (Kabat); GFTLSIY (SEQ ID NO: 453) (Chothia); GFTLSIYAIH (SEQ ID	SFGgRGSSTYFADSVKG (SEQ ID NO: 455) (Kabat); GgRGSS (SEQ ID NO: 456) (Chothia)	EKDWgRGFDY (SEQ ID NO: 457)

	NO: 454) (延長)		
9F8	NYSMN (SEQ ID NO: 458) (Kabat); GFTFSNY (SEQ ID NO: 459) (Chothia); GFTFSNYSMN (SEQ ID NO: 460) (延長)	SISsSTIYIYYADSVKG (SEQ ID NO: 461) (Kabat); SsSTIY (SEQ ID NO: 462) (Chothia)	DIGWevftLGFDY (SEQ ID NO: 463)
輕鏈			
mAb	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
31H1	RSSQSLVHSDGNTYL S (SEQ ID NO: 193);	KISNRFS (SEQ ID NO: 194)	MQATQFPLT (SEQ ID NO: 195)
63B2	RSSQSLVHSDGNTYL S (SEQ ID NO: 196);	KISNRFS (SEQ ID NO: 197)	MQATQFPLT (SEQ ID NO: 198)
40E3	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 199);	AASSLQS (SEQ ID NO: 200)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 201)
42C3	RSSQSLVYSDENTYL N (SEQ ID NO: 202);	QVSNRDS (SEQ ID NO: 203)	MQGTYWPPT (SEQ ID NO: 204)
45F11	RASQSVSSSLA (SEQ ID NO: 205);	GASTRAT (SEQ ID NO: 206)	QQYINWPH (SEQ ID NO: 207)
64F9	QASQDISNYLN (SEQ ID NO: 208);	GASNLET (SEQ ID NO: 209)	QQYDNFPIT (SEQ ID NO: 210)
72C2	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 211);	SASTRAS (SEQ ID NO: 212)	QQYDNWPPLT (SEQ ID NO: 213)
2F10	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 214);	GASSRAT (SEQ ID NO: 215)	QQYGSSPLT (SEQ ID NO: 216)
4F11	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 217);	AASSLQS (SEQ ID NO: 218)	LQLNSFPFT (SEQ ID NO: 219)
10H10	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 220);	AASSLQS (SEQ ID NO: 221)	QQAFSFPFT (SEQ ID NO: 222)
17G6	KSSQSVLYSYNNKNY VA (SEQ ID NO: 223);	WASTRES (SEQ ID NO: 224)	QQYYSTLT (SEQ ID NO: 225)
65E11	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 226);	DASSRAT (SEQ ID NO: 227)	QQYGSSPLT (SEQ ID NO: 228)
P02B10	SGSSSNIGSNYVY (SEQ ID NO: 229);	RNNQRPS (SEQ ID NO: 230)	AAWDDSLSGVV (SEQ ID NO: 231)

P07D03	SGSRSNIGSNYVY (SEQ ID NO: 232);	RNNQRPS (SEQ ID NO: 233)	ASWDGSLSAVV (SEQ ID NO: 234)
P08A02	SGSSSNIGSNYVY (SEQ ID NO: 235);	RNNQRPS (SEQ ID NO: 236)	ATWDDSLGSPV (SEQ ID NO: 237)
P08E02	RASQSISRYLN (SEQ ID NO: 238);	AASILQT (SEQ ID NO: 239)	QQSYSTTMWT (SEQ ID NO: 240)
P08F08	SGSSSNIGSNYVN (SEQ ID NO: 241);	GDYQRPS (SEQ ID NO: 242)	ATRDDSLSGSVV (SEQ ID NO: 243)
P08G02	RASQSIYDYLH (SEQ ID NO: 244);	DASNLQS (SEQ ID NO: 245)	QQSYTTPLFT (SEQ ID NO: 246)
P12B09	RASQYIGRYLN (SEQ ID NO: 247);	GATSLAS (SEQ ID NO: 248)	QQSYSTTSPT (SEQ ID NO: 249)
P12F02	SGSTSNIGRNYVY (SEQ ID NO: 250);	RTNQRPS (SEQ ID NO: 251)	AAWDDSLSGRV (SEQ ID NO: 252)
P12G07	SGSSSNIGSNYVY (SEQ ID NO: 253);	MNNQRPS (SEQ ID NO: 254)	AAWDDSLSAVV (SEQ ID NO: 255)
P13F04	SGSNSNIGTNYVS (SEQ ID NO: 256);	RSSRRPS (SEQ ID NO: 257)	AAWDGSLSGHWV (SEQ ID NO: 258)
P15D02	RASQSIDTYLN (SEQ ID NO: 259);	SASSLHS (SEQ ID NO: 260)	QQSYSTTAWT (SEQ ID NO: 261)
P16C05	RASQSIGQSLN (SEQ ID NO: 262);	GASSLQS (SEQ ID NO: 263)	QQSYSTPIT (SEQ ID NO: 264)
10A1	RASQSISTWLA (SEQ ID NO: 464);	KASSLES (SEQ ID NO: 465)	QQYKSYSHT (SEQ ID NO: 466)
10E2	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 467);	KASSLES (SEQ ID NO: 468)	QQYKSFSLT (SEQ ID NO: 469)
11A1	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 470);	KASTLES (SEQ ID NO: 471)	QQYNSYSYT (SEQ ID NO: 472)
11C1	RASQSVSSWLA (SEQ ID NO: 473);	KASSLES (SEQ ID NO: 474)	QQYNTYSHT (SEQ ID NO: 475)
11D1	RASQGIRNDLG (SEQ ID NO: 476);	AASSLQS (SEQ ID NO: 477)	LQDYNYPFT (SEQ ID NO: 478)
11E1	RASQDIDNYLA (SEQ ID NO: 479);	AASALQS (SEQ ID NO: 480)	QNYNSGPRT (SEQ ID NO: 481)
12A2	RASQDISNYLT (SEQ	AASALQS (SEQ ID NO:	QNYNSAPRT (SEQ ID

	ID NO: 482);	483)	NO: 484)
12C4	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 485);	LGSNRAS (SEQ ID NO: 486)	MQTLQTPFT (SEQ ID NO: 487)
12C5	RASQGINSHLA (SEQ ID NO: 488);	YASTLPS (SEQ ID NO: 489)	QQLNHYPIT (SEQ ID NO: 490)
12D3	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 491);	AASTLHS (SEQ ID NO: 492)	QKYNSAPRT (SEQ ID NO: 493)
12D6	RASQDISNYLA (SEQ ID NO: 494);	AASTLHS (SEQ ID NO: 495)	QKYNSAPRT (SEQ ID NO: 496)
12D7	RASQDISSFLA (SEQ ID NO: 497);	VASTLQS (SEQ ID NO: 498)	QQLHVYPIT (SEQ ID NO: 499)
12F5	RSSQSLLDSDDGNtYLD (SEQ ID NO: 500);	TLSYRAS (SEQ ID NO: 501)	MQRIEFPFT (SEQ ID NO: 502)
12H4	RASQTISTWLA (SEQ ID NO: 503);	KASNLES (SEQ ID NO: 504)	QQYQTFSHT (SEQ ID NO: 505)
8C8	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 506);	AASTLQS (SEQ ID NO: 507)	QKYNSAPLT (SEQ ID NO: 508)
8F7	RSSQTLVHSNGYNYLN (SEQ ID NO: 509);	LGSNRAS (SEQ ID NO: 510)	MQAIQTPYT (SEQ ID NO: 511)
8F8	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 512);	KASNLES (SEQ ID NO: 513)	QQYNSYSCT (SEQ ID NO: 514)
9D8	QASQDINNYLH (SEQ ID NO: 515);	DASDWET (SEQ ID NO: 516)	QQYDHLPIT (SEQ ID NO: 517)
9E10	QASQDISNYLH (SEQ ID NO: 518);	DASDLET (SEQ ID NO: 519)	QQYDHLPIT (SEQ ID NO: 520)
9E5	QASQDISNYLH (SEQ ID NO: 521);	DASDLET (SEQ ID NO: 522)	QQYDHLPIT (SEQ ID NO: 523)
9F4	QASQDISNYLN (SEQ ID NO: 524);	DASNLET (SEQ ID NO: 525)	QQYDNLPYT (SEQ ID NO: 526)
9F8	RSSQSLLYSNGYNYLD (SEQ ID NO: 527);	LNSNRAS (SEQ ID NO: 528)	MQALQTPLT (SEQ ID NO: 529)

【0081】在一些實施例中，本發明提供一種抗體，其結合至CD70且與如本文所述之抗體競爭，包括31H1、63B2、40E3、42C3、45F11、

64F9、72C2、2F10、4F11、10H10、17G6、65E11、P02B10、P07D03、P08A02、P08E02、P08F08、P08G02、P12B09、P12F02、P12G07、P13F04、P15D02、P16C05、10A1、10E2、11A1、11C1、11D1、11E1、12A2、12C4、12C5、12D3、12D6、12D7、12F5、12H4、8C8、8F7、8F8、9D8、9E10、9E5、9F4或9F8。

【0082】在一些實施例中，本發明亦向基於CDR接觸區之CD70抗體提供抗體之CDR部分。CDR接觸區為賦予抗體對抗原之特異性的抗體區域。一般而言，CDR接觸區包括CDR中之殘基位置及游標區(Vernier zone)，其經限定以維持抗體結合特定抗原之適當環結構。參見例如Makabe等人, J. Biol. Chem., 283:1156-1166, 2007。CDR接觸區之測定完全在此項技術之技能範圍內。

【0083】如本文所述之CD70抗體對CD70 (諸如人類CD70 (例如(SEQ ID NO: 278))的結合親和力(K_D)可為約0.001至約5000 nM。在一些實施例中，結合親和力為約5000 nM、4500 nM、4000 nM、3500 nM、3000 nM、2500 nM、2000 nM、1789 nM、1583 nM、1540 nM、1500 nM、1490 nM、1064 nM、1000 nM、933 nM、894 nM、750 nM、705 nM、678 nM、532 nM、500 nM、494 nM、400 nM、349 nM、340 nM、353 nM、300 nM、250 nM、244 nM、231 nM、225 nM、207 nM、200 nM、186 nM、172 nM、136 nM、113 nM、104 nM、101 nM、100 nM、90 nM、83 nM、79 nM、74 nM、54 nM、50 nM、45 nM、42 nM、40 nM、35 nM、32 nM、30 nM、25 nM、24 nM、22 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、12 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7.5 nM、7 nM、6.5 nM、6 nM、5.5 nM、5 nM、4

nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.5 nM、0.3 nM、0.1 nM、0.01 nM或0.001 nM中之任一者。在一些實施例中，結合親和力小於約5000 nM、4000 nM、3000 nM、2000 nM、1000 nM、900 nM、800 nM、250 nM、200 nM、100 nM、50 nM、30 nM、20 nM、10 nM、7.5 nM、7 nM、6.5 nM、6 nM、5 nM、4.5 nM、4 nM、3.5 nM、3 nM、2.5 nM、2 nM、1.5 nM、1 nM或0.5 nM中之任一者。

【0084】 對至少兩種不同抗原具有結合特異性之雙特異性抗體、單株抗體可使用本文中所揭示之抗體製備。用於製備雙特異性抗體之方法在此項技術中已知(參見例如Suresh等人, Methods in Enzymology 121:210, 1986)。傳統上，雙特異性抗體之重組產生係基於兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之共表現，其中兩條重鏈具有不同特異性(Millstein及Cuello, Nature 305, 537-539, 1983)。因此，在一個態樣中，提供一種雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體為全長人類抗體，其包含雙特異性抗體的第一抗體可變域，該第一抗體可變域特異性結合至靶抗原(例如CD70)，且包含雙特異性抗體的第二抗體可變域，該第二抗體可變域能夠藉由特異性結合至位於人類免疫效應細胞上之效應抗原來募集人類免疫效應細胞之活性。

【0085】 人類免疫效應細胞可為此項技術中已知之多種免疫效應細胞中之任一者。舉例而言，免疫效應細胞可為人類淋巴細胞譜系之成員，包括(但不限於) T細胞(例如細胞毒性T細胞)、B細胞及自然殺手(NK)細胞。免疫效應細胞亦可為例如(不限於)人類骨髓譜系之成員，包括(但不限於)單核球、嗜中性顆粒球及樹突狀細胞。此類免疫效應細胞可對靶細胞具有細胞毒性或細胞凋亡效應或藉由結合效應抗原而在活化後具有其他所需效應。

【0086】 效應抗原為表現於人類免疫效應細胞上之抗原(例如蛋白質或多肽)。可被雜二聚蛋白質(例如雜二聚體抗體或雙特異性抗體)結合之效應抗原之實例包括(但不限於)人類CD3 (或CD3 (分化叢集)複合物)、CD16、NKG2D、NKp46、CD2、CD28、CD25、CD64及CD89。

【0087】 靶細胞可為人類原生或外來之細胞。在原生靶細胞中，細胞可能已轉型為惡性細胞或在病理學上經修飾(例如經病毒、瘧原蟲或細菌感染的原生靶細胞)。在外來靶細胞中，細胞為入侵病原體，諸如細菌、瘧原蟲或病毒。

【0088】 靶抗原表現於處於病變條件(例如發炎疾病、增殖性疾病(例如癌症)、免疫病症、神經疾病、神經退化性疾病、自體免疫疾病、感染性疾病(例如病毒感染或寄生蟲感染)、過敏反應、移植物抗宿主疾病或宿主抗移植物疾病)下的靶細胞上。靶抗原不為效應抗原。在一些實施例中，靶抗原為CD70。

【0089】 在一些實施例中，提供一種雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體為全長抗體，其包含雙特異性抗體之第一抗體可變域，該第一抗體可變域特異性結合至靶抗原，且包含雙特異性抗體之第二抗體可變域，該第二抗體可變域能夠藉由特異性結合至位於人類免疫效應細胞上之效應抗原而募集人類免疫效應細胞的活性，其中該第一抗體可變域包含：包含VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3的重鏈可變(VH)區，其具有SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329或331中所示之VH序列；及/或包含VL CDR1、VL

CDR2及VL CDR3的輕鏈可變(VL)區，其具有SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328或330中所示之VL序列。

【0090】 在一些實施例中，提供一種雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體為全長抗體，其包含雙特異性抗體的第一抗體可變域，該第一抗體可變域特異性結合至靶抗原，且包含雙特異性抗體的第二抗體可變域，該第二抗體可變域能夠藉由特異性結合至位於人類免疫效應細胞上的效應抗原而募集人類免疫效應細胞的活性，其中第一抗體可變域包含：(a)重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1包含SEQ ID NO: 49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、332、333、334、338、339、340、344、345、346、350、351、352、356、357、358、362、363、364、368、369、370、374、375、376、380、381、382、386、387、388、392、393、394、398、399、400、404、405、406、410、411、412、416、437、418、422、423、424、428、429、430、434、435、436、440、441、442、446、447、448、452、453、454、458、459或460中所示之序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2包含SEQ ID

NO: 52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、335、336、341、342、347、348、353、354、359、360、365、366、371、372、377、378、383、384、389、390、395、396、401、402、407、408、413、414、419、420、425、426、431、432、437、438、443、444、449、450、455、456、461或462中所示之序列；及iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、337、343、349、355、361、367、373、379、385、391、397、403、409、415、421、427、433、439、445、451、457或463中所示之序列；及/或輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，該VL CDR1包含SEQ ID NO: 193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、464、467、470、473、476、479、482、485、488、491、494、497、500、503、506、509、512、515、518、521、524或527中所示之序列；(ii) VL CDR2，該VL CDR2包含SEQ ID NO: 194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525或528中所示之序列；及(iii) VL CDR3，該VL CDR3包含SEQ ID NO: 195、198、201、204、

207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、466、469、472、475、478、481、484、487、490、493、496、499、502、505、508、511、514、517、520、523、526或529中所示之序列。

【0091】在一些實施例中，第二抗體可變域包含：包含VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3之重鏈可變(VH)區，其具有SEQ ID NO: 266中所示之VH序列；及/或包含VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3之輕鏈可變(VL)區，其具有SEQ ID NO: 265中所示之VL序列。

【0092】在一些實施例中，第二抗體可變域包含：(a)重鏈可變(VH)區，其包含(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1包含SEQ ID NO: 267、268或269中所示之序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2包含SEQ ID NO: 270或271中所示之序列；及iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 272中所示之序列；及/或(b)輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，該VL CDR1包含SEQ ID NO: 273中所示之序列；(ii) VL CDR2，該VL CDR2包含SEQ ID NO: 274中所示之序列；及(iii) VL CDR3，該VL CDR3包含SEQ ID NO: 275中所示之序列。

【0093】表3展示對CD3具有特異性之第二抗體可變域之特定胺基酸及核酸序列。在表3中，加下劃線的序列為根據Kabat之CDR序列且粗體為根據Chothia之CDR序列。

表3

mAb	輕鏈	重鏈
h2B4_HNPS_VL_TK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**K** **SSQSLFNVRSRKNYLA**WYQQKP GQPPKLLIS**WASTRES**GVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA S**GFTFSDY**YMTWVRQAPGKGLEW VAFI**RNRARGYT**SDHNPSVKGRFT ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV

mAb	輕鏈	重鏈
	KQSYDLFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 265)	YYCAR**DRPSYYVLDY**WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 266)
h2B4_HNPS_VL_TK	GACATTGTGATGACTCAATCCCCCGACTCCCTGGCTGTGTCCCTCGGCGAACGCGCAACTATCAACTGTAAAAGCAGCCAGTCCCTGTTCAACGTCCGGTCGAGGAAGAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGGCAGCCGCCGAAGCTTCTGATCTCATGGGCCTCAACTCGGGAAAGCGGAGTGCCAGATAGATTCTCCGGATCTGGCTCCGGAACCGACTTCACCCTGACGATTTCGAGCTTGCAAGCGGAGGATGTGGCCGTGTACTACTGCAAGCAGTCCTACGACCTCTTCACCTTTGGTTCGGGCACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 276)	GAAGTCCAACTTGTCGAATCGGGAGGAGGCCTTGTGCAACCCGGTGGATCCCTGAGGCTGTCATGCGCGGCCTCGGGCTTCACCTTTTCCGATTACTACATGACCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGGTTGGAATGGGTGGCATTCATCCGGAATAGAGCCCGCGGATACACTTCCGACCACAACCCCAGCGTGAAGGGGCGGTTCACCATTAGCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTCTACCTCCAAATGAACAGCCTGCGGGCGGAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCCGCGACCGGCCGTCCTACTATGTGCTGGACTACTGGGGCCAGGGTACTACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 277)

【0094】 表4展示對CD3具有特異性之第二抗體可變域之CDR序列之實例。

表4

重鏈			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
h2B4_HNPS_VL_TK	SDYYMT (SEQ ID NO: 267) (Kabat); GFTFSDY (SEQ ID NO: 268) (Chothia); GFTFSDYYMT (SEQ ID NO: 269) (延長)	RNRARGYT (SEQ ID NO: 270) (Kabat) FIRNRARGYTSDHNPSVKG (SEQ ID NO: 271) (延長)	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO: 272)
輕鏈			

mAb	CDRH1	CDRH2	CDRH3
h2B4_HNPS_VL_TK	KSSQSLFNVRSRKNYLA (SEQ ID NO: 273)	WASTRES (SEQ ID NO: 274)	KQSYDLFT (SEQ ID NO: 275)

【0095】 在一些實施例中，本文所提供之雙特異性抗體含有CD3特異性可變域，該可變域具有如美國公開案第20160297885號中所提供之抗CD3序列，該公開案以引用的方式併入本文中用於所有目的。

【0096】 根據一種製造雙特異性抗體之方法，使具有所要結合特異性之抗體可變域(抗體-抗原組合位點)與免疫球蛋白恆定區序列融合。較佳與包含鉸鏈之至少一部分、CH2及CH3區之免疫球蛋白重鏈恆定區進行融合。較佳使含有輕鏈結合所需位點之第一重鏈恆定區(CH1)存在於融合體中之至少一者。將編碼免疫球蛋白重鏈融合體及(若需要)免疫球蛋白輕鏈之DNA插入個別表現載體中，且共轉染入合適宿主生物體中。若用於建構之三個多肽鏈之不等比率提供最佳產量，則此為在實施例中調節三個多肽片段之相互比例提供較大靈活性。然而，當至少兩個呈相等比率之多肽鏈之表現產生高產量時或當比率不具有特定顯著性時，三個多肽鏈中之兩者或所有者的編碼序列有可能插入一個表現載體中。

【0097】 在另一方法中，雙特異性抗體由一個臂中具有第一結合特異性之融合免疫球蛋白重鏈及另一個臂中之融合免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(提供第二結合特異性)構成。此不對稱結構(其中免疫球蛋白輕鏈僅處於雙特異性分子之一半)有助於將所要雙特異性化合物自不合需要之免疫球蛋白鏈組合分離。此方法描述於PCT公開案第WO 94/04690號中。

【0098】 在另一態樣中，雙特異性抗體由一臂中之第一鉸鏈區中之胺基酸修飾構成，且第一鉸鏈區中經取代/置換之胺基酸具有與另一臂中第二鉸鏈區中之相應胺基酸相反的電荷。該方法描述於國際專利申請案第

PCT/US2011/036419 號(WO2011/143545)中。

【0099】 在另一方法中，藉由改變或工程改造第一與第二免疫球蛋白樣Fc區(例如鉸鏈區及/或CH3區)之間的界面來增強所需雜多聚或雜二聚蛋白(例如雙特異性抗體)之形成。在此方法中，雙特異性抗體可由CH3區構成，其中該CH3區包含第一CH3多肽及第二CH3多肽，其在一起相互作用以形成CH3界面，其中CH3界面內之一或多個胺基酸使均二聚體形成失去穩定且在靜電上不會不利於均二聚體形成。該方法描述於國際專利申請案第PCT/US2011/036419 號(WO2011/143545)中。

【0100】 在另一方法中，可以在轉麩醯胺酸酶存在下、在一臂中使用經工程改造以將抗體導引至抗原決定基(例如CD70)的含有麩醯胺酸之肽標籤且在另一臂中使用經工程改以將第二抗體導引至第二抗原決定基的另一肽標籤(例如含有Lys之肽標籤或反應性內源Lys)來產生雙特異性抗體。該方法描述於國際專利申請案第PCT/IB2011/054899 號(WO2012/059882)中。

【0101】 在一些實施例中，如本文所述的雜二聚蛋白(例如雙特異性抗體)包含全長人類抗體，其中雙特異性抗體的第一抗體可變域特異性結合至靶抗原(例如CD70)；且包含雙特異性抗體之第二抗體可變域，該第二抗體可變域能夠藉由特異性結合至位於人類免疫效應細胞上之效應抗原(例如CD3)來募集人類免疫效應細胞的活性，其中雜二聚蛋白之第一及第二抗體可變域在鉸鏈區中之位置223、225及228 (例如(C223E或C223R)、(E225E或E225R)及(P228E或P228R))以及人類IgG2 (SEQ ID NO: 279)之CH3區中之位置409或368 (例如K409R或L368E (EU編號方案))包含胺基酸修飾。

【0102】 在一些實施例中，雜二聚蛋白之第一與第二抗體可變域在鉸鏈區中之位置221及228 (例如(D221R或D221E)及(P228R或P228E))及人類IgG1 (SEQ ID NO: 280)之CH3區中之位置409或368 (例如K409R或L368E (EU編號方案))包含胺基酸修飾。

【0103】 在一些實施例中，雜二聚蛋白之第一及第二抗體可變域在鉸鏈區中之位置228 (例如(P228E或P228R))及人類IgG4 (SEQ ID NO: 281)之CH3區中之位置409或368 (例如R409或L368E (EU編號方案))包含胺基酸修飾。

【0104】 適用於本發明之抗體可涵蓋單株抗體、多株抗體、抗體片段(例如Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、Fc等)、嵌合抗體、雙特異性抗體、異結合抗體、單鏈(ScFv)、其突變體、包含抗體部分(例如域抗體)之融合蛋白、人類化抗體，及免疫球蛋白分子之包含具有所需特異性之抗原識別位點的任何其他經修飾組態，包括抗體之糖基化變異體、抗體之胺基酸序列變異體及共價修飾的抗體。抗體可為鼠類、大鼠、人類或任何其他來源(包括嵌合或人類化抗體)。

【0105】 在一些實施例中，如本文所述之CD70單特異性抗體或CD70雙特異性抗體(例如CD70-CD3)為單株抗體。舉例而言，CD70單特異性抗體為人類單株抗體。在另一實例中，CD70-CD3雙特異性抗體之CD70臂為人類單株抗體，且CD70-CD3雙特異性抗體之CD3臂為人類化單株抗體。

【0106】 在一些實施例中，抗體包含經修飾之恆定區，諸如(不限於)引起免疫反應之可能性增加的恆定區。舉例而言，恆定區可以經修飾以對Fcγ受體(諸如FcγRI、FcγRIIA或FcγIII)具有增強的親和力。

【0107】 在一些實施例中，抗體包含經修飾之恆定區，諸如免疫惰性(亦即引起免疫反應之可能性降低)之恆定區。在一些實施例中，如Eur. J. Immunol., 29:2613-2624, 1999；PCT申請案第PCT/GB99/01441號；及/或英國專利申請案第98099518號中所述來修飾恆定區。Fc可為人類IgG1、人類IgG2、人類IgG3或人類IgG4。Fc可為含有突變A330P331至S330S331 (IgG2Δa)之人類IgG2，其中胺基酸殘基係參照野生型IgG2序列編號。Eur. J. Immunol., 29:2613-2624, 1999。在一些實施例中，抗體包含含有以下突變之IgG_4恆定區(Armour等人, Molecular Immunology 40 585-593, 2003)：E233F234L235至P233V234A235 (IgG4Δc)，其中編號係參照野生型IgG4。在又另一個實施例中，Fc為具有缺失G236的人類IgG4 E233F234L235至P233V234A235 (IgG4Δb)。在另一個實施例中，Fc為含有鉸鏈穩定化突變S228至P228之任何人類IgG4 Fc (IgG4、IgG4Δb或IgG4Δc)(Aalberse等人，Immunology 105, 9-19, 2002)。在另一個實施例中，Fc可為非糖基化Fc。

【0108】 在一些實施例中，藉由使作為恆定區中之糖基化識別序列之一部分的寡醣連接殘基(諸如Asn297)及/或側接殘基發生突變而使恆定區發生去糖基化。在一些實施例中，恆定區係經由酶作用下的N連接型糖基化發生去糖基化。恆定區可經由酶作用下的N連接型糖基化或藉由在缺乏糖基化之宿主中表現來發生去糖基化。

【0109】 在一些實施例中，恆定區具有經修飾的恆定區以移除或減少Fcγ受體結合。舉例而言，Fc可為含有突變D265之人類IgG2，其中胺基酸殘基係參照野生型IgG2序列(SEQ ID NO: 279)編號。因此，在一些實施例中，恆定區具有經修飾之恆定區，其具有SEQ ID NO: 282中所示之序列：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVERKCRVRCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV AVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 。且編碼SEQ ID NO: 282中所示之序列的核酸展示於SEQ ID NO: 283中。

【0110】在一些實施例中，恆定區具有經修飾之恆定區，其具有SEQ ID NO: 284中所示之序列：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKV DKTVERKCEVECPECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV AVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 。且編碼SEQ ID NO: 284中所示之序列的核酸展示於SEQ ID NO: 285中。

【0111】人類κ恆定區之胺基酸展示於SEQ ID NO: 286中：GTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC。且編碼SEQ ID NO: 286之序列的核酸展示於SEQ ID NO: 287中。

【0112】一種測定抗體對CD70之結合親和力的方式為量測二價抗體對單體CD70蛋白之結合親和力。CD70抗體之親和力可藉由表面電漿子共振(Biacore™3000™表面電漿子共振(SPR)系統，Biacore™, INC, Piscataway NJ)測定，其配備有預固著的抗小鼠Fc或抗人類Fc，使用HBS-EP操作緩衝液(0.01M HEPES pH 7.4、0.15 NaCl、3 mM EDTA、0.005% v/v界面活性劑P20)。經單體8-組胺酸標記之人類CD70胞外域(SEQ ID NO: 530)可在HBSA-EP緩衝液中稀釋至小於0.5 μg/mL之濃度且使用可變接觸時間注射於整個個別晶片通道上，以達成兩個抗原密度範圍：50-200個反應單位(RU)用於詳細動力學研究，或800-1,000 RU用於篩選分析。再生研究已證明，25% v/v乙醇中的25 mM NaOH有效移除所結合的CD70蛋白，同時保持CD70抗體在逾200次注射期間在晶片上的活性。典型地，經純化之8-組胺酸標記CD70樣品(SEQ ID NO: 530)之連續稀釋液(0.1-10倍所估算K_D之濃度範圍)以100 μL/分鐘注射1分鐘且允許解離時間長達2小時。CD70蛋白之濃度係基於8-組胺酸標記之CD70蛋白(SEQ ID NO: 530)之序列特異性消光係數、利用280 nm吸光度測定。使用BIAevaluation程式、藉由將資料與1:1朗格繆爾結合模型全面擬合來同時獲得動力學締合速率(k_{on}或k_a)及解離速率(k_{off}或k_d)(Karlsson, R. Roos, H. Fagerstam, L. Petersson, B. (1994). Methods Enzymology 6. 99-110)。平衡解離常數(K_D)值依k_{off}/k_{on}計算。此方案適用於測定抗體對任何單體CD70(包括人類CD70、另一哺乳動物之CD70 (諸如小鼠CD70、大鼠CD70或靈長類動物CD70))以及不同形式之CD70 (例如糖基化之CD70)的結合親和力。抗體之結合親和力一般在25℃下量測，但亦可在37℃下量測。

【0113】 如本文所述的抗體可以藉由此項技術中已知之任何方法製得。舉例而言，為產生融合瘤細胞株，宿主動物免疫接種之途徑及時程一般係依據已建立及習知之用於抗體刺激及產生的技術，如本文中進一步描述。用於產生人類及小鼠抗體之通用技術為此項技術中已知的及/或描述於本文中。

【0114】 預期可操控包括人類之任何哺乳動物個體或自其產生細胞之抗體來充當用於產生包括人類之哺乳動物、融合瘤細胞株的基礎。典型地，宿主動物係腹膜內、肌肉內、經口、皮下、足底及/或皮內接種一定量之免疫原，包括如本文所述之免疫原。

【0115】 融合瘤可使用Kohler, B.及Milstein, C., Nature 256:495-497, 1975之通用體細胞雜交技術或如藉由Buck, D. W.等人, In Vitro, 18:377-381, 1982所修改，由淋巴球及永生化骨髓瘤細胞製備。雜交可以使用可獲得的骨髓瘤株系，包括(但不限於) X63-Ag8.653及得自Salk Institute, Cell Distribution Center, San Diego, Calif., USA之彼等物。一般而言，技術包含使用諸如聚乙二醇之融合劑或藉由熟習此項技術者熟知之電學方式使骨髓瘤細胞與淋巴細胞融合。融合後，自融合培養基中分離出細胞，且使其在諸如次黃嘌呤-胺基喋呤-胸苷(HAT)培養基之選擇性生長培養基中生長，以排除未雜交之親代細胞。本文中所述之補充有或無血清之任何培養基均可用於培養分泌單株抗體之融合瘤。作為細胞融合技術之另一替代方案，EBV永生化B細胞可用於產生本發明之單株抗體。必要時，對融合瘤進行擴增且次選殖，且藉由習知免疫分析程序(例如放射免疫分析、酶免疫分析或螢光免疫分析)來分析上清液中的抗免疫原活性。

【0116】 可用作抗體來源之融合瘤涵蓋產生對CD70具有特異性之

單株抗體或其一部分之親代融合瘤的所有衍生物、後代細胞。

【0117】 可使用已知程序使產生此類抗體之融合瘤在活體外或活體內生長。必要時，可藉由諸如硫酸銨沈澱、凝膠電泳、透析、層析及超過濾之習知免疫球蛋白純化程序，自培養基或體液中分離出單株抗體。非所需的活性若存在則可以移除，例如藉由使製劑在由免疫原連接至固相製成的吸附劑上運作且使所需抗體自免疫原溶離或釋放。宿主動物使用雙官能或衍生劑(例如順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基磺基丁二醯亞胺酯(經由半胱胺酸殘基結合)、N-羥基丁二醯亞胺(經由離胺酸殘基)、戊二醛、丁二酸酐、$SOCl_2$或$R^1N=C=NR$（其中R及R^1為不同烷基))免疫接種表現人類CD70的細胞、人類CD70蛋白，或含有靶胺基酸序列之片段與在待免疫物種中具免疫原性之蛋白質(例如匙孔螺血氰蛋白、血清白蛋白、牛甲狀腺球蛋白，或大豆胰蛋白酶抑制劑)的結合物，可以產生抗體(例如單株抗體)之群體。

【0118】 必要時，可對所關注之抗體(單株或多株)進行測序且接著可將聚核苷酸序列選殖至載體中表現或繁殖。編碼所關注之抗體的序列可以在宿主細胞中、在載體中維持且宿主細胞接著可以擴增及冷凍供將來使用。細胞培養物中重組單株抗體之產生可利用此項技術中已知之方式經由自B細胞選殖抗體基因來進行。參見例如Tiller等人, J. Immunol. Methods 329, 112, 2008；美國專利第7,314,622號。

【0119】 在一個替代方案中，聚核苷酸序列可用於基因操控以使抗體「人類化」或改良抗體之親和力或其他特徵。舉例而言，若抗體用於人類之臨床試驗及治療，則恆定區可經工程改造以更類似於人類恆定區，從而避免免疫反應。可能需要對抗體序列進行基因操控以獲得更大的對

CD70之親和力及/或更大的抑制CD70之功效。

【0120】 單株抗體人類化存在四個通用步驟。此等步驟為：(1)測定起始抗體輕鏈及重鏈可變域之核苷酸序列及預測胺基酸序列；(2)設計人類化抗體，亦即，決定在人類化過程期間使用哪個抗體構架區；(3)實際人類化方法/技術及(4)人類化抗體之轉染及表現。參見例如美國專利第4,816,567號、第5,807,715號、第5,866,692號、第6,331,415號、第5,530,101號、第5,693,761號、第5,693,762號、第5,585,089號及第6,180,370號。

【0121】 已描述多種包含來源於非人類免疫球蛋白之抗原結合位點的「人類化」抗體分子，其包括具有嚙齒動物或經修飾之嚙齒動物V區及其相關CDR與人類恆定區融合之嵌合抗體。參見例如Winter等人, Nature 349:293-299, 1991, Lobuglio等人, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86:4220-4224, 1989, Shaw等人, J Immunol. 138:4534-4538, 1987及Brown等人, Cancer Res. 47:3577-3583, 1987。其他參考文獻描述嚙齒動物CDR移植入人類支撐性構架區(FR)之後與適當的人類抗體恆定區融合。參見例如Riechmann等人, Nature 332:323-327, 1988, Verhoeyen等人, Science 239:1534-1536, 1988及Jones等人, Nature 321:522-525, 1986。另一參考文獻描述藉由以重組方式工程改造之嚙齒動物構架區支撐的嚙齒動物CDR。參見例如歐洲專利公開案第0519596號。此等「人類化」分子經設計以將對嚙齒動物抗人類抗體分子之非所需免疫反應降至最低，此限制彼等部分在人類接受者中之治療應用的持續時間及效用。舉例而言，抗體恆定區可經工程改造，使得其呈免疫惰性(例如不觸發補體溶解)。參見例如PCT公開案第PCT/GB99/01441號；英國專利申請案第9809951.8號。亦

可利用之人類化抗體之其他方法揭示於Daugherty等人, Nucl. Acids Res. 19:2471-2476, 1991；及美國專利第6,180,377號、第6,054,297號、第5,997,867號、第5,866,692號、第6,210,671號及第6,350,861號；及PCT公開案第WO 01/27160號。

【0122】 與上文所論述之人類化抗體有關的一般原理亦適用於定製用於例如狗、貓、靈長類動物、馬科動物及牛科動物之抗體。此外，本文中所述之使抗體人類化之一或多個態樣可組合，例如CDR移植、構架突變及CDR突變。

【0123】 在一種變化形式中，完全人類抗體可以藉由使用已工程改造以表現特定人類免疫球蛋白之市售小鼠獲得。亦可使用經設計以產生更合乎需要(例如完全人類抗體)或更穩固之免疫反應的轉殖基因動物產生人類化或人類抗體。此類技術之實例為得自Abgenix, Inc. (Fremont, CA)之Xenomouse™及得自Medarex, Inc. (Princeton, NJ)之HuMAb-Mouse®及TC Mouse™。

【0124】 在一種替代方案中，抗體可以重組方式製造且使用此項技術中已知之任何方法表現。在另一替代方案中，抗體可藉由噬菌體呈現技術以重組方式製得。參見例如美國專利第5,565,332號；第5,580,717號；第5,733,743號；及第6,265,150號；以及Winter等人, Annu. Rev. Immunol. 12:433-455, 1994。或者，可使用噬菌體呈現技術(McCafferty等人, Nature 348:552-553, 1990)，由來自未免疫供者之免疫球蛋白可變(V)域基因譜系以活體外方法產生人類抗體及抗體片段。根據此技術，將抗體V域基因同框選殖入絲狀噬菌體之主要或次要鞘蛋白基因，諸如M13或fd，且使其在噬菌體顆粒之表面上作為功能性抗體片段呈現。因為絲狀

顆粒含有噬菌體基因組之單股DNA複本，所以基於抗體之功能特性進行的選擇亦可以選擇編碼展現彼等特性之抗體的基因。因此，噬菌體模擬B細胞之一些特性。噬菌體呈現可以多種形式進行；欲回顧，參見例如Johnson, Kevin S.及Chiswell, David J., Current Opinion in Structural Biology 3:564-571, 1993。V基因區段之若干來源可用於噬菌體呈現。Clackson等人, Nature 352:624-628, 1991自來源於免疫小鼠之脾臟之V基因的小型隨機組合文庫中分離出一系列不同的抗噁唑酮抗體。可構築未免疫人類供者之V基因譜系；且可以利用Mark等人，J. Mol. Biol. 222:581-597, 1991或Griffith等人, EMBO J. 12:725-734, 1993所述之技術，實質上分離出針對一系列不同抗原(包括自身抗原)的抗體。在自然免疫反應中，抗體基因的突變高速積聚(體細胞超突變)。所引入之一些變化將提供更高親和力，且在後續抗原攻擊期間優先複製及區分呈現高親和力表面免疫球蛋白之B細胞。此自然過程可藉由採用稱為「鏈改組」之技術模擬(Marks等人, Bio/Technol. 10:779-783, 1992)。在此方法中，可藉由用獲自未免疫供者之V域基因之天然存在的變異體(譜系)之譜系依次置換重鏈及輕鏈V區基因來改良藉由噬菌體呈現所獲得之「初級」人類抗體之親和力。此技術允許產生親和力在pM-nM範圍內之抗體及抗體片段。用於製備極大噬菌體抗體譜系之策略(亦稱為「文庫之母」)已描述於Waterhouse等人, Nucl. Acids Res. 21:2265-2266, 1993。當人類抗體具有與起始嚙齒動物抗體類似的親和力及特異性時，基因改組亦可用以自嚙齒動物抗體衍生出人類抗體。根據此方法(亦稱為「抗原決定基印記」)，用人類V域基因之譜系置換藉由噬菌體呈現技術所得之嚙齒動物抗體之重鏈或輕鏈V域基因，產生嚙齒動物-人類嵌合體。對抗原之選擇允許分離出能夠恢復功

能抗原結合位點之人類可變區，亦即抗原決定基控制(印記)搭配物之選擇。當重複該方法以置換剩餘嚙齒動物V域時，獲得人類抗體(參見PCT公開案第WO 93/06213號)。不同於傳統的藉由CDR移植使嚙齒動物抗體人類化之方式，此技術提供不具有嚙齒動物來源之構架或CDR殘基的完全人類抗體。

【0125】 可如下以重組方式製得抗體：首先自宿主動物分離出抗體及抗體產生細胞，獲得基因序列，且使用基因序列在宿主細胞(例如CHO細胞)中以重組方式表現抗體。可採用之另一方法為在植物(例如菸草)或轉殖基因乳汁中表現抗體序列。已揭示用於以重組方式在植物或乳汁中表現抗體之方法。參見例如Peeters等人, Vaccine 19:2756, 2001；Lonberg, N. 及 D. Huszar Int. Rev. Immunol 13:65, 1995；及 Pollock 等人, J Immunol Methods 231:147, 1999。用於製備例如人類化單鏈等抗體衍生物之方法為此項技術中已知。

【0126】 亦可採用免疫分析及流式細胞術分選技術(諸如螢光活化細胞分選(FACS))分離出對CD70或所關注腫瘤抗原具有特異性之抗體。

【0127】 如本文所述之抗體可結合至許多不同載體。載體可為活性及/或惰性的。熟知載體之實例包括聚丙烯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚葡萄糖、耐綸、澱粉酶、玻璃、天然及經修飾之纖維素、聚丙烯醯胺、瓊脂糖及磁鐵礦。出於本發明之目的，載體之性質可為可溶的或不可溶的。熟習此項技術者將知曉適用於結合抗體之其他載體或將能夠使用常規實驗確定此類載體。在一些實施例中，載體包含靶向心肌的部分。

【0128】 編碼單株抗體之DNA容易使用習知程序(例如藉由使用能夠特異性結合至編碼單株抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)分離

及測序。融合瘤細胞充當此類DNA之較佳來源。分離後，可將DNA置放入表現載體(諸如揭示於PCT公開案第WO 87/04462號中之表現載體)中，接著將該等表現載體轉染入宿主細胞(諸如大腸桿菌細胞、猿猴COS細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或骨髓瘤細胞，否則不會產生免疫球蛋白)中，以在重組宿主細胞中實現單株抗體之合成。參見例如PCT公開案第WO87/04462號。DNA亦可如下修飾：例如用人類重鏈及輕鏈恆定區之編碼序列取代同源鼠類序列(Morrison等人, Proc. Nat. Acad. Sci. 81:6851, 1984)，或使非免疫球蛋白多肽之全部或一部分編碼序列共價連接至免疫球蛋白編碼序列。以此方式，製備具有本文中單株抗體之結合特異性的「嵌合」或「融合」抗體。

【0129】 如本文所述的CD70抗體可以使用此項技術中已知之方法識別或表徵，藉此偵測及/或量測CD70表現量的減小。在一些實施例中，CD70抗體係藉由將候選藥劑與CD70一起培育且監測結合及/或CD70表現量之伴隨降低來鑑別。結合分析可使用經純化之CD70多肽或用天然表現CD70多肽或經轉染以表現CD70多肽之細胞進行。在一個實施例中，結合分析為競爭性結合分析，其中評估候選抗體與已知CD70抗體競爭結合CD70的能力。分析可以多種形式進行，包括ELISA形式。

【0130】 初始鑑別之後，候選CD70抗體之活性可藉由已知可測試標靶生物活性之生物分析來進一步證實及改進。或者，可使用生物分析直接篩選候選物。實例中詳細描述用於鑑別及表徵抗體之一些方法。

【0131】 CD70抗體可使用此項技術中熟知之方法表徵。舉例而言，一種方法為鑑別其結合之抗原決定基或「抗原決定基定位」。此項技術中已知許多對蛋白質上之抗原決定基位置進行定位及表徵的方法，包括

求解抗體-抗原複合物之晶體結構、競爭分析、基因片段表現分析及基於合成肽之分析，如例如Harlow及Lane, Using Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1999之第11章中所述。在另一實例中，抗原決定基定位可用於測定抗體所結合之序列。抗原決定基定位可購自各種來源，例如Pepscan Systems (Edelhertweg 15, 8219 PH Lelystad, The Netherlands)。抗原決定基可為線性抗原決定基，亦即包含於胺基酸之單一片段中；或構形抗原決定基，其由可能不一定包含於單一片段中之胺基酸的三維相互作用形成。可以分離出或合成(例如以重組方式)不同長度(例如至少4-6個胺基酸長)的肽且與CD70或其他腫瘤抗原抗體一起用於結合分析。在另一實例中，CD70抗體所結合之抗原決定基可在系統篩選中藉由使用來源於CD70序列之重疊肽及測定CD70抗體之結合來確定。根據基因片段表現分析，編碼CD70之開放閱讀框架可隨機片段化或根據特定的基因構造片段化且測定CD70之表現片段與待測試之抗體的反應性。基因片段可例如藉由PCR產生，接著在放射性胺基酸存在下活體外轉錄且轉譯成蛋白質。接著藉由免疫沈澱及凝膠電泳來測定抗體對放射性標記之CD70的結合。某些抗原決定基亦可藉由使用噬菌體顆粒表面上所呈現之隨機肽序列之大型文庫(噬菌體文庫)來鑑別。或者，可在簡單結合分析中測試重疊肽片段之所定義文庫與測試抗體的結合。在另一實例中，可進行抗原結合域之突變誘發、域交換實驗及丙胺酸掃描突變誘發以鑑別抗原決定基結合所需、足夠及/或需要的殘基。舉例而言，域交換實驗可使用突變型CD70進行，其中CD70蛋白之各種片段已被來自另一物種(例如小鼠)之CD70或緊密相關但抗原性不同之蛋白質的序列置換(交換)。藉由評估抗體對突變型CD70之

結合，可以評估特定CD70片段對抗體結合之重要性。在CD70特異性抗體(亦即，不結合CD70wt (野生型)或任何其他蛋白質的抗體)的情況下，可以經由CD70與CD70wt的序列比對來推導出抗原決定基。

【0132】 可用於表徵CD70抗體之又一種方法為使用已知可結合至相同抗原(亦即，CD70上之各種片段)之其他抗體進行競爭分析，以確定CD70抗體是否與其他抗體結合至相同抗原決定基。競爭分析為熟習此項技術者已熟知。

【0133】 表現載體可用於導引CD70抗體表現。熟習此項技術者熟悉表現載體之投與以在活體內獲得外源蛋白質之表現。參見例如美國專利第6,436,908號；第6,413,942號；及第6,376,471號。表現載體之投與包括局部或全身投與，包括注射、經口投與、粒子槍或導管投與及體表投與。在另一實施例中，將表現載體直接投與交感神經幹或神經節，或冠狀動脈、心房、心室或心包內。

【0134】 亦可使用含有表現載體或亞基因組聚核苷酸之治療組合物的靶向遞送。受體介導之DNA遞送技術描述於例如Findeis等人, Trends Biotechnol., 1993, 11:202；Chiou等人, Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer, J.A. Wolff編, 1994；Wu等人, J. Biol. Chem., 263:621, 1988；Wu等人, J. Biol. Chem., 269:542, 1994；Zenke等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:3655, 1990；及Wu等人, J. Biol. Chem., 266:338, 1991。在基因治療方案中，對於局部投藥而言，含有聚核苷酸的治療組合物係依約100 ng至約200 mg DNA的範圍投與。在基因治療方案期間，亦可使用約500 ng至約50 mg、約1 μg至約2 mg、約5 μg至約500 μg及約20 μg至約100 μg DNA之濃度範圍。治療聚核苷酸

及多肽可使用基因遞送媒劑遞送。基因遞送媒劑可具有病毒或非病毒來源(大體參見Jolly, Cancer Gene Therapy,1:51, 1994；Kimura, Human Gene Therapy, 5:845, 1994；Connelly, Human Gene Therapy, 1995, 1:185；及Kaplitt, Nature Genetics, 6:148, 1994)。該等編碼序列之表現可使用內源哺乳動物或異源啟動子誘導。編碼序列之表現可具組成性或經調控。

【0135】 用於遞送所需聚核苷酸且在所需細胞中表現之病毒基載體為此項技術中熟知。基於病毒之例示性媒劑包括(但不限於)重組逆轉錄病毒(參見例如PCT公開案第WO 90/07936；WO 94/03622；WO 93/25698；WO 93/25234；WO 93/11230；WO 93/10218；WO 91/02805號；美國專利第5,219,740及4,777,127號；GB專利第2,200,651號；及EP專利第0 345 242號)、基於α病毒的載體(例如辛德比病毒載體(Sindbis virus vector)、勝利基森林病毒(Semliki forest virus)(ATCC VR-67；ATCC VR-1247)、羅斯河病毒(Ross River virus)(ATCC VR-373；ATCC VR-1246)及委內瑞拉馬腦炎病毒(Venezuelan equine encephalitis virus) (ATCC VR-923；ATCC VR-1250；ATCC VR 1249；ATCC VR-532))及腺相關病毒(AAV)載體(參見例如PCT公開案第WO 94/12649號、第WO 93/03769號、第WO 93/19191號、第WO 94/28938號、第WO 95/11984號及第WO 95/00655號)。亦可如Curiel, Hum. Gene Ther., 1992, 3:147中所述，採用DNA連接至經殺滅之腺病毒投與。

【0136】 亦可採用非病毒遞送媒劑及方法，包括(但不限於)聚陽離子凝結之DNA，其連接或不連接至經殺滅之單獨腺病毒(參見例如Curiel, Hum. Gene Ther., 3:147, 1992)；配位體連接的DNA (參見例如Wu, J. Biol. Chem., 264:16985, 1989)；真核細胞遞送媒劑細胞(參見例如美國專

利第5,814,482號；PCT公開案第WO 95/07994號；第WO 96/17072號；第WO 95/30763號；及第WO 97/42338號)；及核電荷中和或與細胞膜融合。亦可使用裸DNA。例示性裸DNA引入方法描述於PCT公開案第WO 90/11092號及美國專利第5,580,859號。可充當基因遞送媒劑之脂質體描述於美國專利第5,422,120號；PCT公開案第WO 95/13796號；第WO 94/23697號；第WO 91/14445號；及EP 0524968。其他方法描述於Philip, Mol. Cell Biol., 14:2411, 1994及Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci., 91:1581, 1994中。

【0137】 在一些實施例中，本發明涵蓋包含本文所述抗體或藉由該等方法製得且具有本文所述特徵之抗體的組合物，包括醫藥組合物。如本文所用，組合物包含一或多種結合至CD70之抗體及/或一或多種包含編碼一或多種此等抗體之序列的聚核苷酸。此等組合物可進一步包含此項技術中熟知之適合賦形劑，諸如醫藥學上可接受之賦形劑，包括緩衝劑。

【0138】 本發明亦提供此等抗體中之任一者之製備方法。本發明之抗體可藉由此項技術中已知之程序製造。多肽可藉由抗體之蛋白分解或其他降解、藉由如上文所述之重組方法(亦即，單一或融合多肽)或藉由化學合成來產生。抗體之多肽(尤其至多約50個胺基酸之較短多肽)宜藉由化學合成來製造。化學合成方法為此項技術中已知的且可市購。舉例而言，抗體可藉由採用固相方法之自動化多肽合成器產生。亦參見美國專利第5,807,715號；第4,816,567號；及第6,331,415號。

【0139】 在另一替代方案中，抗體可使用此項技術中熟知之程序以重組方式製得。在一個實施例中，聚核苷酸包含編碼抗體31H1、63B2、40E3、42C3、45F11、64F9、72C2、2F10、4F11、10H10、17G6、

65E11、P02B10、P07D03、P08A02、P08E02、P08F08、P08G02、P12B09、P12F02、P12G07、P13F04、P15D02或P16C05之重鏈及/或輕鏈可變區的序列。編碼所關注之抗體的序列可以在宿主細胞中、在載體中維持且宿主細胞接著可以擴增及冷凍供將來使用。本文中進一步描述載體(包括表現載體)及宿主細胞。

【0140】 包含兩個共價連接之抗體的異結合抗體亦處於本發明之範疇內。此類抗體已用於使免疫系統細胞靶向非所需細胞(美國專利第4,676,980號)，及治療HIV感染(PCT公開案第WO 91/00360號及第WO 92/200373號；EP 03089)。異結合抗體可使用任何適宜的交聯方法製造。適合的交聯劑及技術為此項技術中已熟知，且描述於美國專利第4,676,980號中。

【0141】 嵌合或融合抗體亦可使用已知的合成蛋白質化學方法(包括涉及交聯劑的彼等方法)在活體外製備。舉例而言，可使用雙硫交換反應或藉由形成硫醚鍵來構築免疫毒素。適用於此目的之試劑之實例包括亞胺基硫醇酯及甲基-4-巰基丁醯亞胺酸甲酯。

【0142】 在重組人類化抗體中，Fcγ部分可經修飾以避免與Fcγ受體及補體及免疫系統發生相互作用。用於製備此類抗體之技術描述於WO 99/58572中。舉例而言，若抗體用於人類之臨床試驗及治療，則恆定區可經工程改造以更類似於人類恆定區，從而避免免疫反應。參見例如美國專利第5,997,867號及第5,866,692號。

【0143】 本發明涵蓋對本發明之抗體及多肽之修飾，包括表5中所示之變異體，包括不顯著影響其特性之功能等效抗體及具有增強或降低之活性及/或親和力之變異體。舉例而言，胺基酸序列可經突變以獲得對

CD70具有所需結合親和力之抗體。多肽修飾為此項技術中之常規實務且無需在本文中詳細描述。經修飾之多肽之實例包括具有胺基酸殘基之保守取代、胺基酸之一或多個缺失或添加的多肽，該等保守取代、缺失或添加不使功能活性產生顯著有害變化，或使多肽對其配位體之親和力成熟(增強)，或使用化學類似物。

【0144】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有一百個或更多個殘基之多肽範圍內的胺基端及/或羧基端融合體，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體或與抗原決定基標籤融合之抗體。抗體分子之其他插入型變異體包括與酶或多肽之抗體之N端或C端的融合體，其增加抗體在血液循環中之半衰期。

【0145】 取代型變異體之抗體分子中已有至少一個胺基酸殘基被移除且其位置插有不同殘基。受到最大關注之取代型突變誘發位點包括高變區，但亦涵蓋FR變化。保守取代展示於表5中標題「較佳取代」下。若此類取代導致生物活性變化，則可引入表5中命名為「例示性取代」或如下文關於胺基酸類別所進一步描述之更多實質性變化，且篩選產物。在一些實施例中，相較於參考親本抗體，本文所提供之抗體的取代型變異體在VH或VL區中具有不超過15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個保守取代。在一些實施例中，取代不發生於VH或VL區之CDR內。

表5：胺基酸取代

原始殘基 (天然存在之胺基酸)	保守取代	例示性取代
Ala (A)	Val	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys	Lys; Gln; Asn

原始殘基 (天然存在之胺基酸)	保守取代	例示性取代
Asn (N)	Gln	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu	Glu; Asn
Cys (C)	Ser	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn	Asn; Glu
Glu (E)	Asp	Asp; Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正白胺酸
Leu (L)	Ile	正白胺酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Tyr	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Leu	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正白胺酸

【0146】 抗體生物特性之實質修改係藉由選擇維持以下之作用顯著不同的取代來實現：(a)多肽主鏈在取代區域中的結構，例如呈片狀或螺旋狀構形；(b)分子在靶點處之電荷或疏水性；或(c)側鏈之堆積。天然存在之胺基酸殘基基於常見側鏈特性分成組：

(1)非極性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2)極性，不帶電荷：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3)酸性(帶負電荷)：Asp、Glu；

(4)鹼性(帶正電荷)：Lys、Arg；

(5)影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；及

(6)芳族：Trp、Tyr、Phe、His。

【0147】 非保守取代係藉由此等類別之一者中之一員與另一類別交換來進行。

【0148】 不涉及維持抗體之適當構形的任何半胱胺酸殘基一般亦可經絲胺酸取代，以改良分子之氧化穩定性且防止異常交聯。反之，尤其當抗體為諸如Fv片段之抗體片段時，可將半胱胺酸鍵添加至抗體以改良其穩定性。

【0149】 胺基酸修飾的範圍可為改變或修飾一或多個胺基酸至完全重新設計區域，諸如可變區。可變區之變化可改變結合親和力及/或特異性。在一些實施例中，在CDR域內進行不超過一至五個保守胺基酸取代。在其他實施例中，在CDR域內進行不超過一至三個保守胺基酸取代。在其他實施例中，CDR域為CDR H3及/或CDR L3。

【0150】 修飾亦包括糖基化及非糖基化多肽，以及具有其他轉譯後修飾的多肽，諸如利用不同糖之糖基化、乙醯化及磷酸化。抗體在其恆定區中之保守位置處發生糖基化(Jefferis及Lund, Chem. Immunol. 65:111-128, 1997；Wright及Morrison, TibTECH 15:26-32, 1997)。免疫球蛋白之寡醣側鏈影響蛋白質功能(Boyd等人, Mol. Immunol. 32:1311-1318, 1996；Wittwe及Howard, Biochem. 29:4175-4180, 1990)及醣蛋白之各部分之間的分子內相互作用，其可影響醣蛋白之構形及所呈現之三維表面(Jefferis及Lund, 同上；Wyss及Wagner, Current Opin. Biotech. 7:409-416 1996)。寡糖亦可用於使指定醣蛋白基於特異性識別結構而靶向某些分子。亦已報導抗體之糖基化影響抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。特定而言，據報導，CHO細胞以四環素調控表現β(1,4)-N-乙醯葡糖胺基轉移酶

III (GnTIII)(一種糖基轉移酶，其催化平分GlcNAc的形成)具有改良的ADCC活性(Umana等人, Mature Biotech. 17:176-180, 1999)。

【0151】 抗體之糖基化典型地為N連接或O連接型。N連接型係指碳水化合物部分與天冬醯胺殘基之側鏈連接。三肽序列天冬醯胺-X-絲胺酸、天冬醯胺-X-蘇胺酸及天冬醯胺-X-半胱胺酸(其中X為除了脯胺酸之外的任何胺基酸)為用於碳水化合物部分酶促連接至天冬醯胺側鏈之識別序列。因此，此等三肽序列中之任一者在多肽中的存在產生潛在糖基化位點。O連接型糖基化係指糖N-乙醯半乳胺糖、半乳糖或木糖中之一者連接至羥胺基酸，最常見為絲胺酸或蘇胺酸(儘管亦可使用5-羥基脯胺酸或5-羥基離胺酸)。

【0152】 宜藉由改變胺基酸序列從而使其含有上述三肽序列(用於N-連接之糖基化位點)中之一或多者，來實現向抗體添加糖基化位點。(對於O連接型糖基化位點)亦可藉由向原始抗體之序列添加一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基或用該等殘基取代原始抗體之序列，來進行改變。

【0153】 亦可在不改變基本核苷酸序列之情況下改變抗體之糖基化模式。糖基化很大程度上視用於表現抗體之宿主細胞而定。由於用於表現作為潛在治療劑之重組醣蛋白(例如抗體)之細胞類型鮮為原生細胞，因此可預期抗體之糖基化模式的變型(參見例如Hse等人, J. Biol. Chem. 272:9062-9070, 1997)。

【0154】 除了宿主細胞之選擇之外，在重組產生抗體期間影響糖基化之因素包括生長模式、培養基調配、培養物密度、加氧作用、pH、純化方案及其類似因素。已提出各種方法來改變特定宿主生物體中實現之糖基化模式，包括引入或過度表現某些涉及寡醣產生之酶(美國專利第

5,047,335號；第5,510,261號及第5,278,299號)。糖基化或某些類型的糖基化可以酶促方式自醣蛋白移除，例如使用內切糖苷酶H (內H)、N-糖苷酶F、內切糖苷酶F1、內切糖苷酶F2、內切糖苷酶F3。另外，重組宿主細胞可經基因工程改造為在處理某些類型之多醣方面為缺乏的。此等及類似技術為此項技術中所熟知。

【0155】 其他修飾方法包括使用此項技術中已知之偶合技術，包括(但不限於)酶促方法、氧化取代及螯合。修飾可用於例如在免疫分析中連接標記。經修飾之多肽使用此項技術中已建立之程序來製造且可使用此項技術中已知之標準分析來篩選，該等標準分析中一些描述於下文及實例中。

【0156】 其他抗體修飾包括如PCT公開案第WO 99/58572號中所述已修飾之抗體。除了針對靶分子之結合域之外，此等抗體亦包含胺基酸序列與人類免疫球蛋白重鏈之恆定區的全部或一部分實質上同源的效應域。此等抗體能夠結合靶分子而不觸發標靶之顯著補體依賴性溶解或細胞介導之破壞。在一些實施例中，效應域能夠特異性結合FcRn及/或FcγRIIb。此等效應域通常基於來源於兩個或更多個人類免疫球蛋白重鏈C_H2域之嵌合域。以此方式修飾之抗體尤其適用於慢性抗體療法，以避免習知抗體療法之發炎性及其他不利反應。

【0157】 本發明包括親和力成熟的實施例。舉例而言，親和力成熟抗體可藉由此項技術中已知之程序產生(Marks等人, Bio/Technology, 10:779-783, 1992；Barbas等人, Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813, 1994；Schier等人, Gene, 169:147-155, 1995；Yelton等人, J. Immunol., 155:1994-2004, 1995；Jackson等人, J. Immunol.,

154(7):3310-9, 1995, Hawkins等人, J. Mol. Biol., 226:889-896, 1992；及PCT公開案第WO2004/058184號)。

【0158】 以下方法可用於調節抗體之親和力且用於表徵CDR。一種表徵抗體之CDR及/或改變(諸如提高)諸如抗體之多肽之結合親和力的方式稱為「庫掃描突變誘發」。一般而言，庫掃描突變誘發如下工作。使用此項技術公認的方法將CDR中之一或多個胺基酸位置用兩個或更多個(諸如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個)胺基酸置換。由此產生小型純系文庫(在一些實施例中，所分析之每個胺基酸位置存在一種純系)，各文庫具有兩個或更多個成員之複雜性(若兩個或更多個胺基酸在每個位置經取代)。一般而言，文庫亦包括包含原生(未經取代)胺基酸之純系。根據對靶多肽(或其他結合標靶)之結合親和力，自各文庫篩選出少數純系，例如約20-80個純系(視文庫之複雜性而定)，且鑑別結合增加、相同、減少或無結合之候選物。用於測定結合親和力之方法為此項技術中熟知的。結合親和力可使用Biacore™表面電漿子共振分析加以測定，該分析偵測約2倍或更大之結合親和力差異。當起始抗體已以相對較高親和力(例如約10 nM或更低之K_D)結合時，Biacore™尤其適用。使用Biacore™表面電漿子共振進行的篩選描述於本文實例中。

【0159】 結合親和力可使用Kinexa Biocensor、閃爍近接分析、ELISA、ORIGEN免疫分析(IGEN)、螢光淬滅、螢光轉移及/或酵母呈現來測定。結合親和力亦可使用適合的生物分析來篩選。

【0160】 在一些實施例中，使用此項技術中公認之突變誘發方法(其中一些描述於本文中)、用所有20種天然胺基酸置換CDR中之每個胺基酸

位置(在一些實施例中，一次一個)。由此產生小型純系文庫(在一些實施例中，所分析之每個胺基酸位置存在一種純系)，各文庫具有20個成員之複雜性(若所有20種胺基酸在每個位置經取代)。

【0161】 在一些實施例中，待篩檢之庫包含可在相同CDR中或在兩個或兩個以上CDR中的兩個或兩個以上位置之取代。因此，庫可包含一個CDR中之兩個或兩個以上位置之取代。庫可包含兩個或兩個以上CDR中之兩個或兩個以上位置之取代。文庫可包含3、4、5個或更多個位置之取代，該等位置存在於兩、三、四、五或六個CDR中。取代可使用低冗餘密碼子製備。參見例如Balint等人, Gene 137(1):109-18, 1993之表2。

【0162】 CDR 可 為 CDRH3 及 / 或 CDRL3 。 CDR 可 為 CDRL1 、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及/或CDRH3中之一或多者。CDR可為Kabat CDR、Chothia CDR或延長CDR。

【0163】 可對結合改良之候選物測序，從而鑑別引起親和力改良的CDR取代突變體(亦稱為「改良型」取代)。亦可對結合之候選物測序，從而鑑別保持結合之CDR取代。

【0164】 可進行多輪篩選。舉例而言，結合改良的候選物(各在一或多個CDR之一或多個位置包含胺基酸取代)亦適用於設計第二文庫，該第二文庫至少在各改良之CDR位置(亦即，CDR中之胺基酸位置，取代突變體在該位置展示改良的結合)含有原始及經取代之胺基酸。下文進一步論述此文庫之製備及篩選或選擇。

【0165】 文庫掃描突變誘發亦提供一種表徵CDR之方法，就具有改良之結合、相同結合、減少之結合或無結合之純系之頻率而言，亦提供與各胺基酸位置對抗體-抗原複合物穩定性之重要作用相關之資訊。舉例而

言，若CDR之位置在變成所有20種胺基酸時保持結合，則該位置鑑別為不大可能為抗原結合所必需之位置。反之，若CDR之位置僅以較小百分比之取代保持結合，則彼位置鑑別為對於CDR功能至關重要之位置。因此，文庫掃描突變誘發方法產生的資訊關於可改變成許多不同胺基酸(包括所有20種胺基酸)的CDR中之位置及無法改變或僅僅可變成幾個胺基酸的CDR中之位置。

【0166】 可將具有親和力改良之候選物組合於第二文庫，視所需文庫或使用所需篩選或選擇方法所允許之文庫之複雜性而定，該第二文庫包括原始胺基酸、在彼位置處之改良之胺基酸，且可進一步包括該位置處之額外取代。另外，必要時，鄰接胺基酸位置可隨機存在至少兩種或更多種胺基酸。鄰接胺基酸之隨機化可允許突變CDR存在額外的構形柔性，此又可允許或有助於引入較大量之改良型突變。文庫亦可包含第一輪篩選中未展示親和力改良之位置的取代。

【0167】 使用此項技術中已知之任何方法，包括使用Biacore™表面電漿子共振分析進行的篩選，及使用此項技術中已知之任何選擇方法進行的選擇(包括噬菌體呈現、酵母呈現及核糖體呈現)，篩選或選出第二文庫中結合親和力改良及/或改變的文庫成員。

【0168】 本發明亦涵蓋包含來自本發明抗體之一或多個片段或區域的融合蛋白。在一個實施例中，提供一種融合多肽，其包含SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45或47中所示之輕鏈可變區的至少10個鄰接胺基酸，及/或SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46或48中所示之

重鏈可變區的至少10個胺基酸。在其他實施例中，提供一種融合多肽，其包含輕鏈可變區之至少約10、至少約15、至少約20、至少約25、或至少約30個鄰接胺基酸及/或重鏈可變區之至少約10、至少約15、至少約20、至少約25或至少約30個鄰接胺基酸。在另一實施例中，融合多肽包含一或多個CDR。在另其他態樣中，融合多肽包含CDR H3 (VH CDR3)及/或CDR L3 (VL CDR3)。出於本發明之目的，融合蛋白含有一或多種抗體及其在原生分子中未連接之另一胺基酸序列，例如異源序列或來自另一區域之同源序列。例示性異源序列包括(但不限於)「標籤」，諸如FLAG標籤或6His標籤(SEQ ID NO: 531)。標籤在此項技術中已熟知。

【0169】 融合多肽可藉由此項技術中已知之方法形成，例如以合成方式或以重組方式形成。典型地，雖然本發明之融合蛋白係藉由使用本文中所述之重組方法製備編碼其之表現聚核苷酸來製造，但其亦可藉由此項技術中已知之其他方法製備，包括例如化學合成。

【0170】 本發明亦提供包含抗體與有助於與固體載體(諸如生物素或抗生素蛋白)偶聯之試劑結合(例如連接)的組合物。為簡單起見，在瞭解此等方法適用於本文所述之任一種CD70抗體實施例的情況下，通常將提及抗體。如本文中所述，結合一般係指連接此等組件。連接(通常使此等組件固定成鄰近締合，至少用於投與)可以許多方式達成。舉例而言，當藥劑及抗體各具有能夠與另一者反應之取代基時，藥劑與抗體之間可能直接反應。舉例而言，一者上之親核基團(諸如胺基或硫氫基)能夠與另一者上之含羰基基團(諸如酸酐或酸鹵化物)或與另一者上含有良好離去基(例如鹵基)之烷基反應。

【0171】 本發明亦提供編碼本發明抗體的經分離之聚核苷酸以及包

含該聚核苷酸之載體及宿主細胞。

【0172】 因此，本發明提供聚核苷酸(或組合物，包含醫藥組合物)，包含編碼以下任一者之聚核苷酸：31H1、63B2、40E3、42C3、45F11、64F9、72C2、2F10、4F11、10H10、17G6、65E11、P02B10、P07D03、P08A02、P08E02、P08F08、P08G02、P12B09、P12F02、P12G07、P13F04、P15D02或P16C05，或能夠結合CD70的任何片段或其一部分。

【0173】 在另一態樣中，本發明提供編碼本文所述之抗體(包括抗體片段)及多肽中之任一者的聚核苷酸，諸如具有減弱之效應功能的抗體及多肽。聚核苷酸可藉由此項技術中已知之程序製造及表現。

【0174】 在另一態樣中，本發明提供包含本發明之任一種聚核苷酸的組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，組合物包含表現載體，其包含編碼本文所述之任一種抗體的聚核苷酸。

【0175】 本文進一步描述表現載體，及聚核苷酸組合物的投藥。

【0176】 在另一態樣中，本發明提供一種製備本文所述之任一聚核苷酸的方法。

【0177】 本發明亦涵蓋與任何此類序列互補之聚核苷酸。聚核苷酸可為單股(編碼或反義)或雙股，且可為DNA (基因組、cDNA或合成)或RNA分子。RNA分子包括HnRNA分子，其含有內含子且以一對一方式對應於DNA分子；及mRNA分子，其不含內含子。其他編碼或非編碼序列可(但未必)存在於本發明之聚核苷酸內，且聚核苷酸可(但未必)連接至其他分子及/或承載材料。

【0178】 聚核苷酸可包含原生序列(亦即，編碼抗體或其一部分之內

源序列)或可包含此類序列之變異體。聚核苷酸變異體含有一或多個取代、添加、缺失及/或插入，以使得經編碼之多肽之免疫反應性相對於原生免疫反應性分子不降低。對經編碼之多肽之免疫反應性的影響通常可如本文所述評估。變異體較佳展現與編碼原生抗體或其一部分之聚核苷酸序列至少約70%一致性、更佳至少約80%一致性、仍更佳至少約90%一致性且最佳至少約95%一致性。

【0179】 如下文所述，根據最大一致性比對時，若兩個序列中之核苷酸或胺基酸序列相同，則稱該兩個聚核苷酸或多肽序列「一致」。兩個序列之間的比較通常藉由在比較窗比較序列以鑑別且比較具有序列相似性之局部區域來進行。如本文所用，「比較窗」係指具有至少約20個鄰接位置，通常30至約75個，或40至約50個鄰接位置之區段，其中一個序列與具有相同數目個鄰接位置的參考序列在該兩個序列最佳對齊之後，可以進行比較。

【0180】 用於比較之最佳序列比對可使用生物資訊軟體之Lasergene套件中之Megalign程式(DNASTAR, Inc., Madison, WI)使用預設參數來進行。此程式包含以下參考文獻中所述之若干比對方案：Dayhoff, M.O., 1978, A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. 於Dayhoff, M.O. (編) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC, 第5卷, 增刊3, 第345-358頁；Hein J., 1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenes 第626-645頁, Methods in Enzymology第183卷, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G.及Sharp, P.M., 1989, CABIOS 5:151-153; Myers, E.W.及Muller W.,

1988, CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D., 1971, Comb. Theor. 11:105; Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A.及Sokal, R.R., 1973, Numerical Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J.及Lipman, D.J., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730。

【0181】 較佳地，「序列一致性百分比」係藉由在至少20個位置之比較窗上比較兩個最佳比對的序列來確定，其中相較於用於兩個序列之最佳比對的參考序列(其不包含添加或缺失)，聚核苷酸或多肽序列在比較窗中之部分可包含20%或更小，通常5%至15%，或10%至12%之添加或缺失(亦即，空隙)。該百分比如下計算：確定一致核酸鹼基或胺基酸殘基出現在兩個序列中之位置的數目，得到匹配位置數目，將匹配位置數目除以參考序列中之位置之總數目(亦即，窗尺寸)且將結果乘以100，得到序列一致性百分比。

【0182】 變異體亦可或者與原生基因或其一部分或補體實質上同源。此類聚核苷酸變異體在適當嚴格條件下能夠與編碼原生抗體之天然存在之DNA序列(或互補序列)雜交。

【0183】 適合的「適度嚴格條件」包括在5 X SSC、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)之溶液中預洗滌；在50℃-65℃、5 X SSC下雜交隔夜；接著在65℃下用含有0.1% SDS之2X、0.5X及0.2X SSC中之每一者洗滌兩次，歷時20分鐘。

【0184】 如本文中所使用，「高度嚴格條件」或「較高嚴格度條件」如下：(1)使用低離子強度及高溫用於洗滌，例如在50℃下0.015 M氯化鈉/0.0015 M檸檬酸鈉/0.1%十二烷基硫酸鈉；(2)在雜交期間使用變性

劑，諸如甲醯胺，例如在42℃下具有0.1%牛血清白蛋白之50% (v/v)甲醯胺/0.1%菲科爾(Ficoll)/0.1%聚乙烯吡咯啶酮/具有750 mM氯化鈉、75 mM檸檬酸鈉之pH 6.5的50 mM磷酸鈉緩衝液；或(3)在42℃下使用50%甲醯胺、5 x SSC (0.75 M NaCl，0.075 M檸檬酸鈉)、50 mM磷酸鈉(pH 6.8)、0.1%焦磷酸鈉、5 x Denhardt氏溶液、音波處理之鮭魚精子DNA (50 μg/ml)、0.1% SDS及10%硫酸葡聚糖，其中在42℃下在0.2 x SSC (氯化鈉/檸檬酸鈉)中及在55℃下在50%甲醯胺中洗滌，隨後在55℃下用由含EDTA之0.1 x SSC組成的高嚴格度洗液洗滌。熟習此項技術者將認識到如何視需要調節溫度、離子強度等以適應諸如探針長度及其類似者之因素。

【0185】 一般技術者將瞭解，由於基因密碼之簡併，存在許多編碼如本文所描述之多肽之核苷酸序列。一些此等聚核苷酸與任何原生基因之核苷酸序列具有最小同源性。儘管如此，本發明特別涵蓋由於密碼子使用差異而變化之聚核苷酸。另外，包含本文所提供之聚核苷酸序列之基因的對偶基因屬於本發明範疇內。對偶基因為由於核苷酸之一或多個突變(諸如缺失、添加及/或取代)而變化的內源基因。所得mRNA及蛋白質可(但不必)具有變化的結構或功能。對偶基因可使用標準技術(諸如雜交、擴增及/或資料庫序列比較)來鑑別。

【0186】 本發明之聚核苷酸可使用化學合成、重組方法或PCR獲得。聚核苷酸化學合成方法在此項技術中熟知且無需詳細描述於本文中。熟習此項技術者可使用本文所提供之序列及商用DNA合成器產生所需DNA序列。

【0187】 為使用重組方法製備聚核苷酸，可以將包含所需序列之聚核苷酸插入適合載體中，且載體又可引入適合宿主細胞中進行複製及擴

增，如本文中進一步論述。聚核苷酸可藉由此項技術中已知任何方法插入宿主細胞中。細胞藉由利用直接吸收、內吞作用、轉染、F-配對或電穿孔將外源性聚核苷酸引入來轉型。一旦引入，外源性聚核苷酸可作為非整合載體(諸如質體)維持在細胞內或整合至宿主細胞基因組中。如此擴增之聚核苷酸可藉由此項技術中熟知之方法自宿主細胞分離。參看例如Sambrook等人, 1989。

【0188】 或者，PCR允許DNA序列複製。PCR技術在此項技術中熟知且描述於美國專利第4,683,195號、第4,800,159號、第4,754,065號及第4,683,202號以及PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis等人編, Birkauswer Press, Boston, 1994。

RNA可藉由使用適當載體中之經分離DNA且將其插入適合宿主細胞內獲得。當細胞複製且DNA轉錄成RNA時，可隨後使用熟習此項技術者熟知方法分離RNA，如例如Sambrook等人,1989 (同上)所闡述。

【0189】 適合選殖載體可根據標準技術構築，或可選自此項技術中可供使用之大量選殖載體。雖然所選選殖載體可根據意欲使用之宿主細胞變化，但適用選殖載體將一般能夠自我複製，可具有特定限制核酸內切酶之單一標靶，且/或可載有可用於選擇含有載體之純系的標記物基因。適合實例包括質體及細菌病毒，例如pUC18、pUC19、Bluescript (例如pBS SK+)及其衍生物、mp18、mp19、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌體DNA及穿梭載體，諸如pSA3及pAT28。此等及許多其他選殖載體可購自諸如BioRad、Strategene及Invitrogen之商業供應商。

【0190】 表現載體通常為含有根據本發明之聚核苷酸的可複製聚核苷酸構築體。此意味著表現載體作為游離基因體或作為染色體DNA之整

體部分在宿主細胞中必須為可複製的。適合表現載體包括(但不限於)質體、病毒載體(包括腺病毒、腺相關病毒、逆轉錄病毒)、黏質體及PCT公開案第WO 87/04462號中所揭示之表現載體。載體組件一般可包括(但不限於)以下一或多者：信號序列；複製起點；一或多種標記物基因；適合轉錄控制元件(諸如啟動子、增強子及終止子)。對於表現(亦即轉譯)而言，通常亦需要一或多種轉譯控制元件，諸如核糖體結合位點、轉譯起始位點及終止密碼子。

【0191】 含有所關注聚核苷酸之載體可藉由許多適當方式中之任一者引入宿主細胞中，該等方式包括電穿孔、採用氯化鈣、氯化銣、磷酸鈣、DEAE-右旋糖苷或其他物質之轉染；微彈轟擊；脂質體轉染；及感染(例如其中載體為諸如痘瘡病毒之傳染媒介物)。引入載體或聚核苷酸之選擇將常常視宿主細胞之特徵而定。

【0192】 本發明亦提供包含本文中所述之任一種聚核苷酸的宿主細胞。能夠過度表現異源DNA之任何宿主細胞可用於分離編碼所關注之抗體、多肽或蛋白質之基因之目的。哺乳動物宿主細胞之非限制性實例包括(但不限於) COS、HeLa及CHO細胞。亦參見PCT公開案第WO 87/04462號。適合的非哺乳動物宿主細胞包括原核生物(諸如大腸桿菌或枯草芽胞桿菌(*B. subtillis*))及酵母(諸如啤酒酵母(*S. cerevisae*)、裂殖酵母(*S. pombe*)或乳酸克魯維酵母(*K. lactis*))。較佳地，宿主細胞表現cDNA的量為宿主細胞中之所關注相應內源抗體或蛋白質(若存在)的約5倍，更佳10倍，甚至更佳20倍。篩選用於特異性結合至CD70之宿主細胞係藉由免疫分析或FACS實現。可以鑑別出過度表現所關注抗體或蛋白質之細胞。

使用CD70抗體之方法

【0193】 本發明之抗體適用於各種應用，包括(但不限於)治療性治療方法及診斷性治療方法。

【0194】 藉由上述方法獲得之抗體(例如單特異性及雙特異性)可用作藥劑。在一些實施例中，此類藥劑可用於治療癌症。在一些實施例中，癌症為造血來源之癌症，諸如淋巴瘤或白血病。在一些實施例中，癌症為腎細胞癌、神經膠母細胞瘤；神經膠質瘤，諸如低惡性度神經膠質瘤；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、霍奇金氏病(HD)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、急性骨髓白血病、多發性骨髓瘤、瀰漫性大細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤或非小細胞肺癌。

【0195】 在一些實施例中，提供一種抑制具有表現CD70之惡性細胞之個體中之腫瘤生長或進展的方法，其包含向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之CD70抗體(例如CD70-CD3雙特異性抗體)的組合物。在其他實施例中，提供一種抑制個體中之表現CD70之細胞轉移的方法，包含向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之CD70抗體(例如CD70-CD3雙特異性抗體)的組合物。在其他實施例中，提供一種誘導個體之惡性細胞腫瘤消退的方法，包含向有需要之個體投與有效量之包含如本文所述之CD70抗體(例如CD70-CD3雙特異性抗體)的組合物。

【0196】 在一些實施例中，根據本發明之抗體(例如CD70-CD3雙特異性抗體)可用於製造供治療有需要之患者之癌症的藥劑。

【0197】 在一些實施例中，治療可與一或多種選自以下之群的針對癌症之療法組合：抗體療法、化學療法、細胞介素療法、靶向療法、疫苗療法、樹突狀細胞療法、基因療法、激素療法、手術切除、雷射光療法及放射療法。

【0198】 舉例而言，在一些實施例中，本發明之CD70抗體(例如CD70-CD3雙特異性抗體)聯合(例如先於、同時或後於)靶向血管內皮生長因子(VEGF)受體的小分子酪胺酸激酶抑制劑(TKI)(諸如舒尼替尼(sunitinib)及帕唑帕尼(pazopanib))、靶向VEGF的單株抗體(諸如貝伐單抗)、哺乳動物雷帕黴素標靶(mTOR)抑制劑坦羅莫司(temsirolimus)以及高劑量IL-2療法投與患者。在一些實施例中，本發明之CD70抗體(例如CD70-CD3雙特異性抗體)聯合以下中之一或多者投與患者：抗PD-1抗體(例如尼沃單抗、派立珠單抗或PF-06801591)、抗PD-L1抗體(例如阿維魯單抗、阿特珠單抗或德瓦魯單抗)、抗OX40抗體(例如PF-04518600)、抗4-1BB抗體(例如PF-05082566)、抗MCSF抗體(例如PD-0360324)、抗GITR抗體及/或抗TIGIT抗體。

【0199】 根據本發明之抗體(例如單特異性或雙特異性)之投與可以任何適宜方式進行，包括藉由氣溶膠吸入、注射、攝取、輸注、植入或移植。本文所述之組合物可皮下、皮內、瘤內、顱內、結節內、髓內、肌肉內、藉由靜脈內或淋巴管內注射或腹膜內投與患者。在一個實施例中，較佳藉由靜脈內注射投與本發明之抗體組合物。

【0200】 在一些實施例中，投與抗體(例如單特異性或雙特異性)可包含投與例如每公斤體重約0.01至約20 mg，包括彼等範圍內之所有整數值mg/kg。在一些實施例中，投與抗體可包含投與每公斤體重約0.1至10 mg，包括彼等範圍內之所有整數值mg/kg。抗體可以一或多次劑量投與。在一些實施例中，該有效量之抗體可以單次劑量投與。在一些實施例中，該等有效量之抗體可作為超過一次劑量投與一段時間。投藥時序係在主治醫師之判斷內且視患者之臨床病狀而定。儘管個體需求不同，但確定指定

抗體(例如單特異性或雙特異性)用於特定疾病或病狀之有效量的最佳範圍屬於此項技術之技能範圍內。有效量意謂提供治療或預防益處之量。所投與之劑量將視以下而定：接受者之年齡、健康狀況及體重；並行療法(若存在)之種類；治療頻率；及所需作用之性質。在一些實施例中，有效量之包含彼等抗體的雜多聚抗體或組合物係非經腸投與。在一些實施例中，投藥可為靜脈內投藥。在一些實施例中，藉由腫瘤內注射來直接投藥。

【0201】 在一些實施例中，本文所提供之抗CD70抗體可用於診斷目的，諸如在分析中用於鑑別樣品(例如免疫組織化學分析)或患者中之CD70蛋白。

組合物

【0202】 在一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含存在於醫藥學上可接受之載體中的如上文所述之本發明之抗體(例如單特異性或雙特異性)或其一部分。在某些實施例中，本發明之多肽可以中性形式(包括兩性離子形式)或帶正電或帶負電物種之形式存在。在一些實施例中，多肽可與相對離子錯合以形成「醫藥學上可接受之鹽」，其係指包含一或多種多肽及一或多種相對離子之錯合物，其中相對離子衍生自醫藥學上可接受之無機及有機酸及鹼。

【0203】 抗體(例如單特異性或雙特異性)或其一部分可單獨或與本發明之一或多種其他多肽組合或與一或多種其他藥物(或其任何組合)組合投與。因此，本發明之醫藥組合物、方法及用途亦涵蓋與其他活性劑組合(共投與)之實施例，如下文所詳述。

【0204】 如本文所用，術語「共投藥」、「共投與」及「組合」當提及本發明抗體及一或多種其他治療劑時意指且係指且包括以下：(i)將本文

所揭示之抗體與治療劑之此類組合同時投與需要治療之患者，此時此類組分一起調配成單一劑型以使該等組分基本上同時釋放至該患者；(ii)將本文所揭示之抗體與治療劑之此類組合基本上同時投與需要治療之患者，此時此類組分彼此調配成各別劑型以由該患者基本上同時攝取，藉此使該等組分基本上同時釋放至該患者；(iii)將本文所揭示之抗體與治療劑之此類組合依序投與需要治療之患者，此時此類組分彼此調配成各別劑型以由該患者依每次投藥之間的顯著時間間隔、在連續的時間攝取，藉此使該等組分在基本上不同的時間釋放至該患者；及(iv)將本文所揭示之抗體與治療劑之此類組合依序投與需要治療之患者，此時此類組分調配成單一劑型以使該等組分以可控方式釋放，藉此使其同時、連續地及/或重疊地、在相同及/或不同的時間釋放至該患者，其中各部分可以相同或不同途徑投與。

【0205】 一般而言，本文所揭示之抗體(例如單特異性或雙特異性)或其一部分適合與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑結合以調配物形式投與。術語「賦形劑」在本文中用於描述除本發明化合物之外的任何成分。賦形劑之選擇在很大程度上將視以下因素而定：諸如特定投藥模式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型性質。如本文所用，「醫藥學上可接受之賦形劑」包括生理學上相容之任何及全部溶劑、分散介質、包衣劑、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑，及其類似物。醫藥學上可接受之賦形劑的一些實例為水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物，以及其組合。在許多情況下，組合物中較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化鈉。醫藥學上可接受之物質之其他實例為濕潤劑或少量輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑或

緩衝劑，其增強抗體之存放期或有效性。

【0206】 本發明之醫藥組合物及其製備方法對於熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此類組合物及其製備方法可見於例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版(Mack Publishing Company, 1995)。醫藥組合物較佳在GMP條件下製造。

【0207】 本發明之醫藥組合物可以塊狀、單一單位劑量形式或複數個單一單位劑量形式製備、包裝或出售。如本文所用，「單位劑量」為包含預定量之活性成分之醫藥組合物的不連續量。活性成分之量通常等於投與個體之活性成分之劑量或此劑量之適宜部分，諸如此劑量之一半或三分之一。此項技術中接受之用於投與肽、蛋白質或抗體之任何方法可適合地用於本文所揭示之雜二聚蛋白質及其一部分。

【0208】 本發明之醫藥組合物典型地適合於非經腸投與。如本文所用，醫藥組合物之「非經腸投與」包括以物理突破個體之組織及醫藥組合物經由突破該組織投與為特徵、從而總體上直接投與血流、肌肉或內部器官中的任何投藥途徑。非經腸投藥因此包括(但不限於)藉由注射組合物、藉由手術切口施加組合物、藉由組織貫穿性非手術傷口施加組合物及其類似方式來投與醫藥組合物。特定言之，非經腸投藥預期包括(但不限於)皮下、腹膜內、肌內、胸骨內、靜脈內、動脈內、鞘內、腦室內、尿道內、顱內、滑膜內注射或輸注；及腎透析輸注技術。特定實施例包括靜脈內及皮下途徑。

【0209】 適合於非經腸投與之醫藥組合物的調配物典型地總體上包含活性成分與醫藥學上可接受之載劑(諸如無菌水或無菌等張性鹽水)的組合。此等調配物可以適於快速注射投藥或連續投藥的形式製備、封裝或出

售。可注射調配物可以單位劑型製備、封裝或出售，諸如存於含有防腐劑的安瓿或多劑量容器中。非經腸投與之調配物包括(但不限於)於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液、乳液、糊劑及其類似物。此等調配物可進一步包含一或多種其他成分，包括(但不限於)懸浮劑、穩定劑或分散劑。在非經腸投與之調配物的一個實施例中，活性成分係以乾燥(亦即，粉末或顆粒)形式提供，以便用適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原後非經腸投與經復原之組合物。非經腸調配物亦包括水溶液，其可含有賦形劑，諸如鹽、碳水化合物及緩衝劑(較佳緩衝至pH 3至9)，但在一些應用中，非經腸調配物更宜調配為無菌非水性溶液或待與適合媒劑(諸如無菌、無熱原質水)結合使用的乾燥形式。例示性非經腸投藥形式包括無菌水溶液(例如丙二醇或右旋糖水溶液)中之溶液或懸浮液。必要時，此類劑型可經適當緩衝。適用的其他非經腸可投與之調配物包括呈微晶形式或呈脂質體製劑形式之包含活性成分的調配物。非經腸投與之調配物可調配為立即釋放及/或改良釋放型。改良釋放型調配物包括可控、延遲、持續、脈衝、靶向及程式化釋放調配物。舉例而言，在一個態樣中，無菌可注射溶液可藉由將所需量之雜二聚蛋白質(例如雙特異性抗體)視需要與上文所枚舉之一種成分或成分組合一起併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌來製備。一般而言，分散液藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自以上所列彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其利用先前無菌過濾溶液產生活性成分加上任何其他所需成分的粉末。溶液之適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中

包括延遲吸收的藥劑，例如單硬脂酸鹽及明膠來實現。

【0210】 可調整給藥方案以提供最佳所需反應。舉例而言，可投與單一丸劑，可隨時間投與若干分次劑量，或可如治療情況之緊急需要所指示而按比例減少或增加劑量。就易投藥及劑量均一性而言，將非經腸組合物調配成單位劑型尤其有利。如本文所用，單位劑型係指作為單位劑量適用於待治療之患者/個體的實體不連續單元；各單元均含有經計算可產生所需治療效果的預定量之活性化合物與所需醫藥載劑。本發明之單位劑型之規格通常取決於且直接依賴於(a)化學治療劑之獨特特徵及待達成之特定治療或預防效應，及(b)此項技術中混配用於治療個體過敏之此類活性化合物所固有的限制。

【0211】 因此，熟習此項技術者應瞭解，基於本文提供之揭示內容，根據治療技術中熟知之方法調整劑量及給藥方案。亦即，可容易確定最大可耐受劑量，且亦可確定向患者提供可偵測治療益處之有效量，亦可確定投與各藥劑的暫時需要以向患者提供可偵測的治療益處。因此，儘管本文中例示某些劑量及投藥方案，但此等實例決不限制在實施本發明時可向患者提供之劑量及投藥方案。

【0212】 應注意，劑量值可隨待減輕之病狀的類型及嚴重程度而變化，且可包括單次或多次給藥。此外應瞭解，對任何特定個體而言，特定劑量方案應根據個體需要及投與組合物或監督組合物投與之人員的專業判斷而隨時間調整，且本文所闡述之劑量範圍僅為例示性的，且不意欲限制所主張之組合物的範疇或實務。另外，本發明組合物之給藥方案可基於多種因素，包括患者之疾病類型、年齡、體重、性別、醫學病狀、病狀之嚴重程度、投藥途徑及採用之特定抗體。因此，給藥方案可廣泛變化，但可

使用標準方法常規確定。舉例而言，可基於藥物動力學或藥效動力學參數來調節劑量，該等參數可包括臨床效應，諸如毒性效應及/或實驗值。因此，本發明涵蓋如熟習此項技術者所確定之患者內劑量遞增。確定適當劑量及方案在相關技術中為熟知的且一旦提供本文所揭示之教示，則熟習此項技術者應理解其涵蓋在內。

【0213】 一般而言，投與本文所述之抗體(單特異性或雙特異性)時，可每日、每週、每隔一週、每三週、每四週、每五週、每六週、每七週、每八週、每十週、每十二週或多於每十二週投與候選劑量。經數日或更長時間重複投藥時，視病狀而定，持續治療直至症狀發生所需抑制或直至達成足夠治療水準，例如減輕與癌症相關之症狀。此療法之進程易藉由習知技術及分析來監測。給藥方案(包括所用抗FLT單特異性或雙特異性抗體)可隨時間而變化。

【0214】 在一些實施例中，視上述因素而定，每天投與候選劑量的劑量範圍為約1 μg/kg至30 μg/kg至300 μg/kg至3 mg/kg、至30 mg/kg、至100 mg/kg或更多中之任一者。舉例而言，可使用約0.01 mg/kg、約0.03 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.3 mg/kg、約1 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg及約25 mg/kg之日劑量。

【0215】 在一些實施例中，視上述因素而定，每週投與候選劑量的劑量範圍為約1 μg/kg至30 μg/kg至300 μg/kg至3 mg/kg、至30 mg/kg、至100 mg/kg或更多中之任一者。舉例而言，可使用約0.01 mg/kg、約0.03 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.5 mg/kg、約1 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約25

mg/kg及約30 mg/kg之每週劑量。

【0216】在一些實施例中，視上述因素而定，每兩週投與候選劑量的劑量範圍為約1 μg/kg至30 μg/kg至300 μg/kg至3 mg/kg、至30 mg/kg、至100 mg/kg或更多中之任一者。舉例而言，可使用約0.1 mg/kg、約0.3 mg/kg、約1 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約25 mg/kg及約30 mg/kg之每兩週一次劑量。

【0217】在一些實施例中，每三週投與候選劑量，視上述因素而定，劑量範圍為約1 μg/kg至30 μg/kg至300 μg/kg至3 mg/kg、至30 mg/kg、至100 mg/kg或更多中之任一者。舉例而言，可使用約0.1 mg/kg、約0.3 mg/kg、約1 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg及約50 mg/kg之每三週一次劑量。

【0218】在一些實施例中，每個月或每四週投與候選劑量，視上述因素而定，劑量範圍為約1 μg/kg至30 μg/kg至300 μg/kg至3 mg/kg、至30 mg/kg、至100 mg/kg或更多中之任一者。舉例而言，可使用約0.1 mg/kg、約0.3 mg/kg、約1 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg及約50 mg/kg之每月劑量。

【0219】在其他實施例中，視上述因素而定，每天投與候選劑量的劑量範圍為約0.01 mg至約1200 mg或更多。舉例而言，可使用約0.01 mg、約0.1 mg、約1 mg、約10 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、

約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg之日劑量。

【0220】 在其他實施例中，視上述因素而定，每週投與候選劑量的劑量範圍為約0.01 mg至約2000 mg或更多。舉例而言，可以使用約0.01 mg、約0.1 mg、約1 mg、約10 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg或2000 mg的週劑量。

【0221】 在其他實施例中，視上述因素而定，每兩週投與候選劑量的劑量範圍為約0.01 mg至約2000 mg或更多。舉例而言，可以使用約0.01 mg、約0.1 mg、約1 mg、約10 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg或2000 mg的每兩週一次劑量。

【0222】 在其他實施例中，視上述因素而定，每三週投與候選劑量的劑量範圍為約0.01 mg至約2500 mg或更多。舉例而言，可以使用約0.01 mg、約0.1 mg、約1 mg、約10 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg或約2500 mg之每三週一次劑量。

【0223】 在其他實施例中，視上述因素而定，每四週或每月投與候選劑量的劑量範圍為約0.01 mg至約3000 mg或更多。舉例而言，可以使用約0.01 mg、約0.1 mg、約1 mg，約10 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg、約2500 mg、約2600 mg、約2700 mg、約2800 mg、約2900 mg或約3000 mg之每月劑量。

套組

【0224】 本發明亦提供本發明方法中使用的套組。本發明之套組包括一或多個容器，該等容器包含如本文所述之抗體(例如單特異性或雙特異性)及根據本文所述之本發明之任一種方法的使用說明書。一般而言，此等說明書包含用於上述治療療法之抗體蛋白質的投與說明。

【0225】 與如本文所述之抗體(例如單特異性或雙特異性)之使用相關的說明書一般包括關於預定療法之劑量、給藥時程及投藥途徑的資訊。容器可為單位劑量、成批包裝(例如多劑量包裝)或次單位劑量。本發明套組中供應之說明書典型地為標籤或藥品說明書(例如套組中包括之紙片)上之書面說明書，但機器可讀說明書(例如，磁性或光學儲存盤上承載的說明書)亦為可接受的。

【0226】 本發明套組呈適合包裝形式。適合的包裝包括(但不限於)小瓶、瓶子、罐、可撓性包裝(例如密封Mylar或塑膠袋)及其類似物。亦涵蓋與特定裝置(諸如吸入器、鼻投藥裝置(例如霧化器)或輸注裝置(諸如

小型泵))組合使用之包裝。套組可具有無菌進入孔(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。容器亦可具有無菌進入孔(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為雙特異性抗體。容器可進一步包含第二醫藥活性劑。

【0227】 套組可視情況提供諸如緩衝劑之額外組分及說明性資訊。通常，套組包含容器及附於容器上或與容器系連之標籤或藥品說明書。

【0228】 提供以下實例僅為達成說明之目的，且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。實際上，除了本文所示及所述之修改之外，熟習此項技術者根據前文描述將顯而易知本發明之各種修改，且該等修改屬於所附申請專利範圍之範疇內。

實例

實例1：在37℃下測定人類CD70/CD70抗體相互作用之動力學及親和力

【0229】 本文所揭示之抗CD70抗體的動力學及親和力可在Biacore T200表面電漿子共振生物感測器(GE Lifesciences, Piscataway NJ)上量測。

實例2：活體外T細胞利用CD70-CD3雙特異性IgG介導殺滅RCC細胞株

【0230】 人類抗CD70及人類抗CD3 (h2B4-VH-hnps VL-TK (「H2B4」))抗體係作為人類IgG2dA_D265A表現，該人類IgG2dA_D265A經工程改造而在一個臂上具有EEEE且在另一個臂上具有RRRR，以便在鉸鏈區中之位置223、225及228 (例如(C223E或C223R)、(E225E或E225R)及(P228E或P228R))及人類IgG2 (SEQ ID NO: 279)之CH3區域中之位置409或368 (例如K409R或L368E (EU編號方案))發生雙

特異性交換。CD70/CD3雙特異性抗體在位置265 (EU編號方案)亦具有D至A之突變。

【0231】 使用人類泛T細胞分離套組(Miltenyi, San Diego CA)，自人類PBMC中負向選擇CD3+ T細胞。將表現標靶(786-O)的細胞及CD3+ T細胞分別以20000及100000個細胞/孔接種於U形底透明盤中。用8倍連續稀釋的雙特異性抗體處理細胞。處理之後24小時，藉由流式細胞術分析來測定RCC細胞耗乏。藉由與經對照物處理之細胞對比來量測細胞耗乏。藉由Prism軟體計算EC50。

實例3：CD70-CD3雙特異性IgG在RCC皮下異種移植模型中誘導腫瘤消除

【0232】 NOD scid γ (NSG)小鼠皮下植入786-O腫瘤且一旦腫瘤達到200 mm^3體積，則小鼠各腹膜內給與20百萬個經擴增之T細胞。兩天後，經由尾靜脈注射靜脈內給與300、100或30 ug/mL抗CD70雙特異性抗體以確定最佳雙特異性抗體劑量。

材料及方法：

【0233】 將NOD scid γ (NSG)小鼠刮毛且準備在右側腹皮下植入腫瘤。已知表現CD70之786-O腫瘤細胞在補充有10% FBS之RPMI中擴增。第0天，將786-O細胞以每隻動物注射5百萬個細胞所需的濃度再懸浮於無血清RPMI中。向每隻動物皮下注射存在於100 uL無血清RPMI與100 uL基質膠(Corning)組合中之腫瘤細胞。腫瘤植入之後立即記錄所有動物之第0天基線體重。第9天開始，使用Digimatic測徑規(Mitutoyo)量測腫瘤，一週兩次且記錄體重。第14天，當腫瘤達到200 mm^3 (標準誤差8.39)時，將40隻帶有腫瘤之小鼠隨機分成4組，每組10隻小鼠。將T細胞解凍

且擴增，且接著以每隻動物注射2千萬個T細胞所需的濃度再懸浮於無血清RPMI中。每隻動物腹膜內注射存在於200 uL無血清RPMI中的T細胞。兩天後，每隻動物經由尾靜脈以300、100或30 ug/mL靜脈內給與雙特異性抗體。量測腫瘤且記錄體重，一週兩次，直至未處理組達到研究終點(1500 mm^3腫瘤體積)。

【0234】 用GraphPad Prism對腫瘤體積(均值及誤差SEM)作圖且使用單向ANOVA、經由重複量測來計算統計值。

【0235】 雖然已參考不同申請案、方法、套組及組合物描述所揭示之教示內容，但將瞭解在不背離本文中之教示內容及下文所主張之本發明情況下可進行不同變化及修改。提供前述實例以更好地說明所揭示之教示內容，且不希望限制本文所呈現教示之範疇。儘管本發明教示內容已結合此等例示性實施例描述，但熟習此項技術者將容易理解在無不當實驗情況下此等例示性實施例之大量變化及修改為可能的。所有該等變化及修改皆在本教示內容之範疇內。

【0236】 本文中所引用之全部參考文獻(包括專利、專利申請案、論文、教科書及類似者)及其中引用的參考文獻係以全文引用之方式特此併入本文中，其程度如同其尚未引用。在所併入文獻及類似材料中之一或多者(包括(但不限於)定義之術語、術語用法、所述技術等)與本申請案不同或抵觸的情況下，以本申請案為準。

【0237】 前文描述及實例詳述本發明之某些特定實施例且描述本發明人預期之最佳模式。然而應瞭解，無論文中呈現之前述內容如何詳細，本發明仍可以許多方式實施，且本發明應根據隨附申請專利範圍及其任何等效物來解釋。

【序列表】

<110> 美商輝瑞大藥廠(Pfizer Inc.)

<120> 對CD70具特異性抗體及其用途

<130> ALGN-015_02TW

<140> TW 108103958
<141> 2019-01-31

<150> 62/641,873
<151> 2018-03-12

<150> 62/625,019
<151> 2018-02-01

<160> 531

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 1

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
```

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 3
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 4
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Phe
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

```
1               5                   10                  15

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

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

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

<210> 6
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 6

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Arg Asp Ile Arg Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 7
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 7
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Glu Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Leu Arg Arg Leu Ile Tyr Gln Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Gly

85 90 95

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

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 8
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser
20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys Arg Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 9
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Asn Trp Pro His
85 90 95

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

<210> 10
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Arg Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

```
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

<210> 12
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

```
<400> 12
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Ile Ile Ser Gly Val Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp His Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Val Asp Gly Glu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

<210> 14
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 14
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

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

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

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

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

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

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

<210> 16
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 16
Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser His Ile Ser Ile Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 17
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

<210> 18
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 18
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 19
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Phe Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 20
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 20
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp His Ala Gln Trp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 21
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Tyr Asn Asn Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

<210> 22
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Val Asn Trp Gly Trp Arg Leu Tyr Trp His Phe Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 23
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

```
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

<210> 24
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

```
<400> 24
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

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

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

Ser His Ser Ser Ile Ser Arg Gly Asn Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30

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

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp

85 90 95

Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 26
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 26
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 27
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 27
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly
20 25 30

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

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Gly
85 90 95

Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 28
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 28
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Thr Val Asp Tyr Pro Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly

20 25 30

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

Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80

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

Ser Leu Gly Ser Pro Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 30
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 30
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Thr Ser Trp Tyr Tyr Gly Glu Pro Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 31
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15

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

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

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr

85 90 95

Thr Met Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 32
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ser Gln Ala Met Thr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30

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

Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80

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

Ser Leu Ser Gly Ser Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 34
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

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

Asp Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

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

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

Pro Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 36
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Ser Tyr Phe Asp Arg Gly Thr Gly Tyr Ser Ser Trp Trp
100 105 110

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

<210> 37
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 37
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15

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

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

Leu Ile His Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

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

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

<210> 38
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 38
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Asp Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly
20 25 30

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

Leu Leu Ile Tyr Arg Thr Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
85 90 95

Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 40
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 40
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Ser Gly Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Val Arg Ala Gly Ile Asp Pro Thr Ala Ser Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 41
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro

1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30

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

Pro Leu Ile Tyr Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
85 90 95

Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 42
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Arg Asp Ile Gly Leu Gly Trp Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly
20 25 30

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

Leu Leu Ile Tyr Arg Ser Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly

65 70 75 80

Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly
85 90 95

Ser Leu Ser Gly His Trp Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 44
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Gly Trp Asp Asp Ser Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 45
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15

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

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

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

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

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

Thr Ala Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 46

<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ser Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Gln Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15

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

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

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 48
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Ser Pro Gly Gly Ser Thr Thr Ile Tyr Arg Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Met Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 49
Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 50
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 51
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5 10

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 52
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 53
Ile Pro Ile Phe Gly Ser

1 5

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 54
Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 55
Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 56
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 57
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 57
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5 10

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 58
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 59
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 59
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 60
Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 61
Ser Tyr Tyr Trp Asn
1 5

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 62
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 63
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Asn

1 5 10

<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 64
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 65
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 65
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 66
Asp Ile Arg Thr Trp
1 5

<210> 67
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 67
Asn Ser Trp Met Ser
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 68
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser
1 5

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 69
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser Trp Met Ser
1 5 10

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 70
Asn Ile Lys Arg Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 71
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 71
Lys Arg Asp Gly Ser Glu
1 5

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 72
Asp Gln Thr Gly Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 73
Val Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 74
Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr
1 5

<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 75
Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 76
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 76
Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser
1 5 10 15

<210> 77
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 77
Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 78
Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 79
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 80
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 81
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 82
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 82
Arg Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser
1 5 10 15

<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 83
Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5

<210> 84

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 84
Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 85
Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 86
Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr
1 5

<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 87
Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 88
Gly Ile Ile Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 89
Ile Pro Phe Phe Gly Thr
1 5

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 90
Trp Glu Leu Phe Phe Phe Asp Phe
1 5

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 91
Tyr Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 92
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 92
Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 93
Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 94

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 94
His Ile Ser Ile Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 95
Ser Ile Arg Ser Ser Thr
1 5

<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 96
Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 97
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 97
Asn Ala Arg Met Gly Val Thr
1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 98
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met
1 5

<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 99
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr
1 5 10

<210> 100
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 100
His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 101
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 101
Phe Ser Asn Asp Glu
1 5

<210> 102
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 102
Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 103
Asn His Asn Ile His
1 5

<210> 104

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 104
Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
1 5

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 105
Gly Phe Thr Phe Ser Asn His Asn Ile His
1 5 10

<210> 106
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 106
Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 107
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 107
Ser Arg Ser Ser Ser Thr
1 5

<210> 108
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 108
Asp His Ala Gln Trp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 109
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 109
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 110
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 111
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 112
Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 113
Lys Gln Asp Gly Ser Glu

1 5

<210> 114
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 114
Glu Gly Val Asn Trp Gly Trp Arg Leu Tyr Trp His Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 115
Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 116
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 117
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 117
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 118
His Ser Ser Ile Ser Arg Gly Asn Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 119
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 119
Ser Ile Ser Arg Gly Asn
1 5

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 120
Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 121
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 122
Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr
1 5

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 123
Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 124
Ala Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 125
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 125
Arg Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 126
Asp Phe Ile Ser Gly Thr Trp Tyr Pro Asp Tyr
1 5 10

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 127
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 128
Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 129
Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 130
Ser Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 131
Tyr Pro Asp Asp Ser Asp
1 5

<210> 132
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 132
Ser Thr Val Asp Tyr Pro Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 133
Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 134
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 135
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 136
Ile Ile Tyr Pro Asp Gly Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 137
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 137
Tyr Pro Asp Gly Ser Asp
1 5

<210> 138
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 138
Asp Ile Thr Ser Trp Tyr Tyr Gly Glu Pro Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 139
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 139
Ser Ser Trp Ile Gly
1 5

<210> 140

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 140
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
1 5

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 141
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 142
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 143
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 143
Tyr Pro Gly Asp Ser Asp
1 5

<210> 144
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 144
Gly Leu Ser Gln Ala Met Thr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 145
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 146
Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 147
Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 148
Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 149
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 149
His Pro Asp Asp Ser Asp

1 5

<210> 150
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 150
Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 151
Ser Ser Trp Ile Gly
1 5

<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 152
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser
1 5

<210> 153
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 153
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 154
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 154
Ile Ile Tyr Pro Asp Thr Ser His Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 155
Tyr Pro Asp Thr Ser His
1 5

<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 156
Ala Ser Tyr Phe Asp Arg Gly Thr Gly Tyr Ser Ser Trp Trp Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 157
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 157
Gln Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 158
Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
1 5

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 159
Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Ser Met Ser

1 5 10

<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 160
Ala Ile Ser Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 161
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 161
Ser Gly Gly Gly Val Ser
1 5

<210> 162
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 162
Asp Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 163
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 164
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 164
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 165
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 165
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 166
Thr Ile Ser Gly Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 167
Ser Gly Thr Gly Gly Thr
1 5

<210> 168
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 168
Val Arg Ala Gly Ile Asp Pro Thr Ala Ser Asp Val
1 5 10

<210> 169
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 169
Asn Phe Ala Met Ser
1 5

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 170
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe
1 5

<210> 171
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 171
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe Ala Met Ser
1 5 10

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 172
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 173
Ser Gly Ser Gly Asp Asn
1 5

<210> 174
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 174
Asp Arg Asp Ile Gly Leu Gly Trp Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 175
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 175
Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 176

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 176
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 177
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 177
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 178
Glu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 179
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 179
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5

<210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 180
Ala Gly Trp Asp Asp Ser Trp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 181
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 181
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 182
Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr
1 5

<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 183
Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 184
Val Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 185
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 185
Tyr Pro Gly Thr Ser Glu

1 5

<210> 186
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 186
Gly Leu Ser Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Gln Tyr
1 5 10

<210> 187
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 187
Asp Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 188
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 188
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 189
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 189
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 190
Met Ile Ser Pro Gly Gly Ser Thr Thr Ile Tyr Arg Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 191
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 191
Ser Pro Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 192
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 192
Met Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 193
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 193
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 194
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 194
Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 195
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 196
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 196
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 197
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 197
Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 198
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 199
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 199
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 200
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 201
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 202
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 202
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Glu Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 203
Gln Val Ser Asn Arg Asp Ser
1 5

<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 204
Met Gln Gly Thr Tyr Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 205
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 205
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 206

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 206
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 207
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 207
Gln Gln Tyr Ile Asn Trp Pro His
1 5

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 208
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 209
Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 210
Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 211
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 212
Ser Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 213
Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 214
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 214
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 215
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 215
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 216
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 217
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 218
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 219
Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 220
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 221
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 222
Gln Gln Ala Phe Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 223
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 223
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Tyr Asn Asn Lys Asn Tyr Val
1 5 10 15

Ala

<210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 224
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 225
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 225
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Thr
1 5

<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 226
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 227
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 228
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 229
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 229
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 230
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 231
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
1 5 10

<210> 232
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 232
Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 233
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 233
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 234
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 234
Ala Ser Trp Asp Gly Ser Leu Ser Ala Val Val
1 5 10

<210> 235
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 235
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 236
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 236
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 237
Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Gly Ser Pro Val
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 238
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 239
Ala Ala Ser Ile Leu Gln Thr
1 5

<210> 240

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 240
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Met Trp Thr
1 5 10

<210> 241
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 241
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
1 5 10

<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 242
Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 243
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 243
Ala Thr Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Val Val
1 5 10

<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 244
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asp Tyr Leu His
1 5 10

<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 245
Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 246
Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Leu Phe Thr
1 5 10

<210> 247
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 247
Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Arg Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 248
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 248
Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser
1 5

<210> 249
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 249
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Ser Pro Thr
1 5 10

<210> 250
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 250
Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Arg Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 251
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 251
Arg Thr Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 252
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val
1 5 10

<210> 253
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 253
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 254
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 254
Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 255
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 255
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Val Val
1 5 10

<210> 256
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 256
Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 257
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 257
Arg Ser Ser Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 258
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 258
Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Ser Gly His Trp Val
1 5 10

<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 259
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 260
Ser Ala Ser Ser Leu His Ser
1 5

<210> 261
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 261
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Ala Trp Thr
1 5 10

<210> 262
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 262
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gln Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 263
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 264

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 264
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 265
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 265
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Tyr Asp Leu Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 266
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 266
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 267
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 267
Ser Asp Tyr Tyr Met Thr
1 5

<210> 268
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 268
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 269
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Thr
1 5 10

<210> 270
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 270
Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr
1 5

<210> 271
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 271
Phe Ile Arg Asn Arg Ala Arg Gly Tyr Thr Ser Asp His Asn Pro Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 272
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 272
Asp Arg Pro Ser Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 273
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Val Arg Ser Arg Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 274
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 274
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 275
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 275
Lys Gln Ser Tyr Asp Leu Phe Thr
1 5

<210> 276
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 276
gacattgtga tgactcaatc ccccgactcc ctggctgtgt ccctcggcga acgcgcaact 60

atcaactgta aaagcagcca gtccctgttc aacgtccggt cgaggaagaa ctacctggcc 120

tggtatcagc agaaacctgg gcagccgccg aagcttctga tctcatgggc ctcaactcgg 180

gaaagcggag tgccagatag attctccgga tctggctccg gaaccgactt caccctgacg 240

atttcgagct tgcaagcgga ggatgtggcc gtgtactact gcaagcagtc ctacgacctc 300

ttcacctttg gttcgggcac caagctggag atcaaa 336

<210> 277
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 277
gaagtccaac ttgtcgaatc gggaggaggc cttgtgcaac ccggtggatc cctgaggctg 60

tcatgcgcgg cctcgggctt caccttttcc gattactaca tgacctgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg ggttggaatg ggtggcattc atccggaata gagcccgcgg atacacttcc 180

gaccacaacc ccagcgtgaa ggggcggttc accattagcc gcgacaacgc caagaactcc 240

ctctacctcc aaatgaacag cctgcgggcg gaggataccg ctgtgtacta ctgcgcccgc 300

gaccggccgt cctactatgt gctggactac tggggccagg gtactacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 278
<211> 193
<212> PRT
<213> 智人

<400> 278
Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile
20 25 30

Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu
35 40 45

Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His
50 55 60

Thr Gly Pro Gln Gln Asp Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala
65 70 75 80

Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
85 90 95

Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
100 105 110

Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
115 120 125

Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu
165 170 175

Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg
180 185 190

Pro

<210> 279
<211> 255
<212> PRT

<213> 智人

<400> 279

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
```

```
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255


<210> 280
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人

<400> 280
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                245                 250                 255
```

<210> 281
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

```
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
```

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
245 250 255

<210> 282
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 282
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

```
Thr Val Glu Arg Lys Cys Arg Val Arg Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
        275                 280                 285
```

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 283
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 283
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtagtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgta 255

<210> 284
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 284
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Glu Val Glu Cys Pro Glu Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205
```

```
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Glu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 285
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 285

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag       60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca      180
```

ggactctact ccctcagcag cgtagtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgta 255

<210> 286
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 286

Gly	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
1				5					10					15	

Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
		20					25					30			

Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
		35					40					45			

Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
	50					55					60				

Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
65					70					75					80

Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
				85					90					95	

Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
			100				105			

<210> 287
<211> 255
<212> DNA
<213> 智人

<400> 287
ggaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctac 255

<210> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 288

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

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

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

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

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

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

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

<210> 289
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 289
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 290
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 290
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 291
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 291
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Arg Asn Trp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 292
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 292
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 293
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 293
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr
20 25 30

Phe Trp Asn Trp Phe Arg Gln Ser Pro Val Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 294
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 294
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 295
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 295
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Asn Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 296
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 296
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 297
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 297
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 298
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 298
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg
85 90 95

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

<210> 299
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 299
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Cys Thr Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 300
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 300
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
85 90 95

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

<210> 301
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 301
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Ala Val Ser Ser
115

<210> 302
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 302
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Val Leu Ile Leu Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Val Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Met Gln Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 303
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 303
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Val Thr Met Ile Val Asp Gly Met Asp Asp Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 304
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 304
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn
            100                 105
```

<210> 305
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 305

```
Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

```
Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 306
<211> 107
<212> PRT
<213>  人工序列

<220>
<223>  人工序列之描述：合成多肽


<400> 306
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15


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


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


Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


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


Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
                85                  90                  95


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


<210> 307
<211> 118
```

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 307
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 308
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 308
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 309
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 309
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 310
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 310
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Val Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 311
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 311
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 312
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 312
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

Lys

<210> 313
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 313
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ser Leu Ile Val Gly Ala Ile Ser Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 314
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 314
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 315
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 315
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ile Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

Phe Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Gln Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

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

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

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

Met Val Ala Val Ser Ser
        115
```

<210> 316
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 316

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

Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu
85 90 95

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

<210> 317
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 317
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Asp Lys Gly Thr Thr Leu Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 318
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 318
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 319
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 319
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 320
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 320
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 321
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 321
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Glu
1 5 10 15

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

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

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

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

Leu Val Ala Val Ser Leu
        115
```

<210> 322
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

```
<400> 322
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Ile Ile Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

<210> 323
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 323
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Thr Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
        115                 120
```

<210> 324
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 324

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

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

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

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

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

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

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

<210> 325
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 325

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Thr	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	His
			20					25					30		
Tyr	Ile	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Ala	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Asp	Arg	Lys	Arg	Glu	Tyr	Tyr	Tyr	Asn	Phe	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ala					
		115					120								

<210> 326
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 326
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 327
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 327
Gln Val Gln Leu Val Gln Phe Gly Val Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser His
20 25 30

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

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

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

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

Val Lys Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

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

<210> 328
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 328
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 329
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 329
Glu Val Gln Met Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ser Glu Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Glu Lys Asp Trp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 330
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 330
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Asn Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 331
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 331
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ile Gly Trp Glu Val Phe Thr Leu Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 332
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 332
Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 333
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 333
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 334
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 334
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5 10

<210> 335
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 335

His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 336
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 336
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 337
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 337
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 338
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 338
Ser Asn Tyr Met Thr
1 5

<210> 339
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 339
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 340
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 340
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Thr
1 5 10

<210> 341
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 341
Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 342
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 342
Tyr Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 343
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 343
Asn Trp Gly Asp Tyr Trp
1 5

<210> 344
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 344
Tyr Tyr Phe Trp Asn
1 5

<210> 345
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 345
Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 346
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 346
Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr Phe Trp Asn
1 5 10

<210> 347
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 347
His Val Tyr Asp Ile Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 348
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 348
Tyr Asp Ile Gly Asn
1 5

<210> 349
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 349
Gly Glu Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 350
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 350
Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 351
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 352
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5 10

<210> 353
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 353
His Val Ile Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 354
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 354
Ile Tyr Ser Gly Thr
1 5

<210> 355
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 355
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 356
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 356
Asp Tyr Gly Ile His
1 5

<210> 357
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 357
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 358
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 358
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His
1 5 10

<210> 359
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 359

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 360
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 360
Trp Tyr Asp Gly Ser Ile
1 5

<210> 361
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 361
Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 362
Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 363
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr
1 5

<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 364
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 365
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 365
Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 366
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 366
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 367
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 367
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 368
Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 369

Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr
1 5

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 370
Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 371
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 371
Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 372
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 372
Tyr Tyr Arg Arg Ile
1 5

<210> 373
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 373
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 374
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 374
Gly Tyr Tyr Leu His
1 5

<210> 375
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 375
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
1 5

<210> 376
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 376
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 377
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 377
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 378
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 378
Asn Pro Asn Ser Gly Gly
1 5

<210> 379
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 379

Asp Arg Gly Val Thr Met Ile Val Asp Gly Met Asp Asp
1 5 10

<210> 380
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 380
Asp Tyr Gly Met His
1 5

<210> 381
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 381
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 382
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 382
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 383
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 383
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 384
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 384
Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5

<210> 385
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 385
Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 386
Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 387
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr
1 5

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 388
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 389
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 389

Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 390
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 390
Tyr Tyr Ser Gly Ile
1 5

<210> 391
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 391
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 392
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 392
Ser Asp Ala Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 393
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 393
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Ala Tyr
1 5

<210> 394
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 394
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Ala Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 395
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 395
Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 396
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 396
Tyr Tyr Ser Gly Ile
1 5

<210> 397
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 397
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 398
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 398
Asp Tyr Gly Ile His
1 5

<210> 399
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 399
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 400
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 400
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His
1 5 10

<210> 401
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 401
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 402
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 402
Trp Tyr Asp Gly Ser Ile
1 5

<210> 403
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 403
Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 404
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 404
Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 405
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 405
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
1 5

<210> 406
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 406
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser
1 5 10

<210> 407
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 407
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 408
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 408
Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 409
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 409

Leu Ile Val Gly Ala Ile Ser Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 410
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 410
Tyr Tyr Phe Trp Thr
1 5

<210> 411
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 411
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 412
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 412
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Phe Trp Thr
1 5 10

<210> 413
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 413
Gln Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 414
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 414
Tyr Tyr Ser Gly Asn
1 5

<210> 415
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 415
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 416
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 416
Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 417
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 417
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 418
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 418
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 419
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 419
Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 420
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 420
Ser Thr Ser Ser Asn Tyr
1 5

<210> 421
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 421
Asp Lys Gly Thr Thr Leu Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 422
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 422
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 423
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 423
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 424
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 424
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 425
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 425
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 426
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 426
Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5

<210> 427
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 427
Asp Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 428
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 428
Tyr Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 429
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 429

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 430
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 430
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 431
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 431
Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 432
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 432
Asn Tyr Met Gly Asn
1 5

<210> 433
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 433
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 434
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 434
Gly Tyr Tyr Ile Tyr
1 5

<210> 435
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 435
Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
1 5

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 436
Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile Tyr
1 5 10

<210> 437
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 437
Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 438
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 438
Asn Pro Ser Ser Gly Gly
1 5

<210> 439
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 439

Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 440
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 440
Ser His Tyr Ile Tyr
1 5

<210> 441
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 441
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
1 5

<210> 442
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 442
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr
1 5 10

<210> 443
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 443
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 444
Asn Pro Asn Ser Gly Gly
1 5

<210> 445
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 445
Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 446
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 446
Ser His Tyr Ile Tyr
1 5

<210> 447
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 447
Gly Phe Thr Phe Thr Ser His
1 5

<210> 448
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 448
Gly Phe Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr
1 5 10

<210> 449
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 449

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 450
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 450
Asn Pro Asn Ser Gly Gly
1 5

<210> 451
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 451
Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 452
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 452
Ile Tyr Ala Ile His
1 5

<210> 453
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 453
Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr
1 5

<210> 454
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 454
Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 455
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 455
Ser Phe Gly Gly Arg Gly Ser Ser Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 456
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 456
Gly Gly Arg Gly Ser Ser
1 5

<210> 457
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 457
Glu Lys Asp Trp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 458
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 458
Asn Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 459
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 459
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 460
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 461
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 461
Ser Ile Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 462
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 462
Ser Ser Ser Thr Ile Tyr
1 5

<210> 463
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 463
Asp Ile Gly Trp Glu Val Phe Thr Leu Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 464
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 464
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 465
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 465
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 466
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 466
Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His Thr
1 5

<210> 467
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 467
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 468
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 468
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 469
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 469
Gln Gln Tyr Lys Ser Phe Ser Leu Thr
1 5

<210> 470
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 470
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 471
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 471
Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 472
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr Thr
1 5

<210> 473
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 473
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 474
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 474
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 475
Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His Thr
1 5

<210> 476
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 476
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 477
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 477
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 478
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 478
Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 479
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 479

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 480
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 480
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser
1 5

<210> 481
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 481
Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg Thr
1 5

<210> 482
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 482
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 483
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 483
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser
1 5

<210> 484
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 484
Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
1 5

<210> 485
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 485
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 486
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 486
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 487
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 487
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 488
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 488
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His Leu Ala
1 5 10

<210> 489
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 489
Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser
1 5

<210> 490
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 490
Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 491
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 491
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 492
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 492
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 493
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
1 5

<210> 494
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 494
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 495
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 495
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser
1 5

<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 496
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
1 5

<210> 497
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 497
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 498
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 498
Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 499
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 499
Gln Gln Leu His Val Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 500
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 500
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 501
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 501
Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser
1 5

<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 502
Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 503
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 503
Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Thr Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 504
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 504
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 505
Gln Gln Tyr Gln Thr Phe Ser His Thr
1 5

<210> 506
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 506
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 507
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 507
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 508
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 508
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu Thr
1 5

<210> 509
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 509
Arg Ser Ser Gln Thr Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 510
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 510
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 511
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 511
Met Gln Ala Ile Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 512
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 512
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 513
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 513

Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 514
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 514
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys Thr
1 5

<210> 515
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 515
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu His
1 5 10

<210> 516
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 516
Asp Ala Ser Asp Trp Glu Thr
1 5

<210> 517
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 517
Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 518
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 518
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu His
1 5 10

<210> 519
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 519
Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr
1 5

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 520
Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 521
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 521
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu His
1 5 10

<210> 522
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 522
Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr
1 5

<210> 523
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 523
Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 524
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 524
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 525
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 525
Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 526
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 526
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 527
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 527
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 528
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 528
Leu Asn Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 529
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 529
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 530
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成8xHis標籤

<400> 530
His His His His His His His His
1 5

<210> 531
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成6xHis標籤

<400> 531
His His His His His His
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離之抗體，其特異性結合至分化叢集70 (CD70)，其中該抗體包含

重鏈可變(VH)區，其包含：

(i) VH互補決定區1 (VH CDR1)，該VH互補決定區1根據Kabat編碼包含SEQ ID NO: 97中所示的序列；(ii) VH互補決定區2 (VH CDR2)，該VH CDR2根據Kabat編碼包含SEQ ID NO: 100中所示的序列；及(iii) VH互補決定區3 (VH CDR3)，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 102中所示的序列；或

(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH CDR1根據Chothia編碼包含SEQ ID NO: 98中所示的序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2根據Chothia編碼包含SEQ ID NO: 101中所示的序列；及(iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 102中所示的序列；或

(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1根據延長編碼(Extended numbering)包含SEQ ID NO: 99中所示的序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2根據Kabat編碼包含SEQ ID NO: 100中所示的序列；及(iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 102中所示的序列；或

(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1根據延長編碼包含SEQ ID NO: 99中所示的序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2根據Chothia編碼包含SEQ ID NO: 101中所示的序列；及(iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 102中所示的序列；

及輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，該VL CDR1包含SEQ ID

NO: 217中所示的序列；(ii) VL CDR2，該VL CDR2包含SEQ ID NO: 218中所示的序列；及(iii) VL CDR3，該VL CDR3包含SEQ ID NO: 219中所示的序列。

【請求項2】

一種經分離之抗體，其特異性結合至分化叢集70 (CD70)，其中該抗體包含：

包含VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3的VH區，其具有SEQ ID NO: 18中所示的VH序列；及

包含VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3的VL區，其具有SEQ ID NO: 17中所示的VL序列。

【請求項3】

一種雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體為全長抗體，其包含該雙特異性抗體之第一抗體可變域，該第一抗體可變域特異性結合至靶抗原，且包含該雙特異性抗體之第二抗體可變域，該第二抗體可變域能夠藉由特異性結合至位於人類免疫效應細胞上之效應抗原而募集該人類免疫效應細胞之活性，其中該第一抗體可變域包含：包含VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3的重鏈可變(VH)區，該重鏈可變區具有SEQ ID NO: 18中所示的VH序列；及包含VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3的輕鏈可變(VL)區，該輕鏈可變區具有SEQ ID NO: 17中所示的VL序列。

【請求項4】

一種雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體為全長抗體，其包含該雙特異性抗體的第一抗體可變域，該第一抗體可變域特異性結合至靶抗原，且包含該雙特異性抗體的第二抗體可變域，該第二抗體可變域能夠藉由特

異性結合至位於人類免疫效應細胞上之效應抗原來募集該人類免疫效應細胞之活性，其中該第一抗體可變域包含

重鏈可變(VH)區，其包含：

(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1根據Kabat編碼包含SEQ ID NO: 97中所示的序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2根據Kabat編碼包含SEQ ID NO: 100中所示的序列；及iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 102中所示的序列；或

(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1根據Chothia編碼包含SEQ ID NO: 98中所示的序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2根據Chothia編碼包含SEQ ID NO: 101中所示的序列；及(iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 102中所示的序列；或

(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1根據延長編碼包含SEQ ID NO: 99中所示的序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2根據Kabat編碼包含SEQ ID NO: 100中所示的序列；及(iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 102中所示的序列；或

(i) VH互補決定區1 (CDR1)，該VH互補決定區1根據延長編碼包含SEQ ID NO: 99中所示的序列；(ii) VH CDR2，該VH CDR2根據Chothia編碼包含SEQ ID NO: 101中所示的序列；及(iii) VH CDR3，該VH CDR3包含SEQ ID NO: 102中所示的序列；

及輕鏈可變(VL)區，其包含(i) VL CDR1，該VL CDR1包含SEQ ID NO: 217中所示的序列；(ii) VL CDR2，該VL CDR2包含SEQ ID NO: 218中所示的序列；及(iii) VL CDR3，該VL CDR3包含SEQ ID NO: 219中所示的序列。

【請求項5】

如請求項4之雙特異性抗體，其中該第二抗體可變域特異性結合至該效應抗原CD3。

【請求項6】

如請求項5之雙特異性抗體，其中該第二抗體可變域包含

a)重鏈可變(VH)區，其包含SEQ ID NO: 266中所示的序列；及/或

b)輕鏈可變(VL)區，其包含SEQ ID NO: 265中所示的序列。

【請求項7】

如請求項4至6中任一項之雙特異性抗體，其中該雜二聚蛋白質中之該第一與第二抗體可變域兩者在該鉸鏈區位置223、225及228及人類IgG2 (SEQ ID NO: 279)之CH3區位置409或368 (EU編號方案)包含胺基酸修飾。

【請求項8】

如請求項7之雙特異性抗體，其進一步在該人類IgG2之位置265、330及331中之一或多者處包含胺基酸修飾。

【請求項9】

一種核酸，其編碼如請求項1至8中任一項之抗體。

【請求項10】

一種載體，其包含如請求項9之核酸。

【請求項11】

一種宿主細胞，其包含如請求項9之核酸。

【請求項12】

如請求項1至8中任一項之抗體，其用作藥劑。

【請求項13】

一種如請求項1至8中任一項之抗體之用途，其係用於製備治療選自由以下組成之群的CD70相關癌症之藥劑：腎細胞癌、神經膠母細胞瘤；神經膠質瘤；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、霍奇金氏病(HD)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、瀰漫性大細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤或非小細胞肺癌。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤。

【請求項15】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至8中任一項之抗體。

【請求項16】

一種如請求項1至8中任一項之抗體或如請求項15之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療個體中與表現CD70之惡性細胞相關之病狀的藥劑。

【請求項17】

如請求項16之用途，其中該病狀為癌症。

【請求項18】

如請求項16之用途，其中該治療包含抑制腫瘤生長或進展。

【請求項19】

如請求項16之用途，其中該治療包含抑制表現CD70之惡性細胞轉移。

【請求項20】

如請求項16之用途，其中該治療包含誘導腫瘤消退。

【請求項21】

一種產生抗體之方法，其包含在引起該抗體產生之條件下培養如請求項11之宿主細胞及自該宿主細胞或培養物分離出該抗體。