



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112840019 B

(45) 授权公告日 2025. 07. 04

(21) 申请号 201980056166.6

(22) 申请日 2019.08.14

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112840019 A

(43) 申请公布日 2021.05.25

(30) 优先权数据  
62/718,579 2018.08.14 US  
62/718,491 2018.08.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.02.25

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2019/046550 2019.08.14

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/037066 EN 2020.02.20

(73) 专利权人 SOTIO有限责任公司  
地址 美国马塞诸塞州

(72) 发明人 K.麦金尼斯 S.埃坦伯格 L.巴隆  
M.弗雷 C.威尔逊 G.莫茨

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105  
专利代理师 易方方

(51) Int.Cl.  
C12N 5/10 (2006.01)  
C12N 15/12 (2006.01)

C12N 15/60 (2006.01)

C12N 15/53 (2006.01)

C12N 15/54 (2006.01)

C12N 15/55 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

A61K 40/11 (2025.01)

A61K 40/31 (2025.01)

A61K 40/32 (2025.01)

A61K 40/42 (2025.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 40/44 (2025.01)

A61K 40/45 (2025.01)

A61K 40/46 (2025.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 113260368 A, 2021.08.13

CN 116568321 A, 2023.08.08

US 2022142948 A1, 2022.05.12

W0 2013177426 A2, 2013.11.28

W0 2017079703 A1, 2017.05.11 (续)

审查员 周小路

权利要求书6页 说明书85页  
序列表168页 附图22页

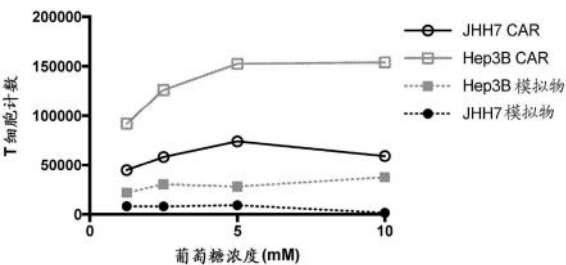
(54) 发明名称

与调节克雷布斯循环的反式代谢分子组合的嵌合抗原受体多肽及其治疗用途

(57) 摘要

本文公开了遗传工程化的造血细胞,所述遗传工程化的造血细胞表达一种或多种克雷布斯循环调节多肽,以及任选的嵌合受体多肽(例如,抗体偶联的T细胞受体 (ACTR) 多肽或嵌合抗原受体 (CAR) 多肽),所述嵌合受体多肽能够结合至感兴趣的靶抗原。本文还公开了工程化的造血细胞用于抑制在有需要的受试者中表达靶抗原的细

胞的用途。



[转续页]

[接上页]

**(56) 对比文件**

WO 2020028572 A2, 2020.02.06

WO 2023091909 A1, 2023.05.25

方佳成. 泛实体瘤相关抗原图谱的构建及其在抗体偶联药物和嵌合抗原受体T细胞上的应用.《中国博士学位论文全文数据库(电子期刊)医药卫生科技辑》.2021, (2021年第12期), E072-41.

冯淑娴等. 嵌合抗原受体T细胞的研究进展.《医学综述》.2019, 第25卷(第23期), 第4652-4656页.

Taylor L Hickman等. BOXR1030, an anti-GPC3 CAR with exogenous GOT2 expression, shows enhanced Tcell metabolism and improved anti-cell line derived tumor xenograft activity.《PLOS One》.2022, 第17卷(第5期), 第e0266980篇.



1. 一种遗传工程化的造血细胞,所述遗传工程化的造血细胞与相同造血细胞类型的天然造血细胞相比具有经调节的克雷布斯循环;

其中所述遗传工程化的造血细胞表达:

(i) 克雷布斯循环调节多肽,其为谷氨酸-草酰乙酸转氨酶(GOT);和

(ii) 嵌合受体多肽,其中所述嵌合受体多肽包含:

(a) 细胞外靶结合结构域;

(b) 跨膜结构域;和

(c) 细胞质信号传导结构域,

其中所述遗传工程化的造血细胞是T细胞;和

其中所述克雷布斯循环调节多肽是通过外源核酸编码的。

2. 如权利要求1所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述GOT为GOT1。

3. 如权利要求1所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述GOT为GOT2。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述嵌合受体多肽为抗体偶联的T细胞受体多肽,在所述抗体偶联的T细胞受体多肽中(a)为细胞外Fc结合结构域。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述嵌合受体多肽为嵌合抗原受体(CAR)多肽,在所述嵌合受体抗原多肽中(a)为细胞外抗原结合结构域。

6. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述嵌合受体多肽还包含至少一个共刺激信号传导结构域。

7. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述嵌合受体多肽不含共刺激信号传导结构域。

8. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述细胞质信号传导结构域包含基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。

9. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中(c)位于所述嵌合受体多肽的C末端处。

10. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述嵌合受体多肽还包含铰链结构域,所述铰链结构域位于(a)的C末端处和(b)的N末端处。

11. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述嵌合受体多肽在其N末端处还包含信号肽。

12. 如权利要求4所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述细胞外Fc结合结构域选自由以下组成的组:

(A) Fc受体的细胞外配体结合结构域,

(B) 结合免疫球蛋白的所述Fc部分的抗体片段,

(C) 结合免疫球蛋白的所述Fc部分或其Fc结合片段的天然存在的蛋白质,以及

(D) 结合免疫球蛋白的所述Fc部分的合成多肽。

13. 如权利要求12所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述Fc结合结构域为(A),所述(A)为Fc- $\gamma$ 受体、Fc- $\alpha$ 受体或Fc- $\epsilon$ 受体的细胞外配体结合结构域。

14. 如权利要求13所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述Fc结合结构域为CD16A、CD32A或CD64A的细胞外配体结合结构域。

15. 如权利要求13所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述Fc结合结构域为F158 CD16A或V158 CD16A的细胞外配体结合结构域,其分别以SEQ ID NO:93或SEQ ID NO:94的氨基酸序列示出。

16. 如权利要求12所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述Fc结合结构域为(B),所述(B)为单链可变片段(scFv)或单结构域抗体。

17. 如权利要求12所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述Fc结合结构域为(C),所述(C)为蛋白A或蛋白G,或它们的Fc结合片段。

18. 如权利要求12所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述Fc结合结构域为(D),所述(D)为Kunitz肽、小型模块化免疫药物、avimer、亲和体、设计的锚蛋白重复蛋白或 anticalin。

19. 如权利要求5所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述细胞外抗原结合结构域为单链抗体片段,所述单链抗体片段结合至肿瘤抗原、病原性抗原或对自身抗原有特异性的免疫细胞。

20. 如权利要求19所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述肿瘤抗原是血液肿瘤抗原。

21. 如权利要求20所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述肿瘤抗原选自自由以下组成的组:CD19、CD20、CD22、 $\kappa$ 链、CD30、CD123、CD33、LeY、CD138、CD5、BCMA、CD7、CD40和IL-1RAP。

22. 如权利要求19所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述肿瘤抗原是实体瘤抗原。

23. 如权利要求22所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述肿瘤抗原选自自由以下组成的组:GD2、GPC3、FOLR、HER2、EphA2、EFGRVIII、IL13RA2、VEGFR2、ROR1、NKG2D、EpCAM、CEA、间皮素、MUC1、CLDN18.2、CD171、CD133、PSCA、cMET、EGFR、PSMA、FAP、CD70、MUC16、L1-CAM和CAIX。

24. 如权利要求19所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述病原性抗原为细菌抗原、病毒抗原或真菌抗原。

25. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中(b)的所述跨膜结构域属于单穿膜蛋白。

26. 如权利要求25所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述跨膜结构域属于选自自由以下组成的组的膜蛋白:CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、4-1BB、CD28、CD34、CD4、Fc $\epsilon$ RI  $\gamma$ 、CD16A、OX40、CD3 $\zeta$ 、CD3 $\epsilon$ 、CD3  $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、TCR $\alpha$ 、CD32、CD64、VEGFR2、FAS和FGFR2B。

27. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中(b)的所述跨膜结构域为非天然存在的疏水性蛋白区段。

28. 如权利要求6所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述至少一个共刺激信号传导结构域属于选自自由以下组成的组的共刺激分子:4-1BB、CD28、相对于天然CD28氨基酸序列包含L186G和L187G取代的CD28变体、OX40、ICOS、CD27、GITR、HVEM、TIM1、LFA1和CD2。

29. 如权利要求28所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述至少一个共刺激信号传导结构域为CD28共刺激信号传导结构域或4-1BB共刺激信号传导结构域。

30. 如权利要求6所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述嵌合受体多肽包含两个共刺激信号传导结构域。

31. 如权利要求30所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述两个共刺激结构域为:

(i) CD28和4-1BB;或者

(ii) 相对于天然CD28氨基酸序列包含L186G和L187G取代的CD28变体,和4-1BB。

32. 如权利要求30所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述共刺激信号传导结构域中的一个为CD28共刺激信号传导结构域;并且其中另一个共刺激结构域选自以下组成的组:4-1BB共刺激信号传导结构域、OX40共刺激信号传导结构域、CD27共刺激信号传导结构域和ICOS共刺激信号传导结构域。

33. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中(c)的所述细胞质信号传导结构域为CD3 $\zeta$ 或Fc $\epsilon$ R1  $\gamma$ 的细胞质结构域。

34. 如权利要求10所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述铰链结构域的长度为1至60个氨基酸。

35. 如权利要求10所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述铰链结构域属于CD28、CD16A、CD8 $\alpha$ 或IgG。

36. 如权利要求10所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述铰链结构域为非天然存在的肽。

37. 如权利要求36所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述铰链结构域为延伸的重组多肽XTEN或(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>多肽,其中n为3-12的整数,包括端值在内。

38. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其不含任何铰链结构域。

39. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其不含来自任何非CD16A受体的铰链结构域。

40. 如权利要求4所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述抗体偶联的T细胞受体多肽包含(i)CD28共刺激结构域;以及(ii)CD28跨膜结构域、CD28铰链结构域或它们的组合。

41. 如权利要求4所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述抗体偶联的T细胞受体多肽以选自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:80的氨基酸序列示出。

42. 如权利要求5所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述嵌合抗原受体多肽包含(i)CD28共刺激结构域与CD28跨膜结构域、CD28铰链结构域或它们的组合的组合,或(ii)4-1BB共刺激结构域与CD8跨膜结构域、CD8铰链结构域或它们的组合的组合。

43. 如权利要求5所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述嵌合抗原受体多肽以SEQ ID NO:104或SEQ ID NO:105的氨基酸序列示出。

44. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中在所述T细胞中,内源性T细胞受体、内源性主要组织相容性复合物、内源性 $\beta$ -2-微球蛋白或它们的组合的表达已被抑制或消减。

45. 如权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述造血细胞包含核酸或核酸组,所述核酸或核酸组共同包含:

(A) 编码所述克雷布斯循环调节多肽的第一核苷酸序列;以及

(B) 编码所述嵌合受体多肽的第二核苷酸序列。

46. 如权利要求45所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述核酸或所述核酸组为RNA分子或RNA分子组。

47. 如权利要求45所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述造血细胞包含所述核酸,所述核酸包含所述第一核苷酸序列和所述第二核苷酸序列两者。

48. 如权利要求47所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述核酸还包含第三核苷酸序

列,所述第三核苷酸序列位于所述第一核苷酸序列与所述第二核苷酸序列之间,其中所述第三核苷酸序列编码核糖体跳跃位点、内部核糖体进入位点(IRES)或第二启动子。

49.如权利要求48所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述第三核苷酸序列编码核糖体跳跃位点,所述核糖体跳跃位点为P2A肽。

50.如权利要求45所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述核酸或所述核酸组包含在载体或载体组内。

51.如权利要求50所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述载体或载体组为表达载体或表达载体组。

52.如权利要求51所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述载体或载体组包括一个或多个病毒载体。

53.如权利要求52所述的遗传工程化的造血细胞,其中所述一个或多个病毒载体为逆转录病毒载体。

54.一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化的造血细胞,以及药学上可接受的载体。

55.如权利要求54所述的药物组合物,其中所述遗传工程化的造血细胞表达抗体偶联的T细胞受体多肽,并且其中所述组合物还包含含Fc的治疗剂。

56.如权利要求55所述的药物组合物,其中所述含Fc的治疗剂为治疗性抗体或Fc融合蛋白。

57.如权利要求55所述的药物组合物,其中所述含Fc的治疗剂结合至靶抗原,所述靶抗原为肿瘤抗原、病原性抗原或对自身抗原有特异性的免疫细胞。

58.如权利要求57所述的药物组合物,其中所述病原性抗原为细菌抗原、病毒抗原或真菌抗原。

59.如权利要求58所述的药物组合物,其中所述含Fc的治疗剂为选自由以下组成的组的治疗性抗体:阿达木单抗(Adalimumab)、恩美曲妥珠单抗(Ado-Trastuzumab emtansine)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、巴利昔单抗(Basiliximab)、贝伐单抗(Bevacizumab)、贝利木单抗(Belimumab)、本妥昔单抗(Brentuximab)、卡那单抗(Canakinumab)、西妥昔单抗(Cetuximab)、赛妥珠单抗(Certolizumab)、达利珠单抗(Daclizumab)、地诺单抗(Denosumab)、地那妥昔单抗(Dinutuximab)、依库珠单抗(Eculizumab)、依法利珠单抗(Efalizumab)、依帕珠单抗(Epratuzumab)、吉妥珠单抗(Gemtuzumab)、戈利木单抗(Golimumab)、hu14.18K322A、替伊莫单抗(Ibritumomab)、英夫利昔单抗(Infliximab)、伊匹木单抗(Ipilimumab)、拉贝珠单抗(Labetuzumab)、莫罗单抗(Muromonab)、那他珠单抗(Natalizumab)、奥比妥珠单抗(Obinutuzumab)、奥法木单抗(Ofatumumab)、奥马珠单抗(Omalizumab)、帕利珠单抗(Palivizumab)、帕尼单抗(Panitumumab)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、雷莫芦单抗(Ramucirumab)、兰尼单抗(Ranibizumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、托珠单抗(Tocilizumab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、托西莫单抗(Tositumomab)、优特克单抗(Ustekinumab)和维多珠单抗(Vedolizumab)。

60.一种药盒,所述药盒包含:

第一药物组合物,所述第一药物组合物包含权利要求1-3中任一项所述的遗传工程化

的造血细胞,以及药学上可接受的载体;其中所述遗传工程化的造血细胞表达抗体偶联的T细胞受体多肽;以及

第二药物组合物,所述第二药物组合物包含含Fc的治疗剂以及药学上可接受的载体。

61. 如权利要求60所述的药盒,其中所述含Fc的治疗剂为Fc融合蛋白或治疗性抗体。

62. 如权利要求61所述的药盒,其中所述含Fc的治疗剂结合至靶抗原,所述靶抗原为肿瘤抗原、病原性抗原或对自身抗原有特异性的免疫细胞。

63. 如权利要求62所述的药盒,其中所述治疗性抗体选自由以下组成的组:阿达木单抗、恩美曲妥珠单抗、阿仑单抗、巴利昔单抗、贝伐单抗、贝利木单抗,本妥昔单抗、卡那单抗、西妥昔单抗、赛妥珠单抗、达利珠单抗、地诺单抗、地那妥昔单抗、依库珠单抗、依法利珠单抗、依帕珠单抗、吉妥珠单抗、戈利木单抗、hu14.18K322A、替伊莫单抗、英夫利昔单抗、伊匹木单抗、拉贝珠单抗、莫罗单抗、那他珠单抗、奥比妥珠单抗、奥法木单抗、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕尼单抗、帕妥珠单抗、雷莫芦单抗、兰尼单抗、利妥昔单抗、托珠单抗、曲妥珠单抗、托西莫单抗、优特克单抗和维多珠单抗。

64. 包含遗传工程化的造血细胞的免疫细胞群在制备用于治疗癌症的药物中的用途,所述癌症含有在受试者中表达靶抗原的癌细胞,其中所述遗传工程化的造血细胞如权利要求1-3中任一项所述,其中所述靶抗原是肿瘤抗原,其中所述癌症选自肝癌、肺癌和卵巢癌组成的组。

65. 如权利要求64所述的用途,其中所述遗传工程化的造血细胞表达抗体偶联的T细胞受体多肽,并且其中所述遗传工程化的造血细胞用于与对所述靶抗原有特异性的含Fc的治疗剂共同使用。

66. 如权利要求64所述的用途,其中所述遗传工程化的造血细胞表达嵌合抗原受体多肽,所述嵌合抗原受体多肽包含对靶抗原有特异性的细胞外抗原结合结构域。

67. 如权利要求64所述的用途,其中表达所述靶抗原的所述癌细胞中的至少一些位于低葡萄糖环境中。

68. 如权利要求64所述的用途,其中所述遗传工程化的造血细胞为自体的。

69. 如权利要求64所述的用途,其中所述遗传工程化的造血细胞为同种异体的。

70. 如权利要求64所述的用途,其中所述遗传工程化的造血细胞是离体活化的、离体扩增的或离体活化和扩增的二者。

71. 如权利要求65所述的用途,其中所述含Fc的治疗剂为治疗性抗体或Fc融合蛋白。

72. 如权利要求71所述的用途,其中所述含Fc的治疗剂为选自由以下组成的组的治疗性抗体:阿达木单抗、恩美曲妥珠单抗、阿仑单抗、巴利昔单抗、贝伐单抗、贝利木单抗,本妥昔单抗、卡那单抗、西妥昔单抗、赛妥珠单抗、达利珠单抗、地诺单抗、地那妥昔单抗、依库珠单抗、依法利珠单抗、依帕珠单抗、吉妥珠单抗、戈利木单抗、hu14.18K322A、替伊莫单抗、英夫利昔单抗、伊匹木单抗、拉贝珠单抗、莫罗单抗、那他珠单抗、奥比妥珠单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕尼单抗、帕妥珠单抗、雷莫芦单抗、兰尼单抗、利妥昔单抗、托珠单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、优特克单抗和维多珠单抗。

73. 如权利要求64所述的用途,其中所述受试者为患有癌症的人患者并且所述靶抗原为肿瘤抗原。

74. 如权利要求64所述的用途,其中所述T细胞在抗CD3抗体、抗CD28抗体、IL-2、植物血

凝素和工程化的人工刺激细胞或颗粒中的一者或多者的存在下被活化。

75. 一种核酸或核酸组, 所述核酸或核酸组共同包含:

- (A) 编码权利要求1-3中任一项所述的嵌合受体多肽的第一核苷酸序列; 以及
- (B) 编码权利要求1-3中任一项所述的克雷布斯循环调节多肽的第二核苷酸序列。

76. 如权利要求75所述的核酸或核酸组, 其中所述核酸或所述核酸组为RNA分子或RNA分子组。

77. 如权利要求76所述的核酸或核酸组, 其为核酸, 其中所述核酸包含所述第一核苷酸序列和所述第二核苷酸序列两者, 并且其中所述核酸还包含第三核苷酸序列, 所述第三核苷酸序列位于所述第一核苷酸序列与所述第二核苷酸序列之间, 所述第三核苷酸序列编码核糖体跳跃位点、内部核糖体进入位点(IRES) 或第二启动子。

78. 如权利要求77所述的核酸或核酸组, 其中所述核糖体跳跃位点为P2A肽。

79. 如权利要求78所述的核酸或核酸组, 其中所述核酸或所述核酸组包含在载体或载体组内。

80. 如权利要求79所述的核酸或核酸组, 其中所述载体或载体组为表达载体或表达载体组。

81. 如权利要求80所述的核酸或核酸组, 其中所述载体或载体组包括一个或多个病毒载体。

82. 如权利要求81所述的核酸或核酸组, 其中所述一个或多个病毒载体为逆转录病毒载体。

83. 如权利要求82所述的核酸或核酸组, 其为慢病毒载体或  $\gamma$  逆转录病毒载体。

## 与调节克雷布斯循环的反式代谢分子组合的嵌合抗原受体多肽及其治疗用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求提交于2018年8月14日的美国临时申请号62/718,491和提交于2018年8月14日的美国临时申请号62/718,579的提交日的权益。这些在先申请中的每一者的全部内容以引用方式并入本文。

### 背景技术

[0003] 癌症免疫疗法(包括基于细胞的疗法)用于在保留正常组织的同时激发攻击肿瘤细胞的免疫应答。其为治疗各种类型癌症的有前途选项,因为它有可能逃避耐药性的遗传和细胞机制,并在保留正常组织的同时靶向肿瘤细胞。

[0004] 基于细胞的疗法可涉及反应性偏向癌细胞的细胞毒性T细胞。Eshhar等人, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.;1993;90(2):720-724;Geiger等人, J Immunol.1999;162(10):5931-5939;Brentjens等人, Nat.Med.2003;9(3):279-286;Cooper等人, Blood.2003;101(4):1637-1644;以及Imai等人, Leukemia.2004;18:676-684。一种方法是表达具有与一个或多个T细胞活化信号传导结构域融合的抗原结合结构域的嵌合受体。癌症抗原通过抗原结合结构域的结合导致T细胞活化并触发细胞毒性。通过输注表达嵌合受体的自体T淋巴细胞进行的临床试验的最新结果为其临床潜能提供了令人信服的证据。Pule等人, Nat.Med.2008;14(11):1264-1270;Porter等人, N Engl J Med;2011;25;365(8):725-733;Brentjens等人, Blood.2011;118(18):4817-4828;Till等人, Blood.2012;119(17):3940-3950;Kochenderfer等人, Blood.2012;119(12):2709-2720;以及Brentjens等人, Sci Transl Med.2013;5(177):177ra138。

[0005] 另一种方法是在造血细胞(例如,造血干细胞、免疫细胞,诸如NK细胞或T细胞)中表达抗体偶联的T细胞受体(ACR)蛋白,所述ACR蛋白含有细胞外Fc结合结构域。当表达ACR的造血细胞(例如,表达ACR的T细胞,也称为“ACR T细胞”)与抗癌抗体一起施用给受试者时,它们可以通过它们与抗体的Fc结构域的结合而增强对所述抗体靶向的癌细胞的毒性。Kudo等人, Cancer Research(2014)74:93-103。

[0006] 基于细胞的免疫疗法,虽然有前途,但是面临着肿瘤微环境(TME)的特定特性引起的挑战,所述TME是通过恶性肿瘤细胞与非转化细胞之间的相互作用而创建的细胞环境。因此,根据TME开发改善基于细胞的免疫疗法的功效的策略非常重要。

### 发明内容

[0007] 本公开基于调节造血细胞(诸如免疫细胞)中的克雷布斯循环的策略的开发,所述造血细胞包括表达嵌合受体多肽(诸如抗体偶联的T细胞受体(ACR)多肽或嵌合抗原受体(CAR)多肽)的细胞,用于基于细胞的免疫疗法。可通过在造血细胞(例如,造血干细胞(HSC)或免疫细胞诸如T细胞或自然杀伤细胞)中表达(例如,过表达)一种或多种克雷布斯循环调节多肽(诸如本文所述的那些)来实现克雷布斯循环的调节。此类遗传工程化的免疫细胞预

期例如在低葡萄糖环境、低氨基酸环境、低pH环境和/或低氧环境(例如,在肿瘤微环境中)具有经调节的(例如,增强的)的克雷布斯循环反应。此类遗传工程化的免疫细胞还可具有经调节的表观遗传状态(例如,乙酰化状态)和/或经调节的免疫抑制代谢产物(例如,犬尿氨酸)水平。因此,共表达一种或多种克雷布斯循环调节多肽和嵌合受体多肽的造血细胞(诸如HSC或免疫细胞)将表现出优异的生物活性(例如,在肿瘤微环境下,诸如低葡萄糖、低氨基酸、低pH和/或低氧条件下,任选地在治疗性抗体的存在下),例如细胞增殖、活化(例如,增加的细胞因子产生,例如IL-2或IFN  $\gamma$  产生)、细胞毒性和/或体内抗肿瘤活性。

[0008] 因此,本文提供了经修饰的(例如,经遗传修饰的)造血细胞(例如,造血干细胞、免疫细胞诸如T细胞或自然杀伤细胞),所述经修饰的造血细胞相对于相同类型的天然免疫细胞具有经调节的克雷布斯循环,特别是例如在低葡萄糖、低氨基酸、低pH和/或低氧条件下。经修饰的免疫细胞可表达或过表达克雷布斯循环调节多肽。

[0009] 在一些实施方案中,克雷布斯循环调节多肽可以是催化克雷布斯循环反应的酶。实例包括但不限于异柠檬酸脱氢酶(IDH),诸如IDH1或IDH2;苹果酸脱氢酶(MDH),诸如MDH1或MDH2;或磷酸甘油酸脱氢酶(PHGDH)。在其他实施方案中,克雷布斯循环调节多肽是使用克雷布斯循环代谢产物作为底物的酶。实例包括但不限于谷氨酸草酰乙酸转氨酶(GOT)诸如GOT1或GOT2(也称为天冬氨酸转氨酶或天冬氨酸氨基转移酶),或磷酸烯醇丙酮酸羧激酶1(PCK1)。在其他实施方案中,克雷布斯循环调节多肽是将前体转化为克雷布斯循环代谢产物的酶。实例包括但不限于磷酸丝氨酸转氨酶(PSAT1)、谷氨酸脱氢酶(GDH1)、谷氨酸丙酮酸转氨酶1(GPT1)或谷氨酰胺酶(GLS)。

[0010] 经修饰的免疫细胞还可表达嵌合受体多肽,所述嵌合受体多肽可包含(a)细胞外靶结合结构域;(b)跨膜结构域;以及(c)细胞质信号传导结构域(例如,包含基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)的细胞质结构域)。在一些实施方案中,嵌合受体多肽为抗体偶联的T细胞受体(ACR),所述ACR包含细胞外Fc结合结构域(a)。在其他实施方案中,嵌合受体为嵌合抗原受体(CAR),所述CAR包含细胞外抗原结合结构域(a)。在一些实例中,(c)位于嵌合受体多肽的C末端处。在一些情况下,嵌合多肽还可包含至少一个共刺激信号传导结构域。在其他情况下,嵌合受体多肽可不含共刺激信号传导结构域。

[0011] 本文所述的嵌合受体多肽(例如,ACR多肽或CAR多肽)中的任一者还可包含铰链结构域,所述铰链结构域位于(a)的C末端处和(b)的N末端处。在其他实例中,嵌合受体多肽可不含任何铰链结构域。在其他实例中,嵌合受体多肽,例如ACR多肽,可不含来自任何非CD16A受体的铰链结构域。可选地或另外,嵌合受体多肽在其N末端处还包含信号肽。

[0012] 在一些实施方案中,本文公开的嵌合受体多肽可为包含Fc结合结构域(a)的ACR多肽。在一些实例中,(a)的Fc结合结构域可为Fc受体的细胞外配体结合结构域,例如Fc- $\gamma$ 受体、Fc- $\alpha$ 受体或Fc- $\epsilon$ 受体的细胞外配体结合结构域。在特定实例中,Fc结合结构域为CD16A(例如,F158 CD16A或V158 CD16A)、CD32A或CD64A的细胞外配体结合结构域。在其他实例中,(a)的Fc结合结构域可为结合免疫球蛋白的Fc部分的抗体片段。例如,抗体片段可为单链可变片段(ScFv)、单结构域抗体(例如,纳米抗体)。另外,(a)的Fc结合结构域可为结合免疫球蛋白的Fc部分或其Fc结合片段的天然存在的蛋白质。例如,Fc结合结构域可为蛋白A或蛋白G或它们的Fc结合片段。在另外的实例中,(a)的Fc结合结构域可为结合免疫球蛋白的Fc部分的合成多肽。实例包括但不限于Kunitz肽、SMIP、avimer、亲和体、DARPin或



anticalin。

[0013] 在一些实施方案中,本文公开的嵌合受体多肽可为包含细胞外抗原结合结构域(a)的CAR多肽。在一些实例中,(a)的细胞外抗原结合结构域为单链抗体片段,所述单链抗体片段结合肿瘤抗原、病原性抗原或对自身抗原有特异性的免疫细胞。在某些实例中,肿瘤抗原与血液肿瘤相关。实例包括但不限于CD19、CD20、CD22、 $\kappa$ 链、CD30、CD123、CD33、LeY、CD138、CD5、BCMA、CD7、CD40和IL-1RAP。在某些实例中,肿瘤抗原与实体瘤相关。实例包括但不限于GD2、GPC3、FOLR(例如,FOLR1或FOLR2)、HER2、EphA2、EFGRVIII、IL13RA2、VEGFR2、ROR1、NKG2D、EpCAM、CEA、间皮素、MUC1、CLDN18.2、CD171、CD133、PSCA、cMET、EGFR、PSMA、FAP、CD70、MUC16、L1-CAM、B7H3和CAIX。在某些实例中,病原性抗原为细菌抗原、病毒抗原或真菌抗原,例如本文所述的那些。

[0014] 在一些实施方案中,嵌合受体多肽(例如,ACTR或CAR多肽)中的任一者中的(b)的跨膜结构域可为单穿膜蛋白,例如CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、4-1BB、CD28、CD34、CD4、Fc $\epsilon$ R1  $\gamma$ 、CD16A、OX40、CD3 $\xi$ 、CD3 $\epsilon$ 、CD3  $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、TCR $\alpha$ 、CD32、CD64、VEGFR2、FAS和FGFR2B。可选地,(b)的跨膜结构域可为非天然存在的疏水蛋白区段。

[0015] 在一些实施方案中,如果适用的话,则本文所述的嵌合受体多肽(例如,ACTR或CAR多肽)的至少一个共刺激信号传导结构域可属于共刺激分子,所述共刺激分子可为4-1BB、CD28、CD28<sub>LL $\rightarrow$ GG</sub>变体、OX40、ICOS、CD27、GITR、ICOS、HVEM、TIM1、LFA1和CD2。在一些实例中,所述至少一个共刺激信号传导结构域为CD28共刺激信号传导结构域或4-1BB共刺激信号传导结构域。在一些情况下,ACTR多肽可包含两个共刺激性信号传导结构域。在一些情况下,所述共刺激信号传导结构域中的一个为CD28共刺激信号传导结构域;并且另一个共刺激结构域可为4-1BB共刺激信号传导结构域、OX40共刺激信号传导结构域、CD27共刺激信号传导结构域或ICOS共刺激信号传导结构域。具体实例包括但不限于CD28和4-1BB;或CD28<sub>LL $\rightarrow$ GG</sub>变体和4-1BB。可选地,嵌合受体多肽中的任一者可不含任何共刺激信号传导结构域。

[0016] 在一些实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽(例如,ACTR或CAR多肽)中的任何嵌合受体多肽中的(c)的细胞质信号传导结构域可为CD3 $\xi$ 或Fc $\epsilon$ R1  $\gamma$ 的细胞质结构域。

[0017] 在一些实施方案中,当适用时,本文所述的嵌合多肽(例如,ACTR或CAR多肽)中的任何嵌合多肽的铰链结构域可属于CD28、CD16A、CD8 $\alpha$ 或IgG。在其他实例中,铰链结构域为非天然存在的肽。例如,非天然存在的肽可为延伸的重组多肽(XTEN)或(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>多肽,其中n为3-12的整数,包括端值在内。在一些实例中,铰链结构域为短区段,所述短区段可含有至多60个氨基酸残基。

[0018] 在特定实例中,如本文所述的ACTR多肽可包含(i) CD28共刺激结构域;以及(ii) CD28跨膜结构域、CD28铰链结构域或它们的组合。例如,所述ACTR多肽包含如表3所示的组分(a)-(e)。在具体实例中,ACTR多肽包含选自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:80的氨基酸序列。

[0019] 在特定实例中,本文所述的CAR多肽可包含(i) CD28共刺激结构域或4-1BB共刺激结构域;以及(ii) CD28跨膜结构域、CD28铰链结构域或它们的组合。在另外的特定实例中,本文所述的CAR多肽可包含(i) CD28共刺激结构域或4-1BB共同刺激结构域,(ii) CD8跨膜结构域、CD8铰链结构域或它们的组合。例如,CAR多肽可包含选自SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:105的氨基酸序列。

[0020] 本文所述的表达克雷布斯循环调节多肽和任选的嵌合受体多肽的造血细胞可为

造血干细胞或其后代。在一些实施方案中,造血细胞可为免疫细胞,诸如自然杀伤细胞、单核细胞/巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞或T细胞。免疫细胞可来源于外周血单核细胞(PBMC)、造血干细胞(HSC)或诱导性多能干细胞(iPSC)。在一些实例中,所述免疫细胞为T细胞,在所述T细胞中内源性T细胞受体、内源性主要组织相容性复合物、内源性 $\beta$ -2-微球蛋白或它们的组合的表达已被抑制或消减。

[0021] 本文所述的造血细胞(例如,HSC或免疫细胞)中的任一种可包含核酸或核酸组,所述核酸或核酸组共同包含:(a)编码克雷布斯循环调节多肽的第一核苷酸序列;以及任选的(b)编码嵌合抗原受体(CAR)多肽的第二核苷酸序列。核酸或核酸组为RNA分子或RNA分子组。在一些情况下,免疫细胞包含核酸,所述核酸包含第一核苷酸序列和第二核苷酸序列两者。在一些实施方案中,克雷布斯循环调节多肽的编码序列在CAR多肽的编码序列的上游。在一些实施方案中,CAR多肽的编码序列在克雷布斯循环调节多肽的编码序列的上游。此类核酸还可包含第三核苷酸序列,所述第三核苷酸序列位于所述第一核苷酸序列与所述第二核苷酸序列之间,其中所述第三核苷酸序列编码核糖体跳跃位点(例如,P2A肽)、内部核糖体进入位点(IRES)或第二启动子。

[0022] 在一些实例中,核酸或核酸组包含在载体或载体组内,所述载体或载体组可为表达载体或表达载体组(例如,病毒载体,诸如慢病毒载体或逆转录病毒载体)。核酸组或载体组是指两个或更多个核酸分子或两个或更多个载体的组,所述核酸分子或载体中的每一者编码感兴趣的多肽(即,克雷布斯循环调节多肽和CAR多肽)中的一种。本文所述的核酸中的任何核酸也在本公开的范围內。

[0023] 在另一方面中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的免疫细胞中的任一种和药学上可接受的载体。

[0024] 此外,本文提供了一种抑制受试者中表达靶抗原的细胞(例如,减少此类细胞的数量、阻断细胞增殖和/或抑制细胞活性)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所述的免疫细胞群,所述免疫细胞群可共表达克雷布斯循环调节多肽和CAR多肽。受试者(例如,人患者,诸如患有癌症的人患者)可已经或正在用抗癌疗法(例如,抗癌剂)进行治疗。在一些实例中,表达靶抗原的细胞中的至少一些位于低葡萄糖环境、低氨基酸(例如,低谷氨酰胺)环境、低pH环境和/或低氧环境(例如肿瘤微环境)中。

[0025] 在一些实例中,免疫细胞为自体的。在其他实例中,免疫细胞为同种异体的。在本文所述的方法中的任一种中,免疫细胞可为活化的、扩增的或均为离体的。在一些情况中,所述免疫细胞包括T细胞,所述T细胞在抗CD3抗体、抗CD28抗体、IL-2、植物血凝素和工程化的人工刺激细胞或颗粒中的一者或多者的存在下被活化。在其他情况中,所述免疫细胞包括自然杀伤细胞,所述自然杀伤细胞在4-1BB配体、抗4-1BB抗体、IL-15、抗IL-15受体抗体、IL-2、IL-12、IL-21和K562细胞、工程化的人工刺激细胞或颗粒中的一者或多者的存在下被活化。

[0026] 在一些实例中,要通过本文所述的方法治疗的受试者可为患有癌症,例如癌、淋巴瘤、肉瘤、胚细胞瘤和白血病的人患者。另外的示例性靶癌症包括但不限于B细胞来源的癌症、乳腺癌、胃癌、成神经细胞瘤、骨肉瘤、肺癌、皮肤癌、前列腺癌、结肠癌、肾细胞癌、卵巢癌、横纹肌肉瘤、白血病、间皮瘤、胰腺癌、头颈癌、视网膜母细胞瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、肝癌和甲状腺癌。示例性的B细胞来源的癌症选自自由以下组成的组:B系急性淋巴细胞

白血病、B细胞慢性淋巴细胞性白血病和B细胞非霍奇金淋巴瘤。

[0027] 在本公开的范围还包括本文所述的共表达克雷布斯循环调节多肽和CAR多肽的遗传工程化的免疫细胞用于治疗靶疾病或疾患(诸如癌症或感染性疾患)的用途,以及其用于制造用于预期医学治疗的药物的用途。

[0028] 在以下描述中阐述了本公开的一个或多个实施方案的细节。本公开的其他特征或优点将通过若干实施方案的详细描述以及通过所附权利要求书变得显而易见。

## 附图说明

[0029] 以下附图形成本说明书的一部分,并且被包括在内以进一步说明本公开的某些方面,通过参考这些附图中的一个或多个附图并结合本文中提出的具体实施方案的详细描述,可以更好地理解本公开。

[0030] 图1是示出在表达GPC3的JHH7或Hep3B靶细胞和不同浓度的葡萄糖存在下,表达靶向GPC3的CAR (SEQ ID NO:104) 的T细胞或“模拟”未转导的T细胞的增殖的图。CAR-T细胞的增殖根据葡萄糖浓度而变化。

[0031] 图2A和图2B是示出在表达GPC3的JHH7靶细胞存在下,表达靶向GPC3的CAR (SEQ ID NO:104) 或共表达靶向GPC3的CAR和GOT1 (SEQ ID NO:87) 的T细胞的增殖的图。图2A:1.25mM的葡萄糖。图2B:10mM的葡萄糖。在1.25mM葡萄糖和10mM葡萄糖两者下,共表达GOT1的CAR-T细胞的增殖相对于表达单独的CAR-T的细胞而言得到增强。

[0032] 图3A和图3B是示出在表达GPC3的JHH7靶细胞存在下,表达靶向GPC3的CAR (SEQ ID NO:104) 或共表达靶向GPC3的CAR和GOT2 (SEQ ID NO:88) 的T细胞的增殖的图。图3A:1.25mM的葡萄糖。图3B:10mM的葡萄糖。在1.25mM葡萄糖和10mM葡萄糖两者下,共表达GOT2的CAR-T细胞的增殖相对于表达单独的CAR-T的细胞而言得到增强。

[0033] 图4是示出表达靶向GPC3的CAR的T细胞和共表达靶向GPC3的CAR (SEQ ID NO:104) 和GOT2 (SEQ ID NO:88) 的T细胞的JHH7异种移植肿瘤抑制活性的图表。

[0034] 图5是示出表达靶向GPC3的CAR的T细胞和共表达靶向GPC3的CAR (SEQ ID NO:104) 和GOT2 (SEQ ID NO:88) 的T细胞的NCI-H446异种移植肿瘤抑制活性的图表。

[0035] 图6是示出表达靶向GPC3的CAR的T细胞和共表达靶向GPC3的CAR (SEQ ID NO:104) 和GOT2 (SEQ ID NO:88) 的T细胞的Hep3B异种移植肿瘤抑制活性的图表。

[0036] 图7是示出来自用表达靶向GPC3的CAR的T细胞和共表达靶向GPC3的CAR (SEQ ID NO:104) 和GOT2 (SEQ ID NO:88) 的T细胞治疗的荷Hep3B异种移植肿瘤的小鼠的T细胞的外周血计数的图表。

[0037] 图8A和图8B示出了共表达抗GPC3 CAR和GOT2的T细胞中的蛋白质表达和转氨酶活性。图8A:蛋白质印迹,显示了相对于表达单独的CAR的T细胞,共表达抗GPC3 CAR (SEQ ID NO:104) 和GOT2 (SEQ ID NO:88) 的T细胞中GOT2的表达增加。将T细胞用表达Hep3B GPC3的肿瘤细胞活化4天。将印迹分别用抗人GOT2抗体或抗人GAPDH染色,以用于负载对照。图8B:共表达抗GPC3 CAR和GOT2的T细胞显示出相对于表达单独的CAR的T细胞增加的天冬氨酸转氨酶(AST)活性。将T细胞用表达Hep3B GPC3的肿瘤细胞活化8天,并使用市售天冬氨酸转氨酶活性测定(Abcam)测量天冬氨酸转氨酶活性。

[0038] 图9A和图9B是图式,所述图式示出共表达GOT2 (SEQ ID NO:88) 和抗GPC3 CAR (SEQ

ID NO:104)或ACTR(SEQ ID NO:1)的T细胞显示出相对于表达单独的CAR或ACTR的T细胞增强的增殖。图9A:将CAR T细胞用表达Hep3B GPC3的肿瘤细胞活化6天。使用细胞内细胞示踪紫稀释液作为CD3+T细胞的细胞分裂的度量,通过流式细胞术评定增殖;图9B:将ACTR T细胞用表达HepG2 GPC3的肿瘤细胞加抗GPC3抗体(GC33,1 $\mu$ g/ml)活化3天。通过对CD3+T细胞的流式细胞计数来评定增殖。关于GOT2共表达构建体的结果被=相对于亲本构建体表示。

[0039] 图10A至图10C是图式,所述图式示出共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和抗GPC3 CAR(SEQ ID NO:104)或ACTR(SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:57)的T细胞显示出相对于表达单独的CAR或ACTR的T细胞增强的IL-17A生产。图10A:GPC3-CAR(SEQ ID NO:104)。图10B:ACTR(SEQ ID NO:1)。图10C:ACTR(SEQ ID NO:57)。在向ACTR共培养物中加入抗GPC3抗体的情况下,将T细胞用表达GPC3的HepG2细胞活化24小时,使用MSD测定测量上清液中的IL-17A。观察到了共表达GOT2的构建体相对于表达单独的CAR或ACTR的T细胞增强的IL-17A生产,而与构建体类型(CAR或ACTR)和主要共刺激结构域(4-1BB或CD28)无关。

[0040] 图11A至图11C是图式,所述图式示出共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和抗GPC3 CAR(SEQ ID NO:104)或ACTR(SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:57)的T细胞显示出相对于表达单独的CAR或ACTR的T细胞增强的CD4+多功能性。图11A:GPC3-CAR(SEQ ID NO:104)。图11B:ACTR(SEQ ID NO:1)。图11C:ACTR(SEQ ID NO:57)。在蛋白转运抑制剂布雷菲德菌素A和莫能菌素的存在下,在向ACTR共培养物中加入抗GPC3抗体的情况下,将T细胞与表达GPC3的HepG2细胞一起在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>下孵育6小时。将细胞固定并进行IFN  $\gamma$ 、IL-2、TNF $\alpha$ 细胞内染色,并且通过流式细胞术评估IL-17A。观察到相对于表达单独的CAR或ACTR的细胞,共表达GOT2和ACTR或CAR的T细胞有更高频率的同时产生多于一种、两种或三种细胞因子的CD4+T细胞,而与嵌合受体类型(CAR或ACTR)和主要共刺激结构域(4-1BB或CD28)无关。

[0041] 图12A至图12C是图式,所述图式示出共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和抗GPC3 CAR(SEQ ID NO:104)或ACTR(SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:57)的T细胞显示出相对于表达单独的CAR或ACTR的T细胞,更大的分化较少、幼稚样的CD8+T细胞群。图12A:GPC3-CAR(SEQ ID NO:104)。图12B:ACTR(SEQ ID NO:1)。图12C:ACTR(SEQ ID NO:57)。将由11名健康供体产生的CAR(SEQ ID NO:104)T细胞和由2名健康供体产生的ACTR T细胞(4-1BB主要共刺激结构域,SEQ ID NO:1;CD28主要共刺激结构域,SEQ ID NO:57))进行一组表面标记物染色,并通过流式细胞术分析幼稚样表型标记物。对细胞进行CD8+/CAR+ (CAR)或CD8+/CD16+ (ACTR+)门控。相对于表达单独的CAR或ACTR的细胞,这些对标记物CD27、CD45RO和CD62L染色阳性而对CD45RA染色阴性的群体亚群在共表达GOT2和ACTR或CAR的T细胞中富集,而与嵌合受体类型(CAR或ACTR)和主要共刺激结构域(4-1BB或CD28)无关。

[0042] 图13为图式,所述图式示出共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和抗GPC3 CAR(SEQ ID NO:104)的T细胞表现出相对于表达单独的CAR的T细胞分化更少(更年轻的)CD8+T细胞表型。将由11名健康供体产生的CAR T细胞进行一组表面标记物染色,并通过流式细胞术进行分析。对细胞进行CD8+/CAR+门控。群体染色CD27+CD45RO+、CD27+RO-、CD27+CD45RA+或CD27+CD45RA-指示分化更少的表型。相对于表达单独的CAR的T细胞,这些亚群在共表达GOT2的CAR T细胞中富集。

[0043] 图14为图式,所述图式示出在慢性抗原刺激和缺氧下,共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和抗GPC3 CAR(SEQ ID NO:104)的T细胞表现出相对于表达单独的CAR的T细胞的增殖优

势。将CAR T细胞用表达Hep3B GPC3的肿瘤细胞活化3天；然后在常氧(20%氧气)或低氧(1.5%)条件下用新鲜靶细胞再刺激3天以模拟有和没有附加低氧应激的慢性抗原刺激的肿瘤微环境应激。然后使用细胞内细胞示踪紫稀释液作为细胞分裂的度量,通过CD3+T细胞的流式细胞术评定增殖,并将平均荧光的倒数绘制成图。

[0044] 图15为图式,所述图式示出,在限制葡萄糖的情况下,共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和抗GPC3 CAR(SEQ ID NO:104)的T细胞表现出相对于表达单独的CAR的T细胞的增殖优势。在10mM或1.25mM葡萄糖存在下,将CAR T细胞用表达HepG2 GPC3的肿瘤细胞活化7天。然后使用细胞内细胞示踪紫稀释液作为细胞分裂的度量,通过流式细胞术来评定增殖,并将平均荧光的倒数绘制成图。表达GOT2的CAR在两种葡萄糖条件下都具有增殖优势。

[0045] 图16为图式,所述图式示出在T细胞抑制剂犬尿氨酸的存在下,共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和ACTR(SEQ ID NO:57)的T细胞表现出相对于表达单独的ACTR的T细胞增强的增殖。

[0046] 图17A至图17C为图式,所述图式示出共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和抗GPC3 CAR(SEQ ID NO:104)的T细胞表现出相对于表达单独的CAR的T细胞增强的肿瘤内活化。图17A:CD69。图17B:CD25。图17C:ICOS。共表达CAR和GOT2的T细胞显示出相对于表达单独的CAR的T细胞增加的活化标记物表达。

[0047] 图18A和图18B为图式,所述图式示出共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和抗GPC3 CAR(SEQ ID NO:104)的T细胞表现出相对于表达单独的CAR的T细胞更强的肿瘤内抗衰竭性。图18A:CD4+T细胞亚群。图18B:CD8+T细胞亚群。

[0048] 图19A至图19D为图式,所述图式示出共表达GOT2的CAR在表达GPC3的肿瘤中抗衰竭;CAR的活化特异于肿瘤对比抗原阴性脾脏。图19A:在第6天的CD4+T细胞亚群。图19B:在第6天的CD8+T细胞亚群。图19C:在第13天的CD4+T细胞亚群。图19D:在第13天的CD8+T细胞亚群。

[0049] 图20A和图20B为图式,所述图式示出共表达GOT2(SEQ ID NO:88)和抗GPC3 CAR(SEQ ID NO:104)的T细胞表现出相对于表达单独的CAR的T细胞,更大的在体内暴露于肿瘤后的功能。图20A:IL-17A。图20B:IFN  $\gamma$ 。

## 具体实施方式

[0050] 肿瘤微环境具有特定的特征,诸如低葡萄糖、低氨基酸、低pH和/或低氧条件,所述特征中的一些可限制效应免疫细胞(诸如效应T细胞)的活性。本公开至少部分地基于通过由效应免疫细胞调节(例如,增强)克雷布斯循环反应来增强肿瘤微环境中的效应免疫细胞活性,从而增强所述效应免疫细胞的生长和生物活性的各种方法的开发。克雷布斯循环可以由多种因素调节,所述多种因素包括克雷布斯循环酶(例如,天然存在的酶或其功能等同物)的表达水平、此类酶的活化状态、使用克雷布斯循环代谢产物作为底物的酶的表达水平和活性和/或将前体转化为克雷布斯循环代谢产物的酶的表达水平和活性。

[0051] 本文公开的研究出乎意料地证明,在免疫细胞诸如T细胞中共表达克雷布斯循环调节多肽(诸如GOT1或GOT2)和嵌合受体多肽(诸如CAR(例如,具有4-1BB共刺激结构域)或ACTR(例如,具有4-1BB或CD28共刺激结构域))在体外和体内均表现出相对于仅表达CAR或ACTR的免疫细胞的卓越特征。例如,GOT1或GOT2与CAR或ACTR的共表达增强了T细胞增殖/扩

增和T细胞功能,特别是在实体瘤微环境条件(例如,缺氧、低葡萄糖条件和TME抑制剂的存在)下。例如,共表达GOT2有助于对抑制性受体(例如,PD1)长期表达的抗性,并维持肿瘤微环境中的T细胞功能。此外,GOT1或GOT2与CAR或ACTR的共表达增强了抗肿瘤效应。

[0052] 因此,本公开提供了具有提高的克雷布斯循环调节活性的经修饰的(例如,遗传工程化的)造血细胞(例如,HSC或免疫细胞)。免疫细胞中克雷布斯循环的改变可以通过任何合适的方法来实现。例如,经修饰的免疫细胞可以表达一种或多种克雷布斯循环调节因子,该一种或多种克雷布斯循环调节因子可以是直接参与克雷布斯循环(例如,催化克雷布斯循环的一种或多种反应的酶)或通过影响一种或多种克雷布斯循环酶的表达水平、活性和/或降解而间接调节克雷布斯循环的任何类型的分子。在一些实施方案中,克雷布斯循环调节因子可以是如同本文所述的那些的克雷布斯循环调节多肽,所述克雷布斯循环调节多肽诸如相对于它们的天然对应物增强进行表达的免疫细胞中的克雷布斯循环调节。在其他实施方案中,克雷布斯循环调节因子可为调节催化克雷布斯循环的一个或多个反应的一种或多种酶的表达的核酸(例如,微小RNA、干扰RNA诸如siRNA或shRNA或反义核酸)。在另外的实施方案中,克雷布斯循环调节因子可为调节一种或多种克雷布斯循环酶的表达的转录因子。

[0053] 此类遗传工程化的免疫细胞还可表达嵌合受体多肽,例如抗体偶联的T细胞受体(ACTR)多肽或嵌合抗原受体(CAR)多肽。本文还提供了遗传工程化的免疫细胞在需要时(例如,当免疫细胞表达ACTR多肽时)任选地与含Fc的剂组合用于例如经由ADCC改善免疫细胞增殖和/或抑制或减少受试者(例如,人癌症患者)中的靶细胞(例如,靶癌细胞)的用途。本公开还提供了包含所述遗传工程化的免疫细胞的药物组合物和药盒。

[0054] 本文所述的表达(例如,过表达)克雷布斯循环调节多肽的遗传工程化的免疫细胞可以赋予至少以下优点。克雷布斯循环调节多肽的表达将增强T细胞的代谢活性。因此,相对于不表达(或不过表达)克雷布斯循环调节多肽的免疫细胞,遗传工程化的免疫细胞可以更好地增殖,产生更多细胞因子,表现出更强的抗肿瘤细胞毒性,表现出更少的免疫抑制代谢产物,和/或在肿瘤环境(例如,低葡萄糖、低氨基酸、低pH和/或低氧环境)中表现出更大的T细胞存活率,从而导致增强的细胞因子生产、存活率、细胞毒性和/或抗肿瘤活性。

#### [0055] I. 克雷布斯循环调节多肽

[0056] 如本文所用,克雷布斯循环调节多肽是指调节克雷布斯循环的任何多肽,所述多肽连接各种代谢途径,诸如用于加工葡萄糖、氨基酸和/或脂肪酸的代谢途径。克雷布斯循环,也称为柠檬酸循环和三羧酸(TCA)循环,是一种代谢途径,其开始于将糖酵解产生的乙酰辅酶A加入草酰乙酸盐,从而形成柠檬酸盐。此类多肽可以调节克雷布斯循环中相对于另一个方向有利于一个方向的一个或多个可逆酶促反应,从而调节由此产生的代谢产物。增加从一个代谢源至克雷布斯循环的输入可使另一种途径的上游代谢产物重定向。例如,克雷布斯循环调节多肽可以将丙氨酸重定向到糖酵解途径中,经由例如PSAT1增加TCA和/或丝氨酸合成途径的 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ KG),促进线粒体和/或细胞质中的TCA循环;将更多葡萄糖移出TCA循环以经由PSAT1或PSPH产生丝氨酸。

[0057] 此外,克雷布斯循环调节多肽可以增加线粒体和/或细胞质中的克雷布斯循环活性。克雷布斯循环调节多肽也可以将抑制性代谢产物诸如乳酸盐转化为丙酮酸盐,以促进克雷布斯循环活性。可以考虑将可为任何合适的物种(例如,哺乳动物,诸如人)的任何此类

克雷布斯循环调节多肽与本文所述的组合物和方法一起使用。

[0058] 可选地,克雷布斯循环代谢产物多肽可以是这样的分子,所述分子经突变以模拟活化的克雷布斯循环调节多肽(例如,磷酸化模拟物)或经突变以影响其细胞内运输(例如,运输至线粒体)以便调节克雷布斯循环活性。可选地,可以例如通过表达转录因子或微小RNA,或通过调控多肽的稳定性或降解(例如通过调控介导多肽降解的因子,例如E3连接酶,所述E3连接酶为泛素/蛋白酶体途径的组成部分),来调节内源性克雷布斯循环多肽的表达。另外,内源性克雷布斯循环多肽的运输可以例如通过表达增加其至所需亚细胞隔室(例如,线粒体)的运输的多肽来调控。此外,克雷布斯循环调节多肽可以是这样的多肽,所述多肽将在肿瘤微环境中发现的抑制或限制免疫细胞活性的高水平底物酶促转化为不再具有抑制效应的分子,从而改善免疫细胞功能。

[0059] 克雷布斯循环调节多肽可为具有催化克雷布斯循环中的反应的酶促活性的多肽,例如,催化克雷布斯循环反应的天然存在的酶,或催化相同克雷布斯循环反应的其功能变体/同源物。实例包括但不限于异柠檬酸脱氢酶(IDH),包括IDH1或IDH2;苹果酸脱氢酶(MDH),包括MDH1或MDH2;或磷酸甘油酸脱氢酶(PHGDH)。

[0060] 异柠檬酸脱氢酶(IDH)是指催化异柠檬酸的氧化脱羧,从而产生 $\alpha$ -酮戊二酸和CO<sub>2</sub>的任何多肽(酶)。苹果酸脱氢酶(MDH)是指使用NAD<sup>+</sup>至NADH的还原来催化苹果酸盐至草酰乙酸盐的氧化的任何多肽(酶)。磷酸甘油酸脱氢酶(PHGDH)是指使用NAD<sup>+</sup>至NADH的还原,催化将3-磷酸-D-甘油酸盐转化为3-磷酸-羟基丙酮酸和将2-羟基戊二酸盐转化为2-氧代戊二酸盐的氧化的任何多肽(酶)。示例性IDH、MDH和PHGDH的氨基酸序列提供如下:

[0061] IDH1 (SEQ ID NO:81)

MSKKISGGSVVEMQGDEMTRI IWELIKEKLIFPYVELDLHSYDLGIENRDATNDQVTKDAAEAIKKHN  
VGVKCATITPDEKRVVEEFKLKQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPII IGRHAYG  
DQYRATDFVVPGPVKVEITYTPSDGTQKVTVLVHNFEEGGGVAMGMYNQDKSIEDFAHSSFFQMA LSKG  
[0062] WPLYLSTKNTILKKYDGRFKDIFQEIYDKQYKSQFEAQKIWEHRLIDDMVAQAMKSEGGFIWACKNY  
DGDVQSDSVAQGYGSLGMMTSVLVCPDGTVEAEAAHGTVTRHYRMYQKGQETSTNPIASIFAWTRGL  
AHRAKLDNNKELAFFANALEEVSIETIEAGFMTKDLAACIKGLPNVQRS DYLNTFEFMDKLG ENLKIK  
LAQAKL

[0063] IDH2 (SEQ ID NO:82)

MAGYLRVVRSLCRASGSRPAWAPAALTAPTSQEQRPRHYADKRIKVAKPVVEMDGDDEMTRI IWQFIKE  
KLILPHVDIQLKYFDLGLPNRDQTDQVTIDSALATQKYSVAVKCATITPDEARVEEFKLKKMWKSPN  
GTIRNILGGTVFREPIICKNIPRLVPGWTKPITIGRHAHGDQYKATDFVADRAGTFKMVFTPKDGSGV  
[0064] KEWEVYNFPAGGVGMGMYNTEDESISGFAHSCFQYAIQKKWPLYMSTKNTILKAYDGRFKDIFQEIFDK  
HYKTDFDKNIWYEHRLIDDMVAQVLKSSGGFVWACKNYDGDVQSDILAQGFGSLGLMTSVLVCPD GK  
TIEAEAAHGTVTRHYREHQGRPTSTNPIASIFAWTRGLEHRGKLDGNQDLIRFAQMLEKVCVETVES  
GAMTKDLAGCIHGLSNVKLNEHFLNTTDFLDTIKSNLDRALGRQ

[0065] MDH1 (SEQ ID NO:83)

MSEPIRVLVGTGAAGQIAYSLLYSIGNGSVFGKDQPIIILVLLDITPMMGVLDGVLME LQDCALPLLKDV  
IATDKEDVAFKDLDAIILVGSMPRREGMERKDLLKANVKIFKSQGAALDKYAKKSVKVI VVGNPANTN  
[0066] CLTASKSAPSIPKENFSC LTRLDHNRAKAQIALKLGV TANDVKNVI IWGNHSS TQYPDVNHAKVKLQG  
KEVG VYEALKDDSWLKGEFVTTVQQRGAAVIKARKLSSAMSAAKAICDHVRDIWFGTPEGEFVSMGVI  
SDGNSYGVPPDLLYSFPVVIKNTWK FVEGLPINDFSREKMDLTAKELTEEKESAFEFLSSA

[0067] MDH2 (SEQ ID NO:84)



[0068] MLSALARPASAAALRRSFSTSAQNNAKVAVLGASGGIGQPLSLLLKNSPLVSRLTLYDIAHTPGVAADL  
SHIETKAAVKGYLGPEQLPDCLKGCDVVVIPAGVPRKPGMTRDDLFTNTATIVATLTAACAQHCPEAM  
ICVIANPVNSTIPITAIEVFKKHGVNPNKIFGVTTLDIVRANTFVAELKGLDPAVNVPVIGGHAGKT  
IIPILISQCTPKVDFPQDQLTALTGRIQEAGTEVVAKAGAGSATLSMAYAGARFVFSLVDAMNGKEGV  
VECSFVKSQETECTYFSTPLLLGKKGIEKNLGIGKVSSFEEKMISDAIPELKASIKKGEDFVKTLK

[0069] PHGDH (SEQ ID NO:85)

MAFANLRKVLISDSLDPCCRKILQDGGQLQVVEKQNLKSKEELIAELQDCEGLIVRSATKVTADVINAEE  
KLQVVGRAGTGVDNVDLEAATRKGILVMNTPNGNSLSAAELTCGMIMCLARQIPQATASMKDGKWERK  
KFMGTELNGKTLGILGLGRIGREVATRMSFGMKTIGYDPIISPEVSASFVGVQQLPLEEIWPLCDFIT  
VHTPLLPSTTGLLNDNTFAQCKKGVRVVCARGGIVDEGALLRALQSGQCAGAADLVFTEEPDRDRAL  
VDHENVISCPHLGASTKEAQSRCGEEIAVQFVDMVKGKSLTGVVNAQALTSAFSPHTKPWIGLAEALG  
[0070] TLMRAWAGSPKGTIQVITQGTSLKNAGNCLSPAIVIGLLKEASKQADVNLVNAKLLVKEAGLNVTTSH  
SPAAPGEQGFGECLLAVALAGAPYQAVGLVQGTTPVLQGLNGAVFRPEVPLRRDLPLLLFRTQTSDDPA  
MLPTMIGLLAEAGVRLLSYQTSLSVSDGETWHVMGISSLLPSLEAWKQHVTEAFQFHF

[0071] 克雷布斯循环调节多肽也可以是使用克雷布斯循环代谢产物作为底物的多肽,例如谷氨酸-草酰乙酸转氨酶 (GOT, 包括GOT1和GOT2) 或磷酸烯醇丙酮酸羧激酶1 (PCK1)。谷氨酸-草酰乙酸转氨酶 (GOT), 也称为天冬氨酸转氨酶 (AST), 是指催化在天冬氨酸与谷氨酸之间转移 $\alpha$ -氨基的可逆反应的任何磷酸吡哆醛 (PLP) 依赖性酶。在一些情况下, GOT以细胞质线粒体和内膜线粒体形式存在, 分别为GOT1和GOT2。GOT也被称为。除了GOT1和GOT2之外, 各种PLP依赖性酶还可为克雷布斯循环调节多肽, 例如转氨酶、色氨酸合酶、丙氨酸消旋酶、D-氨基酸转氨酶和糖原磷酸化酶。所有这些酶都在本公开的范围。磷酸烯醇丙酮酸羧激酶1 (PCK1) 是指将草酰乙酸盐转化为磷酸烯醇丙酮酸和二氧化碳的任何多肽 (酶)。示例性GOT和PCK1的氨基酸序列提供如下:

[0072] PCK1 (SEQ ID NO:86)

MPPQLQNGNLNSAKVVQGSLSLDPQAVREFLENNALCQPDHIHICDGSEEENGRLLGQMEEEGILRR  
LKKYDNCWLALTDPRDVARIESTVIVTQEQRDTPVIPKTGLSQLGRWMSEEDFEKAFNARFPGCMKG  
RTMYVIPFSMGPLGSPLSKIGIELTDSPIVVASMRIMTRMGTPVLEAVGDGEFVKCLHSVGCPLPLQK  
PLVNNWPCNPELTIAHLPDRREIISFGSGYGGNSLLGKKCFALRMASRLAKEEGWLAEHMLILGITN  
[0073] PEGEKKYLAAPFSACGKTNLAMNPSPGWKVECVGDDIAWMKFDAQGHRLAINPENGFFGVAPGTS  
VKTNPNAIKTIQKNTIFTNVAETSDGGVYWEGIDEPLASGVTITSWNKEWSSSEDEGPCAHPNSRFCT  
PASQCPIIDAAWESPEGVPIEGIIIFGGRRPAGVPLVYEALSWQHGVFVGAAMRSEATAAAEHKGIIM  
HDPFAMRPFPGYNFGKYLAWHLSMAQHAPAKLPKIFHVNWFRKDKGKFLWPGFGENSRLVLEWMFNRI  
DGKASTKLTPIGYIPKEDALNLKGLGHINMELFISISKEFEWEKEVEDIEKYLEDQVNADLPCEIEREI  
LALKQRISQM

[0074] GOT1 (SEQ ID NO:87)

MAPPSVFAEVPQAQFVLVFKLTADFREDPDPRKVNLGVGAYRTDDCHPWVLPVVKKVEQKIANDNSLN  
HEYLPILGLAEFRSCASRLALGDDSPALKEKRVGGVQSLGGTGALRIGADFLARWYNGTNNKNTPVYV  
SSPTWENHNNAVFSAGFKDIRSYRYWDAEKRLDLQGFINDLENAPEFSIVVLHACAHNPTGIDPTPE  
[0075] QWKQIASVMKHRFLFPFFDSAYQGFASGNLERDAWAIYFVSEGFEFFCAQSFSKNFGLYNERVGNLT  
VVGKEPESILQVLSQMEKIVRITWSNPPAQGARIVASTLSNPFLFEWTGNVKTMDRIILTRSELRA  
RLEALKTPGTWNHITDQIGMFSFTGLNPKQVEYLVNEKHIYLLPSGRINVSGLTTKNLDYVATSIEHA  
VTIKQ

[0076] GOT2 (SEQ ID NO:88)

MALLHSGRVLPGIAAAFHPGLAAAAASARASSWTHVEMGPPDPILGVTEAFKRDTNSKKMNLGVGAYR  
DDNGKPYVLPSPVRKAEAQIAAKNLDKEYLPIGGLAEFCASAEALGENSEVLKSGRFVTVQTISGTG  
ALRIGASFQRFKFSRDVFLPKPTWGNHTPIFRDAGMQLQGYRYDPKTCGDFDTGAVEDISKIPEQ  
[0077] SVLLHACAHNPTGVDPRPEQWKEIATVVKKRNLFAFFDMAYQGFASGDGDKDAWAVRHFIQGINVC  
LCQSYAKNMGLYGERVGAFTMVCKDADEAKRVESQLKILIRPMYSNPPLNGARIAAAAILNTPDLRKQW  
LQEVKVMADRIIGMRTQLVSNLKEGSTHNWQHITDQIGMFCFTGLKPEQVERLIKEFSIYMTKDGRIS  
SVAGVTSSNVGYLAHAHQVTK

[0078] 此外, 克雷布斯循环调节多肽可为将前体转化为克雷布斯循环代谢产物的酶, 例



如,磷酸丝氨酸转氨酶(PSAT1)、谷氨酸脱氢酶(GDH1;也称为GLUD1)、谷氨酸-丙酮酸转氨酶1(GPT1)或谷氨酰胺酶(GLS)。磷酸丝氨酸转氨酶(PSAT1)是指催化3-磷酸羟基丙酮酸盐至磷酸丝氨酸和3-羟基-2-氧代-4-磷酸正丁酸盐至磷酸羟基苏氨酸的可逆转化的任何多肽(酶)。PSAT1制造2-氧代戊二酸盐和0-磷酸-L-丝氨酸。谷氨酸脱氢酶(GDH1)是指将谷氨酸转化为 $\alpha$ -酮戊二酸盐,反之亦然任何多肽(酶)。GDH1将谷氨酸盐转化为2-氧代戊二酸盐( $\alpha$ -酮戊二酸盐)。谷氨酸-丙酮酸转氨酶1(GPT1)是指催化丙氨酸与2-氧代戊二酸之间的可逆转氨以形成丙酮酸盐和谷氨酸盐的任何多肽(酶)。谷氨酰胺酶(GLS)是指从谷氨酰胺产生谷氨酸盐的任何多肽(酶)。示例性PSAT1、GDH1、GPT1和GLS的氨基酸序列提供如下:

[0079] GPT1 (SEQ ID NO:89)

MASSTGDRSQAVRHGLRAKVLTLTGDMNPRVRRVEYAVRGPIVQRALELEQELRQGVKKPFTEVIRANI  
GDAQAMGQRPITFLRQVLALCVNPDLLSSPNFPDDAKKRAERILQACGGHSLGAYSVSSGIQLIREDV  
ARYIERRDGGIPADENNVLSTGASDAIVTVLKLIVAGEGHTRTGVLIPIQYPLYSATLAELGAVQV  
DYYLDEERAWALDVAELHRAALGQARDHCRPRALCVINPGNPTGQVQTRECIEAVIRFAFEERLFLAD  
[0080] EVYQDNVYAAGSQFHSFKVLMEMGPPYAGQQELASFHSTSKGYMGECGFRGGYVEVNMDAVQQQM  
LKLM SVRLCPPVPGQALLDLVVSPAPTDP SFAQFQAEKQAVLAELA AKAKLTEQVFNEAPGIS CNPV  
QGAMYSFPRVQLPPRAVERAQELGLAPDMFFCLRLLEETGICVVP GSGFGQREGTYHFRMTILPPEL  
LRLLEKLSRFHAKFTLEYS

[0081] GLS (SEQ ID NO:90)

MMRLRGSGMLRDLLLLRSPAGVSATLRRAPLVTLCRRPRGGGRPAAGPAAARLHPWWGGGGWP  
PLARGLSSSPSEILQELGKGSTHPQPGVSPPAAPAGPKDGPGETDAFGNSEGKELVASGENKIK  
QGLLPSLEDLLFYTIAEGQEKIPVHKFITALKSTGLRTSDPRLKECMDMLRLTLQTSDGVMLDKD  
LFKKCVQSNIVLLTQAFRRKFVIPDFMSFTSHIDELYESAKKQSGGKVADYIPQLAKFSPDLWGS  
VCTVDGQRHSTGDTKVPFCLQSCVKPLKYAIAVNDLGTEYVHRYVGKEPSGLRFNKLFLNEDDKPH  
[0082] NPMVNAGAI VVTS LIKQGVNNAEKFDYVMQFLNKMAGNEYVGF SNATFQSERESGDRNFAIGYYLK  
EKKCFPEGTDMVGILDYFQ LCSIEVTCESASVMAATLANGGFCPITGERVLSPEAVRNTLSLMHS  
CGMYDFSQGF AFHVG LPAKSGVAGGILLVVPNMVGMCMWSPPLDKMGNSVKGIHFCHDLVSLCNFH  
NYDNLRHFAKKLDPREGGDQ RVKSVINLLFAAYTG DVSALRRFALSAMDMEQRDYDSRTALHVAA  
AEGHVEVVKFLLEACKVNPFPKDRWNNTPMDEALHFGHHDVFKILQEYQVQYTPQGDSDNGKENQT  
VHKNL DGLL

[0083] PSAT1 (SEQ ID NO:91)

MDAPRQVVNFPGPAKLPHSVLLEIQKELLDYKGVGISVLEMSHRSSDFAKIINNTENLVRELLAVPD  
NYKVI FLQGGGCGQFSAVPLNLIGLKAGRCADYVVTGAWSAKAAEEAKKFGTINIVHPKLGSYTKIPD  
PSTWNLNPDASYVYYCANETVHGVEFDFIPDVKGAVLVCDMSSNFLSKPVDVSKFGVIFAGAQNVS  
[0084] AGVTVVIVRDDLLGFALRECPVLEYKVQAGNSSLYNTPPCFSIYVMGLVLEWIKNNGGAAAMEKLSS  
IKSQTIIYEI IDNSQGFYVCPVEPQNRSKMNI PFRI GNAKGDDALEKRFLDKALELNMLSLKGHRVGG  
IRASLYNAV TIEDVQKLAAFMKKFLEMHQL

[0085] GDH1 (SEQ ID NO:92)

MTYKCAVVDPVFGGAKAGVKINPKNYTDNELEKITRRFTMELAKKGFIPGIDVPAPDMSTGEREMSW  
IADTYASTIGHYDINAHACVTGKPI SQGGIHGRISATGRGVFHGIENFINEASYMSILGMTPGFGDKT  
FVVQGFNGVGLHSMRYLHRFGAKCIAVGESDGSIWNPDGIDPKELEDFKLQHGSI LGFPKAKPYEGSI  
[0086] LEADC DILIPAASEKQLTKSNAPRVKAKIIAEGANGPTTPEADKIFLERNIMVIPDLYLNAGGVTVSY  
FEWLKLNHVS YGRLTFKYERDSNYHLLMSVQESLERKFGKHGGTIPIVPTAEFQDRISGASEKDIVH  
SGLAYTMERSARQIMRTAMKYNLGLDLRTAAYVNAIEKVFKVYNEAGVTFT

[0087] 克雷布斯循环调节多肽可为来自适当物种的天然存在的多肽,例如,哺乳动物克雷布斯循环调节多肽,诸如来源于人或非人灵长类动物的那些克雷布斯循环调节多肽。此类天然存在的多肽在本领域中是已知的,并且可以例如使用上述氨基酸序列中的任何氨基酸序列作为查询来搜索可公开获得的基因数据库(例如GenBank)来获得。用于本公开的克雷布斯循环调节多肽可与上述示例性蛋白质中的任何示例性蛋白质共享至少85%(例如,90%、95%、97%、98%、99%或更大)的序列同一性。

[0088] 使用Karlin和Altschul Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:2264-68,1990,被修改为Karlin和Altschul Proc.Natl.Acad.Sci.USA90:5873-77,1993的算法确定两个氨基酸序列的“同一性百分比”。这种算法被并入Altschul等人,J.Mol.Biol.215:403-10,1990的NBLAST和XBLAST程序(2.0版)中。BLAST蛋白质搜索可以用XBLAST程序,得分=50,字长=3进行,以获得与本发明的蛋白质分子同源的氨基酸序列。在两个序列之间存在缺口的情况下,可以如Altschul等人,Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402,1997所述利用带缺口的BLAST。当利用BLAST和带缺口的BLAST程序时,可以使用相应程序(例如XBLAST和NBLAST)的默认参数。

[0089] 在一些实施方案中,克雷布斯循环调节多肽可以与亚细胞隔室定位信号传导肽(例如,线粒体定位信号传导肽)缀合,以用于将多肽运输至所需的亚细胞隔室。例如,GOT2多肽可以包含线粒体定位信号传导肽,使得它可以被运输到宿主免疫细胞中的线粒体。

[0090] 可选地,克雷布斯循环调节多肽可为天然对应物的功能变体。此类功能变体可在天然对应物的一个或多个功能结构域之外含有一个或多个突变。克雷布斯循环调节多肽的功能结构域可为本领域已知的,或者可以基于其氨基酸序列来预测。预期一个或多个功能结构域外的突变不会实质上影响蛋白质的生物学活性。在一些情况下,相对于天然对应物,功能变体可表现出增加的克雷布斯循环调节。可选地,相对于天然对应物,功能变体可表现出减少的克雷布斯循环调节。

[0091] 克雷布斯循环调节多肽的功能变体可为野生型多肽的功能变体,其可包含相对于天然对应物的一个或多个突变并且保持与天然对应物基本相同的生物活性。在一些实施方案中,克雷布斯循环调节多肽的功能变体包含相对于天然对应物的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个或更多个突变。

[0092] 例如,GOT的功能变体可包含相对于天然对应物的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个或更多个突变。在一些实施方案中,GOT的功能变体包含SEQ ID NO:88中159位(例如,K159Q)处的赖氨酸残基的突变。在一些实施方案中,GOT的功能变体包含SEQ ID NO:88中185位(例如,K185Q)处的赖氨酸残基的突变。在一些实施方案中,GOT的功能变体包含SEQ ID NO:88中404位(例如,K404Q)处的赖氨酸残基的突变。在一些实施方案中,GOT的功能变体包含SEQ ID NO:88中159位(例如,K159Q)和185位(例如,K185Q)处的赖氨酸残基的突变。在一些实施方案中,GOT的功能变体包含SEQ ID NO:88中185位(例如,K185Q)和404位(例如,K404Q)处的赖氨酸残基的突变。在一些实施方案中,GOT的功能变体包含SEQ ID NO:88中159位(例如,K159Q)和404位(例如,K404Q)处的赖氨酸残基的突变。在一些实施方案中,GOT的功能变体包含SEQ ID NO:88中159位(例如,K159Q)、185位(例如,K185Q)和404位(例如,K404Q)处的赖氨酸残基的突变。还参见Yang等人,The EMBO Journal (2015) 34:1100-1125,该文献的相关公开内容出于本文所引用的目的和主题而以引用方式并入本文。

[0093] 在一些实施方案中,克雷布斯循环调节多肽的功能变体可表现出一种或多种生物学特性(例如,修饰状态、催化活性、细胞位置和/或结合配偶体),该一种或多种生物学特性可以相对于天然对应物发生改变。克雷布斯循环调节多肽的功能变体的非限制性实例包括催化克雷布斯循环中反应的酶的功能变体(例如,IDH、MDH或PHGDH的功能变体)、使用克雷布斯循环代谢产物作为底物的酶的功能变体(例如,GOT或PCK1的功能变体),以及将前体转

化为克雷布斯循环代谢产物的酶的功能变体(例如,PSAT1、GDH1、GPT1或GLS的功能变体)。

[0094] 可选地或另外,功能变体可在天然对应物中的一个或多个位置(例如,至多20个位置、至多15个位置、至多10个位置、至多5个、4个、3个、2个、1个位置)处含有一个或多个保守突变。如本文所用,“保守氨基酸取代”是指不改变进行氨基酸取代的蛋白质的相对电荷或大小特征的氨基酸取代。可以根据本领域普通技术人员已知的用于改变多肽序列的方法来制备变体,所述方法为诸如可以在编译此类方法的参考文献中找到的方法,所述参考文献为例如Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook等人编著, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989或Current Protocols in Molecular Biology, F. M. Ausubel等人编著, John Wiley & Sons, Inc., New York。氨基酸的保守取代包括在以下组内的氨基酸之间进行的取代: (a) M、I、L、V; (b) F、Y、W; (c) K、R、H; (d) A、G; (e) S、T; (f) Q、N; 以及 (g) E、D。

[0095] II. 嵌合受体多肽

[0096] 如本文所用,嵌合受体多肽是指可以在宿主细胞的表面上表达的非天然存在的分子。嵌合受体多肽包含可靶向感兴趣的抗原(例如,与疾病诸如癌症相关的抗原或与病原体相关的抗原;参见本文的讨论)的细胞外靶结合结构域。细胞外靶结合结构域可以直接结合感兴趣的抗原(例如,如本文所公开的CAR多肽中的细胞外抗原结合结构域)。可选地,细胞外靶结合结构域可经由中间体(例如含Fc的剂,诸如抗体)与感兴趣的抗原结合。嵌合受体多肽还可包含跨膜结构域、铰链结构域、细胞质信号传导结构域、一个或多个共刺激结构域、细胞质信号传导结构域或它们的组合。在一些情况下,嵌合受体多肽可不含共刺激结构域。嵌合受体多肽经配置为使得当在宿主细胞上表达时,细胞外靶结合结构域位于细胞外以直接或间接地与靶抗原结合。任选的共刺激信号传导结构域可以位于细胞质中以触发活化和/或效应物信号传导。

[0097] 在一些实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽还可包含铰链结构域,所述铰链结构域可位于细胞外靶结合结构域的C末端和跨膜结构域的N末端。铰链可具有任何合适的长度。在其他实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽可以根本不具有铰链结构域。在其他实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽可具有缩短的铰链结构域(例如,包括至多25个氨基酸残基)。

[0098] 在一些实施方案中,如本文所述的嵌合受体多肽可从N末端至C末端包含细胞外靶结合结构域、跨膜结构域和细胞质信号传导结构域。在一些实施方案中,如本文所述的嵌合受体多肽从N末端至C末端包含细胞外靶结合结构域、跨膜结构域、至少一个共刺激信号传导结构域和细胞质信号传导结构域。在其他实施方案中,如本文所述的嵌合受体多肽从N末端至C末端包含细胞外靶结合结构域、跨膜结构域、细胞质信号传导结构域和至少一个共刺激信号传导结构域。

[0099] 在一些实施方案中,嵌合受体多肽可为抗体偶联的T细胞受体 (ACTR) 多肽。如本文所用,ACTR多肽(也称为ACTR构建体)是指可在宿主细胞的表面上表达的非天然存在的分子,并且包含对免疫球蛋白的Fc部分具有结合亲和力和特异性的细胞外结构域(“Fc结合剂”或“Fc结合结构域”)、跨膜结构域和细胞质信号传导结构域。在一些实施方案中,本文所述的ACTR多肽还可包含至少一个共刺激信号传导结构域。

[0100] 在其他实施方案中,本文公开的嵌合受体多肽可为嵌合抗原受体 (CAR) 多肽。如本

文所用,CAR多肽(也称为CAR构建体)是指可以在宿主细胞的表面上表达的非天然存在的分子,并且包含细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞质信号传导结构域。本文所述的CAR多肽还可包含至少一个共刺激信号传导结构域。

[0101] 细胞外抗原结合结构域可为与靶抗原特异性结合的任何肽或多肽,包括与医学病症(例如,疾病)相关的天然存在的抗原或与靶向疾病相关抗原的治疗剂缀合的抗原部分。

[0102] 在一些实施方案中,本文所述的CAR多肽还可包含至少一个共刺激信号传导结构域。CAR多肽被配置为使得当在宿主细胞上表达时,细胞外抗原结合结构域位于细胞外以结合靶分子和细胞质信号传导结构域。任选的共刺激信号传导结构域可以位于细胞质中以触发活化和/或效应物信号传导。

[0103] 如本文所用,短语“蛋白质X跨膜结构域”(例如,CD8跨膜结构域)是指给定蛋白质(即跨膜的蛋白质X)的任何在膜中热力学稳定的部分。

[0104] 如本文所用,短语“蛋白质X细胞质信号传导结构域”(例如CD3 $\zeta$ 细胞质信号传导结构域)是指蛋白质(蛋白质X)的任何部分,所述部分与细胞或细胞器内部相互作用并且能够传递如本领域中已知的主要信号,这导致免疫细胞增殖和/或活化。如本文所述的细胞质信号传导结构域不同于共刺激信号传导结构域,所述共刺激信号传导结构域传递次级信号以完全活化免疫细胞。

[0105] 如本文所用,短语“蛋白X共刺激信号传导结构域”(例如CD28共刺激信号传导结构域)是指给定共刺激蛋白(蛋白X,诸如CD28、4-1BB、OX40、CD27或ICOS)的可将共刺激信号(次级信号)转导到免疫细胞(诸如T细胞)中,从而导致免疫细胞的完全活化的部分。

[0106] A. 细胞外靶结合结构域

[0107] 本文公开的嵌合受体多肽包含通过直接结合或间接结合(通过中间体,诸如抗体)靶向感兴趣的抗原(例如,本文所述的那些抗原)的细胞外结构域。嵌合受体多肽可为包含Fc结合结构域的ACTR多肽。可选地,嵌合受体多肽可为包含细胞外抗原结合结构域的CAR多肽。

[0108] Fc结合结构域

[0109] 本文所述的ACTR多肽包含细胞外结构域,该细胞外结构域为Fc结合结构域,即能够结合合适的哺乳动物(例如,人、小鼠、大鼠、山羊、绵羊或猴子)的免疫球蛋白(例如,IgG、IgA、IgM或IgE)的Fc部分。合适的Fc结合结构域可来源于天然存在的蛋白质,诸如哺乳动物Fc受体或某些细菌蛋白质(例如,蛋白质A、蛋白质G)。另外,Fc结合结构域可为合成多肽,所合成多肽经特异性工程化以高亲和力和特异性结合本文所述的抗体中的任何抗体的Fc部分。例如,此类Fc结合结构域可为特异性结合免疫球蛋白的Fc部分的抗体或其抗原结合片段。实例包括但不限于单链可变片段(scFv)、结构域抗体或单结构域抗体(例如,纳米抗体)。可选地,Fc结合结构域可为特异性结合Fc部分的合成肽,诸如Kunitz结构域、小型模块化免疫药物(SMIP)、adnectin、avimer、亲和体、DARPin或anticalin,所述Fc结合结构域可通过筛选肽组合文库的与Fc的结合活性来鉴定。

[0110] 在一些实施方案中,Fc结合结构域为哺乳动物Fc受体的细胞外配体结合结构域。如本文所用,“Fc受体”是在许多免疫细胞(包括B细胞、树突细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞)的表面上表达并且表现出对抗体的Fc结构域的结合特异性的细胞表面结合受体。Fc受体通常由至少两个免疫球蛋白(Ig)样结构域组

成,所述结构域具有对抗体的Fc(片段可结晶)部分的结合特异性。在一些情况下,Fc受体与抗体的Fc部分的结合可触发抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)效应。如本文所述用于构建ACTR多肽的Fc受体可为天然存在的多态性变体(例如,CD16V158变体),该多态性变体可具有与野生型对应物相比增加或降低的对Fc的亲合力。可选地,Fc受体可为野生型对应物的功能变体,该功能变体携带改变对Ig分子的Fc部分的结合亲和力的一个或多个突变(例如,至多10个氨基酸残基取代,包括1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个突变)。在一些情况下,该突变可改变Fc受体的糖基化模式,并由此改变与Fc的结合亲合力。

[0111] 下表列出了Fc受体细胞外结构域中的许多示例性多态性(参见例如, Kim等人, J.Mol.Evol.53:1-9,2001),所述示例性多态性可用于本文所述的方法或构建体中的任何方法或构建体中:

[0112] 表1.Fc受体的示例性多态性

氨基酸数	19	48	65	89	105	130	134	141	142	158
FCR10	R	S	D	I	D	G	F	Y	T	V
P08637	R	S	D	I	D	G	F	Y	I	F
S76824	R	S	D	I	D	G	F	Y	I	V
J04162	R	N	D	V	D	D	F	H	I	V
M31936	S	S	N	I	D	D	F	H	I	V
M24854	S	S	N	I	E	D	S	H	I	V
X07934	R	S	N	I	D	D	F	H	I	V
X14356 (FcγRII)	N	N	N	S	E	S	S	S	I	I
M31932 (FcγRI)	S	T	N	R	E	A	F	T	I	G
X06948 (FcαεI)	R	S	E	S	Q	S	E	S	I	V

[0114] Fc受体基于其能够结合的抗体同种型进行分类。例如,Fc-γ受体(FcγR)通常与IgG抗体结合,诸如所述IgG抗体的一种或多种亚型(即,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4);Fc-α受体(FcαR)通常与IgA抗体结合;Fc-ε受体(FcεR)通常与IgE抗体结合。在一些实施方案中,Fc受体为Fc-γ受体、Fc-α受体或Fc-ε受体。Fc-γ受体的实例包括但不限于CD64A、CD64B、CD64C、CD32A、CD32B、CD16A和CD16B。Fc-α受体的实例为FcαR1/CD89。Fc-ε受体的实例包括但不限于FcεRI和FcεRII/CD23。下表列出了用于构建本文所述的ACTR多肽的示例性Fc受体及其对对应的Fc结构域的结合活性:

[0115] 表2.示例性Fc受体

受体名称	主要抗体配体	配体亲合力
FcγRI (CD64)	IgG1 和 IgG3	高(Kd 为约 $10^{-9}$ M)
FcγRIIA (CD32)	IgG	低(Kd> $10^{-7}$ M)

[0117]	FcγRIIB1 (CD32)	IgG	低( $K_d > 10^{-7}$ M)
	FcγRIIB2 (CD32)	IgG	低( $K_d > 10^{-7}$ M)
	FcγRIIIA (CD16a)	IgG	低( $K_d > 10^{-6}$ M)
	FcγRIIIB (CD16b)	IgG	低( $K_d > 10^{-6}$ M)
	FcεRI	IgE	高( $K_d$ 为约 $10^{-10}$ M)
	FcεRII (CD23)	IgE	低( $K_d > 10^{-7}$ M)
	FcαRI (CD89)	IgA	低( $K_d > 10^{-6}$ M)
	Fcα/μR	IgA 和 IgM	对于 IgM 为高, 对于 IgA 为中等
	FcRn	IgG	

[0118] 用于本文所述的ACTR多肽的Fc受体的配体结合结构域的选择对于本领域技术人员将是显而易见的。例如,其可以取决于诸如Fc受体期望结合的抗体的同种型以及结合相互作用的期望亲和力的因素。

[0119] CAR多肽中的任一种的细胞外抗原结合结构域。在一些实例中,Fc结合结构域是CD16的细胞外配体结合结构域,所述结构域可掺入可调控对Fc的亲合力的天然存在的多态性。在一些实例中,Fc结合结构域是在位置158处掺入多态性(例如,缬氨酸或苯丙氨酸)的CD16的细胞外配体结合结构域。在一些实施方案中,Fc结合结构域在改变其糖基化状态及其对Fc的亲合力的条件下产生。

[0120] 以下提供了人CD16A F158和CD16A V158变体的氨基酸序列,其中F158和V158残基以粗体/黑体突出显示并加下划线(信号肽为斜体表示):

[0121] CD16A F158 (SEQ ID NO:93):

*MWQLLLPTALLLV*SAGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNS  
TQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
[0122] WVFKEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYF  
CRGL**F**GSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQVSFCLVMVLLFAVDTGLYFSVK  
TNIRSSTRDWKDHKFKWRKDPQDK

[0123] CD16A V158 (SEQ ID NO:94):

*MWQLLLPTALLLV*SAGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLL  
[0124] QAPRWVFKEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLK  
DSGSYFCRGL**V**GSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQVSFCLVMVLLFAVD  
TGLYFSVKTNIRSSTRDWKDHKFKWRKDPQDK

[0125] 在一些实施方案中,Fc结合结构域是掺入了使得ACTR多肽对IgG抗体的子集具有特异性的修饰的CD16的细胞外配体结合结构域。例如,可以掺入增加或降低对IgG亚型(例如,IgG1)的亲合力的突变。

[0126] 本文所述的Fc结合结构域中的任何Fc结合结构域可治疗性抗体的Fc部分具有合适的结合亲和力。如本文所用,“结合亲和力”是指表观结合常数或 $K_A$ 。 $K_A$ 是解离常数 $K_D$ 的

倒数。本文所述的ACTR多肽的Fc受体结构域的细胞外配体结合结构域对抗体的Fc部分的结合亲和力 $K_d$ 可为至少 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-9}$ 、 $10^{-10}$ M或更低。在一些实施方案中,与Fc结合结构域对另一种抗体、抗体的一种或多种同种型或其亚型的结合亲和力相比,Fc结合结构域对抗体、抗体的一种或多种同种型或其亚型具有高结合亲和力。在一些实施方案中,与Fc受体的细胞外配体结合结构域对另一种抗体、抗体的一种或多种同种型或其亚型的结合相比,Fc受体的细胞外配体结合结构域对抗体、抗体的一种或多种同种型或其亚型具有特异性。

[0127] 本领域已知的其他Fc结合结构域也可用于本文所述的ACTR构建体中,包括例如W02015058018A1和PCT申请号:PCT/US2018/015999中所述的那些Fc结合结构域,所述专利中的每一者的相关公开内容出于此目的和本文所引用的主题而以引用方式并入。

#### [0128] 细胞外抗原结合结构域

[0129] 本文所述的CAR多肽包含细胞外抗原结合结构域,该细胞外抗原结合结构域可重定向表达CAR多肽的免疫细胞的特异性。如本文所用,“细胞外抗原结合结构域”是指对感兴趣的靶抗原具有结合特异性的肽或多肽,所述感兴趣的靶抗原可为与医学病症(例如,疾病)相关的天然存在的抗原,或与靶向疾病相关抗原的治疗剂缀合的抗原部分。本文所述的细胞外抗原结合结构域不包含Fc受体的细胞外结构域,并且可以不与免疫球蛋白的Fc部分结合。不与Fc片段结合的细胞外结构域是指使用常规测定无法检测到Fc片段与细胞外结构域之间的结合活性,或者使用常规测定仅检测到背景或生物学上不显著的结合活性。

[0130] 在一些情况下,本文所述的任何CAR多肽的细胞外抗原结合结构域是肽或多肽,所述肽或多肽能够与细胞表面抗原(例如,肿瘤抗原)结合或为与主要组织相容性复合物复合的复合物并在抗原呈递细胞的细胞表面上呈递的抗原(或其片段)结合。此类细胞外抗原结合结构域可为单链抗体片段(scFv),该scFv可来源于以高结合亲和力结合靶细胞表面抗原的抗体。下表1列出了示例性细胞表面靶抗原和与此类示例性细胞表面靶抗原结合的示例性抗体。

[0131] 表3. 示例性细胞表面靶抗原和与所述示例性细胞表面靶抗原结合的示例性抗体

[0132]	示例性靶抗原	示例性抗体	示例性靶抗原	示例性抗体和 Fc 融合剂
	CD137 (4-1BB)	乌托米单抗 (utomilumab)	CD74	米拉珠单抗(m ilatuzumab)
	滋养层糖蛋白 (5T4)	他那莫单抗 (naptumomab estafenatox)	HLA-DR	IMMU-114
	腺苷 A2a 受体 (A2aR)	抗 A2aR mA b	Hsp70	mi-TUMEXtx

[0133]

Alk-1 蛋白激酶 (ACVRL1)	ascrinvacumab	Hsp 90	ZSG-102
ADAM-10 (ADAM10)	8C7	ICAM-1	BI-505
TACE (ADAM17)	MEDI-3622	可诱导的 T 细胞共刺激物(ICOS)	GSK-3359609
ADAM-28 (ADAM28)	GFC-201	免疫球蛋白 $\kappa$ (Ig $\kappa$ )	$\kappa$ Mab
CD156; 免疫球蛋白 G1; 免疫球蛋白 G2 (ADAM8)	MAB-1031	免疫球蛋白抗原(Ig $\lambda$ )	$\lambda$ Mab
ADAM-9 (ADAM9)	AEX-6003	IL-6 受体(IL-6R)	托珠单抗
前梯度蛋白 2 同源物(AGR2)	agtuzumab	IL-7 受体(IL-7R)	抗 IL7R mAb
间变性淋巴瘤激酶(ALK)	KTN-0125	IL-13 受体 $\alpha$ 1 亚基(IL13RA1)	ASLAN-004
血管生成素配体 2 (Ang-2); 血管内皮生长因子-A (VEGF-A)	万古珠单抗 (vanucizumab)	IL-13 受体 $\alpha$ 2 亚基(IL13RA2)	抗 IL13RA2 mAb
乳凝集素 (抗独特型)	TriAb (11D10)	IL-1 受体辅助蛋白(IL1RAP)	CAN-04
肿瘤坏死因子配体 13 (APRIL)	BION-1301	IL-2 受体 $\beta$ (IL2R $\beta$ )	Mik $\beta$ 1
天冬氨酸 $\beta$ -羟化酶(ASPH)	PAN-622	免疫球蛋白样结构域受体 2 (ILDR2)	BAY-1905254
Axl 酪氨酸激酶 (AXL)	BA-3011	整合素 $\alpha$ -X/ $\beta$ -1 (整合素 $\alpha$ 10 $\beta$ 1)	抗整合素 $\alpha$ 10 $\beta$ 1 mAb



[0134]

CD276 抗原(B7-H3)	BVD m276; hu8H9	整合素 $\alpha$ -3/ $\beta$ -1 (整合素 a3b1)	BCMab-1
含 V 组结构域的 T 细胞活化抑制剂 1(VTCN1; 还有为 B7-H4)	FPA-150	整合素 $\alpha$ -6/ $\beta$ -4 (整合素 a6b4)	90Y-ITGA6B4
B 细胞活化因子; (BAFF; 还有 TNFSF13B 和 CD257)	blisibimod	整合素 $\alpha$ -9 (整合素 a9)	GND-001
B 细胞活化因子受体; (BAFF-R; 还有 TNFSF13C 和 CD268)	VAY736	CD49b (整合素 $\alpha$ 2)	伐特殊单抗
BAG 分子伴侣调节剂 3 (BAG 3)	抗 BAG3 mAb	CD49c (整合素 $\alpha$ 3)	抗 CD49c mAb
基础免疫球蛋白(Basigin) (BSG; CD147)	cHAb18	CD49d; (整合素 $\alpha$ 4)	抗 CD49d mAb
B 细胞成熟抗原(BCMA; 还有 TNFRSF17)	SEA-BCMA	CD51	阿比妥珠单抗(abituzumab)
ADP 核糖基环化酶 2 (BST1)	OX-001	CD29 (整合素 $\beta$ 1)	OS-2966
B 和 T 淋巴细胞弱化因子(BTLA)	40E4	CD61 (整合素 $\beta$ 3)	抗 CD61 mAb
补体 C5a 受体(C5aR)	纽珠单抗(neutralizing mAb)	Jagged-1	抗 Jagged-1 mAb
CACNA2D1 钙通道亚基(CACNA2D1)	抗 CACNA2D1 mAb	肾脏相关抗原 1 (KAAG1)	AB-3A4

[0135]

碳酸酐酶 IX (CAIX)	G250	钾通道亚家族 K 成员 9 (KCNK9)	Y-4
钙网蛋白(CALR)	抗 CALR mAb	KIR2DL1/2L3	利利单抗(lirilumab)
小窝蛋白 1 (CAV1)	抗 CAV1 mAb	酪氨酸蛋白激酶试剂盒(KIT)	CDX-0158
碳酸酐酶 XII (CAXII)	177Lu-6A10-Fab; 抗 CAXII mAb	L1CAM	抗 L1CAM mAb
CCR2 趋化因子受体(CCR2)	帕洛珠单抗(plozalizumab)	死亡受体 5 (DR5)	APOMAB
CCR3 趋化因子受体(CCR3)	抗 CCR3 mAb	CD223 (LAG3)	relatlimab
CCR4 趋化因子受体(CCR4)	莫格利珠单抗(mogamulizumab)	Lewis Y	hu3S193; MB31
CCR5 趋化因子受体(CCR5)	PRO 140; CCR5mAb004	锌转运蛋白 SL C39A6 (LIV1)	SGN-LIV1
CCR7 趋化因子受体(CCR7)	抗 CCR7 mAb	赖氨酰氧化酶样蛋白 2 (LOXL2)	AB-0023
CCR9 趋化因子受体(CCR9)	抗 CCR9 mAb	含富含亮氨酸的重复序列的蛋白 15 (LRR C15)	ABBV-085
白介素 3 受体 $\alpha$ (IL3RA; CD123)	CSL362; HK2823	含富含亮氨酸的重复序列的蛋白 32 (LRR C32)	ARGX-115
氨肽酶 N (CD13)	MI-130110	淋巴细胞抗原 75 (LY75)	MEN-1309
Prominin 1 (CD133)	抗 CD133 mAb	含 Ly6/PLAUR 结构域的蛋白	BAY-1129980

[0136]

		3(LYPD3)	
多配体蛋白聚糖-1 (CD138)	依坦希单抗(indatuximab ravtansine)	黑色素瘤相关抗原(MHC 中存在的 MAGE 肽)	LxC-002
CD160	ELB-021	马曲肽酶(Matrilin-1) (ST14)	抗 ST14 mAb
活化白细胞粘附分子(CD166)	CX-2009	MICA/B	IPH4301
B淋巴细胞抗原 CD19	MOR208	MIF/HLA-A2 (MHC 中存在的 MIF 肽)	RL21A
B淋巴细胞抗原 CD20	利妥昔单抗; 阿托珠单抗(obinituzumab); 奥卡拉妥珠单抗(ocartumumab)	抗缪勒管激素 I I (MHR2)	GM-102
膜糖蛋白 OX2 CD200	沙马珠单抗(samalizumab)	MMP1/HLA (MHC1 中存在的 MMP1 肽)	抗 MMP1/HLA mAb
CD22	依帕珠单抗	金属蛋白酶 9 (MMP9)	安德西昔单抗(andeleximab)
免疫球蛋白 $\epsilon$ Fc 受体 II (CD23)	鲁昔单抗(lumiliximab)	间皮素(MSLN)	MORAb-009
信号转导物 CD 24	抗 CD24 mAb	粘蛋白 1 (MUC1)	PankoMab-GE X
IL-2 受体 $\alpha$ 亚基 CD25	90Y-达利珠单抗	粘蛋白 13 (MUC13)	抗 MUC13 mAb
CD27	varilumab	内皮粘蛋白(MUC14)	抗 MUC14 mAb
CD28	曲加珠单抗(theralizumab)	粘蛋白 16 (MUC16)	索非妥珠单抗(sofituzumab)

[0137]

CD3	莫罗单抗-C D3 (OKT3)	细胞表面糖蛋白 MUC18 (CD146)	AA98
CD30	本妥昔单抗 (brentuximab vedotin)	粘蛋白 5AC (MUC5AC)	恩妥昔单抗(en situximab)
免疫球蛋白 $\gamma$ Fc 受体 IIB (CD32 B)	BI-1206	N-甘氨酸 GM3 (NeuGcGM3)	99mTc 标记的 14F7
CD33	林妥珠单抗(l intuzumab)	钠依赖性磷酸盐转运蛋白 2B (SLC34A2)	XMT-1536
CD37	奥特托珠单抗(otlertuzum ab)	核仁蛋白 (NC L)	抗核仁蛋白 m Ab
ADP 核糖基环化酶 1 (CD38)	达雷木单抗 (daratumumab)	连接蛋白-4	恩诺单抗(enfortumab vedotin)
CD39	OREG-103	神经纤维瘤蛋白(NF1)	抗神经纤维瘤蛋白 mAb
CD4	IT-1208	NGcGM3 神经节苷脂	雷古托玛单抗 (racotumomab)
CD40	卢卡木单抗(l ucatumumab)	NKG2A	莫纳利珠单抗 (monalizumab)
CD43	leukotuximab	不含 POU 结构域的八聚体结合蛋白 (NON O)	PAT-LM1
CD44	RG7356	缺口-1	波替妥珠单抗 (brontictuzumab)
CD45	131I-BC8	CD73	oleclumab
膜辅因子蛋白 (CD46)	AugmAb	纺锤蛋白-1 (NTN1)	NP-137
CD47	Hu5F9-G4	OX-40	PF-04518600

[0138]

CD52	阿仑单抗(alemtuzumab)	P2X 嘌呤受体 7 (P2RX7)	BIL-010t
CD55	PAT-SC1	FGF 受体(pan FGFR)	MM-161
神经元细胞粘附分子 1; (CD56)	IMGN-901	整合素(Pan 整合素)	NOD201
T 细胞分化抗原 CD6	依拓珠单抗(itolizumab)	P-钙粘着蛋白, 还有钙粘着蛋白 3 (CDH3)	PCA-062
CD70	SGN-70	程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)	派姆单抗(pembrolizumab)
CD79b	泊洛妥珠单抗(polatuzumab vedotin)	程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)	阿维鲁单抗(avelumab); Euclole H12
CD8	抗 CD8 mAb	程序性细胞死亡配体 2 (PD-L2)	rHIgM12B7
CD80	加利昔单抗(galiximab)	PDGF 受体 $\alpha$ (PDGFRA)	奥拉单抗(olaratumumab)
CD98	IGN-523	胎盘特异性蛋白 1 (PLAC1)	抗 PLAC1 mAb
CD99	NV-103	PR1/HLA (MHC 中的 PR1 肽)	抗 PR1/HLA mAb
钙粘着蛋白 1 (CDH1)	抗 CDH1 mAb	催乳素受体 PR LR	ABBV-176
钙粘着蛋白 17 (CDH17)	抗 CDH17 mAb	磷脂酰丝氨酸	抗磷脂酰丝氨酸 mAb
钙粘着蛋白 19 (CDH19)	抗 CDH19 mAb	前列腺干细胞抗原(PSCA)	抗 PSCA mAb
钙粘着蛋白 6 (CDH6)	HKT-288	谷氨酸羧肽酶 I (PSMA)	ATL-101
CD66a (CEAC)	CM-24	甲状旁腺素相	CAL

[0139]

AM1)		关蛋白 (PTH-r P)	
CD66e (CEACAM5)	IMMU-130	酪氨酸蛋白激酶样 7 (PTK7)	卡非珠单抗(cofetuzumab pelidotin)
CD66c; CD66e (CEACAM5/6)	NEO-201	蛋白酪氨酸磷酸酶 IVA3 (PTP4A3)	PRL3-zumab
密封蛋白 18 (密封蛋白 18.2)	IMAB362	包含脊髓灰质炎病毒受体相关免疫球蛋白结构域的蛋白 (PVRIG)	COM-701
密封蛋白 6	IMAB027	核因子 $\kappa$ -B 配体的受体活化剂(RANKL)	地诺单抗(denosumab)
SLAM 家族成员 7 (CS1)	埃罗妥珠单抗(elotuzumab)	受体酪氨酸激酶 (RON)	抗 RON mAb
集落刺激因子-1 受体(CSF1R)	卡比拉单抗(cabiralizumab)	酪氨酸蛋白激酶跨膜受体 ROR1 (ROR1); 还有 NTRKR1	西妥珠单抗(cirmtuzumab)
细胞毒性 T 淋巴细胞蛋白 4 (CTLA4)	伊匹单抗(ipilimumab)	酪氨酸蛋白激酶跨膜受体 ROR2 (ROR2); 还有 NTRKR2	BA-3021
柯萨奇病毒和腺病毒受体(CXADR)	抗 CXADR mAb	R-脊椎蛋白-3 (RSPO3)	rosmantuzumab
CXCR2 趋化因子受体	抗 CXCR2 mAb	鞘氨醇-1-磷酸受体 3 (S1PR3)	EDD7H9
CXCR3 趋化因子	抗 CXCR3 mAb	白血病表面抗原(SAIL)	IGN-786

[0140]

受体			
CXCR4 趋化因子受体	ulocuplumab	臂板蛋白-4D (SEMA4D)	VX-15
CXCR5 趋化因子受体	STI-B030X	糖类抗原 19-9 (CA 19-9)	MVT-1075
CXCR7 趋化因子受体	抗 CXCR7 mAb	唾液酸化汤姆森新抗原(STn)	抗 STn mAb
DCLK1	抗 DCLK1 mAb	唾液酸结合 Ig 样凝集素 8 (Siglec-8)	AK-002
Dickkopf 有关蛋白 1 (DKK1)	BHQ-880	唾液酸结合 Ig 样凝集素 9 (Siglec-9)	抗 Siglec-9 mAb
DLK1	ADCT-701	信号调节蛋白 $\alpha$ (SIRPA)	OSE-172
$\delta$ 样蛋白配体 3 (DLL3)	SC16LD6.5	CD48; 还有 S LAM 家族成员 2 (SLAMF2)	SGN-CD48A
$\delta$ 样蛋白配体 4 (DLL4); VEGF (VEGF)	纳维西珠单抗(navicixizumab)	CD352; SLAM 家族成员 6 (SLAMF6)	SGN-CD352A
二肽基肽酶 4 (DPP4), (还有 CD26)	YSCMA	中性氨基酸转运蛋白 B0 (SLC1A5)	KM-8094
死亡受体 3 (DR3)	PTX-35	生长抑素 2 受体(SSTR2)	XmAb-18087
TRAIL-1 受体 (DR4)	HuYON007 多聚体	稳定素 1 (STAB1)	FP-1305
TRAIL-1 受体; TRAIL-2 受体 (DR4/DR5)	DR4/DR5 替代抗体	金属还原酶(STEAP1)	<sup>89</sup> Zr-DFO-MS TP2109A

[0141]

TRAIL-2 受体 (DR5)	DS-8273	生存素	抗生存素 mAb
EGF 样蛋白 6 (EGFL6)	抗 EGFL6 mAb	TAG-72	90Y-IDEC-159
表皮生长因子受体(EGFR)	西妥昔单抗; Sym004; 尼妥珠单抗	T 细胞受体(TCR)	抗 TCR mAb
表皮生长因子受体 vIII (EGFRvIII)	ABT-806	内皮唾酸蛋白 (TEM1)	欧土希珠单抗 (ontuxizumab)
上皮膜蛋白 2 (EMP2)	ONCR-201	炭疽毒素受体 1 (ANTXR1); 还有 TEM8	抗 TEM8 mAb
内皮糖蛋白	卡洛昔单抗 (carotuximab)	组织因子(TF)	MORAb-066
外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族成员 3 (ENPP3)	AGS-16C3F	转化生长因子, $\beta$ 受体 II TGF- $\beta$ II 型(TGFBR2)	抗 TGFBR2 mAb
前列腺素 E <sub>2</sub> 受体 2 (PTGER2)	抗 PTGER2 mAb	汤姆森-弗里登抗原(Thomsen-Friedenreich Antigen)	JAA-F11
前列腺素 E <sub>2</sub> 受体 4 (PTGER4)	抗 PTGER4 mAb	具有 Ig 和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体 (TIGIT)	BMS-986207
EpCAM	莫奥珠单抗 (oportuzumab monatox)	甲型肝炎病毒细胞受体 1 (HAVCR1); 还有 TIM-1	CDX-014
蝶素 A 型受体 2 (EphA2)	MEDI-547	甲型肝炎病毒细胞受体 2 (HAVCR2); 还有 TIM-3	MBG453



[0142]

蝶素 A 型受体 3 (EphA3)	KB004	Toll 样受体 2 (TLR-2)	OPN-305
成纤维细胞活化蛋白(FAP)	F19	Toll 样受体 4 (TLR-4)	抗 TLR4 mAb
CD95 (FAS)	asunercept	跨膜 4 L6 家族成员 1 (TM4SF1)	抗 TM4SF1 mAb
Fc 受体样蛋白 5 (FCRL5)	RG-6160	肿瘤坏死因子受体 2 (TNFR2)	抗 TNFR2 mAb
FGF 受体 1 (FGFR1)	FP-1039	CD71	抗 CD71 mAb
FGF 受体 2b (FGFR2b)	FPA-144	骨髓细胞上表达的触发性受体 1 (TREM1)	抗 TREM1 mAb
FGF 受体 3 (FGFR3)	B-701	肿瘤相关钙信号转导物 2 (Trop-2)	DS-1062
fms 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)	Flysyn	TWEAK 受体 (TWEAKR)	MRT-101
叶酸受体 $\alpha$ (FOLR1)	法利珠单抗(farletuzumab); IMGN853; KHK2805	酪氨酸-蛋白激酶受体 TYRO3 (TYRO3)	ELB-031
叶酸受体 $\beta$ (FOLR2)	抗 FOLR $\beta$ mAb	尿激酶受体(uPAR)	MNPR-101
Frizzled-1; Frizzled-2; Frizzled-5; Frizzled-7; Frizzled-8; (FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、FZD8)	伐提克图单抗(vantictumab)	VEGF-2 (VEGFR2)	雷莫芦单抗(ramucirumab)
卵泡抑素样蛋白 1 (FSTL1)	抗 FSTL1 mAb	波形蛋白	普托木单抗(pritumumab)

[0143]

岩藻糖基-GM1	BMS-986012	T 细胞活化的 V 结构域 Ig 抑制剂(VISTA)	JNJ-61610588
Frizzled-10 (FZ D10)	OTSA-101	整合素 $\alpha$ -4/ $\beta$ -1	那他珠单抗(natalizumab)
GCSF-R (还称为 CD114 和 CSFR3)	CSL324	免疫球蛋白 $\gamma$ 链(VPREB1)	抗 VPRESB1 mAb
半乳糖凝集素-3 结合蛋白(LGALS3)	MP-1959	威尔姆氏瘤蛋白(WT1/HLA); MHC 中存在的 WT1 肽	ESK1
鸟苷酸环化酶 2C (GUCY2C)	TAK-164	磷脂酰肌醇聚糖-3 (GPC3)	codrituzumab
GD2	迪妥昔单抗(dinutuximab)	跨膜糖蛋白 NMB (GPNMB)	CDX-011
GD3	PF-06688992	含富含亮氨酸的重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 (LGR5)	BNC-101
糖皮质激素诱导的 TNFR 相关蛋白(GITR)	BMS-986156	G 蛋白偶联受体家族 C 组 5 成员 D (GPRC5D)	JNJ-64407564
糖皮质激素诱导的 TNFR 相关蛋白配体(GITRL)	EU-102	铁蛋白	Ferritarg P
前黑素细胞蛋白(PMEL)	抗 PMEL mAb	ErbB2 酪氨酸激酶(HER2)	曲妥珠单抗(trastuzumab); 帕妥珠单抗(pertuzumab); 马格妥昔单抗(margetuximab)

[0144]	细胞表面 A33 抗原(GPA33)	抗 GPA33 m Ab	ErbB3 酪氨酸激酶(HER3)	帕曲妥单抗(patritumab)
	磷脂酰肌醇聚糖-1 (GPC1)	MIL-38	Globo H	OBI-888

[0145] 取决于感兴趣的靶抗原,细胞外抗原结合结构域可包含来源于表1中列出的抗体中的任何抗体的抗原结合片段(例如,scFv)。

[0146] 在其他实施方案中,本文所述的CAR多肽中的任一者的细胞外抗原结合结构域可对病原性抗原诸如细菌抗原、病毒抗原或真菌抗原有特异性。下面提供一些实例:流感病毒神经氨酸酶、血凝素或M2蛋白、人呼吸道合胞病毒(RSV)F糖蛋白或G糖蛋白、单纯性疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD或gE、衣原体MOMP或PorB蛋白、登革热病毒核心蛋白、基质蛋白或糖蛋白E、麻疹病毒血凝素、单纯性疱疹病毒2型糖蛋白gB、脊髓灰质炎病毒I VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎核心抗原或表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、伪狂犬病病毒g50(gpD)、伪狂犬病病毒II(gpB)、伪狂犬病病毒III(gpC)、伪狂犬病病毒糖蛋白H、伪狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白或人丙型肝炎病毒糖蛋白E1或E2。

[0147] 另外,本文所述的CAR多肽的细胞外抗原结合结构域可对缀合至治疗剂的标签有特异性,所述治疗剂靶向与疾病或疾患相关的抗原(例如,本文所述的肿瘤抗原或病原性抗原)。在一些情况下,缀合至治疗剂的标签可为抗原的,并且CAR多肽的细胞外抗原结合结构域可为对抗原标签具有高结合亲和力和/或特异性的抗体的抗原结合片段(例如,scFv)。示例性抗原标签包括但不限于生物素、亲和素、荧光分子(例如,GFP、YFP、荧光素酶或RFP)、Myc、Flag、His(例如,聚His,诸如6xHis)、HA(血凝素)、GST、MBP(麦芽糖结合蛋白)、KLH(匙孔戚血蓝蛋白)、trx、T7、HSV、VSV(例如,VSV-G)、Glu-Glu、V5、e标签、S标签、KT3、E2、Au1、Au5和/或硫氧还蛋白。

[0148] 在其他情况下,缀合至治疗剂的标签是配体-受体对的成员,并且细胞外抗原结合结构域包含配体-受体对的另一成员或其结合标签的片段。例如,缀合至治疗剂的标签可为生物素,并且CAR多肽的细胞外抗原结合结构域可包含亲和素的生物素结合片段。参见例如Urbanska等人,2012,Lohmueller等人,2018。其他实例包括抗标签CAR,在所述抗标签CAR中细胞外抗原结合结构域为对蛋白质标签的scFv片段有特异性,所述蛋白质标签为例如FITC(Tamada等人,2012;Kim等人,2015;Cao等人,2016;和Ma等人,2016)、PNE(Rodgers等人,2016)、La-SS-B(Cartellieri等人,2016)、生物素(Lohmullular等人,2017)和亮氨酸拉链(Cho等人,2018)。用于本文所述的CAR多肽中的抗原结合结构域的选择对于本领域技术人员将为显而易见的。例如,所述选择可取决于诸如靶抗原的类型和结合相互作用的所需亲和力的因素。

[0149] 本文所述的CAR多肽中的任一者的细胞外抗原结合结构域可对靶抗原(例如,本文所述的靶标中的任何靶标)或其抗原表位具有合适的结合亲和力。如本文所用,“结合亲和力”是指表观结合常数或 $K_A$ 。 $K_A$ 是解离常数( $K_D$ )的倒数。用于本文所述的多肽CAR中的细胞外抗原结合结构域对靶抗原或抗原表位的结合亲和力( $K_D$ )可为至少 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-9}$ 、 $10^{-10}$ M,或更低。增加的结合亲和力对应于降低的 $K_D$ 。相对于第二抗原,第一抗原的细胞外抗

原结合结构域的较高亲和力结合可通过结合第一抗原的 $K_A$  (或更小的数值 $K_D$ ) 高于结合第二抗原的 $K_A$  (或数值 $K_D$ ) 来指示。在此类情况下,细胞外抗原结合结构域具有相对于第二抗原(例如,第二构象的相同第一蛋白质或其模拟物;或第二蛋白质)对第一抗原(例如,第一构象的第一蛋白或其模拟物)的特异性。结合亲和力的差异(例如,针对特异性或其他比较)可为至少1.5、2、3、4、5、10、15、20、37.5、50、70、80、91、100、500、1000、10,000或 $10^5$ 倍。

[0150] 结合亲和力(或结合特异性)可以通过多种方法确定,所述多种方法包括平衡透析、平衡结合、凝胶过滤、ELISA、表面等离子共振或光谱法(例如,使用荧光测定)。用于评估结合亲和力的示例性条件为在HBS-P缓冲液(10mM HEPES pH7.4、150mM NaCl,0.005% (v/v) 表面活性剂P20)中。这些技术可用于测量结合的结合蛋白的浓度随着靶蛋白浓度的变化。结合的结合蛋白([结合])的浓度通常通过以下方程式而与游离靶蛋白([游离])的浓度有关:

$$[0151] \quad [\text{结合}] = [\text{游离}] / (K_d + [\text{游离}])$$

[0152] 然而,并非总是需要精确地确定 $K_A$ ,但是因为有时足以获得亲和力的定量测量值(例如,使用诸如ELISA或FACS分析的方法确定),亲和力与 $K_A$ 成正比,因此可以用于进行比较,诸如确定较高的亲和力是否为例如2倍高以获得亲和力的定性测量结果,或例如通过功能测定(例如体外或体内测定)中的活性获得亲和力的推论。

#### [0153] B. 跨膜结构域

[0154] 本文所述的嵌合受体多肽(例如,ACTR多肽或CAR多肽)的跨膜结构域可为本领域已知的任何形式。如本文所用,“跨膜结构域”是指在细胞膜,优选真核细胞膜中热力学稳定的任何蛋白质结构。适用于本文所用的嵌合受体多肽的跨膜结构域可获自天然存在的蛋白质。可选地,所述跨膜结构域可为合成的、非天然存在的蛋白质区段,例如在细胞膜中热力学稳定的疏水性蛋白质区段。

[0155] 基于跨膜结构域的三维结构对跨膜结构域进行分类。例如,跨膜结构域可形成 $\alpha$ 螺旋、多于一个 $\alpha$ 螺旋的复合体、 $\beta$ 桶,或能够跨越细胞磷脂双层的任何其他稳定结构。此外,跨膜结构域也可以或可选地基于跨膜结构域拓扑进行分类,所述跨膜结构域拓扑包括跨膜结构域进行跨膜的通过次数和蛋白质的取向。例如,单穿膜蛋白跨越细胞膜一次,而多跨膜蛋白跨越细胞膜至少两次(例如,2、3、4、5、6、7次或更多次)。

[0156] 膜蛋白可定义为I型、II型或III型,这取决于它们的末端和一个或多个膜传递区段相对于细胞内部和外部的拓扑。I型膜蛋白具有单个跨膜区域,并且被定向为使得该蛋白的N末端存在于细胞脂质双层的细胞外侧并且该蛋白的C末端存在于细胞质侧。II型膜蛋白也具有单个跨膜区域,但其定向为使得该蛋白的C末端位于细胞脂质双层的细胞外侧并且该蛋白的N末端存在于细胞质侧。III型膜蛋白具有多个跨膜区段,并且可以基于跨膜区段的数量以及N末端和C末端的位置进一步细分。

[0157] 在一些实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽的跨膜结构域来源于I型单穿膜蛋白。单穿膜蛋白包括但不限于CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、4-1BB/CD137、CD27、CD28、CD34、CD4、Fc $\epsilon$ RI  $\gamma$ 、CD16、OX40/CD134、CD3 $\zeta$ 、CD3 $\epsilon$ 、CD3  $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、TCR $\alpha$ 、TCR $\beta$ 、TCR $\zeta$ 、CD32、CD64、CD64、CD45、CD5、CD9、CD22、CD37、CD80、CD86、CD40、CD40L/CD154、VEGFR2、FAS和FGFR2B。在一些实施方案中,跨膜结构域来自选自以下的膜蛋白:CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、4-1BB/CD137、CD28、CD34、CD4、Fc $\epsilon$ RI  $\gamma$ 、CD16、OX40/CD134、CD3 $\zeta$ 、CD3 $\epsilon$ 、CD3  $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、TCR $\alpha$ 、CD32、CD64、VEGFR2、FAS和FGFR2B。在一些

实例中,跨膜结构域属于CD8(例如,跨膜结构域属于CD8 $\alpha$ )。在一些实例中,跨膜结构域属于4-1BB/CD137。在其他实例中,跨膜结构域属于CD28。在一些情况下,本文所述的嵌合受体多肽可不含来自任何非CD16A受体的铰链结构域。在一些情况下,此类嵌合受体多肽可不含任何铰链结构域。可选地或另外,此类嵌合受体多肽可以包含两个或更多个如本文所述的共刺激区。在其他实例中,跨膜结构域属于CD34。在其他实例中,跨膜结构域不是来源于人CD8 $\alpha$ 。在一些实施方案中,嵌合受体多肽的跨膜结构域为单穿 $\alpha$ 螺旋。

[0158] 来自多跨膜蛋白的跨膜结构域也可以相容用于本文所述的嵌合受体多肽中。多跨膜蛋白可包含复杂的 $\alpha$ 螺旋结构(例如,至少2、3、4、5、6、7或更多个 $\alpha$ 螺旋)或 $\beta$ 折叠结构。优选地,多跨膜蛋白的N末端和C末端存在于脂质双层的相对侧,例如,蛋白质的N末端存在于脂质双层的细胞质侧并且蛋白质的C末端存在于细胞外侧。来自多跨膜蛋白的一次或多次螺旋通过可用于构建本文所述的嵌合受体多肽。

[0159] 本文所述的用于嵌合受体多肽的跨膜结构域还可包含合成的、非天然存在的蛋白质区段的至少一部分。在一些实施方案中,跨膜结构域是合成的、非天然存在的 $\alpha$ 螺旋或 $\beta$ 折叠。在一些实施方案中,蛋白质区段为至少约20个氨基酸,例如至少18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或更多个氨基酸。合成的跨膜结构域的实例是本领域中已知的,例如在美国专利号7,052,906 B1和PCT公开号WO 2000/032776 A2中已知的,所述参考文献中的每一者的相关公开内容以引用方式并入本文。

[0160] 在一些实施方案中,跨膜结构域的氨基酸序列不包含半胱氨酸残基。在一些实施方案中,跨膜结构域的氨基酸序列包含一个半胱氨酸残基。在一些实施方案中,跨膜结构域的氨基酸序列包含两个半胱氨酸残基。在一些实施方案中,跨膜结构域的氨基酸序列包含多于两个半胱氨酸残基(例如,3、4、5个或更多个)。

[0161] 跨膜结构域可包含跨膜区域和位于跨膜结构域的C末端侧的细胞质区域。跨膜结构域的细胞质区域可包含三个或更多个氨基酸,并且在一些实施方案中,有助于使脂质双层中的跨膜结构域定向。在一些实施方案中,一个或多个半胱氨酸残基存在于跨膜结构域的跨膜区域中。在一些实施方案中,一个或多个半胱氨酸残基存在于跨膜结构域的细胞质区域中。在一些实施方案中,跨膜结构域的细胞质区域包含带正电荷的氨基酸。在一些实施方案中,跨膜结构域的细胞质区域包含氨基酸精氨酸、丝氨酸和赖氨酸。

[0162] 在一些实施方案中,跨膜结构域的跨膜区域包含疏水性氨基酸残基。在一些实施方案中,跨膜区域主要包含疏水性氨基酸残基,诸如丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸或缬氨酸。在一些实施方案中,跨膜区域是疏水的。在一些实施方案中,跨膜区域包含聚亮氨酸-丙氨酸序列。

[0163] 蛋白质或蛋白质区段的亲水性、疏水性或亲水性特征可以通过本领域已知的任何方法来评定,所述任何方法包括例如Kyte和Doolittle亲水性分析。

[0164] C. 共刺激信号传导结构域

[0165] 除了刺激抗原特异性信号外,许多免疫细胞还需要共刺激,以促进细胞增殖、分化和存活,以及活化细胞的效应物功能。在一些实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽,诸如ACTR或CAR多肽,包含至少一个共刺激信号传导结构域。在某些实施方案中,嵌合受体多肽可含有CD28共刺激信号传导结构域或4-1BB(CD137)共刺激信号传导结构域。如本文所用,术语“共刺激信号传导结构域”是指共刺激信号传导蛋白的至少一个片段,该至少一个片段

介导细胞内的信号转导以诱导免疫应答,诸如效应物功能(次级信号)。如本领域中已知的,诸如T细胞的免疫细胞的活化通常需要两个信号:(i)由T细胞受体(TCR)与抗原呈递细胞呈递的抗原肽/MHC复合物的结合触发的抗原特异性信号(主要信号),所述结合通常由作为TCR复合物的组分的CD3 $\zeta$ 驱动;(ii)由共刺激受体与其配体之间的相互作用触发的共刺激信号(次级信号)。共刺激受体转导共刺激信号(次级信号)以作为TCR触发的信号传导的添加,并调控由免疫细胞(诸如T细胞、NK细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞或嗜酸性粒细胞)介导的应答。

[0166] 宿主细胞(例如,免疫细胞)中共刺激信号传导结构域的活化可诱导细胞增加或减少细胞因子的产生和分泌、吞噬特性、增殖、分化、存活和/或细胞毒性。任何共刺激分子的共刺激信号传导结构域可以相容用于本文所述的嵌合受体多肽。共刺激信号传导结构域的类型是基于诸如以下因素选择的:嵌合受体多肽将在其中表达的免疫细胞的类型(例如,T细胞、NK细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞或嗜酸性粒细胞)和所需的免疫效应物功能(例如ADCC)。用于在嵌合受体多肽中使用的共刺激信号传导结构域的实例可以是共刺激蛋白的细胞质信号传导结构域,包括但不限于B7/CD28家族的成员(例如,B7-1/CD80、B7-2/CD86、B7-H1/PD-L1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、B7-H7、BTLA/CD272、CD28、CTLA-4、Gi24/VISTA/B7-H5、ICOS/CD278、PD-1、PD-L2/B7-DC和PDCD6);TNF超家族成员(例如,4-1BB/TNFRSF9/CD137、4-1BB配体/TNFSF9、BAFF/BLyS/TNFSF13B、BAFF R/TNFRSF13C、CD27/TNFRSF7、CD27配体/TNFSF7、CD30/TNFRSF8、CD30配体/TNFSF8、CD40/TNFRSF5、CD40/TNFSF5、CD40配体/TNFSF5、DR3/TNFRSF25、GITR/TNFRSF18、GITR配体/TNFSF18、HVEM/TNFRSF14、LIGHT/TNFSF14、淋巴毒素- $\alpha$ /TNF- $\beta$ 、OX40/TNFRSF4、OX40配体/TNFSF4、RELT/TNFRSF19L、TACI/TNFRSF13B、TL1A/TNFSF15、TNF- $\alpha$ 和TNF RII/TNFRSF1B);SLAM家族成员(例如,2B4/CD244/SLAMF4、BLAME/SLAMF8、CD2、CD2F-10/SLAMF9、CD48/SLAMF2、CD58/LFA-3、CD84/SLAMF5、CD229/SLAMF3、CRACC/SLAMF7、NTB-A/SLAMF6和SLAM/CD150);和任何其他共刺激分子,诸如CD2、CD7、CD53、CD82/Kai-1、CD90/Thy1、CD96、CD160、CD200、CD300a/LMIR1、HLAI类、HLA-DR、Ikaros、整联蛋白 $\alpha$ 4/CD49d、整合素 $\alpha$ 4 $\beta$ 1、整合素 $\alpha$ 4 $\beta$ 7/LPAM-1、LAG-3、TCL1A、TCL1B、CRTAM、DAP12、Dectin-1/CLEC7A、DPPIV/CD26、EphB6、TIM-1/KIM-1/HAVCR、TIM-4、TSLP、TSLP R、淋巴细胞功能相关抗原1(LFA-1)和NKG2C。在一些实施方案中,共刺激信号传导结构域属于4-1BB、CD28、OX40、ICOS、CD27、GITR、HVEM、TIM1、LFA1(CD11a)或CD2或它们的任何变体。

[0167] 同样在本公开的范围内的的是本文所述的共刺激信号传导结构域中的任何共刺激信号传导结构域的变体,使得该共刺激信号传导结构域能够调控免疫细胞的免疫应答。在一些实施方案中,与野生型对应物相比,共刺激性信号传导结构域包含至多10个氨基酸残基突变(例如,1个、2个、3个、4个、5个或8个),诸如氨基酸取代、缺失或添加。包含一个或多个氨基酸变体(例如,氨基酸取代、缺失或添加)的此类共刺激性信号传导结构域可以称为变体。

[0168] 相对于不包含突变的共刺激信号传导结构域,共刺激信号传导结构域的氨基酸残基的突变可导致信号转导的增加和增强的对免疫应答的刺激。相对于不包含突变的共刺激信号传导结构域,共刺激信号传导结构域的氨基酸残基的突变可导致信号转导的降低和减少的对免疫应答的刺激。例如,天然CD28氨基酸序列的残基186和187的突变可通过嵌合受

体多肽的共刺激结构域导致共刺激活化性增加和对免疫应答的诱导。在一些实施方案中,突变是用CD28共刺激结构域的甘氨酸残基取代位置186和187中的每一者处的亮氨酸,称为CD28<sub>LL→GG</sub>变体。可在共刺激性信号传导结构域中进行的可增强或降低该结构域的共刺激活化性的附加突变将对于本领域的普通技术人员为显而易见的。在一些实施方案中,共刺激信号传导结构域属于4-1BB、CD28、OX40或CD28<sub>LL→GG</sub>变体。

[0169] 在一些实施方案中,嵌合受体多肽可含有单个共刺激结构域,诸如CD27共刺激结构域、CD28共刺激结构域、4-1BB共刺激结构域、ICOS共刺激结构域或OX40共刺激结构域。

[0170] 在一些实施方案中,嵌合受体多肽可包含多于一个共刺激信号传导结构域(例如,2个、3个或更多个)。在一些实施方案中,嵌合受体多肽包含两个或更多个相同的共刺激信号传导结构域,例如CD28的共刺激信号传导结构域的两个拷贝。在一些实施方案中,嵌合受体多肽包含来自不同共刺激蛋白(例如本文所述的任何两个或更多个共刺激蛋白)的两个或更多个共刺激信号传导结构域。共刺激性信号传导结构域的类型选择可以基于诸如以下因素:要与嵌合受体多肽一起使用的宿主细胞的类型(例如,T细胞或NK细胞)和所需的免疫效应物功能。在一些实施方案中,嵌合受体多肽包含两个共刺激信号传导结构域,例如,CD28的共刺激信号传导结构域的两个拷贝。在一些实施方案中,嵌合受体多肽可包含来自不同共刺激受体的两个或更多个共刺激信号传导结构域,所述不同共刺激受体为诸如本文所述的任何两个或更多个共刺激受体,例如CD28和4-1BB、CD28和CD27、CD28和ICOS、CD28<sub>LL→GG</sub>变体和4-1BB、CD28和OX40或CD28<sub>LL→GG</sub>变体和OX40。在一些实施方案中,两个共刺激性信号传导结构域是CD28和4-1BB。在一些实施方案中,两个共刺激性信号传导结构域是CD28<sub>LL→GG</sub>变体和4-1BB。在一些实施方案中,两个共刺激性信号传导结构域是CD28和OX40。在一些实施方案中,两个共刺激性信号传导结构域是CD28<sub>LL→GG</sub>变体和OX40。在一些实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽可含有CD28和ICOSL的组合。在一些实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽可含有CD28和CD27的组合。在某些实施方案中,4-1BB共刺激结构域位于CD28或CD28<sub>LL→GG</sub>变体共刺激信号传导结构域的N末端。

[0171] 在一些实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽不包含共刺激信号传导结构域。

#### [0172] D. 细胞质信号传导结构域

[0173] 任何细胞质信号传导结构域可用于产生本文所述的嵌合受体多肽(例如,ACTR多肽或CAR多肽)。此类细胞质结构域可以是触发细胞信号传导(主要信号传导)中所涉及的任何信号传导结构域,所述触发细胞信号传导导致免疫细胞增殖和/或活化。如本文所述的细胞质信号传导结构域不是共刺激信号传导结构域,如本领域中已知的,所述细胞质信号传导结构域传递共刺激或次级信号以完全活化免疫细胞。

[0174] 本文所述的细胞质结构域可包含基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)结构域(例如,至少一个ITAM结构域、至少两个ITAM结构域或至少三个ITAM结构域)或可不含ITAM。如本文所用的“ITAM”是保守的蛋白质基序,该保守的蛋白质基序通常存在于许多免疫细胞中表达的信号传导分子的尾部部分中。该基序可包含由6-8个氨基酸分开的氨基酸序列YxxL/I的两个重复序列,其中每个x独立地为任何氨基酸,从而产生保守基序YxxL/I<sub>(6-8)</sub>YxxL/I。信号传导分子内的ITAM对于细胞内的信号转导很重要,该信号转导至少部分由信号传导分子活化后ITAM中酪氨酸残基的磷酸化介导。ITAM还可以充当信号传导通路中涉及的其他蛋白质的停靠位点。

[0175] 在一些实例中,细胞质信号传导结构域属于CD3 $\zeta$ 或Fc $\epsilon$ R1  $\gamma$ 。在其他实例中,细胞质信号传导结构域不是来源于人CD3 $\zeta$ 。在其他实例中,当同一嵌合受体多肽的细胞外Fc结合结构域来源于CD16A时,细胞质信号传导结构域不是来源于Fc受体。

[0176] 在一个特定实施方案中,几个信号传导结构域可以融合在一起以产生加和或协同效应。有用的附加信号传导结构域的非限制性实例包括以下中的一者或多者的部分或全部:TCR $\zeta$ 链、CD28、OX40/CD134、4-1BB/CD137、Fc $\epsilon$ R1  $\gamma$ 、ICOS/CD278、IL2R- $\beta$ /CD122、IL-2R- $\gamma$ /CD132和CD40。

[0177] 在其他实施方案中,本文所述的细胞质信号传导结构域不含ITAM基序。实例包括但不限于Jak/STAT的细胞质信号传导结构域、Toll-白介素受体(TIR)和酪氨酸激酶。

#### [0178] E. 铰链结构域

[0179] 在一些实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽(诸如ACTR多肽或CAR多肽)还包含位于细胞外配体结合结构域与跨膜结构域之间的铰链结构域。铰链结构域是通常在蛋白质的两个结构域之间发现的氨基酸区段,并且可以允许蛋白质的柔性以及所述结构域中的一个或两个结构域相对于彼此的运动。可以使用提供此类柔性和细胞外配体结合结构域相对于嵌合受体多肽的跨膜结构域的运动任何氨基酸序列。

[0180] 本领域已知的包含铰链结构域的任何蛋白质的铰链结构域均相容用于本文所述的嵌合受体多肽中。在一些实施方案中,铰链结构域是天然存在的蛋白质的铰链结构域的至少一部分,并且赋予嵌合受体多肽柔性。在一些实施方案中,铰链结构域属于CD8。在一些实施方案中,铰链结构域是CD8的铰链结构域的一部分,例如,含有CD8的铰链结构域的至少15个(例如,20个、25个、30个、35个或40个)连续氨基酸的片段。在一些实施方案中,铰链结构域属于CD28。在一些实施方案中,铰链结构域是CD28的铰链结构域的一部分,例如,含有CD28的铰链结构域的至少15个(例如,20个、25个、30个、35个或40个)连续氨基酸的片段。铰链结构域和/或跨膜结构域可以在N末端部分、C末端或两者处与附加氨基酸(例如,15aa、10-aa、8-aa、6-aa或4-aa)连接。实例可以在例如Ying等人,Nature Medicine,25(6):947-953(2019)中找到。

[0181] 在一些实施方案中,铰链结构域属于CD16A受体,例如,CD16A受体的整个铰链结构域或其部分,所述铰链结构域或其部分可以由CD16A受体的至多40个连续氨基酸残基(例如,20个、25个、30个、35个或40个)组成。此类嵌合受体多肽(例如,ACTR多肽)可不含来自不同受体(非CD16A受体)的铰链结构域。

[0182] 抗体的铰链结构域,诸如IgG、IgA、IgM、IgE或IgD抗体,也相容用于本文所述的嵌合受体多肽中。在一些实施方案中,铰链结构域是连接抗体的恒定结构域CH1和CH2的铰链结构域。在一些实施方案中,铰链结构域属于抗体,并且包含抗体的铰链结构域和抗体的一个或多个恒定区。在一些实施方案中,铰链结构域包含抗体的铰链结构域和抗体的CH3恒定区。在一些实施方案中,铰链结构域包含抗体的铰链结构域以及抗体的CH2和CH3恒定区。在一些实施方案中,抗体为IgG、IgA、IgM、IgE或IgD抗体。在一些实施方案中,抗体为IgG抗体。在一些实施方案中,抗体为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。在一些实施方案中,铰链区包含IgG1抗体的铰链区以及CH2和CH3恒定区。在一些实施方案中,铰链区包含IgG1抗体的铰链区和CH3恒定区。

[0183] 非天然存在的肽也可用作本文所述的嵌合受体多肽的铰链结构域。在一些实施方



案中,细胞外靶结合结构域的C末端与跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域为肽接头,诸如 $(\text{Gly}_x\text{Ser})_n$ 接头,其中x和n独立地可为介于3与12之间的整数,包括3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更大。在一些实施方案中,铰链结构域为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$  (SEQ ID NO:95),其中n可为介于3与60之间的整数,包括3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59或60。在某些实施方案中,n可以是大于60的整数。在一些实施方案中,铰链结构域是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$  (SEQ ID NO:96)。在一些实施方案中,铰链结构域是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_6$  (SEQ ID NO:97)。在一些实施方案中,铰链结构域是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_9$  (SEQ ID NO:98)。在一些实施方案中,铰链结构域是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{12}$  (SEQ ID NO:99)。在一些实施方案中,铰链结构域是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{15}$  (SEQ ID NO:100)。在一些实施方案中,铰链结构域是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{30}$  (SEQ ID NO:101)。在一些实施方案中,铰链结构域是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{45}$  (SEQ ID NO:102)。在一些实施方案中,铰链结构域是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{60}$  (SEQ ID NO:103)。

[0184] 在其他实施方案中,铰链结构域是延伸的重组多肽(XTEN),所述延伸的重组多肽是由不同长度的亲水性残基(例如,10-80个氨基酸残基)组成的非结构化多肽。XTEN肽的氨基酸序列对于本领域技术人员将是显而易见的,并且可以在例如美国专利号8,673,860中找到,该美国专利的相关公开内容以引用方式并入本文。在一些实施方案中,铰链结构域是XTEN肽并且包含60个氨基酸。在一些实施方案中,铰链结构域是XTEN肽并且包含30个氨基酸。在一些实施方案中,铰链结构域是XTEN肽并且包含45个氨基酸。在一些实施方案中,铰链结构域是XTEN肽并且包含15个氨基酸。

[0185] 用于制备如本文所述的嵌合受体多肽的铰链结构域中的任何铰链结构域可含有至多250个氨基酸残基。在一些情况中,嵌合受体多肽可含有相对较长的铰链结构域,例如含有150-250个氨基酸残基(例如,150-180个氨基酸残基、180-200个氨基酸残基或200-250个氨基酸残基)。在其他情况中,嵌合受体多肽可含有中等大小的铰链结构域,所述中等大小的铰链结构域可含有60-150个氨基酸残基(例如,60-80、80-100、100-120或120-150个氨基酸残基)。可选地,嵌合受体多肽可含有短铰链结构域,所述短铰链结构域可含有少于60个氨基酸残基(例如,1-30个氨基酸或31-60个氨基酸)。在一些实施方案中,本文所述的嵌合受体多肽(例如,ACTR多肽)不含铰链结构域或来自非CD16A受体的铰链结构域。

#### [0186] F. 信号肽

[0187] 在一些实施方案中,嵌合受体多肽(例如,ACTR多肽或CAR多肽)还可在该多肽的N末端处包含信号肽(也称为信号序列)。通常,信号序列是将多肽靶向细胞中所需位点的肽序列。在一些实施方案中,信号序列将嵌合受体多肽靶向细胞的分泌途径,并将允许嵌合受体多肽整合和锚定在脂质双层中。信号序列(包括天然存在的蛋白质的信号序列,或合成的、非天然存在的信号序列,所述信号序列可相容用于本文所述的嵌合受体多肽中)对于本领域技术人员将是显而易见的。在一些实施方案中,信号序列来自CD8 $\alpha$ 。在一些实施方案中,信号序列来自CD28。在其他实施方案中,信号序列来自鼠 $\kappa$ 链。在其他实施方案中,信号序列来自CD16。

#### [0188] G. ACTR多肽的实例

[0189] 用于与所述方法和组合物一起使用的示例性ACTR构建体可例如在本说明书和附图中找到,或者可以在PCT专利公开号:W02016040441A1、W02017/161333和PCT申请号:PCT/

US2018/015999中找到,这些参考文献中的每一者出于该目的而以引用方式并入本文。本文所述的ACTR多肽可包含具有对IgG分子的Fc部分的结合亲和力和特异性的CD16A细胞外结构域、跨膜结构域和CD3 $\zeta$ 细胞质信号传导结构域。在一些实施方案中,ACTR多肽还可包含一个或多个共刺激信号传导结构域,该一个或多个共刺激信号传导结构域中的一个可为CD28共刺激信号传导结构域或4-1BB共刺激信号传导结构域。ACTR多肽被配置为使得当在宿主细胞上表达时,细胞外配体结合结构域位于细胞外以结合靶分子和CD3 $\zeta$ 细胞质信号传导结构域。共刺激信号传导结构域可以位于细胞质中以触发活化和/或效应物信号传导。

[0190] 在一些实施方案中,如本文所述的ACTR多肽可从N末端到C末端包含Fc结合结构域(诸如CD16A细胞外结构域)、跨膜结构域、任选的一个或多个共刺激结构域(例如,CD28共刺激结构域、4-1BB共刺激信号传导结构域、OX40共刺激信号传导结构域、CD27共同刺激信号传导结构域或ICOS共刺激信号传导结构域)和CD3 $\zeta$ 细胞质信号传导结构域。

[0191] 可选地或另外,本文所述的ACTR多肽可含有两个或更多个共刺激信号传导结构域,该两个或更多个共刺激信号传导结构域可彼此连接或被细胞质信号传导结构域分隔开。ACTR多肽中的细胞外Fc结合剂、跨膜结构域、任选的一个或多个共刺激性信号传导结构域和细胞质信号传导结构域可以直接彼此连接或通过肽接头彼此连接。在一些实施方案中,本文所述的ACTR多肽中的任何ACTR多肽可在N末端处包含信号序列。

[0192] 表4提供了本文所述的示例性ACTR多肽。这些示例性构建体从N末端到C末端依次具有信号序列、Fc结合结构域(例如,Fc受体的细胞外结构域)、铰链结构域和跨膜结构域,而任选的共刺激结构域和细胞质信号传导结构域的位置可以切换。

[0193] 表4:ACTR多肽的示例性组分。

[0194]

示例性 AA 序 列(SEQ ID NO)	信号 序列	Fc 受体 的细胞 外结构 域	铰链结构 域	跨膜 结构 域	共刺激 结构域	细胞质 信号传 导结构 域
1	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
2	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD13 7)	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
3	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD28	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
4	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD34	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
5	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	设计 的疏 水性 TM 结 构域	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
6	CD8 $\alpha$	CD32A	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
7	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD28	CD3 $\zeta$
8	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	OX40 (CD134)	CD3 $\zeta$
9	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD28+ 4-1BB	CD3 $\zeta$
10	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	无	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
11	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	XTEN	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
12	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD28 LL 至 GG 突变 体	CD3 $\zeta$
13	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD28 LL 至	CD3 $\zeta$

[0195]

示例性 AA 序 列(SEQ ID NO)	信号 序列	Fc 受体 的细胞 外结构 域	铰链结构 域	跨膜 结构 域	共刺激 结构域	细胞质 信号传 导结构 域
					GG 突变 体+ 4-1BB	
14	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD4	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
15	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD4	CD28 LL 至 GG 突变 体+ 4-1BB	CD3 $\zeta$
16	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	Fc $\epsilon$ RI $\gamma$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
17	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	设计的疏 水性 TM 结 构域, 预测 的二 聚化	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
18	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\beta$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
19	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	C16 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
20	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	OX40 (CD13 4)	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
21	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD3 $\zeta$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
22	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD3 $\epsilon$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
23	CD8 $\alpha$	CD16A	CD8 $\alpha$	CD3 $\gamma$	4-1BB	CD3 $\zeta$

[0196]

示例性 AA 序 列(SEQ ID NO)	信号 序列	Fc 受体 的细胞 外结构 域	铰链结构 域	跨膜 结构 域	共刺激 结构域	细胞质 信号传 导结构 域
		-V158			(CD137)	
24	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD3 $\delta$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
25	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	TCR- $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
26	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD32	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
27	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD64	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
28	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	VEGF R2	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
29	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	FAS	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
30	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	FGFR 2B	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
31	CD8 $\alpha$	CD16A -F158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
32	CD8 $\alpha$	CD64A	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
33	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	IgG1 (铰 链 -CH2-CH 3)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
34	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	IgG1 (铰 链-CH3)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
35	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	IgG1 (铰 链)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
36	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8- $\alpha$ 片 段 1 (30 个氨基 酸)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$

[0197]

示例性 AA 序 列(SEQ ID NO)	信号 序列	Fc 受体 的细胞 外结构 域	铰链结构 域	跨膜 结构 域	共刺激 结构域	细胞质 信号传 导结构 域
37	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8- $\alpha$ 片 段 2 (15 个氨基 酸)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
38	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	(Gly4Ser) $\times 3$ (60 个 氨基酸)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
39	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	(Gly4Ser) $\times 6$ (45 个 氨基酸)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
40	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	(Gly4Ser) $\times 9$ (30 个 氨基酸)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
41	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	(Gly4Ser) $\times 12$ (15 个氨基 酸)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
42	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	XTEN (60 个氨 基酸)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
43	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	XTEN (30 个氨 基酸)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
44	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	XTEN (15 个氨 基酸)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
45	CD28	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
46	鼠 $\kappa$ 链	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
47	CD16	CD16A	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB	CD3 $\zeta$

[0198]

示例性 AA 序 列(SEQ ID NO)	信号 序列	Fc 受体 的细胞 外结构 域	铰链结构 域	跨膜 结构 域	共刺激 结构域	细胞质 信号传 导结构 域
		-V158			(CD137)	
48	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	ICOS	CD3 $\zeta$
49	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD27	CD3 $\zeta$
50	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	GITR	CD3 $\zeta$
51	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	HVEM	CD3 $\zeta$
52	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	TIM1	CD3 $\zeta$
53	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	LFA1 (CD11a)	CD3 $\zeta$
54	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD2	CD3 $\zeta$
55	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	Fc $\epsilon$ R1 $\gamma$	4-1BB (CD137)	Fc $\epsilon$ R1 $\gamma$
56	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	Fc $\epsilon$ R1 $\gamma$
57	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD28 (例 如, 39aa)	CD28	CD28	CD3 $\zeta$
58	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	无	CD8	CD28	CD3 $\zeta$
59	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD8	CD28+C D27	CD3 $\zeta$
60	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD8	CD28+O X40	CD3 $\zeta$
61	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD8	4-1BB+ CD28	CD3 $\zeta$
62	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD28	CD28	CD28+4 -1BB	CD3 $\zeta$

[0199]

示例性 AA 序 列(SEQ ID NO)	信号 序列	Fc 受体 的细胞 外结构 域	铰链结构 域	跨膜 结构 域	共刺激 结构域	细胞质 信号传 导结构 域
63	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD28	CD28	4-1BB	CD3 $\zeta$
64	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD8	CD27	CD3 $\zeta$
65	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD8	CD28	CD3 $\zeta$
66	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD8	ICOS	CD3 $\zeta$
67	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD8	OX40	CD3 $\zeta$
68	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD8	CD28 和 ICOS	CD3 $\zeta$
69	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	无	CD8	4-1BB	CD3 $\zeta$
70	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	无	CD8	CD27	CD3 $\zeta$
71	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	无	CD8	ICOS	CD3 $\zeta$
72	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	无	CD8	OX40	CD3 $\zeta$
73	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	无	CD8+ 4aa	4-1BB	CD3 $\zeta$
74	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	无	CD8+ 4aa	CD28	CD3 $\zeta$
75	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD28	CD28	CD3 $\zeta$
76	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD28 (26aa)	CD28	CD28	CD3 $\zeta$
77	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD28 (16aa)	CD28	CD28	CD3 $\zeta$
78	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	无	CD28	CD28	CD3 $\zeta$



	示例性 AA 序 列(SEQ ID NO)	信号 序列	Fc 受体 的细胞 外结构 域	铰链结构 域	跨膜 结构 域	共刺激 结构域	细胞质 信号传 导结构 域
[0200]	79	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD8	CD8	41BB	CD3 $\zeta$
	80	CD8 $\alpha$	CD16A -V158	CD28 (39 aa)	CD8	CD28	CD3 $\zeta$

[0201] 下文提供了示例性ACTR多肽的氨基酸序列(信号序列以斜体表示)。

[0202] SEQ ID NO:1:

*MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLISSQ*  
*ASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV*  
 TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTTPAPRPPTPA  
 PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP  
 VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRR  
 KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0204] SEQ ID NO:2:

*MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI*  
*SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV*  
 TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
 PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRG  
 KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
 EYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYD  
 ALHMQALPPR

[0206] SEQ ID NO:3:

*MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI*  
*SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV*  
 TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
 PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSK  
 KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
 EYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYD  
 ALHMQALPPR

[0208] SEQ ID NO:4:

*MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI*  
*SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV*  
 TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
 PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDLIALVTSGALLAVLGITGYFLMNRKRGRKK  
 LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
 DKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
 LPPR

[0210] SEQ ID NO:5:

*MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI*  
*SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV*  
 TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
 PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDLAALLALLAALLAALLARSKKRGRKK  
 LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
 DKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
 LPPR

[0212] SEQ ID NO:6:

- [0213] MALPVTALLPLALLHAARPQAAAPKAVLKLEPPWINVLQEDSVTLTCQGARSPESDSIQWFHNGNLIPT  
HTQPSYRFKANNNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIMLRCHSWKDKPLVKVTF  
FQNGKSQKFSLDPTFSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLFSSKPVITITVQVPSMGSSSPMGTTTTAPRPPTP  
APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP  
FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE  
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0214] SEQ ID NO:7:
- [0215] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSR  
LLHSDYMNMTPRRGPTTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK  
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL  
PPR
- [0216] SEQ ID NO:8:
- [0217] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCALYLLR  
RDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKIRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0218] SEQ ID NO:9:
- [0219] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSR  
LLHSDYMNMTPRRGPTTRKHYPYAPPRDFAAYRSRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEE  
GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM  
AEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0220] SEQ ID NO:10:
- [0221] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIYI  
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD  
APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR  
RGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0222] SEQ ID NO:11:
- [0223] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQGGG  
PAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0224] SEQ ID NO:12:
- [0225] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSR  
GGHSDYMNMTPRRGPTTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK  
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL  
PPR
- [0226] SEQ ID NO:13:

- [0227] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITLYCRSKRSR  
GGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEE  
GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM  
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0228] SEQ ID NO:14:
- [0229] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDMALIVLGGVAGLLLFGLGIFFCVRKRGRK  
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ  
ALPPR
- [0230] SEQ ID NO:15:
- [0231] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDMALIVLGGVAGLLLFGLGIFFCVRKRGRK  
RGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0232] SEQ ID NO:16:
- [0233] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDLCYILDAILFLYGLVLTLLYCRLLKGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0234] SEQ ID NO:17:
- [0235] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDLLILLGLVAGVLAALLARSKKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0236] SEQ ID NO:18:
- [0237] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDITLGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0238] SEQ ID NO:19:
- [0239] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVSFCLVMVLLFAVDTGlyFSVKTNKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0240] SEQ ID NO:20:

- [0241] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVAAILGLGLVLGLLPLAILLALYKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0242] SEQ ID NO:21:
- [0243] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0244] SEQ ID NO:22:
- [0245] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYWSKNRK  
RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
YDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDA  
LHMQALPPR
- [0246] SEQ ID NO:23:
- [0247] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDGFLEAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0248] SEQ ID NO:24:
- [0249] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDGIIVTDVIATLLALGVFCFAGHETKGRK  
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ  
ALPPR
- [0250] SEQ ID NO:25:
- [0251] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVIGFRILLKVGAFNLLMTLRLWKRRKRL  
LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL  
PPR
- [0252] SEQ ID NO:26:
- [0253] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIIIVAVVIATAVAIAVAVVALIYCRKKRGR  
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV  
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHM  
QALPPR
- [0254] SEQ ID NO:27:

- [0255] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSVETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVLFLAVGIMFLVNTVLWVTIRKEKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0256] SEQ ID NO:28:
- [0257] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSVETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIIILVGTAVIAMFFWLLVIIILRTKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0258] SEQ ID NO:29:
- [0259] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSVETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDLGWLCLLLLPIPLIVWVKRKKRGRKKLLYI  
FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRG  
RDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0260] SEQ ID NO:30:
- [0261] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSVETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIAIYICIGVFLIACMVVTVILCRMKKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0262] SEQ ID NO:31:
- [0263] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSVETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0264] SEQ ID NO:32:
- [0265] MALPVTALLPLALLLHAARPVDTTKAVITLQPPWVSFVQEETVTLHCEVLHLPGSSSTQWFLNGTATQTS  
TPSYRITSASVNDSGEYRCQRLSGRSDPIQLEIHRGWLLQVSSRVFTEGEPLALRCHAWKDKLVYNVLYY  
RNGKAFKFFHWNNSNLTKTNI SHNGTYHCSGMGKHRYTSAGISVTVKELFPAPVLNASVTSPLLEGNLVTL  
SCETKLLQRPGLQLYFSFYMGSKTLGRNTSSEYQILTARREDSGLYWCEATEDGNVLKRSPELELQVLG  
LQLPTPVWFHIIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG  
GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA  
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0266] SEQ ID NO:33:
- [0267] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSVETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQEPK  
SCDKTHTCPCPAPPELLGGPSVFLFPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKENWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVSVLTVLHQDLNGLKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ  
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN  
HYTQKSLSLSPGKIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE  
EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK  
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0268] SEQ ID NO:34:



- [0269] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQEPK  
SCDKTHTCPGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS  
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR  
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV  
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0270] SEQ ID NO:35:
- [0271] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQEPK  
SCDKTHTCPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG  
CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE  
AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0272] SEQ ID NO:36:
- [0273] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT  
QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR  
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0274] SEQ ID NO:37:
- [0275] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE  
EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK  
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0276] SEQ ID NO:38:
- [0277] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQGGG  
GSGGGGSGGGGSIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE  
EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK  
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0278] SEQ ID NO:39:
- [0279] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQGGG  
GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT  
QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR  
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0280] SEQ ID NO:40:
- [0281] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQGGG  
GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR
- [0282] SEQ ID NO:41:

[0283] MALPVTALLLPLALLLHAARPGRMRTDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKQCQAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQGGG  
GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSIYIWAPLAGTCGVLL  
LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTOEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY  
NELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGKPPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGL  
STATKDTYDLHMQALPPR

[0284] SEQ ID NO:42:

[0285] MALPVTALLLPLALLLHAARP GMRTE DLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKQCQ GAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQGS  
PAGSPSTTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPSTTEEGTSTEPSEGSAYIWAPLAGTCGVLL  
LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDGCSCRFP EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLY  
NELNLGRREYDVLDRKRRGRDPEMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGL  
STATKDTYDALHMQALPPR

[0286] SEQ ID NO:43:

[0287] MALPVTALLLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKQCQAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHSNDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQGGG  
PAGSPSTEEGTSESATPESGPGTSTEIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT  
TQEDGCSRCFPEEEEGGCELRVKFSRADAPAYQQGQNLVLELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR  
KNPQEGLYNELQDKMAEAYS EIGMKGERRRGKHGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0288] SEQ ID NO:44:

[0289] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLCQGGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQGG  
PAGSPSTSEGTIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLCKGRKGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE  
EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK  
MAEAYSEIGMKGERRRKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0290] SEQ ID NO:45:

[0291] MLRLLLALNLFPSIQVTGGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCGAYSPEDNSTQWFHNESLISSQ  
ASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYL  
QNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSETVNIITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTTPAP  
RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY  
IFKQPFMRPVQTTQEDGCSCRFPEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR  
GRDPEMGGKPRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPP  
R

[0292] SEQ ID NO:46:

[0293] METDTLLLVLLWVLLWVPGSTGDMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKQCQAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR

[0294] SEQ ID NO:47:

[0295] MWQLLLPTALLLLVSAGMRTE<sup>1</sup>DLPKAVVFL<sup>2</sup>EPQWYRVLEKDSVTLK<sup>3</sup>CQGAYSPEDNSTQWFHNESLISSQAS  
SYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQN  
GKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTTPAPRP  
PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAAGVAHTRGLDFACDIYI<sup>4</sup>WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKGRGRKKLLYIF  
KQPFMRPVQTTQEEDGSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNGVLELNLRREEYDVLDKRRGR  
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0296] SEQ ID NO:48:

- [0297] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCCWLTKK  
KYSSSVHDPNGEYMFRAVNTAKKSRLTDVTLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG  
RDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0298] SEQ ID NO:49:
- [0299] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYR  
SNKGESPEVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSPRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
EYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD  
ALHMQALPPR
- [0300] SEQ ID NO:50:
- [0301] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQLGLHI  
WQLRSQCMWPRETQLLLEVPSTEDARSCQFPPEEERGERSAEEKGRLGLWVRVKFSRSADAPAYQQGQNQL  
YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ  
GLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0302] SEQ ID NO:51:
- [0303] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCCVKRRK  
PRGDVVKVIVSVQRKRQEAEGEATVIEALQAPPDVTTVAVEETIPSFTRSPNHRVKFSRSADAPAYQQGQN  
QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY  
QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0304] SEQ ID NO:52:
- [0305] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKKYFFK  
KEVQQLSVSFSSQLIKALQNAVEKEVQAEDNIYIENSLYATDRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
EYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD  
ALHMQALPPR
- [0306] SEQ ID NO:53:
- [0307] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCYKVGFF  
KRNLEKEMEAGRGVNGIPADSEQLASQGEAGDPGLKPLHEKDSSEGGGKDRVKFSRSADAPAYQQGQNQ  
LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ  
GLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0308] SEQ ID NO:54:
- [0309] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRKKQR  
SRRNDELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNATSQHPPPPGHRSAQPSHRPPPGHRVQHQPQKRPP  
APSGTQVHQKQGPPLPRPRVQPKPPHGAENSLSPSSNRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV  
LDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH  
MQALPPR
- [0310] SEQ ID NO:55:



- [0311] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDPQLCYILDAILFLYGLVLTLLYCRKLIQVR  
KAAITSYEKSDGVYTG LSTRNQET YETLKHEKPQKRGKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEE  
GGCEL
- [0312] SEQ ID NO:56:
- [0313] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRLKIQVRKAAITSYEKSDGVYTG LSTRNQET YETLK  
HEKPPQ
- [0314] SEQ ID NO:57:
- [0315] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIEV  
MYLPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLH  
SDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRG  
RDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0316] SEQ ID NO:58:
- [0317] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIYI  
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA  
PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRG RDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR  
GKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0318] SEQ ID NO:59:
- [0319] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSR  
LLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRQRRKYSNKGESVPEPAEPCHYSCPREEEGSTIPIQE  
DYRKPEPACSPRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRG RDPENGGKPRRKNPQEGLYNE  
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0320] SEQ ID NO:60:
- [0321] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSR  
LLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRRDQRLPPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI  
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRG RDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS  
EIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0322] SEQ ID NO:61:
- [0323] MALPVTALLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDF  
AAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRG RDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM  
AEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0324] SEQ ID NO:62:

- [0325] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIEV  
MYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLH  
SDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC  
ELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY  
YSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0326] SEQ ID NO:63:
- [0327] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIEV  
MYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLH  
IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR  
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP  
R
- [0328] SEQ ID NO:64:
- [0329] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYR  
SNKGESPEPAEPCHYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSPRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYD  
ALHMQALPPR
- [0330] SEQ ID NO:65:
- [0331] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKKRYR  
LLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK  
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL  
PPR
- [0332] SEQ ID NO:66:
- [0333] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKKRYR  
SVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE  
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0334] SEQ ID NO:67:
- [0335] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRRDQRL  
PPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKIRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR  
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0336] SEQ ID NO:68:
- [0337] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSR  
LLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKKKYSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTLRVK  
FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG  
MKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0338] SEQ ID NO:69:

- [0339] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIYI  
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSAD  
APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR  
RGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0340] SEQ ID NO:70:
- [0341] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIYI  
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCQRRKYRSNKGESPEPAEPCHYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSPRVK  
FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG  
MKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0342] SEQ ID NO:71:
- [0343] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIYI  
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKKKYSSSVHPNGEYMFMAVNTAKKSRLTDVTLRVKFSRSADAPAYQQGQ  
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGL  
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0344] SEQ ID NO:72:
- [0345] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIYI  
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKIRVKFSRSADAPAYQ  
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGD  
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0346] SEQ ID NO:73:
- [0347] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQFAC  
DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFS  
RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK  
GERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0348] SEQ ID NO:74:
- [0349] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQFAC  
DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSR  
SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG  
ERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0350] SEQ ID NO:75:
- [0351] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSK  
RSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV  
LDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHM  
QALPPR
- [0352] SEQ ID NO:76:
- [0353] MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQLAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQKSN  
GTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGP  
TRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKN  
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0354] SEQ ID NO:77:

MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYPFHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQGKH  
[0355] LCPSPLEFPGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAP  
PRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ  
KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0356] SEQ ID NO:78:

MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYPFHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQFWV  
[0357] LVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRS  
ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE  
RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0358] SEQ ID NO:79:

MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLI  
SSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV  
TYLQNGKGRKYPFHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTT  
[0359] PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR

[0360] SEQ ID NO:80:

MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQWFHNESLISSQ  
ASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNG  
[0361] KGRKYPFHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQIEVMYPPPYLDN  
EKSNGTIIHVKGKHLCPSPLEFPGPSKPIYIAPLAGTCGVLLSLVITLYCRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTR  
KHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG  
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0362] H. CAR多肽的实例

[0363] 用于与本文所述的方法和组合物一起使用的示例性CAR多肽可以例如在本说明书和附图中找到或作为本领域已知的那些。本文所述的CAR多肽可包含细胞外结构域,所述细胞外结构域包含对感兴趣的抗原(例如,上表3中列出的那些)具有结合亲和力和特异性的单链抗体片段(scFv);跨膜结构域;以及CD3 $\zeta$ 细胞质信号传导结构域。在一些实施方案中,CAR多肽还可包含一个或多个共刺激信号传导结构域,该一个或多个共刺激信号传导结构域中的一个可为CD28共刺激信号传导结构域或4-1BB共刺激信号传导结构域。CAR多肽被配置为使得当在宿主细胞上表达时,细胞外抗原结合结构域位于细胞外以结合靶分子和CD3 $\zeta$ 细胞质信号传导结构域。共刺激信号传导结构域可以位于细胞质中以触发活化和/或效应物信号传导。

[0364] 在一些实施方案中,如本文所述的CAR多肽可从N末端到C末端包含细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域、任选的一个或多个共刺激结构域(例如,CD28共刺激结构域、4-1BB共刺激信号传导结构域、OX40共刺激信号传导结构域、CD27共同刺激信号传导结构域或ICOS共刺激信号传导结构域)和CD3 $\zeta$ 细胞质信号传导结构域。

[0365] 可选地或另外,本文所述的CAR多肽可含有两个或更多个共刺激信号传导结构域,该两个或更多个共刺激信号传导结构域可彼此连接或被细胞质信号传导结构域分隔开。CAR多肽中的细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域、任选的一个或多个共刺激性信号传导结构域和细胞质信号传导结构域可以直接彼此连接或通过肽接头彼此连接。在一些实施方案中,本文所述的CAR多肽中的任一个可在N末端处包含信号序列。

[0366] 表5提供了本文所述的示例性CAR多肽。这些示例性构建体从N末端到C末端依次具有信号序列、抗原结合结构域(例如,靶向抗原(诸如肿瘤抗原或病原性抗原)的scFv片段)、铰链结构域和跨膜结构域,而任选的共刺激结构域和细胞质信号传导结构域的位置可以切换。

[0367] 表5:CAR多肽的示例性组分。

	信号序列	细胞外结构域 (抗原结合)	铰链结构域	跨膜结构域	共刺激结构域	细胞质信号传导结构域
[0368]	CD8 $\alpha$	scFv (例如,抗 GPC3 scFv)	CD8	CD8	4-1BB	CD3 $\zeta$
	CD8 $\alpha$	scFv (例如,抗 GPC3 scFv)	CD28	CD28	CD28	CD3 $\zeta$

[0369] 下文提供了示例性CAR多肽的氨基酸序列(信号序列以斜体表示)。

[0370] SEQ ID NO:104:

*MALPVTALLLPLALLLHAARPDVMTQSP*SLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSNRNTYLHWYLQKPGQSPQLLIY  
KVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVVYCSQNTHPPTFGQGTKLEIKRGGGSGGGGSGGGGSQ  
VQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDYEMHWVRQAPGQGLEWMGALDPKTDGTAYSQKFKGRVLTADKST  
[0371] STAYMELSSLTSED~~TAVYYCTRFYSYTYWGQGT~~LVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH  
TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL  
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG  
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0372] SEQ ID NO:105:

*MALPVTALLLPLALLLHAARPDVMTQSP*SLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSNRNTYLHWYLQKPGQSPQLLIY  
KVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVVYCSQNTHPPTFGQGTKLEIKRGGGSGGGGSGGGGSQ  
VQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDYEMHWVRQAPGQGLEWMGALDPKTDGTAYSQKFKGRVLTADKST  
[0373] STAYMELSSLTSED~~TAVYYCTRFYSYTYWGQGT~~LVTVSSEIEMYPYPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPFP  
SKPFWVLVVVGGVLACYSLVTVAFIIFWVRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPYRFAAYRSRVKF  
SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG  
RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0374] III. 表达克雷布斯循环调节多肽和任选的嵌合受体多肽的造血细胞

[0375] 本文提供了表达如本文所述的克雷布斯循环调节多肽中的一种或多种克雷布斯循环调节多肽的遗传工程化的宿主细胞(例如,造血细胞,诸如HSC,以及免疫细胞,例如T细胞或NK细胞)。遗传工程化的宿主细胞还可表达也如本文所述的嵌合受体多肽(例如,表达ACTR的细胞,例如ACTR T细胞,或表达CAR的细胞,例如CAR T细胞)。在一些实施方案中,宿主细胞是造血细胞或其后代。在一些实施方案中,造血细胞可以是造血干细胞。在其他实施方案中,宿主细胞是免疫细胞,诸如T细胞或NK细胞。在一些实施方案中,免疫细胞为T细胞。在一些实施方案中,免疫细胞为NK细胞。在其他实施方案中,免疫细胞可为建立的细胞系,例如NK-92细胞。

[0376] 在一些实施方案中,遗传工程化的造血细胞诸如HSC或免疫细胞(例如,T细胞或NK细胞)可共表达CAR构建体中的任何CAR构建体(诸如本文所公开的那些)和克雷布斯循环调节剂中的任何克雷布斯循环调节剂(诸如克雷布斯循环调节多肽(例如,GOT1或GOT2))。在一些实施方案中,CAR构建体可包含来自4-1BB或CD28的共刺激结构域,并且克雷布斯循环调节多肽为GOT1或GOT2。CAR构建体还可包含来自CD8或CD28的铰链和跨膜结构域。

[0377] 在其他实施方案中,遗传工程化的造血细胞诸如HSC或免疫细胞(例如,T细胞或NK细胞)可共表达ACTR构建体中的任何ACTR构建体(诸如本文所公开的那些)和克雷布斯循环调节剂中的任何克雷布斯循环调节剂(诸如克雷布斯循环调节多肽(例如,GOT1或GOT2))。在一些实施方案中,ACTR构建体可包含来自4-1BB或CD28的共刺激结构域,并且克雷布斯循环调节多肽为GOT1或GOT2。ACTR构建体还可包含来自CD8或CD28的铰链和跨膜结构域。

[0378] 可选地,本文公开的遗传工程化的宿主细胞可不表达任何嵌合受体多肽。在一些实施方案中,可以过表达如本文所公开的一种或多种克雷布斯循环调节多肽的遗传工程化的免疫细胞可来源于肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。克雷布斯循环调节多肽的过表达可增强肿瘤微环境中的抗肿瘤活性或TIL。可选地或另外,遗传工程化的免疫细胞可为T细胞,所述T细胞还可具有遗传工程化的T细胞受体。TIL和/或经遗传修饰的TCR可靶向肽-MHC复合物,其中所述肽可源自病原体、肿瘤抗原或自身抗原。下表6中提供了一些实例。

[0379] 本文公开的CAR构建体或要与ACTR T细胞共使用的抗体中的任一者也可靶向此类肽/MHC复合物中的任何肽。

[0380] 表6. 示例性肽-MHC靶标

[0381]

靶标	适应症
NY-ESO-1	肉瘤,MM
MAGE-A10	NSCLC,膀胱,HNSCC
MAGE-A4	肉瘤,其他
PMEL	黑素瘤
WT-1	卵巢
AFP	HCC
HPV-16E6	宫颈
HPV-16E7	宫颈

[0382] 在一些实施方案中,宿主细胞为免疫细胞,诸如T细胞或NK细胞。在一些实施方案中,免疫细胞为T细胞。例如,T细胞可以是CD4+辅助细胞或CD8+细胞毒性细胞或它们的组合。可选地或另外,T细胞可为抑制性T细胞,诸如T<sub>reg</sub>细胞。在一些实施方案中,免疫细胞为NK细胞。在其他实施方案中,免疫细胞可为建立的细胞系,例如NK-92细胞。在一些实例中,免疫细胞可为本领域已知的不同类型的T细胞和/或NK细胞的混合物。例如,免疫细胞可以是合适的供体(例如,人患者)分离的免疫细胞群。参见以下公开内容。

[0383] 在一些情况下,要引入宿主细胞中的克雷布斯循环调节多肽与宿主细胞的内源蛋白质相同。相对于天然对应物,将克雷布斯循环调节多肽的编码序列的附加拷贝引入宿主细胞将增强所述多肽的表达水平(即,过表达)。在一些情况下,要引入宿主细胞中的克雷布斯循环调节多肽与所述宿主细胞是异源的,即在所述宿主细胞中不存在或不表达。此类异源克雷布斯循环调节多肽可以是在自然中在宿主细胞中不表达的天然存在的蛋白质(例如,来自不同物种)。可选地,异源克雷布斯循环调节多肽可以是天然蛋白质的变体,诸如本文所述的那些。在一些实例中,编码核酸的外源(即,非宿主细胞天然的)拷贝可以存在于染色体外。在其他实例中,所述编码序列的外源拷贝可以整合到宿主细胞的染色体中,并且可以位于与内源基因的天然基因座不同的位点处。

[0384] 此类遗传工程化的宿主细胞具有增强的糖酵解速率能力,并且可以例如具有增强



的从环境中摄取葡萄糖的能力。因此,这些遗传工程化的宿主细胞可在低葡萄糖、低氨基酸、低pH和/或低氧条件下(例如在肿瘤微环境中)表现出更好的生长和/或生物活性。当表达如本文所公开的嵌合受体多肽时,遗传工程化的细胞可以直接(例如通过表达CAR的免疫细胞)或通过含Fc的治疗剂(诸如抗肿瘤抗体)(例如,通过表达ACTR的免疫细胞)来识别和抑制靶细胞。鉴于它们在低葡萄糖、低氨基酸、低pH和/或低氧环境中(例如,在肿瘤微环境中)的预期高增殖率、生物活性和/或存活率,遗传工程化的细胞(诸如T细胞和NK细胞)将预期具有相对于不表达或表达较低水平或较低活性形式的克雷布斯循环调节多肽的嵌合受体多肽T细胞更高的治疗功效。

[0385] 免疫细胞群可获自任何来源,诸如外周血单核细胞(PBMC)、骨髓或组织诸如脾脏、淋巴结、胸腺、干细胞或肿瘤组织。可选地,免疫细胞群可以来源于干细胞,例如造血干细胞和诱导性多能干细胞(iPSC)。适用于获得所需类型的宿主细胞的来源对本领域技术人员而言将是显而易见的。在一些实施方案中,免疫细胞群来源于PBMC,所述PBMC可获自本文所述的需要治疗的患者(例如,人患者)。所需的宿主细胞的类型(例如,T细胞、NK细胞或T细胞和NK细胞)可以在通过将细胞与刺激分子共孵育而获得的细胞群中扩增。作为非限制性实例,抗CD3和抗CD28抗体可用于T细胞扩增。

[0386] 为了构建表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和任选的嵌合受体多肽中的任一者的免疫细胞,可以通过如本文所述的常规方法创建用于克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的稳定或瞬时表达的表达载体,并导入免疫宿主细胞中。例如,可以将编码克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的核酸克隆到一种或两种合适的表达载体(诸如与合适的启动子可操作连接的病毒载体或非病毒载体)中。在一些情况下,嵌合受体多肽和克雷布斯循环调节多肽的编码序列中的每个编码序列在两个分开的核酸分子上,并且可以被克隆到两个分开的载体中,该两个分开的载体可以同时或顺序地导入合适的宿主细胞中。可选地,嵌合受体多肽和克雷布斯循环调节多肽的编码序列在一个核酸分子上并且可以被克隆到一个载体中。嵌合受体多肽和克雷布斯循环调节多肽的编码序列可以与两个不同的启动子可操作地连接,使得这两个多肽的表达由不同的启动子控制。可选地,嵌合受体多肽和克雷布斯循环调节多肽的编码序列可以与一个启动子可操作地连接,使得这两个多肽的表达由单个启动子控制。可以在这两个多肽的编码序列之间插入合适的序列,使得可以从单个mRNA分子翻译出两个分开的多肽。此类序列,例如IRES或核糖体跳跃位点,是本领域中众所周知的。下面提供另外的描述。

[0387] 核酸和一个或多个载体可以在合适的条件下与限制酶接触,以在每个分子上产生互补末端,所述互补末端可以彼此配对并与连接酶连接。可选地,可以将合成核酸接头连接至编码克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的核酸的末端。合成接头可含有对应于载体中的特定限制性位点的核酸序列。表达载体/质粒/病毒载体的选择将取决于用于表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的宿主细胞的类型,但应适合在真核细胞中整合和复制。

[0388] 多种启动子可用于表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽,该多种启动子包括但不限于巨细胞病毒(CMV)中间早期启动子、病毒LTR(诸如劳斯肉瘤病毒LTR)、HIV-LTR、HTLV-1LTR、猿猴病毒40(SV40)早期启动子、人EF1- $\alpha$ 启动子或单纯疱疹tk病毒启动子。用于表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的附加启动子包括免疫

细胞中的任何组成型活性启动子。可选地,可以使用任何可调节的启动子,使得可以在免疫细胞内调控所述启动子的表达。

[0389] 此外,载体可含有例如以下中的一些或全部:选择性标记基因,诸如新霉素基因或卡那霉素基因,所述选择性标记基因用于在宿主细胞中选择稳定或瞬时转染子;来自人CMV的立即早期基因的增强子/启动子序列,所述增强子/启动子序列用于高水平的转录;来自人EF1- $\alpha$ 基因的内含子序列;来自SV40的转录终止和RNA处理信号,所述信号用于mRNA稳定性;SV40多瘤病毒复制起点和CoIE1,所述SV40多瘤病毒复制起点和CoIE1用于适当的游离型复制;内部核糖体结合位点(IRESes)、多用途多克隆位点;T7和SP6 RNA启动子,所述启动子用于有义和反义RNA的体外转录;“自杀开关”或“自杀基因”,所述“自杀开关”或“自杀基因”在被触发时会导致携带该载体的细胞死亡(例如,HSV胸苷激酶或诱导型胱天蛋白酶,诸如iCasp9);以及报告基因,所述报告基因用于评定克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的表达。

[0390] 在一个特定的实施方案中,此类载体还包含自杀基因。如本文所用,术语“自杀基因”是指使表达自杀基因的细胞死亡的基因。自杀基因可以是赋予表达该基因的细胞对剂(例如,药物)的敏感性,并且当该细胞与该剂接触或暴露于该剂时导致该细胞死亡的基因。自杀基因是本领域中已知的(参见例如,Suicide Gene Therapy:Methods and Reviews, Springer,Caroline J.(Cancer Research UK Centre for Cancer Therapeutics at the Institute of Cancer Research,Sutton,Surrey,UK),Humana Press,2004)并且包括例如单纯疱疹病毒(HSV)胸苷激酶(TK)基因、胞嘧啶脱氨酶、嘌呤核苷磷酸化酶、硝基还原酶和胱天蛋白酶(诸如胱天蛋白酶8)。

[0391] 合适的载体和用于产生含有转基因的载体的方法是本领域中众所周知并且可获得的。用于表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的载体的制备的实例可在例如US2014/0106449中找到,该专利以引用方式整体并入本文。

[0392] 包含编码本文所述的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的核酸序列的载体中的任何载体也在本公开的范围之内。可以通过任何合适的方法将此类载体或其中含有的编码克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的序列递送至宿主细胞,诸如宿主免疫细胞。将载体递送至免疫细胞的方法是本领域中众所周知的,并且可包括DNA电穿孔、RNA电穿孔、使用诸如脂质体的试剂进行转染或病毒转导(例如,逆转录病毒转导,诸如慢病毒转导)。

[0393] 在一些实施方案中,将用于表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的载体通过病毒转导(例如,逆转录病毒转导,诸如慢病毒转导,或 $\gamma$ -逆转录病毒转导)递送至宿主细胞。递送的示例性病毒方法包括但不限于重组逆转录病毒(参见例如,PCT公开号WO 90/07936;WO 94/03622;WO 93/25698;WO 93/25234;WO 93/11230;WO 93/10218;和WO 91/02805;美国专利号5,219,740和4,777,127;GB专利号2,200,651和EP专利号0 345 242)、基于 $\alpha$ 病毒的载体和腺相关病毒(AAV)载体(参见例如,PCT公开号WO 94/12649、WO 93/03769;WO 93/19191;WO 94/28938;WO 95/11984;和WO 95/00655)。在一些实施方案中,用于表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的载体为逆转录病毒。在一些实施方案中,用于表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的载体为慢病毒。

[0394] 描述逆转录病毒转导的参考文献的实例包括Anderson等人,美国专利号5,399,



346;Mann等人,Cell 33:153(1983);Temin等人,美国专利号4,650,764;Temin等人,美国专利号4,980,289;Markowitz等人,J.Virol.62:1120(1988);Temin等人,美国专利号5,124,263;在1995年3月16日公布的Dougherty等人的国际专利公告号W0 95/07358;以及Kuo等人,Blood 82:845(1993)。国际专利公开号W0 95/07358描述了原代B淋巴细胞的高效转导。还参见W0 2016/040441 A1,该专利出于本文所引用的目的和主题而以引用方式并入本文。

[0395] 在其中使用病毒载体将编码克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的载体导入宿主细胞的实例中,能够感染免疫细胞并携带该载体的病毒颗粒可以通过本领域已知的任何方法来产生,并且可以例如在PCT申请号W0 1991/002805 A2、W0 1998/009271 A1和美国专利6,194,191中找到。从细胞培养上清液中收获病毒颗粒,并且可以在使病毒颗粒与免疫细胞接触之前分离和/或纯化所述病毒颗粒。

[0396] 在一些实施方案中,可以通过常规方法(例如,体外转录)制备编码如本文所述的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽中的任一者的RNA分子,然后通过已知方法将其导入合适的宿主细胞,例如本文所述的那些宿主细胞中,所述已知方法为例如Rabinovich等人,Human Gene Therapy 17:1027-1035。

[0397] 在一些情况下,可以将编码克雷布斯循环调节多肽的核酸和编码合适的嵌合受体多肽的核酸克隆到单独的表达载体中,所述表达载体可以同时或顺序地导入合适的宿主细胞中。例如,可以首先将用于表达克雷布斯循环调节多肽的表达载体(或RNA分子)导入宿主细胞,并且可以分离并体外培养表达克雷布斯循环调节多肽的经转染的宿主细胞。然后将用于表达合适的嵌合受体多肽的表达载体(或RNA分子)导入表达克雷布斯循环调节多肽的宿主细胞中,并且可以分离出表达两种多肽的经转染的细胞。在另一个实例中,各自用于表达克雷布斯循环调节多肽和嵌合受体多肽的表达载体(或RNA分子)可以同时导入宿主细胞中,并且可以通过常规方法分离表达这两种多肽的经转染的宿主细胞。

[0398] 在其他情况下,可以将编码克雷布斯循环调节多肽的核酸和编码嵌合受体多肽的核酸克隆到同一表达载体中。用于嵌合受体多肽和克雷布斯循环调节多肽的表达的多核苷酸(包括其中此类多核苷酸可操作地连接至至少一个调节元件的载体)也在本公开的范围。本公开的有用载体的非限制性实例包括病毒载体,诸如逆转录病毒载体,所述逆转录病毒载体包括 $\gamma$ 逆转录病毒载体和慢病毒载体,以及腺相关病毒载体(AAV载体)。

[0399] 在一些情况下,编码克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的一个或多个核酸可以通过转座子被递送到宿主细胞中。在一些情况下,可以经由例如通过CRISPR、TALEN、锌指核酸酶(ZFN)或大范围核酸酶进行基因编辑将一个或多个编码核酸递送到宿主细胞中。

[0400] 在一些情况下,本文所述的核酸可包含两个编码序列,一个编码序列编码如本文所述的嵌合受体多肽,另一个编码序列编码能够增强克雷布斯循环的多肽(即,克雷布斯循环调节多肽)。包含本文所述的两个编码序列的核酸可配置为使得由该两个编码序列编码的多肽可以被表达为独立的(和物理上分开的)多肽。为了实现该目的,本文所述的核酸可含有位于第一编码序列与第二编码序列之间的第三核苷酸序列。该第三核苷酸序列可以例如编码核糖体跳跃位点。核糖体跳跃位点是损害正常肽键形成的序列。这种机制导致从一个信使RNA翻译附加开放阅读框。该第三核苷酸序列可例如编码P2A、T2A或F2A肽(参见例如,Kim等人,PLoS One.2011;6(4):e18556)。作为非限制性实例,示例性P2A肽可具有

ATNFSLLKQAGDVEENPGP SEQ ID NO.:106的氨基酸序列。

[0401] 在另一个实施方案中,第三核苷酸序列可编码内部核糖体进入位点(IRES)。IRES是RNA元件,该RNA元件允许以末端独立的方式进行翻译起始,还允许翻译来自一个信使RNA的附加开放阅读框。可选地,第三核苷酸序列可编码控制第二多肽表达的第二启动子。第三核苷酸序列还可编码多于一个核糖体跳跃序列、IRES序列、附加启动子序列或它们的组合。

[0402] 核酸还可包含附加编码序列(包括但不限于第四编码序列和第五编码序列),并且可被配置为使得由附加编码序列编码的多肽被表达为另外独立并且物理上分离的多肽。为此目的,可以通过编码一个或多个核糖体跳跃序列、IRES序列或附加启动子序列的一个或多个核苷酸序列将附加编码序列与其他编码序列分开。

[0403] 在一些实例中,核酸(例如,如本文所述的表达载体或RNA分子)可包含克雷布斯循环调节多肽(例如,本文所述的那些)和合适的嵌合受体多肽两者的编码序列,这两个编码序列以任何次序由编码P2A肽的第三核苷酸序列(例如,ATNFSLLKQAGDVEENPGP;SEQ ID NO:106)分开。因此,可以从此类核酸产生两个分开的多肽(克雷布斯循环调节多肽和嵌合受体),其中P2A部分ATNFSLLKQAGDVEENPG(SEQ ID NO:107)连接到上游多肽(由上游编码序列编码),并且来自P2A肽的残基P连接至下游多肽(由下游编码序列编码)。在一些实例中,嵌合受体多肽是上游多肽,并且克雷布斯循环调节多肽是下游多肽。在其他实例中,克雷布斯循环调节多肽为上游多肽,并且嵌合受体多肽为下游多肽。

[0404] 在一些实例中,核酸(例如,如本文所述的表达载体或RNA分子)可包含克雷布斯循环调节多肽(例如,本文所述的那些)和合适的ACTR多肽两者的编码序列,这两个编码序列以任何次序由编码P2A肽的第三核苷酸序列(例如,ATNFSLLKQAGDVEENPGP;SEQ ID NO:106)分开。因此,可以从此类核酸产生两个分开的多肽(克雷布斯循环调节多肽和ACTR),其中P2A部分ATNFSLLKQAGDVEENPG(SEQ ID NO:107)连接到上游多肽(由上游编码序列编码),并且来自P2A肽的残基P连接至下游多肽(由下游编码序列编码)。在一些实例中,ACTR多肽是上游多肽,并且克雷布斯循环调节多肽是下游多肽。在其他实例中,克雷布斯循环调节多肽为上游多肽,并且ACTR多肽为下游多肽。

[0405] 在一些实例中,上述核酸还可编码在所编码的序列的两个区段之间,例如在上游多肽与P2A肽之间的接头(例如,GSG接头)。

[0406] 在具体实例中,本文所述的核酸被配置为使得所述核酸在所述核酸转染至的宿主细胞中表达两种独立的多肽:(i)第一多肽,该第一多肽从N末端到C末端含有合适的CAR(例如,SEQ ID NO:104或SEQ ID NO:105)、肽接头(例如,GSG接头)和来源于P2A肽的ATNFSLLKQAGDVEENPG(SEQ ID NO:107)区段;以及(ii)第二多肽,该第二多肽从N末端到C末端含有来源于P2A肽的P残基和克雷布斯循环调节多肽(例如,SEQ ID NO:81至SEQ ID NO:92中的任一者)。

[0407] 在具体实例中,本文所述的核酸被配置为使得所述核酸在所述核酸转染至的宿主细胞中表达两种独立的多肽:(i)第一多肽,该第一多肽从N末端到C末端含有合适的ACTR(例如,本文所述的SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:80中的任一者,例如SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:57)、肽接头(例如,GSG接头)和来源于P2A肽的ATNFSLLKQAGDVEENPG(SEQ ID NO:107)区段;以及(ii)第二多肽,该第二多肽从N末端到C末端含有来源于P2A肽的P残基和克雷布斯循环调节多肽(例如,SEQ ID NO:81至SEQ ID NO:92中的任一者)。

[0408] 在一些情况下,还可以将附加感兴趣的多肽引入宿主免疫细胞。

[0409] 将编码本文提供的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽中的任一者的载体或编码嵌合受体多肽和/或克雷布斯循环调节多肽的核酸(例如, RNA分子)导入宿主细胞后,可将所述细胞在允许克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽表达的条件下培养。在其中编码克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的核酸由可调节启动子调节的实例中,可以在其中可调节启动子被活化的条件下培养宿主细胞。在一些实施方案中,启动子是诱导型启动子,并且在诱导分子存在下或在产生诱导分子的条件培养免疫细胞。确定克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽是否表达对本领域技术人员而言将是显而易见的,并且可以通过任何已知方法进行评定,所述方法例如通过定量逆转录酶PCR (qRT-PCR) 检测编码克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的mRNA,或通过包括蛋白质印迹、荧光显微术和流式细胞术的方法检测克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽蛋白。

[0410] 可选地,嵌合受体多肽的表达可以在将免疫细胞施用于受试者后在体内发生。如本文所用,术语“受试者”是指任何哺乳动物,诸如人、猴子、小鼠、兔子或家养哺乳动物。例如,受试者可以是灵长类动物。在一个优选的实施方案中,所述受试者为人。

[0411] 可选地,可以通过引入编码克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的RNA分子来实现在本文公开的免疫细胞中的任一种中表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽。此类RNA分子可以通过体外转录或化学合成来制备。然后可以通过例如电穿孔将RNA分子导入合适的宿主细胞,例如免疫细胞(例如, T细胞、NK细胞或T细胞和NK细胞两者)。如,可以按照Rabinovich等人, Human Gene Therapy, 17:1027-1035和WO 2013/040557所述的方法合成RNA分子并将其导入宿主免疫细胞。

[0412] 在某些实施方案中,可将包含克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的一个或多个载体或一个或多个RNA分子体内导入宿主细胞或免疫细胞。作为非限制性实例,这可以通过以下方式来实现:将编码本文所述的一种或多种克雷布斯循环调节多肽和/或一种或多种嵌合受体多肽的载体或RNA分子直接(例如,通过静脉内施用)施用于受试者,从而体内产生包含克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的宿主细胞。

[0413] 用于制备表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽中的任一者的宿主细胞的方法还可包括离体活化宿主细胞。活化宿主细胞是指将宿主细胞刺激到活化状态,在该活化状态下细胞可能能够执行效应物功能。活化宿主细胞的方法将取决于用于表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的宿主细胞的类型。例如, T细胞可以在一种或多种分子的存在下离体活化,该一种或多种分子包括但不限于:抗CD3抗体、抗CD28抗体、IL-2、植物血凝素、工程化的人工刺激细胞或颗粒或它们的组合。工程化的人工刺激细胞可以是本领域中已知的人工抗原呈递细胞。参见例如Neal等人, J. Immunol. Res. Ther. 2017, 2(1):68-79和Turtle等人, Cancer J. 2010, 16(4):374-381, 这些参考文献中的每一者的相关公开内容出于此处引用的目的和主题而以引用方式并入本文。

[0414] 在其他实例中, NK细胞可以在一种或多种分子(诸如4-1BB配体、抗4-1BB抗体、IL-15、抗IL-15受体抗体、IL-2、IL12、IL-21、K562细胞和/或工程化的人工刺激细胞或颗粒)的存在下离体活化。在一些实施方案中,将表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽中的任一者的宿主细胞(表达ACTR/CAR和/或克雷布斯循环调节多肽的细胞)在施用于受试者之前离体活化。确定宿主细胞是否被活化对于本领域技术人员而言将是显而易

见的,并且可包括评定与细胞活化、细胞因子的表达或分泌以及细胞形态相关的一种或多种细胞表面标记物的表达。

[0415] 用于制备表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽中的任一者的宿主细胞的方法可包括离体扩增所述宿主细胞。扩增宿主细胞可涉及导致表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的细胞的数量增加的任何方法,例如使宿主细胞增殖或刺激宿主细胞增殖。刺激宿主细胞扩增的方法将取决于用于表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的宿主细胞的类型,并且将对本领域的普通技术人员为显而易见的。在一些实施方案中,将表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽中的任一者的宿主细胞在施用于受试者之前离体扩增。

[0416] 在一些实施方案中,在施用表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的宿主细胞至受试者之前,将所述宿主细胞离体扩增和活化。宿主细胞的活化和扩增可用于允许将病毒载体整合到基因组中,并表达编码如本文所述的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的基因。尽管电穿孔当在活化的细胞上执行可更有效,但是如果使用mRNA电穿孔,则可不需要活化和/或扩增。在一些情况下,克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽在合适的宿主细胞中瞬时表达(例如,持续3-5天)。如果存在潜在的毒性,则瞬时表达可为有利的,并且应有助于可能的副作用的临床测试的初始阶段。

[0417] 可以将表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽的宿主细胞中的任何宿主细胞与药学上可接受的载体混合以形成药物组合物,所述药物组合物也在本公开的范围

内。

[0418] 与本公开的组合物结合使用的短语“药学上可接受的”是指此类组合物的分子实体和其他成分是在生理上可耐受的并且当施用于哺乳动物(例如,人)时通常不产生不良反应。通常,如本文所用,术语“药学上可接受的”意指由联邦监管机构或州政府批准的或者在美国药典或其他通常认可的药典上列出为用于动物并且更具体地用于人的。“可接受的”是指载体与组合物的活性成分(例如,核酸、载体、细胞或治疗性抗体)相容,并且不会不利地影响组合物所施用至的受试者。本发明方法中使用的药物组合物中的任何药物组合物可包含冻干形式或水溶液形式的药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂。

[0419] 药学上可接受的载体,包括缓冲剂,在本领域中是众所周知的,并且可包含磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂;低分子量多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;氨基酸;疏水聚合物;单糖;二糖;和其他碳水化合物;金属络合物;和/或非离子表面活性剂。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,(2000)Lippincott Williams和Wilkins编辑K.E.Hoover。

[0420] 本公开的药物组合物还可含有正在被治疗的特定适应症所必需的一种或多种附加活性成分,优选地为具有不会不利地互相影响的互补活性的那些附加活性成分。可能的附加活性化合物的非限制性实例包括例如IL-2以及本领域已知的并且在下面的联合治疗的讨论中列出的各种剂。

[0421] IV. 使用本文所述的遗传工程化的造血细胞的免疫疗法

[0422] 本文所公开的遗传工程化的造血细胞(例如,造血干细胞、免疫细胞,诸如NK细胞或T细胞)可以用于针对各种疾患的免疫疗法中,所述各种疾患为例如癌症、感染性疾病和自身免疫性疾病。

[0423] (a) 表达ACTR多肽的遗传工程化的造血细胞与含Fc的治疗剂的组合免疫疗法

[0424] 本公开的示例性ACTR多肽赋予T淋巴细胞以抗体依赖性的细胞毒性 (ADCC) 能力并且增强NK细胞中的ADCC。当受体被与细胞结合的抗体结合时,其触发T细胞活化、持续的增殖以及对结合的细胞的特异性细胞毒性。

[0425] CD16对Ig的Fc部分的亲和力程度是ADCC的关键决定因素,并且因此是对抗体免疫疗法的临床反应的关键决定因素。选择相对于具有V158多态性的CD16,具有对Ig的较高结合亲和力并且介导优异ADCC的具有F158多态性的CD16作为实例。尽管F158受体在诱导T细胞增殖和ADCC方面的效力比V158受体低,但是F158受体的体内毒性可比V158受体低,从而使其可用于一些临床环境中。

[0426] 在免疫细胞中与ACTR多肽共表达的克雷布斯循环调节多肽将通过使细胞在低葡萄糖、低氨基酸、低pH和/或低氧环境中有效生长和/或起作用而促进基于细胞的免疫疗法,例如T细胞疗法或NK细胞疗法。只要需要,可以通过简单地取消抗体施用来停止针对抗体的细胞毒性。临床安全性可通过以下方法来进一步增强:使用mRNA电穿孔以瞬时表达克雷布斯循环调节多肽和/或ACTR多肽,以便限制任何潜在的自身免疫反应性。

[0427] 因此,在一个实施方案中,本公开提供了一种用于增强基于抗体的免疫疗法对需要治疗的受试者中的癌症的功效的方法,该受试者正在用含Fc的治疗剂(诸如治疗性抗体)进行治疗,该含Fc的治疗剂可与表达抗原的细胞结合。含Fc的治疗剂含有Fc部分,例如人或人源化的Fc部分,所述Fc部分可以被工程化的免疫细胞上表达的ACTR的Fc结合部分(例如,人CD16A的细胞外结构域)识别并结合。

[0428] 本文所述的方法可包括将治疗有效量的抗体和治疗有效量的遗传工程化的宿主细胞诸如造血细胞,例如免疫细胞(例如,T淋巴细胞或NK细胞)导入受试者,所述宿主细胞共表达克雷布斯循环调节多肽和本公开的ACTR多肽。受试者(例如,人患者,诸如人癌症患者)已经用或正在用对靶抗原有特异性的含Fc的治疗剂进行治疗。靶抗原可以是与疾病或病症相关的任何分子,包括但不限于肿瘤抗原、病原性抗原(例如,细菌或病毒)或存在于患病细胞上的抗原,诸如本文所述的那些。

[0429] 在本公开的上下文中,只要涉及本文所述的任何疾病病症,术语“治疗(treat/treatment)”等就意味着缓解或减轻与此类病症相关的至少一种症状或减慢或逆转此类病症的进展。在本公开的含义内,术语“治疗”还表示抑制、延迟疾病的发作(即,在疾病的临床表现之前的时期)和/或降低发展出或恶化疾病的风险。例如,与癌症相关的术语“治疗”可以表示消除或减轻患者的肿瘤负担,或预防、延迟或抑制转移等。

[0430] 如本文所用,应用于剂量或量的术语“治疗有效的”是指化合物或药物组合物的量在施用于有需要的受试者时足以导致期望的活性。应注意,当施用活性成分的组合(例如,包含抗体的第一药物组合物,以及包含表达克雷布斯循环调节多肽和/或抗体偶联的T细胞受体(ACTR)构建体的T淋巴细胞或NK细胞群的第二药物组合物)时,该组合的有效量可包括或可不包括如果单独施用时有有效的每种成分的量。在本公开的上下文中,术语“治疗有效”是指足以延迟通过本公开的方法治疗的疾患的表现、阻止其进展、缓解或减轻其至少一种症状的化合物或药物组合物的量。

[0431] 表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和ACTR多肽的宿主细胞(例如,造血细胞,例如免疫细胞,诸如T细胞和NK细胞)可用于增强受试者中的ADCC和/或用于增强基于抗体

的免疫疗法的功效和/或用于增强在低葡萄糖环境中免疫细胞的生长和/或增殖。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物,诸如人、猴子、小鼠、兔子或家养哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为人。在一些实施方案中,受试者为人癌症患者。在一些实施方案中,受试者已经用或正在用本文所述的治疗性抗体中的任何治疗性抗体进行治疗。

[0432] 为了实践本文所述的方法,可以通过合适的途径(诸如静脉内施用)向需要治疗的受试者施用有效量的表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和ACTR多肽中的任一者的宿主细胞,例如免疫细胞(例如,NK细胞和/或T淋巴细胞)和有效量的抗体或它们的组合物。如本文所用,有效量是指在施用时赋予对受试者的治疗效应的相应剂(例如,克雷布斯循环调节多肽、ACTR多肽、抗体或它们的组合物的NK细胞和/或T淋巴细胞)的量。确定本文所述的细胞或组合物的量是否实现治疗效应对于本领域技术人员而言将是显而易见的。如本领域技术人员所认识到的,有效量取决于以下项而变化:所治疗的特定病症;病症的严重程度;包括年龄、身体状况、大小、性别(gender)、性别(sex)和体重的个体患者参数;治疗持续时间;同时疗法(如果有的话)的性质;具体施用途径;以及在健康从业人员的知识和专长内的类似因素。在一些实施方案中,有效量减轻、缓解、改善、改进、减少症状,或延迟受试者中的任何疾病或疾患的进展。在一些实施方案中,受试者为人。在一些实施方案中,需要治疗的受试者为人癌症患者。在一些实施方案中,需要治疗的受试者患有一种或多种病原性感染(例如,病毒、细菌和/或真菌感染)。

[0433] 本公开的方法可用于治疗任何癌症或任何病原体。可通过本公开的方法治疗的癌症的具体非限制性实例包括例如淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、神经母细胞瘤、骨肉瘤、肺癌、皮肤癌、前列腺癌、结直肠癌、肾细胞癌、卵巢癌、横纹肌肉瘤、白血病、间皮瘤、胰腺癌、头颈癌、视网膜母细胞瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、甲状腺癌、肝细胞癌、食道癌和宫颈癌。在某些实施方案中,癌症可为实体瘤。

[0434] 本公开的方法还可用于治疗可由细菌感染、病毒感染或真菌感染引起的传染病。在此类情况下,遗传工程化的免疫细胞可与靶向病原性抗原(例如,与引起感染的细菌、病毒或真菌相关的抗原)的含Fc的治疗剂(例如,抗体)共同使用。病原性抗原的具体非限制性实例包括但不限于细菌、病毒和/或真菌抗原。下面提供一些实例:流感病毒神经氨酸酶、血凝素或M2蛋白、人呼吸道合胞病毒(RSV)F糖蛋白或G糖蛋白、单纯性疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD或gE、衣原体MOMP或PorB蛋白、登革热病毒核心蛋白、基质蛋白或糖蛋白E、麻疹病毒血凝素、单纯性疱疹病毒2型糖蛋白gB、脊髓灰质炎病毒IVP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎核心抗原或表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、伪狂犬病病毒g50(gpD)、伪狂犬病病毒II(gpB)、伪狂犬病病毒III(gpC)、伪狂犬病病毒糖蛋白H、伪狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白或人丙型肝炎病毒糖蛋白E1或E2。

[0435] 在一些实施方案中,以使ADCC活性有效增强至少20%和/或至少2倍(例如使ADCC增强50%、80%、100%、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍或更高)的量向受试者施用免疫细胞。

[0436] 将免疫细胞与含Fc的治疗剂(诸如治疗抗体)共施用,以靶向表达含Fc的治疗剂所结合的抗原的细胞。在一些实施方案中,可以将多于一种含Fc的治疗剂,诸如多于一种抗体与免疫细胞共同使用。基于抗体的免疫疗法可用于治疗、减轻或减少受试者的被认为该免疫疗法可用于的任何疾病或疾患的症状。

[0437] 抗体(以多种形式可互换地使用)是免疫球蛋白分子,所述免疫球蛋白分子能够通过位于所述免疫球蛋白分子的可变区中的至少一个抗原识别位点与靶标(诸如碳水化合物、多核苷酸、脂质、多肽等)特异性结合。如本文所用,术语“抗体”不仅涵盖完整(即,全长)多克隆或单克隆抗体,而且还涵盖其包含Fc区的抗原结合片段、其突变体、包含抗体部分的融合蛋白、人源化抗体、嵌合抗体、双体抗体、单结构域抗体(例如,纳米抗体)、线性抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和包含具有所需特异性的抗原识别位点和Fc区的免疫球蛋白分子的任何其他经修饰构型,包括抗体的糖基化变体、抗体的氨基酸序列变体以及经共价修饰的抗体。抗体包括任何类别的抗体,诸如IgD、IgE、IgG、IgA或IgM(或其亚类),并且该抗体不必是任何特定类别的。根据免疫球蛋白的重链的恒定结构域的抗体氨基酸序列,可将免疫球蛋白分配为不同类别。存在五种主要类别的免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些中的几种可以被进一步划分成亚类(同种型),例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定结构域分别被称为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 和 $\mu$ 。不同类别免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是熟知的。用于在本公开中使用的抗体含有可被共使用的表达ACTR和/或克雷布斯循环调节增强多肽的免疫细胞识别的Fc区。Fc区可以是人Fc区或人源化的Fc区。

[0438] 本文所述的抗体中的任何抗体可以是单克隆或多克隆的。“单克隆抗体”是指同种抗体群体,并且“多克隆抗体”是指异种抗体群体。这两个术语并不限制抗体的来源或制备方式。

[0439] 在一个实例中,本文所述的方法中使用的抗体是人源化抗体。人源化抗体是指非人(例如,鼠)抗体的形式,所述抗体为特异性的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其含有来源于非人免疫球蛋白的最小序列的抗原结合片段。对于大多数情况,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体的互补性决定区(CDR)的残基被来自非人物种(供体抗体)(诸如小鼠、大鼠或兔子)的CDR的具有所需特异性、亲和力和能力的残基替代。在一些情况下,所述人免疫球蛋白的Fv构架区(FR)残基被对应的非人残基替代。此外,人源化抗体可包含在受体抗体或导入的CDR或构架序列中均未发现,但被包含以进一步完善和优化抗体性能的残基。通常,人源化抗体将包含基本上全部的至少一个,以及典型地两个可变结构域,其中全部或基本上全部的CDR区对应于非人免疫球蛋白的CDR区,并且全部或基本上全部的FR区是人免疫球蛋白共有序列的FR区。人源化抗体任选还将包含免疫球蛋白恒定区或结构域(Fc)的至少一部分,典型地是人免疫球蛋白的免疫球蛋白恒定区或结构域(Fc)的至少一部分。抗体可具有如WO 99/58572中所述修饰的Fc区。本文使用的抗体可为糖基化的(例如,岩藻糖基化的)或无岩藻糖基化的。其他形式的人源化抗体具有相对于原始抗体有所改变的一个或多个CDR(一个、两个、三个、四个、五个、六个),该一个或多个CDR也称为一个或多个“来源于”来自原始抗体的一个或多个CDR的CDR。人源化抗体也可涉及亲和力成熟。

[0440] 在另一个实例中,本文描述的抗体是嵌合抗体,所述嵌合抗体可包括来自人抗体的重恒定区和轻恒定区。嵌合抗体是指具有来自第一物种的可变区或可变区的一部分以及来自第二物种的恒定区的抗体。通常,在这些嵌合抗体中,轻链和重链两者的可变区都模仿来源于一个哺乳动物物种(例如,非人哺乳动物,诸如小鼠、兔子和大鼠)的抗体的可变区,而恒定部分与来源于另一种哺乳动物诸如人的抗体中的序列同源。在一些实施方案中,可



以在可变区和/或恒定区中进行氨基酸修饰。

[0441] 可以将表达本文公开的克雷布斯循环调节多肽和/或ACTR多肽中的任一者的造血细胞,例如免疫细胞(例如,T淋巴细胞和/或NK细胞)或HSC施用于已经用或正在用含Fc的抗体治疗的受试者。例如,可以将免疫细胞与抗体同时施用于人受试者。可选地,可以在基于抗体的免疫疗法的过程期间将免疫细胞施用于人受试者。在一些实例中,可以将免疫细胞和抗体间隔至少4小时,例如间隔至少12小时、间隔至少1天、间隔至少3天、间隔至少一周、间隔至少两周,或间隔至少一个月施用于人受试者。

[0442] 在一些实施方案中,本文所述的抗体特异性结合对应的靶抗原或其表位。“特异性结合”抗原或表位的抗体是本领域中众所周知的术语。如果某一分子与特定靶抗原的反应比与替代靶标的反应更频繁、更快速、持续时间更长和/或具有更大的亲和力,则说该分子表现出“特异性结合”。如果抗体以比与其他物质结合的更大的亲和力(affinity)、亲合力(avidity)、更容易和/或更长的持续时间结合,则该抗体“特异性结合”靶抗原或表位。例如,与某一抗原或其中的抗原表位特异性(或优先)结合的抗体是以比与其他抗原或同一抗原中的其他表位结合更大的亲和力、更容易和/或更长的持续时间结合该靶抗原的抗体。使用该定义还应理解,例如,特异性结合第一靶抗原的抗体可以或不特异性结合或优先结合第二靶抗原。因此,“特异性结合”或“优先结合”并不一定需要(尽管其可包括)排他结合。在一些实例中,“特异性结合”靶抗原或其表位的抗体可能不结合其他抗原或相同抗原中的其他表位。

[0443] 在一些实施方案中,如本文所述的抗体对靶抗原(例如,本文所述的靶标中的任何靶标)或其抗原表位具有合适的结合亲和力。用于本文描述的免疫治疗方法的抗体可以结合(例如,特异性结合)感兴趣的靶抗原,或其中的特定区域或抗原表位。上表3列出了示例性感兴趣的靶抗原和与此类示例性感兴趣的靶抗原结合的示例性抗体。

#### [0444] (b) 表达CAR多肽的遗传工程化的造血细胞的免疫疗法

[0445] 本文所述的共表达克雷布斯循环调节多肽和CAR多肽的遗传工程化的造血细胞(例如,造血干细胞、免疫细胞,诸如T细胞或自然杀伤细胞)可用于免疫疗法(诸如T细胞疗法或NK细胞疗法)中,以直接或间接(例如,通过与CAR多肽所结合的标签缀合的治疗剂)抑制表达CAR多肽所靶向的抗原的患病细胞。免疫细胞中与CAR多肽共表达的克雷布斯循环调节多肽通过允许细胞在低葡萄糖、低氨基酸、低pH和/或低氧环境中(例如在肿瘤微环境中)有效生长和/或起作用,将促进基于细胞的免疫疗法。临床安全性可通过以下方法来进一步增强:使用mRNA电穿孔以瞬时表达克雷布斯循环调节多肽和/或CAR多肽,以限制任何潜在的非肿瘤特异性反应性。

[0446] 本文所述的方法可包括将治疗有效量的遗传工程化的宿主细胞诸如造血细胞,例如免疫细胞(例如,T淋巴细胞或NK细胞)导入受试者,所述宿主细胞共表达克雷布斯循环调节多肽和本公开的CAR多肽。受试者(例如,人患者,诸如人癌症患者)可以另外已经或正在用抗癌或抗感染疗法治疗,所述抗癌或抗感染疗法包括但不限于抗癌治疗剂或抗感染剂。CAR具有可结合任何靶抗原的抗原结合结构域。此类靶抗原可以是与疾病或病症相关的任何分子,包括但不限于肿瘤抗原、病原性抗原(例如,细菌、真菌或病毒)或存在于患病细胞上的抗原,诸如本文所述的那些。

[0447] 表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和CAR多肽的宿主细胞(例如,造血细胞,



例如免疫细胞,诸如T细胞和NK细胞)可用于抑制表达靶抗原的细胞和/或用于增强免疫细胞在低葡萄糖环境、低氨基酸环境、低pH环境和/或低氧环境中(例如,在肿瘤微环境中)的生长和/或增殖。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物,诸如人、猴子、小鼠、兔子或家养哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为人。在一些实施方案中,受试者为人癌症患者。在一些实施方案中,受试者已经另外用或正在用本文所述的治疗性抗体中的任何治疗性抗体进行治疗。

[0448] 为了实践本文所述的方法,可以通过合适的途径(诸如静脉内施用)向需要治疗的受试者施用有效量的表达本文所述的克雷布斯循环调节多肽和CAR多肽中的任一者的造血细胞,例如免疫细胞(NK细胞和/或T淋巴细胞)或它们的组合物。如本文所用,有效量是指在施用时赋予对受试者的治疗效应的相应剂(例如,克雷布斯循环调节多肽、CAR多肽或它们的组合物的NK细胞和/或T淋巴细胞)的量。确定本文所述的细胞或组合物的量是否实现治疗效应对于本领域技术人员而言将是显而易见的。如本领域技术人员所认识到的,有效量取决于以下项而变化:所治疗的特定病症;病症的严重程度;包括年龄、身体状况、大小、性别(gender)、性别(sex)和体重的个体患者参数;治疗持续时间;同时疗法(如果有的话)的性质;具体施用途径;以及在健康从业人员的知识和专长内的类似因素。在一些实施方案中,有效量减轻、缓解、改善、改进、减少症状,或延迟受试者中的任何疾病或疾患的进展。在一些实施方案中,受试者为人。在一些实施方案中,需要治疗的受试者为人癌症患者。在一些实施方案中,需要治疗的受试者患有一种或多种病原性感染(例如,病毒、细菌和/或真菌感染)。

[0449] 本公开的方法可用于治疗任何癌症或任何病原体。可通过本公开的方法治疗的癌症的具体非限制性实例包括例如淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、神经母细胞瘤、骨肉瘤、肺癌、皮肤癌、前列腺癌、结直肠癌、肾细胞癌、卵巢癌、横纹肌肉瘤、白血病、间皮瘤、胰腺癌、头颈癌、视网膜母细胞瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、甲状腺癌、肝细胞癌、食道癌和宫颈癌。在某些实施方案中,癌症可为实体瘤。

[0450] 本公开的方法还可用于治疗可由细菌感染、病毒感染或真菌感染引起的传染病。在此类情况下,表达对病原性抗原(例如,与引起感染的细菌、病毒或真菌相关的抗原)有特异性的CAR多肽的遗传工程化的免疫细胞可用于消除感染的细胞。病原性抗原的具体非限制性实例包括但不限于细菌、病毒和/或真菌抗原。

[0451] 在一些实施方案中,以有效抑制表达靶抗原的细胞达至少20%和/或至少2倍(抑制表达靶抗原的细胞达50%、80%、100%、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍或更高)的量向受试者施用免疫细胞。

[0452] 可以使用附加治疗剂(例如,基于抗体的免疫治疗剂)来治疗、减轻或减少受试者的被认为该治疗剂可用于的任何疾病或疾患的症状。

[0453] 如本文所述的基于细胞的免疫疗法的功效可以通过本领域中已知的任何方法来评定,并且对熟练的医学专业人员将是显而易见的。例如,可以通过受试者的存活率或受试者或其组织或样品中的肿瘤或癌症负担来评定基于细胞的免疫疗法的功效。在一些实施方案中,以与不存在表达克雷布斯循环调节多肽和/或CAR多肽的免疫细胞时的功效相比有效地将基于细胞的免疫疗法的功效提高至少20%和/或至少2倍(例如,将基于抗体的免疫疗法的功效提高50%、80%、100%、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍或更多)的量向需要治疗

的受试者施用免疫细胞。

[0454] 在本文所述的组合物或方法中的任一者中,免疫细胞(例如,NK和/或T细胞)可对于受试者为自体的,即,免疫细胞可获自需要治疗的受试者,经遗传工程化以用于表达克雷布斯循环调节多肽和/或CAR多肽,然后施用至同一受试者。在一个特定的实施方案中,在重新导入受试者之前,自体免疫细胞(例如,T淋巴细胞或NK细胞)被离体活化和/或扩增。与施用非自体细胞相比,向受试者施用自体细胞可导致减少的宿主细胞排斥。

[0455] 可选地,宿主细胞是同种异体细胞,即,所述细胞获自第一受试者,经遗传工程化以表达克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽(例如,ACTR多肽或CAR多肽),并施用至不同于第一受试者但为同一物种的第二受试者。例如,同种异体免疫细胞可来源于人供体并施用于不同于该供体的人受体。在一个特定的实施方案中,T淋巴细胞是其中内源性T细胞受体的表达已被抑制或消减的同种异体T淋巴细胞。在一个特定的实施方案中,在引入受试者之前,同种异体T淋巴细胞被离体活化和/或扩增。T淋巴细胞可以通过本领域已知的任何方法活化,例如在抗CD3/CD28、IL-2、植物血凝素、工程化的人工刺激细胞或颗粒或它们的组合的存在下。

[0456] NK细胞可以通过本领域已知的任何方法来活化,所述方法为例如在一种或多种选自以下组成的组的剂的存在下:CD137配体蛋白、CD137抗体、IL-15蛋白、IL-15受体抗体、IL-2蛋白、IL-12蛋白、IL-21蛋白和K562细胞系,和/或工程化的人工刺激细胞或颗粒。关于用于扩增NK细胞的可用方法的描述,参见例如美国专利号7,435,596和8,026,097。例如,用于本公开的组合物或方法中的NK细胞可通过暴露于缺乏或不良地表达主要组织相容性复合物I和/或II分子并且已被遗传修饰以表达膜结合的IL-15和/或4-1BB配体(CD137L)的细胞而优先扩增。此类细胞系包括但不限于K562[ATCC,CCL 243;Lozzio等人,Blood 45(3):321-334(1975);Klein等人,Int.J.Cancer 18:421-431(1976)],以及威尔姆氏瘤细胞系HFWT(Fehniger等人,Int Rev Immunol 20(3-4):503-534(2001);Harada H等人,Exp Hematol 32(7):614-621(2004))、子宫内膜肿瘤细胞系HHUA、黑素瘤细胞系HMV-II、肝母细胞瘤细胞系HuH-6、肺小细胞癌细胞系Lu-130和Lu-134-A、神经母细胞瘤细胞系NB 19和N1369、来自睾丸NEC 14的胚胎癌细胞系、宫颈癌细胞系TCO-2,以及骨髓转移的神经母细胞瘤细胞系TNB 1[Harada等人,Jpn.J.Cancer Res93:313-319(2002)]。优选地,所使用的细胞系缺乏或不良地表达MHC I和MHC II分子两者,诸如K562和HFWT细胞系。可以使用固相载体代替细胞系。此类载体应优选在其表面上附着有至少一个能够与NK细胞结合并诱导初级活化事件和/或增殖反应或能够与具有此类影响的分子结合从而充当支架的分子。载体可以在其表面上附着有CD137配体蛋白、CD137抗体、IL-15蛋白或IL-15受体抗体。优选地,载体将在其表面上结合有IL-15受体抗体和CD137抗体。

[0457] 在所描述的组合物或方法的一个实施方案中,将T淋巴细胞、NK细胞或T淋巴细胞和NK细胞引入(或重新引入)受试者体内,然后向该受试者施用治疗有效量的IL-2。

[0458] 根据本公开,可以通过输注在约 $10^5$ 至 $10^{10}$ 个或更多个细胞/千克体重(细胞/Kg)范围内的治疗有效剂量的包含本公开的克雷布斯循环调节多肽和/或CAR多肽的免疫细胞(诸如T淋巴细胞或NK细胞)来治疗患者。输注可以重复达患者能耐受的频率和次数,直到实现所需的应答。适当的输注剂量和时间表将因患者而异,但是可以由治疗医师针对特定患者确定。通常,将输注约 $10^6$ 个细胞/Kg的初始剂量,逐步上升到 $10^8$ 个或更多个细胞/Kg。可将

IL-2共施用用来扩增输注的细胞。IL-2的量可为约 $1-5 \times 10^6$ 国际单位/平方米体表。

[0459] 术语“约”或“大致”是指在如本领域普通技术人员所确定的特定值的可接受误差范围内,其将部分取决于该值是如何测量或测定的,即测量系统的极限值。例如,根据本领域的实践,“约”可以表示在可接受的标准偏差之内。可选地,“约”可表示给定值的至多 $\pm 20\%$ ,优选地至多 $\pm 10\%$ ,更优选地至多 $\pm 5\%$ ,并且更优选地仍然至多 $\pm 1\%$ 的范围。可选地,特别是关于生物系统或过程,该术语可以意指在值的一个数量级内,优选地在2倍以内。在本申请和权利要求书中描述了特定值的情况下,除非另有说明,否则术语“约”是隐含的,并且在此上下文中意味着在该特定值的可接受误差范围内。

[0460] 本文所述的组合物或方法的功效可以通过本领域中已知的任何方法来评定,并且对熟练的医学专业人员将是显而易见的。例如,可以通过受试者的存活率或受试者或其组织或样品中的癌症或病原体负担来评定本文所述的组合物或方法的功效。在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法可以基于该疗法(例如,施用表达克雷布斯循环调节多肽和/或CAR多肽的免疫细胞)在受试者中的安全性或毒性,例如通过受试者的整体健康状况和/或不良事件或严重不良事件的存在进行评定的。

#### [0461] (c) 其他免疫疗法

[0462] 在一些实施方案中,表达克雷布斯循环调节多肽(例如,GOT,诸如GOT1或GOT2)中的一种或多种克雷布斯循环调节多肽的遗传工程化的免疫细胞可来源于对患病细胞(例如,癌细胞或病原体感染的细胞)有特异性的天然免疫细胞。此类遗传工程化的免疫细胞(例如,肿瘤浸润淋巴细胞或TIL)可不共表达任何嵌合受体多肽,并且可用于破坏靶疾病细胞,例如癌细胞。表达一种或多种克雷布斯循环调节多肽而不表达嵌合受体的遗传工程化的TIL可以与能够结合靶肿瘤细胞和TIL (BiTE)的双特异性抗体共同使用。

[0463] 在一些实施方案中,表达克雷布斯循环调节多肽中的一种或多种(例如,GOT,诸如GOT1或GOT2)的遗传工程化的免疫细胞,可为 $T_{reg}$ 细胞。此类 $T_{reg}$ 细胞可共表达如本文所公开的嵌合受体多肽。可选地, $T_{reg}$ 细胞可以不共表达任何嵌合受体多肽,并且可以用于预期的疗法。

#### [0464] V. 组合治疗

[0465] 本公开中描述的组合物和方法可以与其他类型的癌症疗法结合利用,所述其他类型的癌症疗法例如化学疗法、外科手术、放射、基因疗法等等,或抗感染疗法。可以与根据本公开的免疫疗法同时或顺序地(以任何次序)施用此类疗法。当与附加治疗剂共施用时,由于加成作用或协同作用,每种剂的合适治疗有效剂量可能会降低。

[0466] 在一些情况下,可以将表达本文所公开的克雷布斯循环调节多肽和/或嵌合受体多肽中的任一者的免疫细胞(例如,T淋巴细胞和/或NK细胞)施用于已经用或正在用附加治疗剂(例如,附加抗癌治疗剂)治疗的受试者。例如,免疫细胞可以与附加治疗剂同时施用于人受试者。可选地,免疫细胞可以在附加治疗剂之前施用于人受试者。可选地,免疫细胞可以在附加治疗剂之后施用于人受试者。

[0467] 共表达克雷布斯循环调节多肽和对标签有特异性的CAR多肽的遗传工程化的免疫细胞(例如,T细胞或NK细胞)可以与缀合至所述标签的治疗剂共使用。通过能够与患病细胞(诸如肿瘤细胞)相关抗原结合的治疗剂,此类遗传工程化的免疫细胞可以与患病细胞结合并抑制所述患病细胞的生长。上文表1中列出的抗体中的任何抗体,或也在表1中列出的对

同一靶抗原具有特异性的其他抗体,可缀合至合适的标签(例如,本文所述的那些),并与共表达克雷布斯循环调节多肽和对标签具有特异性的CAR多肽的免疫细胞共使用。

[0468] 本公开的治疗可以与其他免疫调节治疗组合,所述其他免疫调节治疗为例如治疗性疫苗(包括但不限于GVAX、基于DC的疫苗等)、检查点抑制剂(包括但不限于阻断CTLA4、PD1、LAG3、TIM3等的剂)或活化剂(包括但不限于增强41BB、OX40等的剂)。

[0469] 用于与本公开的免疫疗法组合的其他治疗剂的非限制性实例包括:(i)抗血管生成剂(例如,TNP-470、血小板因子4、血小板反应素-1、金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、催乳素(16-Kd片段)、血管抑素(纤溶酶原的38-Kd片段)、内皮抑素、bFGF可溶性受体、转化生长因子 $\beta$ 、干扰素 $\alpha$ 、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白,以及由Carmeliet和Jain (2000)列出的那些);(ii)VEGF拮抗剂或VEGF受体拮抗剂,诸如抗VEGF抗体、VEGF变体、可溶性VEGF受体片段、能够阻断VEGF或VEGFR的适体、中和抗VEGFR抗体、VEGFR酪氨酸激酶的抑制剂以及它们的任何组合;以及(iii)化疗化合物,诸如嘧啶类似物(5-氟尿嘧啶、氟尿苷、卡培他滨、吉西他滨和阿糖胞苷)、嘌呤类似物、叶酸拮抗剂和相关抑制剂(巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷(克拉屈滨));抗增殖/抗有丝分裂剂,包括天然产物,诸如长春花生物碱(长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、微管破坏剂诸如紫杉烷(紫杉醇、多西他赛)、长春新碱、长春碱、诺考达唑、埃博霉素和诺维本(navelbine)、表鬼臼毒素(依托泊苷和替尼泊苷)、DNA损伤剂(放线菌素、安吡啶、蒽环类、博来霉素、白消安、喜树碱、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环磷酰胺(cytosan)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、六甲嘧胺、奥沙利铂、异环磷酰胺、美法仑、氮芥(mechlorethamine)、丝裂霉素、米托蒽醌、亚硝基脲、普卡霉素、丙卡巴嗪、紫杉醇、泰索帝、替尼泊苷、三亚乙基硫代磷酰胺和依托泊苷(VP16));抗生素,诸如更生霉素(放线菌素D)、柔红霉素、多柔比星(阿霉素)、伊达比星、蒽环类、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光神霉素)和丝裂霉素;酶(系统代谢左旋天冬酰胺并剥夺细胞合成自身天冬酰胺的能力的左旋天冬酰胺酶);抗血小板剂;抗增殖/抗有丝分裂烷化剂,诸如氮芥(nitrogen mustard)(氮芥(mechlorethamine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)及类似物、美法仑、苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(六甲嘧胺和噻替派)、烷基磺酸盐-白消安、亚硝基脲(卡莫司汀(BCNU)及类似物、链脲菌素)、三氮烯-达卡巴嗪(DTIC);抗增殖/抗有丝分裂抗代谢物,诸如叶酸类似物(甲氨蝶呤);铂配位络合物(顺铂、卡铂)、丙卡巴嗪、羟基脲、米托坦、氨鲁米特;激素、激素类似物(雌激素、它莫西芬、戈舍瑞林、比卡鲁胺、尼鲁米特)和芳香酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑);抗凝血剂(肝素、合成肝素盐和其他凝血酶抑制剂);纤维蛋白溶解剂(诸如组织纤溶酶原激活剂、链激酶和尿激酶)、阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗;抗迁移剂(antimigratory agent);抗分泌剂(布雷菲德菌素);免疫抑制剂(环孢菌素、他克莫司(FK-506)、西罗莫司(雷帕霉素)、硫唑嘌呤、霉酚酸酯);抗血管生成化合物(例如,TNP-470、金雀异黄素(genistein)、贝伐单抗)和生长因子抑制剂(例如,成纤维细胞生长因子(FGF)抑制剂);血管紧张素受体阻滞剂;一氧化氮供体;反义寡核苷酸;抗体(曲妥珠单抗);细胞周期抑制剂和分化诱导剂(维甲酸);AKT抑制剂(诸如MK-2206 2HC1、哌立福辛(KRX-0401)、GSK690693、Ipatasertib(GDC-0068)、AZD5363、优普色替(uprosertib)、阿氟色替(afuresertib)或曲西立滨(triciribine));mTOR抑制剂、拓扑异构酶抑制剂(多柔比星(阿霉素)、安吡啶、喜树碱、柔红霉素、更生霉素、京尼平苷

(eniposide)、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、米托蒽醌、拓扑替康和伊立替康)、皮质类固醇(可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基强的松龙、强的松和泼尼松龙);生长因子信号转导激酶抑制剂;线粒体功能障碍诱导剂和胱天蛋白酶激活剂;以及染色质破坏剂。

[0470] 有关其他有用的剂的实例,还参见Physician's Desk Reference,第59版,(2005),Thomson P D R, Montvale N.J.;Gennaro等人编著,Remington's The Science and Practice of Pharmacy,第20版,(2000),Lippincott Williams和Wilkins,Baltimore Md.;Braunwald等人编著,Harrison's Principles of Internal Medicine,第15版,(2001),McGraw Hill,NY;Berkow等人编著The Merck Manual of Diagnosis and Therapy,(1992),Merck Research Laboratories,Rahway N.J。

[0471] 附加治疗剂的施用可以通过任何合适的途径执行,所述途径包括全身性施用以及直接施用到疾病部位(例如,至肿瘤)。

[0472] 在一些实施方案中,该方法涉及以一个剂量向受试者施用附加治疗剂(例如,抗体)。在一些实施方案中,该方法涉及以多个剂量(例如,至少2、3、4、5、6、7或8个剂量)向受试者施用附加治疗剂(例如,抗体)。在一些实施方案中,将附加治疗剂(例如,抗体)以多个剂量施用于受试者,其中在施用表达克雷布斯循环调节多肽和/或CAR多肽的免疫细胞之前的约1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天,将第一剂量的附加治疗剂(例如,抗体)施用于所述受试者。在一些实施方案中,在施用表达克雷布斯循环调节多肽和/或CAR多肽的免疫细胞之前约24-48小时之间,将第一剂量的附加治疗剂(例如,抗体)施用于受试者。在一些情况下,所述附加治疗剂可为对感兴趣的靶抗原具有特异性的抗体,例如表1中列出的那些,以及对同一靶抗原特异的其他抗体。

[0473] 在一些实施方案中,在施用表达克雷布斯循环调节多肽和/或CAR多肽的免疫细胞之前将附加治疗剂(例如,抗体)施用于受试者,然后随后约每两周将所述附加治疗剂施用于受试者一次。在一些实施方案中,前两个剂量的附加治疗剂(例如,抗体)间隔约一周(例如约6天、7天、8天或9天)施用。在某些实施方案中,第三和后续剂量大约每两周施用一次。

[0474] 在本文所述的实施方案中的任何实施方案中,附加治疗剂(例如,抗体)施用的定时是近似的,并且包括在所示日期之前三天和之后三天(例如,每三周施用一次包括在第18天、第19天、第20天、第21天、第22天、第23天或第24天施用)。

[0475] 本文所述的组合物或方法的功效可以通过本领域中已知的任何方法来评定,并且对熟练的医学专业人员将是显而易见的,和/或为本文所述的那些。例如,可以通过受试者的存活率或受试者或其组织或样品中的癌症负担来评定基于抗体的免疫疗法的功效。在一些实施方案中,基于抗体的免疫疗法是基于该疗法在受试者中的安全性或毒性,例如通过受试者的整体健康状况和/或不良事件或严重不良事件的存在进行评定的。

[0476] VI. 用于治疗用途的药盒

[0477] 本公开还提供了用于本文所述的组合物的用途的药盒。例如,本公开还提供了药盒,所述药盒包含免疫细胞群(例如,T淋巴细胞或NK细胞,是体外或体内构建的),所述免疫细胞群表达克雷布斯循环调节多肽和任选的嵌合受体多肽,以用于抑制患病细胞(例如,肿瘤细胞)的生长和/或增强免疫细胞在低葡萄糖环境、低氨基酸环境、低pH环境和/或低氧环境中(例如,在肿瘤微环境中)的生长和/或增殖。该药盒还可包含治疗剂或缀合至标签(例如,本文所述的那些)的治疗剂,在免疫细胞上表达的嵌合受体多肽与所述标签结合。此类

药盒可包括一个或多个容器,该一个或多个容器包含如本文所述的遗传工程化的免疫细胞(例如,T淋巴细胞和/或NK细胞)的群体,所述免疫细胞共表达克雷布斯循环调节多肽和嵌合受体多肽(诸如本文所述的那些);以及任选的治疗剂或缀合至标签的治疗剂。

[0478] 在一些实施方案中,本文所述的药盒包括在体外扩增的表达克雷布斯循环调节多肽并且表达嵌合受体多肽的免疫细胞;以及对活化的T细胞上存在的细胞表面抗体有特异性的抗体,例如抗CD5抗体、抗CD38抗体或抗CD7抗体。表达克雷布斯循环调节多肽并且表达嵌合受体多肽的免疫细胞可表达本领域中已知或本文公开的嵌合受体多肽构建体中的任何嵌合受体多肽构建体。

[0479] 可选地,本文公开的药盒可包含本文所述的核酸或核酸组,所述核酸或核酸组共同编码也如在本文中所述的任何嵌合受体多肽和任何克雷布斯循环调节多肽。

[0480] 在一些实施方案中,药盒可另外包含用于本文所述的方法中的任一种中的使用说明书。所包括的使用说明书可包括对向受试者施用第一药物组合物和第二药物组合物以实现预期活性,例如抑制受试者中的靶细胞生长和/或增强免疫细胞在低葡萄糖环境、低氨基酸环境(例如,低谷氨酰胺环境)、低pH环境和/或低氧环境(例如,低葡萄糖、低氨基酸、低pH和/或低氧肿瘤微环境)中的生长和/或增殖的描述。药盒还可包括对基于识别受试者是否需要治疗来选择适合于治疗的受试者的描述。在一些实施方案中,使用说明书包括对施用遗传工程化的免疫细胞的群体的描述和任选地对施用标签缀合的治疗剂的描述。

[0481] 如本文所述,与免疫细胞和任选的标签缀合的治疗剂的使用有关的使用说明书通常包括关于预期治疗的剂量、给药方案和施用途径的信息。容器可为单位剂量。散装包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。在本公开的药盒中供应的使用说明书通常是在标签或包装插页上的书面使用说明书。标签或包装插页表明药物组合物用于治疗、延缓发作和/或减轻受试者的疾病或疾患。

[0482] 本文提供的药盒在适当的包装中。适当的包装包括但不限于小瓶、瓶子、广口瓶、软包装等。还考虑了用于与特定装置(诸如吸入器、鼻腔施用装置或输注装置)结合使用的包装。药盒可具有无菌入口(例如,容器可以是具有通过皮下注射针可刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。该容器还可具有无菌入口。第二药物组合物中的至少一种活性剂是如本文所述的抗体。第一药物组合物中的至少一种活性剂是表达如本文所述的嵌合受体多肽和克雷布斯循环调节多肽的免疫细胞(例如,T淋巴细胞或NK细胞)的群体。

[0483] 药盒可任选地提供附加组分,例如缓冲剂和解释性信息。通常,药盒包括容器和在容器上或与容器相关联的标签或包装插页。在一些实施方案中,本公开提供了包含上述药盒内容物的制品。

[0484] 一般技术

[0485] 除非另有说明,否则本公开的实践将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术,这些技术都在本领域的技术范围内。此类技术在文献中进行了充分解释,所述文献为诸如Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第二版(Sambrook等人,1989) Cold Spring Harbor Press;Oligonucleotide Synthesis (M.J.Gait编著,1984);Methods in Molecular Biology, Humana Press;Cell Biology:A Laboratory Notebook (J.E.Cellis编著,1989) Academic Press;Animal Cell Culture (R.I.Freshney编著,1987);Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P.Mather和

P.E.Roberts,1998)Plenum Press;Cell and Tissue Culture:Laboratory Procedures (A.Doyle、J.B.Griffiths和D.G.Newell编著,1993-8)J.Wiley and Sons;Methods in Enzymology(Academic Press,Inc.);Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir和C.C.Blackwell编著):Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller和M.P.Calos编著,1987);Current Protocols in Molecular Biology(F.M.Ausubel等人编著1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis等人编著1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan等人编著,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley and Sons,1999);Immunobiology(C.A.Janeway和P.Travers,1997);Antibodies(P.Finch,1997);Antibodies:a practice approach(D.Catty.编著,IRL Press,1988-1989);Monoclonal antibodies:a practical approach(P.Shepherd和C.Dean编著,Oxford University Press,2000);Using antibodies:a laboratory manual(E.Harlow和D.Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999);The Antibodies(M.Zanetti和J.D.Capra编著,Harwood Academic Publishers,1995);DNA Cloning:A practical Approach,第I卷和第II卷(D.N.Glover编著,1985);Nucleic Acid Hybridization(B.D.Hames&S.J.Higgins编著(1985>>;Transcription and Translation(B.D.Hames&S.J.Higgins编著,(1984>>;Animal Cell Culture(R.I.Freshney编著(1986>>;Immobilized Cells and Enzymes(IRL Press,(1986>>;以及B.Perbal,A practical Guide To Molecular Cloning(1984);F.M.Ausubel等人(编辑)。

[0486] 在没有进一步详细描述的情况下,据信本领域技术人员可基于上述描述在本公开的最大程度上利用本公开。因此,以下具体实施方案应解释为仅为说明性的,而决非以任何方式限制本公开的剩余部分。本文引用的所有出版物出于本文引用的目的或主题而以引用方式并入。

#### [0487] 实施例

[0488] 实施例1:在较低葡萄糖环境中表达克雷布斯循环调节多肽对T细胞功能的影响。

[0489] 将克雷布斯循环调节多肽转基因与ACTR多肽在相同T细胞中共表达。转基因为例如PHGDG、PCK1、IDH1、IDH1、MDH1、MDH2、GOT1、GOT2、PSAT1、GDH1、GPT1或GLS(例如,SEQ ID NO:81至SEQ ID NO:92)。用编码ACTR多肽和葡萄糖输入多肽的病毒转导T细胞,所述ACTR多肽和葡萄糖输入多肽例如由P2A核糖体跳跃序列分隔开。将T细胞以给定的效应物与靶标(E:T)比率与肿瘤靶细胞(诸如IGROV-1细胞)和靶向肿瘤的抗体(诸如抗FOLR1抗体)混合。然后将反应在37℃下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中以不同起始葡萄糖浓度(例如,0-20mM)孵育一段时间(例如,6-8天)。然后例如使用细胞因子产生或T细胞增殖测定或对慢性刺激的抗性来评估T细胞功能。从反应上清液中测量细胞因子产生(例如,IL-2和/或IFN- $\gamma$ )。对于增殖实验,收获共培养物并用抗CD3抗体和活死细胞染色剂(live-dead cell stain)进行染色。通过流式细胞术评估活CD3阳性细胞的数量,作为T细胞增殖的量度。相对于表达单独的ACTR的T细胞,除表达ACTR多肽外还表达克雷布斯循环调节多肽的T细胞显示出增强的T细胞功能,包括例如增强的细胞因子产生或增强的增殖。在较低的葡萄糖浓度下,这种增强的功能可更加明显。这些实验证明在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对T细胞活性具有积极影响。

[0490] 实施例2:在具有较高可溶性抑制剂浓度的环境中表达克雷布斯循环调节多肽基因对T细胞功能的影响。

[0491] 将克雷布斯循环调节多肽转基因与ACTR多肽在相同T细胞中共表达。转基因例如PHGDG、PCK1、IDH1、IDH1、MDH1、MDH2、GOT1、GOT2、PSAT1、GDH1、GPT1或GLS(例如,SEQ ID NO:81至SEQ ID NO:92)。用编码ACTR多肽和克雷布斯循环调节多肽的病毒转导T细胞,所述ACTR多肽和克雷布斯循环调节多肽例如由P2A核糖体跳跃序列分隔开。将转导的T细胞以给定的效应物与靶标(E:T)比率与肿瘤靶细胞(诸如IGROV-1细胞)和靶向肿瘤的抗体(诸如抗FOLR1抗体)在含有不同浓度的在肿瘤微环境中存在的可溶性抑制剂(例如,TGF- $\beta$ 、PGE<sub>2</sub>、犬尿氨酸和/或腺苷)的培养基中混合。然后将反应在37°C下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育一段时间(例如,6-8天)。然后例如使用细胞因子产生或T细胞增殖测定或对慢性刺激的抗性来评估T细胞功能。从反应上清液中测量细胞因子产生(例如,IL-2和/或IFN- $\gamma$ )。对于增殖实验,收获共培养物并用抗CD3抗体和活死细胞染色剂进行染色。通过流式细胞术评估活CD3阳性细胞的数量,作为T细胞增殖的量度。相对于表达单独的ACTR的T细胞,除表达ACTR多肽外还表达克雷布斯循环调节多肽的T细胞显示出增强的T细胞功能,包括例如增强的细胞因子产生或增强的增殖。在较高的可溶性抑制剂浓度下可以实现这种增强的功能。这些实验证明在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对T细胞活性具有积极影响。

[0492] 实施例3:在具有更大免疫抑制细胞存在的环境中表达克雷布斯循环调节多肽对T细胞功能的影响。

[0493] 将克雷布斯循环调节多肽转基因与ACTR多肽在相同T细胞中共表达。转基因例如PHGDG、PCK1、IDH1、IDH1、MDH1、MDH2、GOT1、GOT2、PSAT1、GDH1、GPT1或GLS(例如,SEQ ID NO:81至SEQ ID NO:92中的任一者)。用编码ACTR多肽和克雷布斯循环调节多肽的病毒转导T细胞,所述ACTR多肽和克雷布斯循环调节多肽例如由P2A核糖体跳跃序列分隔开。在存在免疫抑制细胞(例如,髓源性抑制细胞和/或调节性T细胞)的情况下,将转导的T细胞以给定的效应物与靶标(E:T)比率与肿瘤靶细胞(诸如IGROV-1细胞)和靶向肿瘤的抗体(诸如抗FOLR1抗体)混合。然后将反应在37°C下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育一段时间(例如,3-10天)。然后例如使用细胞因子产生或T细胞增殖测定或对慢性刺激的抗性来评估T细胞功能。从反应上清液中测量细胞因子产生(例如,IL-2和/或IFN- $\gamma$ )。对于增殖实验,收获共培养物并用抗CD3抗体和活死细胞染色剂进行染色。通过流式细胞术评估活CD3阳性细胞的数量,作为T细胞增殖的量度。相对于表达单独的ACTR的T细胞,除表达ACTR多肽外还表达克雷布斯循环调节多肽的T细胞显示出增强的T细胞功能,包括例如增强的细胞因子产生或增强的增殖。这种增强的功能可以在增加量(例如,更大数量或百分比)的免疫抑制细胞存在下实现。这些实验证明在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对T细胞活性具有积极影响。

[0494] 实施例4:表达克雷布斯循环调节多肽对肿瘤模型上的T细胞功能的影响。

[0495] 将克雷布斯循环调节多肽转基因与ACTR多肽在相同T细胞中共表达。转基因例如PHGDG、PCK1、IDH1、IDH1、MDH1、MDH2、GOT1、GOT2、PSAT1、GDH1、GPT1或GLS(例如,SEQ ID NO:81至SEQ ID NO:92中的任一者)。用编码ACTR多肽和克雷布斯循环调节多肽的病毒转导T细胞,所述ACTR多肽和克雷布斯循环调节多肽例如由P2A核糖体跳跃序列分隔开。在小鼠肿瘤模型中评估转导的T细胞的抗肿瘤活性。对于这些实验,将肿瘤细胞系(例如IGROV-1)接种到NSG<sup>TM</sup>(NOD scid  $\gamma$ , NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> IL2r g<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ,品系005557)小鼠中。随后向



荷瘤小鼠投配靶向肿瘤的抗体和表达单独的ACTR或ACTR和克雷布斯循环调节多肽的T细胞。在整个实验过程中监测肿瘤生长。相对于表达单独的ACTR多肽的T细胞,与靶向肿瘤的抗体组合,除表达ACTR多肽外还表达克雷布斯循环调节多肽的T细胞显示出增强的抗肿瘤活性。另外,相对于表达单独的ACTR多肽的T细胞,与靶向肿瘤的抗体组合,除表达ACTR多肽外还表达克雷布斯循环调节多肽的T细胞可显示出增强的T细胞活性,包括例如增强的增殖、增强的T细胞持久性和/或增强的细胞因子产生。这些实验证明在表达ACTR的T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对体内T细胞功能具有积极影响。

[0496] 实施例5:降低的葡萄糖浓度对T细胞功能的影响。

[0497] 通过重组技术产生编码SEQ ID NO:104的示例性的靶向GPC3的CAR构建体的 $\gamma$ 逆转录病毒,并将其用于感染原代人T细胞,以产生在它们的细胞表面上表达靶向GPC3的CAR多肽的细胞。然后使用六天的基于流量的增殖测定来测试靶向GPC3的CAR表达细胞的功能性。具体而言,将200,000个未转导的模拟T细胞或表达靶向GPC3的CAR构建体的T细胞与50,000个GPC3<sup>+</sup>肝细胞癌JHH7肿瘤细胞或Hep3B肿瘤细胞以4:1(效应细胞/表达CAR的T细胞与靶细胞)的比率一起孵育。在不同浓度葡萄糖的存在下,将共培养物在37℃下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育六天。在六天结束时,收获共培养物并用抗CD3抗体染色。通过流式细胞术评估CD3阳性细胞的数量,作为T细胞增殖的量度。在较低的葡萄糖浓度下,观察到较少的CAR-T增殖(图1)。这些实验证明低葡萄糖环境可对CAR-T细胞增殖活性具有负面影响。

[0498] 实施例6:使用靶向GPC3的CAR-T表达构建体时表达克雷布斯循环调节基因对T细胞功能的影响

[0499] 通过重组技术产生编码示例性的靶向GPC3的CAR多肽表达构建体(SEQ ID NO:104)的 $\gamma$ 逆转录病毒,并将其用于感染原代人T细胞,以产生在其细胞表面上表达靶向GPC3的CAR多肽的细胞。此外,还通过重组技术产生编码示例性的靶向GPC3的CAR多肽和克雷布斯循环调节多肽(GOT1或GOT2)(分别为SEQ ID NO:87和SEQ ID NO:88)的 $\gamma$ 逆转录病毒载体,并将其用于感染原代人T细胞,以产生表达靶向GPC3的多肽和克雷布斯循环调节多肽的细胞。在编码CAR多肽和克雷布斯循环调节多肽两者的构建体中,这两个多肽由P2A核糖体跳跃序列分隔开。所表达的变体是抗GPC3 CAR+GOT1和抗GPC3 CAR+GOT2。然后使用六天的基于流量的增殖测定来测试靶向GPC3的CAR表达细胞的功能性。具体而言,将200,000个未转导的模拟T细胞、表达靶向GPC3的CAR多肽的T细胞或表达靶向GPC3的CAR多肽和克雷布斯循环调节多肽的T细胞与50,000个GPC3<sup>+</sup>肝细胞癌JHH7肿瘤细胞以4:1(表达效应CAR的T细胞与靶细胞)的比率一起孵育。在1.25mM葡萄糖(与肿瘤相关)和10mM葡萄糖(大约外周血水平)的存在下,将共培养物在37℃下在5%CO<sub>2</sub>中孵育六天。在六天结束时,收获共培养物并用抗CD3抗体染色。

[0500] 通过流式细胞术评估CD3阳性细胞的数量,作为T细胞增殖的量度。相对于表达单独的CAR构建体的T细胞,除表达CAR多肽外还表达克雷布斯循环调节多肽的T细胞显示出增强的T细胞增殖(图2A、图2B、图3A和图3B)。在与肿瘤相关的低葡萄糖浓度下也发生了这种增强的增殖。这些实验证明在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对CAR-T细胞增殖活性具有积极影响。

[0501] 实施例7:在较低葡萄糖环境中表达克雷布斯循环调节基因对T细胞功能的影响

[0502] 将克雷布斯循环调节转基因与嵌合抗原受体(CAR)多肽在相同T细胞中共表达。转

基因为例如GPT1、GLS、PCK1、GOT1、GOT2、IDH1、IDH2、MDH1、MDH2、PHGDH、PSAT1或GDH1(例如SEQ ID NO:81至SEQ ID NO:92)。用编码CAR多肽和克雷布斯循环代谢产物多肽的病毒转导T细胞,所述CAR多肽和克雷布斯循环代谢产物多肽例如由P2A核糖体跳跃序列分隔开。将T细胞以给定的效应物与靶标(E:T)比率与肿瘤靶细胞(诸如HepG2细胞)混合。然后将反应在37℃下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中以不同起始葡萄糖浓度(例如,0-20mM)孵育一段时间(例如,6-8天)。然后例如使用细胞因子产生或T细胞增殖测定来评估T细胞功能。从反应上清液中测量细胞因子产生(例如,IL-2和/或IFN- $\gamma$ )。对于增殖实验,收获共培养物并用抗CD3抗体和活死细胞染色剂进行染色。通过流式细胞术评估活CD-3阳性细胞的数量,作为T细胞增殖的量度。

[0503] 相对于表达单独的CAR的T细胞,除表达CAR多肽外还表达克雷布斯循环调节多肽的T细胞预期显示出增强的T细胞功能,包括例如增强的细胞因子产生或增强的增殖。在较低的葡萄糖浓度下,这种增强的功能可更加明显。

[0504] 实施例8:在具有较高可溶性抑制剂浓度的环境中表达克雷布斯循环调节基因对T细胞功能的影响

[0505] 将克雷布斯循环调节转基因与嵌合抗原受体(CAR)多肽在相同T细胞中共表达。转基因为例如GPT1、GLS、PCK1、GOT1、GOT2、IDH1、IDH2、MDH1、MDH2、PHGDH、PSAT1或GDH1(例如,SEQ ID NO:81至SEQ ID NO:92)。用编码CAR多肽和克雷布斯循环调节多肽的病毒转导T细胞,所述CAR多肽和克雷布斯循环调节多肽例如由P2A核糖体跳跃序列分隔开。将转导的T细胞以给定的效应物与靶标(E:T)比率与肿瘤靶细胞(诸如HepG2细胞)在含有不同浓度的在肿瘤微环境中存在的可溶性抑制剂(例如,TGF- $\beta$ 、PGE<sub>2</sub>和/或腺苷)的培养基中混合。然后将反应在37℃下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育一段时间(例如,6-8天)。然后例如使用细胞因子产生或T细胞增殖测定来评估T细胞功能。从反应上清液中测量细胞因子产生(例如,IL-2和/或IFN- $\gamma$ )。对于增殖实验,收获共培养物并用抗CD3抗体和活死细胞染色剂进行染色。通过流式细胞术评估活CD3阳性细胞的数量,作为T细胞增殖的量度。

[0506] 相对于表达单独的CAR的T细胞,除表达CAR多肽外还表达克雷布斯循环调节多肽的T细胞预期显示出增强的T细胞功能,包括例如增强的细胞因子产生或增强的增殖。在较高的可溶性抑制剂浓度下可以实现这种增强的功能。

[0507] 实施例9:在具有更大免疫抑制细胞存在的环境中表达克雷布斯循环调节基因对T细胞功能的影响

[0508] 将克雷布斯循环代谢产物转位转基因与嵌合抗原受体(CAR)多肽在相同T细胞中共表达。转基因为例如GPT1、GLS、PCK1、GOT1、GOT2、IDH1、IDH2、MDH1、MDH2、PHGDH、PSAT1或GDH1(例如,SEQ ID NO:81至SEQ ID NO:92)。用编码CAR多肽和克雷布斯循环代谢产物转位多肽的病毒转导T细胞,所述CAR多肽和克雷布斯循环代谢产物转位多肽例如由P2A核糖体跳跃序列分隔开。在存在用荧光标签标记的免疫抑制细胞(例如,髓源性抑制细胞和/或调节性T细胞)的情况下,将转导的T细胞以给定的效应物与靶标(E:T)比率与肿瘤靶细胞(诸如HepG2细胞)混合。然后将反应在37℃下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育一段时间(例如,3-10天)。然后例如使用细胞因子产生或T细胞增殖测定来评估T细胞功能。从反应上清液中测量细胞因子产生(例如,IL-2和/或IFN- $\gamma$ )。对于增殖实验,收获共培养物并用抗CD3抗体和活死细胞染色剂进行染色。通过流式细胞术评估未标记的活CD3阳性细胞的数量,作为T细胞增殖

的量度。

[0509] 相对于表达单独的CAR的T细胞,除表达CAR多肽外还表达克雷布斯循环调节多肽的T细胞预期显示出增强的T细胞功能,包括例如增强的细胞因子产生或增强的增殖。这种增强的功能可以在增加量(例如,更大数量或百分比)的免疫抑制细胞存在下实现。

[0510] 实施例10:在使用靶向GPC3的CAR-T表达构建体的小鼠肿瘤模型中表达克雷布斯循环调节多肽对T细胞功能的影响

[0511] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与靶向GPC3的CAR-T多肽(SEQ ID NO:104)在相同T细胞中共表达。产生编码靶向GPC3的CAR-T表达构建体的 $\gamma$ 逆转录病毒,并将其用于感染原代人T细胞,以产生在其细胞表面上表达靶向GPC3的CAR-T的细胞。还用编码抗GPC3的CAR多肽和GOT2的病毒转导T细胞,所述抗GPC3的CAR多肽和GOT2由P2A核糖体跳跃序列分隔开。

[0512] 在小鼠肿瘤模型中评估CAR转导的T细胞的抗肿瘤活性。对于这些实验,将肝细胞癌肿瘤细胞系JHH7接种到NSG<sup>TM</sup>(NOD scid  $\gamma$ , NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>IL2rg<sup>tmWjl</sup>/SzJ,品系005557)小鼠中。当肿瘤体积达到约50mm<sup>3</sup>(接种后第8天)时,开始用表达抗GPC3 CAR的T细胞进行处理。各自基于肿瘤体积将小鼠随机分到具有5只小鼠的治疗组中,并用表达靶向GPC3的CAR的T细胞以 $5 \times 10^6$ 个CAR+T细胞的剂量在接种后第8天和第15天进行处理。总T细胞剂量基于每个构建体的CAR转导效率而变化。

[0513] 在实验持续时间中每周测量肿瘤体积和体重两次至三次。相对于仅表达GPC3 CAR构建体的T细胞,共表达GOT2的CAR-T细胞显示出增强的抗肿瘤功效(图4)。这些实验证明,在肝细胞癌的小鼠异种移植模型中,在CAR-T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对CAR-T细胞的抗肿瘤功效具有积极影响。

[0514] 在小鼠肿瘤模型中评估CAR转导的T细胞的抗肿瘤活性。对于这些实验,将肝细胞癌肿瘤细胞系Hep3B接种到NSG<sup>TM</sup>(NOD scid  $\gamma$ , NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>IL2rg<sup>tmWjl</sup>/SzJ,品系005557)小鼠中。当肿瘤体积达到约100mm<sup>3</sup>(接种后第20天)时,开始用表达抗GPC3 CAR的T细胞进行处理。各自基于肿瘤体积将小鼠随机分到具有5只小鼠的治疗组中,并用表达靶向GPC3的CAR的T细胞以 $1 \times 10^6$ 个CAR+T细胞的剂量在接种后第20天和第27天进行处理。总T细胞剂量基于每个构建体的CAR转导效率而变化。

[0515] 在实验持续时间中每周测量肿瘤体积和体重两次至三次。相对于仅表达GPC3 CAR构建体的T细胞,共表达GOT2的CAR-T细胞显示出增强的抗肿瘤功效(图6)。这些实验证明,在肝细胞癌的小鼠异种移植模型中,在CAR-T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对CAR-T细胞的抗肿瘤功效具有积极影响。

[0516] 在小鼠肿瘤模型中评估CAR转导的T细胞的抗肿瘤活性。对于这些实验,将小细胞肺癌肿瘤细胞系NCI-H446接种到NSG<sup>TM</sup>(NOD scid  $\gamma$ , NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>IL2rg<sup>tmWjl</sup>/SzJ,品系005557)小鼠中。当肿瘤体积达到约100mm<sup>3</sup>(接种后第18天)时,开始用表达抗GPC3 CAR的T细胞进行处理。各自基于肿瘤体积将小鼠随机分到具有5只小鼠的治疗组中,并用表达靶向GPC3的CAR的T细胞以 $5 \times 10^6$ 个CAR+T细胞的剂量在接种后第18天和第25天进行处理。总T细胞剂量基于每个构建体的CAR转导效率而变化。

[0517] 在实验持续时间中每周测量肿瘤体积和体重两次至三次。相对于仅表达GPC3 CAR构建体的T细胞,共表达GOT2的CAR-T细胞显示出增强的抗肿瘤功效(图5)。这些实验证明,

在小细胞肺癌的小鼠异种移植模型中,在CAR-T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对CAR-T细胞的抗肿瘤功效具有积极影响。

[0518] 实施例11:在使用靶向GPC3的CAR-T表达构建体的小鼠肿瘤模型中表达克雷布斯循环调节多肽对T细胞扩增的影响

[0519] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与靶向GPC3的CAR-T多肽(SEQ ID NO:104)在相同T细胞中共表达。产生编码靶向GPC3的CAR-T表达构建体的 $\gamma$ 逆转录病毒,并将其用于感染原代人T细胞,以产生在其细胞表面上表达靶向GPC3的CAR-T的细胞。还用编码抗GPC3的CAR多肽和GOT2的病毒转导T细胞,所述抗GPC3的CAR多肽和GOT2由P2A核糖体跳跃序列分隔开。

[0520] 在小鼠肿瘤模型中评估CAR转导的T细胞的扩增。对于这些实验,将肝细胞癌肿瘤细胞系Hep3B接种到NSG<sup>TM</sup>(NOD scid  $\gamma$ , NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>IL2rg<sup>tmWj1</sup>/SzJ,品系005557)小鼠中。当肿瘤体积达到约100mm<sup>3</sup>(接种后第20天)时,开始用表达抗GPC3 CAR的T细胞进行处理。各自基于肿瘤体积将小鼠随机分到具有5只小鼠的治疗组中,并用表达靶向GPC3的CAR的T细胞以 $1 \times 10^6$ 个CAR+T细胞的剂量在接种后第20天和第27天进行处理。总T细胞剂量基于每个构建体的CAR转导效率而变化。

[0521] 收集外周血并用抗CD3和抗CAR抗体染色。通过流式细胞术评估CD3阳性和CAR阳性细胞的数量,作为T细胞扩增和CAR活性的量度。相对于仅表达GPC3 CAR构建体的T细胞,共表达GOT2的CAR-T细胞显示出增强的T细胞扩增(图7)。这些实验证明,在肝细胞癌的小鼠异种移植模型中,在CAR-T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对CAR-T细胞扩增具有积极影响。

[0522] 实施例12:在T细胞中共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR增加天冬氨酸转氨酶活性

[0523] 通过重组技术产生编码示例性的靶向GPC3的CAR多肽表达构建体(SEQ ID NO:104)的 $\gamma$ 逆转录病毒,并将其用于感染原代人T细胞,以产生在其细胞表面上表达靶向GPC3的CAR多肽的细胞。此外,通过重组技术产生编码示例性的靶向GPC3的CAR多肽和克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)的 $\gamma$ 逆转录病毒,并将其用于感染原代人T细胞,以产生表达靶向GPC3的多肽和GOT2的细胞,这两种多肽由P2A核糖体跳跃序列分隔开。使用蛋白质印迹证实GOT2的表达。将经CAR转导的T细胞与GPC3+肝细胞癌Hep3B肿瘤细胞以4:1的效应物与靶标比混合,并在37℃、5%CO<sub>2</sub>下孵育4天。在孵育后,从 $1 \times 10^6$ 个细胞制备细胞裂解物,将所述细胞裂解物与Bolt LDS样品缓冲液(Invitrogen)和100nM DTT混合,并在两个分开的凝胶上跑样。然后将来自凝胶的蛋白质转移到硝酸纤维素膜(得自BioRad的Transblot turbo转移包)上。使用兔抗人GOT2抗体(Origene)过夜探测印迹的GOT2表达,然后用HRP缀合的抗兔抗体探测印迹,或使用小鼠抗人GAPDH(Biolegend)探测印迹的GAPDH表达,然后用HRP缀合的抗小鼠IgG二级抗体探测印迹。相对于亲本细胞CAR,用CAR+GOT2构建体转导的T细胞中的GOT2表达更高(图8A)。

[0524] 将转导的T细胞与GPC3+肝细胞癌Hep3B肿瘤细胞以4:1的效应物与靶标比混合,并在37℃、5%CO<sub>2</sub>下孵育8天。根据制造商的方案,使用天冬氨酸转氨酶活性测定试剂盒(Abcam)测量天冬氨酸转氨酶(AST)的酶活性。通过测量在37℃下每分钟产生的谷氨酸的量来计算AST活性。在该实施例中,AST活性是在加入底物后50分钟时计算的。除表达CAR多肽

外还表达克雷布斯循环调节多肽GOT2的T细胞在用肿瘤细胞活化后显示出增加的AST活性。(图8B)。这些实验证明在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对T细胞功能具有积极影响。

[0525] 实施例13:在T细胞中共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR或ACTR增强增殖

[0526] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:10)与靶向GPC3的CAR-T多肽(SEQ ID NO:1)在相同T细胞中共表达。用编码单独的CAR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分开的CAR和GOT2的病毒转导T细胞。将表达靶向GPC3的CAR和共表达GPC3-CAR和GOT2的T细胞用荧光标记细胞蛋白细胞示踪紫进行标记,然后与GPC3+肝细胞癌Hep3B肿瘤细胞以2:1的效应物与靶标比混合。在活化后第6天,将细胞用抗CD3染色,并在活化后第6天通过流式细胞术测量细胞示踪紫稀释液以测量增殖。共表达CAR和GOT2的T细胞中CD3+细胞的细胞示踪紫平均荧光强度的倒数是相对于表达单独的CAR的T细胞的平均荧光强度的倒数表示的。相对于表达单独的CAR的T细胞,表达GOT2与CAR多肽的组合的T细胞显示出增加的细胞分裂。图9A

[0527] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:10)与ACTR多肽(SEQ ID NO:1)在相同T细胞中共表达。用编码单独的ACTR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的ACTR和GOT2的病毒转导T细胞。将表达ACTR的T细胞和共表达ACTR和GOT2的T细胞与GPC3+肝细胞癌HepG2肿瘤细胞和1 $\mu$ g/mL抗GPC3抗体GC33以2:1的效应物与靶标比混合(参见Nakano,K等人, *Anticancer Drugs*. 2010年11月;21(10):907-16)。在活化后第3天,在用抗CD3抗体染色后,通过流式细胞术测量T细胞计数。共表达ACTR和GOT2的T细胞的CD3+细胞总计数是相对于表达单独的ACTR的T细胞的CD3+T细胞总计数表示的。除表达ACTR多肽外还表达GOT2的T细胞显示出增加的T细胞计数。图9B。

[0528] 这些实验证明在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对T细胞增殖具有积极影响。

[0529] 实施例14:在T细胞中共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR或ACTR增强IL-17A细胞因子产生

[0530] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与靶向GPC3的CAR-T多肽(SEQ ID NO:104)在T细胞中共表达,或与ACTR-4-1BB多肽(SEQ ID NO:1)或ACTR-CD28多肽(SEQ ID NO:57)在T细胞中共表达。用编码单独的CAR或ACTR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的CAR或ACTR和GOT2的病毒转导T细胞。将转导的T细胞以2:1的效应物与靶标比与GPC3+肝细胞癌HepG2肿瘤细胞混合;在使用ACTR T细胞的实验中,加入了抗GPC3抗体GC33(1 $\mu$ g/mL)。将细胞在5%CO<sub>2</sub>培养箱中在37℃孵育24小时。在孵育之后,收集100 $\mu$ L细胞培养上清液,并根据制造商的使用说明书,使用MSD ELISA(Meso Scale Discovery, Pacific BioLabs)测量IL-17A。将随表达构建体变化的IL-17A生产绘制成图(图10A至图10C)。相对于表达单独的CAR或ACTR的T细胞,共表达GOT2和CAR(图10A)或ACTR多肽(图10B至图10C)的T细胞表现出增强的产生IL-17A的能力。这些实验表明,在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对IL-17A细胞因子产生具有积极影响。

[0531] 实施例15:共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR或ACTR增强CD4+T细胞多功能性

[0532] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与靶向GPC3的CAR-T多肽(SEQ ID NO:104)在相同T细胞中共表达,或与含有4-1BB(SEQ ID NO:1)或CD28(SEQ ID NO:57)

主要共刺激结构域的ACTR多肽在相同T细胞中共表达。用编码单独的CAR或ACTR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的CAR或ACTR和GOT2的病毒转导T细胞。将转导的T细胞以1:1的效应物与靶标比与GPC3+肝细胞癌HepG2肿瘤细胞混合;在使用ACTR T细胞的实验中,加入了抗GPC3抗体GC33(1 $\mu$ g/mL)。将细胞在蛋白质转运抑制剂布雷菲德菌素A(5 $\mu$ g/mL)和莫能菌素(2 $\mu$ M)的存在下,在37 $^{\circ}$ C下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育6小时。在孵育之后,将共培养物用抗CD4和抗CD8抗体进行CAR T细胞和ACTR T细胞染色;ACTR T细胞还用抗CD16抗体进行染色。随后将细胞固定、透化,并用抗IFN  $\gamma$ 、抗IL-2、抗TNF $\alpha$ 和抗IL-17A抗体染色,以对细胞内细胞因子产生进行定量。

[0533] 通过流式细胞术对产生多种细胞因子的CD4<sup>+</sup>T细胞的频率进行定量。相对于表达单独的CAR或ACTR的T细胞,除表达CAR或ACTR多肽外还表达GOT2的T细胞具有更高的同时产生多于一种、两种或三种细胞因子的CD4<sup>+</sup>T细胞频率,表明了表达GOT2的细胞中具有更大的多功能性(图11A至图11C)。这些实验证明在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对CD4<sup>+</sup>T细胞多功能性具有积极影响。

[0534] 实施例16:共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR或ACTR增加具有较低分化、幼稚样表型CD8<sup>+</sup>细胞的频率

[0535] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与靶向GPC3的CAR-T多肽(SEQ ID NO:104)在相同T细胞中共表达,或与含有4-1BB(SEQ ID NO:1)或CD28(SEQ ID NO:57)主要共刺激结构域的ACTR多肽在相同T细胞中共表达。用编码单独的CAR或ACTR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的CAR或ACTR和GOT2的病毒转导T细胞。通过流式细胞术评定来自11个健康供体的CAR构建体和来自两个健康供体的ACTR构建体的T细胞表型。对于这些实验,将细胞解冻并用抗CD3、抗CD4、抗CD8、抗CD45RA、抗CD45RO、抗CD27和抗CD62L抗体进行表达CAR和ACTR的T细胞染色。还用重组GPC3蛋白对CAR T细胞进行染色以检测CAR多肽,并且还用抗CD16抗体对ACTR T细胞进行染色以检测ACTR多肽。相对于同源亲本,在还共表达GOT2的T细胞中对CD27、CD45RA、CD62L染色阳性并且对CD45RO染色阴性的CD8<sup>+</sup>CAR<sup>+</sup>或ACTR<sup>+</sup>T细胞的频率较高,表明表达GOT2的细胞具有更幼稚样的CD8<sup>+</sup>群体(图12A至图12C)。总的来说,相对于亲本CAR,共表达GOT2的CD8<sup>+</sup>CAR或ACTR T细胞的表型显示出更高比例的细胞具有较低分化(较年轻)表型的表型标记物(CD27<sup>+</sup>/CD45RO<sup>+</sup>、CD27<sup>+</sup>/CD45RO<sup>-</sup>、CD27<sup>+</sup>/CD45RA<sup>+</sup>、CD27<sup>+</sup>/CD45RA<sup>-</sup>) (图13)。这些实验证明在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对CD8表型具有积极影响。

[0536] 实施例17:在T细胞中共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR改善慢性抗原刺激和缺氧条件下的增殖

[0537] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与靶向GPC3的CAR-T多肽(SEQ ID NO:104)在相同T细胞中共表达。用编码单独的CAR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的CAR和GOT2的病毒转导T细胞。将表达靶向GPC3的CAR的T细胞和共表达GPC3-CAR和GOT2细胞的T细胞用荧光标记细胞蛋白细胞示踪紫进行标记,然后与GPC3+肝细胞癌Hep3B肿瘤细胞以2:1的效应物与靶标比混合。在活化后的第3天,将细胞洗涤,然后与作为第二抗原刺激的新鲜的GPC3+肝细胞癌Hep3B肿瘤细胞以2:1的效应物与靶标比混合。将细胞在常氧(20%氧气)或低氧(1.5%氧气)条件下再孵育3天,然后用抗CD3染色,并通过流式细胞术测量细胞示踪紫稀释以测量增殖,表示为细胞示踪紫平均荧光强度的倒数(MFI<sup>-1</sup>)。

除表达CAR多肽外还表达GOT2的T细胞在常氧和低氧条件下均在慢性抗原刺激下表现出增加的增殖(图14),从而模拟肿瘤微环境的多种应激。这些实验表明,在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽提供了在实体肿瘤微环境中存在的不利条件下的增殖优势。

[0538] 实施例18:在T细胞中共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR改善有限葡萄糖条件下的细胞增殖

[0539] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与含有4-1BB(SEQ ID NO:104)或CD28(SEQ ID NO:105)共刺激结构域的靶向GPC3的CAR-T多肽在相同T细胞中共表达。用编码单独的CAR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的CAR和GOT2的病毒转导T细胞。将用靶向GPC3的CAR-T多肽转导的T细胞用AlexaFluor647缀合的GPC3重组蛋白和抗AlexaFluor 647微珠(Miltenyi Biotec)分离,并在RPMI+10%FBS中静置过夜。然后将转导的T细胞用细胞示踪紫标记,并与GPC3+肝细胞癌HepG2肿瘤细胞以2:1的效应物与靶标比混合。将共培养物在高(10mM)或低(1.25mM)葡萄糖存在下孵育,以模拟肿瘤微环境中有限的营养可用性。在37°C下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中7天后,将细胞用抗CD3抗体染色,并经由流式细胞术通过细胞示踪紫稀释评定细胞分裂。

[0540] 如由降低的细胞示踪紫荧光强度所指示的,相对于表达单独的CAR的T细胞,共表达GOT2和CAR多肽的T细胞在10mM和1.25mM葡萄糖中均表现出更大的增殖。将细胞示踪紫荧光强度的倒数根据葡萄糖条件和T细胞类型绘制成图(图15)。这些实验表明,在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对含有4-1BB或CD28共刺激结构域的CAR-T细胞在高和低葡萄糖条件下的T细胞增殖具有积极影响。

[0541] 实施例19:在T细胞中共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR改善在T细胞抑制剂犬尿氨酸存在下的增殖

[0542] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与含有CD28主要共刺激结构域的ACTR多肽(SEQ ID NO:57)在相同T细胞中共表达,并在功能测定中与表达单独的ACTR多肽的T细胞进行比较。用编码单独的ACTR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的ACTR和GOT2的病毒转导T细胞。在加入抗FOLR抗体(5μg/mL)的情况下,将T细胞与表达叶酸受体α(FOLR+)的卵巢癌IGROV-1肿瘤细胞(固定在多聚甲醛中)以4:1的效应物与靶标比混合。将共培养物在37°C下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育6天。在孵育后,将一半细胞转移到新的平板上,用BrdU(Millipore Sigma)脉冲,在37°C下在5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育约16小时,并按照制造商的用法说明书使用EnVision酶标仪(Perkin Elmer)检测化学发光以分析BrdU摄取。如由增加的BrdU摄取所示,相对于表达单独的ACTR的T细胞,共表达GOT2和ACTR的T细胞在不存在和存在犬尿氨酸的情况下均表现出改善的增殖。这些实验表明,在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽提供了在实体肿瘤微环境中发现的抑制分子存在下的增殖优势。图16。

[0543] 实施例20:在T细胞中共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR导致在从GPC3+实体瘤异种移植物分离的T细胞上减少的持续抑制性受体表达

[0544] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与靶向GPC3的CAR-T多肽(SEQ ID NO:104)在相同T细胞中共表达。用编码单独的CAR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的CAR和GOT2的病毒转导T细胞。

[0545] 在注射入小鼠肿瘤模型后,评估CAR T细胞的离体表型。对于这些实验,将GPC3+肝细胞癌肿瘤细胞系JHH7接种到NSG<sup>TM</sup>(NOD scid γ, NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>IL2rg<sup>tmWjl</sup>/SzJ,品系



005557) 小鼠中。当肿瘤体积达到约 $100\text{mm}^3$  (接种后第11天) 时, 开始用T细胞进行处理。各自基于肿瘤体积将小鼠随机分到具有5只小鼠的治疗组中, 并用表达靶向GPC3的CAR的T细胞或共表达靶向GPC3的CAR和GOT2的T细胞以 $5 \times 10^6$ 个CAR+T细胞的剂量在接种后第11天进行处理。

[0546] 在T细胞投配后的第2天、第7天和第14天, 从荷JHH7肿瘤的小鼠收获皮下肿瘤。将肿瘤用保险刀片切碎, 并使用人肿瘤解离试剂盒 (Miltenyi Biotec) 在 $37^\circ\text{C}$ 下酶促消化1小时。消化的肿瘤在接种到96孔板中进行细胞染色之前通过 $70\mu\text{m}$ 的细胞过滤网。

[0547] 使用 $5 \times 10^6$ 个共表达CAR和GOT2的T细胞或表达单独的CAR的T细胞的单次静脉内注射处理荷有已建立的表达JHH7 GPC3的皮下肿瘤的免疫缺陷小鼠。在第2天、第7天和第14天对动物同期群实施安乐死, 并且通过手动和酶消化从肿瘤中分离出T细胞。执行流式细胞术, 并对CD4+和CD8+T细胞亚群进行CD69、CD25和ICOS活化分子平均荧光强度定量。在红细胞溶解和细胞染色后, 通过流式细胞术评定T细胞表型。对于这些实验, 将从肿瘤分离的细胞用抗CD3、抗CD4、抗CD8、抗PD-1、抗TIM-3、抗CD69、抗CD25和抗ICOS抗体染色。在第2天 (CD69) 或第7天 (CD25、ICOS) 对从肿瘤中分离的CD4+和CD8+T细胞亚群进行CD69、CD25和ICOS活化分子平均荧光强度定量, 并针对每种T细胞类型进行绘图。如图17A至图17C所示, 相对于表达单独的CAR的T细胞, 共表达GOT2和CAR多肽的T细胞显示出增加的CD69、CD25和ICOS活化标记物表达。

[0548] 使用 $5 \times 10^6$ 个共表达CAR和GOT2的T细胞或表达单独的CAR的T细胞的单次静脉内注射处理荷有已建立的表达JHH7 GPC3的皮下肿瘤的免疫缺陷小鼠。在第2天、第7天和第14天对动物同期群实施安乐死, 并且通过手动和酶消化从肿瘤和脾脏中分离出T细胞。执行流式细胞术, 并对CD4+和CD8+T细胞亚群进行共表达PD-1和TIM-3抑制分子的T细胞频率的定量。对从肿瘤分离的CD4+和CD8+T细胞亚群进行共表达PD-1和TIM-3抑制分子的T细胞的频率定量, 并针对每种T细胞类型根据时间点进行绘图。相对于表达单独的CAR的T细胞, 共表达CAR和GOT2的T细胞在第7天显示出相当或更高的PD-1+TIM-3+T细胞频率, 但在第14天显示出较低的PD-1+TIM-3+T细胞频率。图18A至图18B。这些结果表明, 相对于表达单独的CAR的T细胞, 共表达CAR和GOT2的T细胞更抗抑制性受体的持续表达。这些实验表明, 在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽增强了活化并且限制了实体肿瘤微环境中T细胞的持续抑制性受体表达。

[0549] 实施例21: 在T细胞中共表达克雷布斯循环调节基因 (GOT2) 和靶向GPC3的CAR导致对从GPC3+实体瘤异种移植物分离的T细胞上的持续抑制性受体表达的抗性

[0550] 将克雷布斯循环调节多肽 (GOT2) (SEQ ID NO:88) 与靶向GPC3的CAR-T多肽 (SEQ ID NO:104) 在相同T细胞中共表达。用编码单独的CAR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的CAR和GOT2的病毒转导T细胞。

[0551] 在注射入小鼠肿瘤模型后, 评估CAR T细胞的离体表型。对于这些实验, 将GPC3+肝细胞癌肿瘤细胞系JHH7接种到NSG<sup>TM</sup> (NOD scid  $\gamma$ , NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> IL2rg<sup>tmWj1</sup>/SzJ, 品系005557) 小鼠中。当肿瘤体积达到约 $80\text{mm}^3$  (接种后第10天) 时, 开始用T细胞进行处理。各自基于肿瘤体积将小鼠随机分到具有3只小鼠的治疗组中, 并用表达靶向GPC3的CAR的T细胞或共表达靶向GPC3的CAR和GOT2的T细胞以 $5 \times 10^6$ 个CAR+T细胞的剂量在接种后第11天进行处理。



[0552] 在T细胞投配后的第1天、第6天和第13天,从荷JHH7肿瘤的小鼠收获皮下肿瘤和脾脏组织。将肿瘤用保险刀片切碎,并使用人肿瘤解离试剂盒(Miltenyi Biotec)在37℃下酶促消化1小时。使用注射器柱塞的末端将脾脏机械解离。使消化的肿瘤和脾脏在接种到96孔板进行细胞染色之前通过70 $\mu$ m的细胞过滤网。

[0553] 使用 $5 \times 10^6$ 个共表达CAR和GOT2的T细胞或表达单独的CAR的T细胞的单次静脉内注射处理荷有已建立的表达JHH7 GPC3的皮下肿瘤的免疫缺陷小鼠。在第6天和第13天对动物同期群实施安乐死,并且通过手动和酶消化从肿瘤和脾脏中分离出T细胞。执行流式细胞术,并对CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞亚群进行共表达PD-1和TIM-3抑制分子的T细胞频率的定量。

[0554] 在红血细胞溶解和细胞染色后,通过流式细胞术评定T细胞表型。对于这些实验,将细胞用抗CD3、抗CD4、抗CD8、抗PD-1和抗TIM-3抗体染色。对CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞亚群进行共表达PD-1和TIM-3的T细胞频率的定量。CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>亚群中共表达CAR和GOT2的T细胞在第6天表现出相对于表达单独的CAR的T细胞相当至更高的PD-1+TIM-3+T细胞频率,表明了活化,但是在长时间暴露于肿瘤微环境后(第13天)与表达单独的CAR的T细胞相比表达频率降低,表明了对持续抑制性受体表达的抗性。从脾脏分离的T细胞在第6天或第13天都没有显示PD-1+TIM-3+表达,表明了仅针对表达GPC3的肿瘤活化的特异性。图19A至图19D。相对于表达单独的CAR的T细胞,共表达CAR和GOT2的T细胞在第6天显示出更高的PD-1+TIM-3+T细胞频率。图19A和图18B。另一方面,在长时间暴露于肿瘤微环境后,共表达CAR和GOT2的T细胞在第13天显示出与表达单独的CAR的T细胞相比较低的PD-1+TIM-3+T细胞频率,表明了对持续抑制性受体表达的抗性。图19C和图19D。从脾脏分离的T细胞在第6天或第13天都没有显示PD-1+TIM-3+表达,表明了仅在表达GPC3的肿瘤中T细胞活化的特异性。图19A至图19D。

[0555] 这些实验表明,在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽提供了对实体肿瘤微环境中持续抑制性受体表达的抗性。

[0556] 实施例22:在T细胞中共表达克雷布斯循环调节基因(GOT2)和靶向GPC3的CAR导致在体内暴露于肿瘤微环境后持续的T细胞功能

[0557] 将克雷布斯循环调节多肽(GOT2)(SEQ ID NO:88)与靶向GPC3的CAR-T多肽(SEQ ID NO:104)在相同T细胞中共表达。用编码单独的CAR多肽的病毒或编码由P2A核糖体跳跃序列分隔开的CAR和GOT2的病毒转导T细胞。

[0558] 在小鼠肿瘤模型中评估CAR转导的细胞的功能。对于这些实验,将GPC3<sup>+</sup>肝细胞癌肿瘤细胞系JHH7接种到NSG<sup>TM</sup>(NOD scid  $\gamma$ , NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>IL2rg<sup>tmWjl</sup>/SzJ,品系005557)小鼠中。当肿瘤体积达到约80mm<sup>3</sup>(接种后第10天)时,开始用T细胞进行处理。各自基于肿瘤体积将小鼠随机分到具有3只小鼠的治疗组中,并用表达靶向GPC3的CAR的T细胞以 $5 \times 10^6$ 个CAR+T细胞的剂量在接种后第11天进行处理。

[0559] 在CAR投配后的第3天,从荷JHH7肿瘤的小鼠收获皮下肿瘤。将肿瘤用保险刀片切碎,并使用人肿瘤解离试剂盒(Miltenyi Biotec)在37℃下酶促消化1小时。使消化的肿瘤在接种到24孔板中( $1 \times 10^6$ 个细胞/1mL体积)之前通过70 $\mu$ m的细胞过滤网。在37℃下在5% CO<sub>2</sub>培养箱中孵育18小时后,收集细胞上清液进行细胞因子分析。分别使用均相时间分辨荧光测定(Cisbio)和Meso Scale Discovery V-Plex测定技术测定细胞上清液中的IFN  $\gamma$  和IL-17A的浓度。根据制造商的方案执行两种测定。

[0560] 相对于来自投配表达单独的CAR的T细胞的小鼠的肿瘤内的T细胞,来自投配共表

达GOT2和CAR的T细胞的小鼠的肿瘤内的T细胞显示出增加的IFN  $\gamma$  和IL-17A产生。图20A至图20B。这些实验证明在T细胞中表达克雷布斯循环调节多肽对肿瘤微环境中的T细胞功能具有积极影响。

#### [0561] 其他实施方案

[0562] 本说明书中公开的所有特征可以以任何组合进行组合。本说明书中公开的每个特征可以由用于相同、等同或相似目的的替代特征代替。因此,除非另有明确说明,否则所公开的每个特征仅是一系列等同或相似特征的实例。

[0563] 根据上述描述,本领域的技术人员可容易地确定本公开的基本特征,并且在不背离本公开的精神和范围的前提下,可对本公开做各种变化和修改以使其适应于各种用途和条件。因此,其他实施方案在权利要求内。

#### [0564] 等效方案

[0565] 尽管已经在本文中描述和示出了几个发明实施方案,但是本领域的普通技术人员将容易想到用于执行功能和/或获得结果和/或本文所述的优点中的一个或多个优点的多种其他手段和/或结构,并且此类变型和/或修改中的每一者都被认为在本文所述的发明实施方案的范围内。更一般地,本领域的技术人员将容易地理解,本文所述的所有参数、尺寸、材料和构造均是示例性的,并且实际参数、尺寸、材料和/或构造将取决于使用本发明的教导所针对的一个或多个具体应用。本领域的技术人员将认识到或能够使用不超过常规实验来探知本文所述的具体发明实施方案的许多等同物。因此,应当理解的是,前述实施方案仅以举例的方式给出,并且在所附权利要求及其等同物的范围内,可以以不同于具体描述和要求保护的方式来实践本发明的实施方案。本公开的发明实施方案涉及本文所述的每个单独特征、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法。另外,如果此类特征、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法不是相互矛盾的,则两个或更多个此类特征、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法的任何组合包括在本公开的发明范围内。

[0566] 如本文所定义和使用的定义,应理解为相对于字典定义、通过引用并入的文档中的定义,和/或所定义的术语的普通含义处于支配地位。

[0567] 本文所公开的所有参考文献、专利和专利申请关于各自被引用所针对的主题以引用方式并入本文,在一些情况下该主题可涵盖文档的整体。

[0568] 除非明确相反地指出,否则本文中在说明书和权利要求书中使用的冠词“一个”和“一种”应理解为表示“至少一个(种)”。

[0569] 说明书和权利要求书中使用的短语“和/或”应理解为是指如此结合的要素中的“一个或两个”,即,在一些情况下结合存在而在其他情况下分离存在的要素。用“和/或”列出的多个要素应以相同的方式来解释,即,如此结合的要素中的“一个或多个”要素。除了由“和/或”条款具体标识的要素之外,可以可选地存在其他要素,无论这些要素与那些具体标识的要素相关还是无关。因此,作为非限制性实例,当与诸如“包括”的开放式语言结合使用时,在一个实施方案中,对“A和/或B”的引用可以指仅A(可选地包括除B之外的要素);在另一个实施方案中,指仅B(可选地包括除A之外的要素);在又一个实施方案中,指A和B两者(可选地包括其他要素);等等。

[0570] 如在说明书和权利要求书中所使用的,“或”应该理解为具有与上面定义的“和/或”相同的含义。例如,当分离列表中的项目时,“或”或“和/或”应被解释为包含性的,即包

括至少一个但也包括多于一个的数量或列表的要素,以及可选地,附加的未列出的项目。只有明确表示相反的术语,例如“仅一个”或“恰好一个”,或者当在权利要求书中结合“由……组成”使用时将指的是包括多个或一系列要素中的恰好一个要素。一般而言,本文中使用的术语“或”仅应在排他性术语(例如“基本上由……组成”中的“任一者”、“一个”“仅一个”或“恰好一个”)之前时解释为表示排他性替代(即,“一个或另一个,但不能同时包含两个”)。当在权利要求书中使用时,“基本上由...组成”应具有其在专利法领域中所使用的普通含义。

[0571] 如本文在说明书和权利要求书中所使用的,在提及一个或多个要素的列表时,短语“至少一个”应理解是指从该要素列表中的任何一个或多个要素中选择的至少一个要素,但不一定包括要素列表中具体列出的每个要素中的至少一个,并且不排除要素列表中要素的任何组合。该定义还允许可选地存在除了在短语“至少一个”所指的要素列表中具体标识的要素之外的要素,无论其与那些具体标识的要素相关还是无关。因此,作为非限制性实例,“A和B中的至少一个”或等效地“A或B中的至少一个”或等效地“A和/或B中的至少一个”在一个实施方案中可以指至少一个,任选地包括多于一个A而不存在B(并且任选地包括除B以外的要素);在另一个实施方案中,是指至少一个,任选地包括多于一个B而不存在A(并且任选地包括除A以外的要素);在又一个实施方案中,至少一个,可选地包括多于一个A和至少一个,可选地包括多于一个B(以及可选地包括其他要素);等等。

[0572] 还应当理解,除非明确指出相反的情况,否则在本文要求保护的包括多于一个步骤或动作的任何方法中,该方法的步骤或动作的顺序不一定限于叙述该方法的步骤或动作的顺序。

## 序列表

&lt;110&gt; UNUM THERAPEUTICS INC

&lt;120&gt; 与调节克雷布斯循环的反式代谢分子组合的嵌合抗原受体多肽及其治疗用途

&lt;130&gt; 103068-627891-70015V000

&lt;140&gt; PCT/US2019/046550

&lt;141&gt; 2019-08-30

&lt;150&gt; 62/718,491

&lt;151&gt; 2018-08-14

&lt;150&gt; 62/718,579

&lt;151&gt; 2018-08-14

&lt;160&gt; 107

&lt;170&gt; Patent In version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 436

&lt;212&gt; FRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 1

[0001]

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr  
 290 295 300  
 Gln Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Gu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435

[0002]

<210> 2  
 <211> 442  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 2

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
 50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
 85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
 100 105 110

[0003]

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255

[0004]

Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu  
 260 265 270  
 Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly  
 275 280 285  
 Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met  
 290 295 300  
 Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe  
 305 310 315 320  
 Pro Gu Gu Gu Gu Gly Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg  
 325 330 335  
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn  
 340 345 350  
 Gu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg  
 355 360 365  
 Arg Gly Arg Asp Pro Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro  
 370 375 380  
 Gln Gu Gly Leu Tyr Asn Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala  
 385 390 395 400  
 Tyr Ser Gu Ile Gly Met Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His  
 405 410 415  
 Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp  
 420 425 430  
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 435 440  
 <210> 3  
 <211> 442  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 3  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15  
 His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 I l e H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr I l e Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 I l e Thr I l e Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr I l e Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro A l a Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 A l a Pro Thr I l e A l a Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u A l a Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro A l a A l a G y G y A l a Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe A l a  
 245 250 255  
 Cys Asp Phe Trp Val Leu Val Val Val G y G y Val Leu A l a Cys Tyr  
 260 265 270  
 Ser Leu Leu Val Thr Val A l a Phe I l e I l e Phe Trp Val Arg Ser Lys  
 275 280 285  
 Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr I l e Phe Lys G n Pro Phe Met  
 290 295 300  
 Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe  
 305 310 315 320  
 Pro G u G u G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg  
 325 330 335

[0005]



Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn  
 340 345 350  
 G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg  
 355 360 365  
 Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro  
 370 375 380  
 G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala  
 385 390 395 400  
 Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s  
 405 410 415  
 Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp  
 420 425 430  
 Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 435 440  
 <210> 4  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 [0006] <400> 4  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Leu Ile Ala Leu Val Thr Ser G y Ala Leu Leu Ala Val Leu  
 260 265 270  
 G y Ile Thr G y Tyr Phe Leu Met Asn Arg Lys Arg G y Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg  
 340 345 350  
 Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u  
 355 360 365  
 Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met  
 385 390 395 400  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala  
 420 425 430

[0007]

Leu Pro Pro Arg  
435

<210> 5

<211> 436

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 5

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gn Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

[0008]

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val H s Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala  
 260 265 270  
 Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Arg Ser Lys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr G n G n Gly G n Asn G n Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365  
 [0009] Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n Gu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Gu Leu G n Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly H s Asp Gly Leu Tyr G n Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 6  
 <211> 428  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 6  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G n Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys  
 20 25 30

Leu G u Pro Pro Trp Ile Asn Val Leu G n G u Asp Ser Val Thr Leu  
 35 40 45  
 Thr Cys G n G y Ala Arg Ser Pro G u Ser Asp Ser Ile G n Trp Phe  
 50 55 60  
 H s Asn G y Asn Leu Ile Pro Thr H s Thr G n Pro Ser Tyr Arg Phe  
 65 70 75 80  
 Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser G y G u Tyr Thr Cys G n Thr G y G n  
 85 90 95  
 Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val H s Leu Thr Val Leu Ser G u Trp Leu  
 100 105 110  
 Val Leu G n Thr Pro H s Leu G u Phe G n G u G y G u Thr Ile Met  
 115 120 125  
 Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe  
 130 135 140  
 Phe G n Asn G y Lys Ser G n Lys Phe Ser H s Leu Asp Pro Thr Phe  
 145 150 155 160  
 Ser Ile Pro G n Ala Asn H s Ser H s Ser G y Asp Tyr H s Cys Thr  
 165 170 175  
 G y Asn Ile G y Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr  
 180 185 190  
 Val G n Val Pro Ser Met G y Ser Ser Ser Pro Met G y Thr Thr Thr  
 195 200 205  
 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro  
 210 215 220  
 Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val  
 225 230 235 240  
 H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro  
 245 250 255  
 Leu Ala G y Thr Cys G y Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu  
 260 265 270  
 Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro  
 275 280 285  
 Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys  
 290 295 300  
 Arg Phe Pro G u G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe  
 305 310 315 320

[0010]

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu  
 325 330 335  
 Tyr Asn Gu Leu Asn Leu G y Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp  
 340 345 350  
 Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro Gu Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys  
 355 360 365  
 Asn Pro G n Gu G y Leu Tyr Asn Gu Leu G n Lys Asp Lys Met Ala  
 370 375 380  
 Gu Ala Tyr Ser Gu Ile G y Met Lys G y Gu Arg Arg Arg G y Lys  
 385 390 395 400  
 G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr  
 405 410 415  
 Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 420 425

<210> 7  
 <211> 435  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0011]

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 7

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Gu Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Oys G n G y Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y Gu Tyr Arg Oys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu Gu Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125

Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu H s Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro G y Pro  
 290 295 300  
 Thr Arg Lys H s Tyr G n Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala  
 305 310 315 320  
 Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr  
 325 330 335  
 G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg  
 340 345 350  
 G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met  
 355 360 365  
 G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u  
 370 375 380  
 Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys  
 385 390 395 400  
 G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu  
 405 410 415

[0012]

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu  
420 425 430

Pro Pro Arg  
435

<210> 8

<211> 436

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 8

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

[0013]

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220



Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Ala Leu Tyr Leu Leu Arg  
 275 280 285  
 Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly  
 290 295 300  
 Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Gu Gu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr  
 305 310 315 320  
 Leu Ala Lys Ile Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Gu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 9  
 <211> 477  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 9  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s C y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r  
 85 90 95  
 A s n L e u S e r T h r L e u S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y  
 100 105 110  
 T r p L e u L e u L e u G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g C y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o L e u S e r L e u A r g P r o G u A l a C y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y L e u A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 C y s A s p I l e T y r I l e T r p A l a P r o L e u A l a G y T h r C y s G y V a l L e u  
 260 265 270  
 L e u L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u T y r C y s A r g S e r L y s A r g S e r A r g  
 275 280 285  
 L e u L e u H s S e r A s p T y r M e t A s n M e t T h r P r o A r g A r g P r o G y P r o  
 290 295 300

[0015]

Thr Arg Lys H s Tyr G n Pro Tyr Al a Pro Pro Arg Asp Phe Al a Al a  
 305 310 315 320  
 Tyr Arg Ser Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n  
 325 330 335  
 Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser  
 340 345 350  
 Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys  
 355 360 365  
 Phe Ser Arg Ser Al a Asp Al a Pro Al a Tyr G n G n G y G n Asn G n  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg  
 405 410 415  
 Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met  
 420 425 430  
 Al a G u Al a Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y  
 435 440 445  
 [0016] Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Al a Thr Lys Asp  
 450 455 460  
 Thr Tyr Asp Al a Leu H s Met G n Al a Leu Pro Pro Arg  
 465 470 475  
 <210> 10  
 <211> 391  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 10  
 Met Al a Leu Pro Val Thr Al a Leu Leu Leu Pro Leu Al a Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Al a Al a Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Al a Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Al a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Al a Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val Hs Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile Hs Leu Arg Cys Hs Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu Hs Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe Hs Hs Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gn Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys  
 210 215 220  
 Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly  
 225 230 235 240  
 Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gn Pro Phe Met Arg Pro Val  
 245 250 255  
 Gn Thr Thr Gn Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu  
 260 265 270  
 Gu Gu Gly Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp  
 275 280 285  
 Ala Pro Ala Tyr Gn Gn Gly Gn Asn Gn Leu Tyr Asn Gu Leu Asn  
 290 295 300  
 Leu Gly Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg  
 305 310 315 320  
 Asp Pro Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gn Gu Gly  
 325 330 335  
 Leu Tyr Asn Gu Leu Gn Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu  
 340 345 350  
 Ile Gly Met Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly Hs Asp Gly Leu  
 355 360 365

[0017]

Tyr G n G y Leu Ser Thr A l a Thr Lys Asp Thr Tyr Asp A l a Leu H s  
370 375 380

Met G n A l a Leu Pro Pro Arg  
385 390

<210> 11

<211> 436

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 11

Met A l a Leu Pro Val Thr A l a Leu Leu Leu Pro Leu A l a Leu Leu Leu  
1 5 10 15

H s A l a A l a Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys A l a Val  
20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

[0018]

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
115 120 125

I l e H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr I l e Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
180 185 190

I l e Thr I l e Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr I l e Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr G n Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr  
 210 215 220  
 Gu Gu Gly Thr Ser Gu Ser Ala Thr Pro Gu Ser Gly Pro Gly Thr  
 225 230 235 240  
 Ser Thr Gu Pro Ser Gu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser  
 245 250 255  
 Pro Thr Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr G n G n Gly G n Asn G n Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 [0019] Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n Gu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Gu Leu G n Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly H s Asp Gly Leu Tyr G n Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 12  
 <211> 435  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 12  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s C y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r  
 85 90 95  
 A s n L e u S e r T h r L e u S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y  
 100 105 110  
 T r p L e u L e u L e u G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g C y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o L e u S e r L e u A r g P r o G u A l a C y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y L e u A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 C y s A s p I l e T y r I l e T r p A l a P r o L e u A l a G y T h r C y s G y V a l L e u  
 260 265 270  
 L e u L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u T y r C y s A r g S e r L y s A r g S e r A r g  
 275 280 285  
 G y G y H s S e r A s p T y r M e t A s n M e t T h r P r o A r g A r g P r o G y P r o  
 290 295 300

[0020]

Thr Arg Lys H s Tyr G n Pro Tyr Al a Pro Pro Arg Asp Phe Al a Al a  
 305 310 315 320  
 Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Al a Asp Al a Pro Al a Tyr  
 325 330 335  
 G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg  
 340 345 350  
 G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met  
 355 360 365  
 G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u  
 370 375 380  
 Leu G n Lys Asp Lys Met Al a G u Al a Tyr Ser G u Ile G y Met Lys  
 385 390 395 400  
 G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu  
 405 410 415  
 Ser Thr Al a Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Al a Leu H s Met G n Al a Leu  
 420 425 430

Pro Pro Arg  
435

[0021]

<210> 13  
 <211> 477  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 13

Met Al a Leu Pro Val Thr Al a Leu Leu Leu Pro Leu Al a Leu Leu Leu  
1 5 10 15

H s Al a Al a Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Al a Val  
20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y Al a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Al a Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Al a Al a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
85 90 95



[0022]

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro A l a Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 A l a Pro Thr Ile A l a Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u A l a Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro A l a A l a G y G y A l a Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe A l a  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp A l a Pro Leu A l a G y Thr Cys G y Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg  
 275 280 285  
 G y G y H s Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro G y Pro  
 290 295 300  
 Thr Arg Lys H s Tyr G n Pro Tyr A l a Pro Pro Arg Asp Phe A l a A l a  
 305 310 315 320  
 Tyr Arg Ser Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n  
 325 330 335  
 Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser  
 340 345 350  
 Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys  
 355 360 365  
 Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro A l a Tyr G n G n G y G n Asn G n  
 370 375 380

Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg  
 405 410 415  
 Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met  
 420 425 430  
 Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y  
 435 440 445  
 Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp  
 450 455 460  
 Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 465 470 475  
 <210> 14  
 <211> 437  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 14  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160

[0023]

[0024]

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gn Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val Hs Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu  
 260 265 270  
 Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Lys Arg Gly Arg Lys  
 275 280 285  
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gn Pro Phe Met Arg Pro Val Gn Thr  
 290 295 300  
 Thr Gn Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu  
 305 310 315 320  
 Gly Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro  
 325 330 335  
 Ala Tyr Gn Gn Gly Gn Asn Gn Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly  
 340 345 350  
 Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro  
 355 360 365  
 Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gn Gu Gly Leu Tyr  
 370 375 380  
 Asn Gu Leu Gn Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly  
 385 390 395 400  
 Met Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly Hs Asp Gly Leu Tyr Gn  
 405 410 415  
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu Hs Met Gn  
 420 425 430  
 Ala Leu Pro Pro Arg  
 435

<210> 15  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 15

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gn Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
 50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95

[0025] Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val His Ile Gly  
 100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140

Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gn Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu  
 260 265 270  
 Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Arg Ser Lys Arg Ser  
 275 280 285  
 Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly  
 290 295 300  
 Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala  
 305 310 315 320  
 Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Gu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 [0026] Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 16  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 16  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 I l e H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr I l e Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 I l e Thr I l e Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr I l e Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro A l a Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 A l a Pro Thr I l e A l a Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u A l a Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro A l a A l a G y G y A l a Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe A l a  
 245 250 255  
 Cys Asp Leu Cys Tyr I l e Leu Asp A l a I l e Leu Phe Leu Tyr G y I l e  
 260 265 270  
 Val Leu Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Leu Lys Lys Arg G y Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr I l e Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro A l a  
 325 330 335

[0027]

Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg  
 340 345 350  
 Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u  
 355 360 365  
 Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met  
 385 390 395 400  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 17  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [0028] <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 17  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125

Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Leu Leu Leu Ile Leu Leu G y Val Leu Ala G y Val Leu Ala  
 260 265 270  
 Thr Leu Ala Ala Leu Leu Ala Arg Ser Lys Lys Arg G y Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg  
 340 345 350  
 Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u  
 355 360 365  
 Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met  
 385 390 395 400  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415

[0029]



Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
420 425 430

Leu Pro Pro Arg  
435

<210> 18

<211> 436

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 18

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

[0030]

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu  
 260 265 270  
 Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr  
 290 295 300  
 Gln Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Gu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435

<210> 19  
 <211> 436  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 19

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s C y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r  
 85 90 95  
 A s n L e u S e r T h r L e u S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y  
 100 105 110  
 T r p L e u L e u L e u G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g C y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o L e u S e r L e u A r g P r o G u A l a C y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y L e u A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 C y s A s p V a l S e r P h e C y s L e u V a l M e t V a l L e u L e u P h e A l a V a l A s p  
 260 265 270  
 T h r G y L e u T y r P h e S e r V a l L y s T h r A s n L y s A r g G y A r g L y s L y s  
 275 280 285  
 L e u L e u T y r I l e P h e L y s G n P r o P h e M e t A r g P r o V a l G n T h r T h r  
 290 295 300

[0032]

G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro A l a  
 325 330 335  
 Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg  
 340 345 350  
 Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u  
 355 360 365  
 Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met A l a G u A l a Tyr Ser G u I l e G y Met  
 385 390 395 400  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr A l a Thr Lys Asp Thr Tyr Asp A l a Leu H s Met G n A l a  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435

[0033]

<210> 20  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 20

Met A l a Leu Pro Val Thr A l a Leu Leu Leu Pro Leu A l a Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s A l a A l a Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys A l a Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
 100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n A l a P r o A r g Trp Val P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s Leu A r g C y s H s S e r Trp L y s A s n T h r A l a Leu H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r Leu G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r Leu L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y Leu V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y Leu A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o Leu S e r Leu A r g P r o G u A l a C y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y Leu A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 C y s A s p V a l A l a A l a I l e Leu G y Leu G y Leu V a l Leu G y Leu Leu  
 260 265 270  
 G y P r o Leu A l a I l e Leu Leu A l a Leu T y r L y s A r g G y A r g L y s L y s  
 275 280 285  
 Leu Leu T y r I l e P h e L y s G n P r o P h e M e t A r g P r o V a l G n T h r T h r  
 290 295 300  
 G n G u G u A s p G y C y s S e r C y s A r g P h e P r o G u G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y C y s G u Leu A r g V a l L y s P h e S e r A r g S e r A l a A s p A l a P r o A l a  
 325 330 335  
 T y r G n G n G y G n A s n G n Leu T y r A s n G u Leu A s n Leu G y A r g  
 340 345 350  
 A r g G u G u T y r A s p V a l Leu A s p L y s A r g A r g G y A r g A s p P r o G u  
 355 360 365  
 M e t G y G y L y s P r o A r g A r g L y s A s n P r o G n G u G y Leu T y r A s n  
 370 375 380  
 G u Leu G n L y s A s p L y s M e t A l a G u A l a T y r S e r G u I l e G y M e t  
 385 390 395 400

[0034]

Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr A l a Thr Lys Asp Thr Tyr Asp A l a Leu H s Met G n A l a  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 21  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 21  
 Met A l a Leu Pro Val Thr A l a Leu Leu Leu Pro Leu A l a Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s A l a A l a Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys A l a Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 [0035] Thr Leu Lys Cys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 I l e H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr I l e Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190

Ile Thr Ile Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro A l a Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 A l a Pro Thr Ile A l a Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u A l a Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro A l a A l a G y G y A l a Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe A l a  
 245 250 255  
 Cys Asp Leu Cys Tyr Leu Leu Asp G y Ile Leu Phe Ile Tyr G y Val  
 260 265 270  
 Ile Leu Thr A l a Leu Phe Leu Arg Val Lys Lys Arg G y Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro A l a  
 325 330 335  
 Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg  
 340 345 350  
 Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u  
 355 360 365  
 Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met A l a G u A l a Tyr Ser G u Ile G y Met  
 385 390 395 400  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr A l a Thr Lys Asp Thr Tyr Asp A l a Leu H s Met G n A l a  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 441

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 22

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

[0037]

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
245 250 255

Cys Asp Val Met Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile  
260 265 270

Thr Gly Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys  
275 280 285



Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg  
 290 295 300  
 Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro  
 305 310 315 320  
 G u G u G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser  
 325 330 335  
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u  
 340 345 350  
 Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg  
 355 360 365  
 G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n  
 370 375 380  
 G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr  
 385 390 395 400  
 Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp  
 405 410 415  
 G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala  
 420 425 430  
 Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 435 440  
 <210> 23  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 23  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

[0038]

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val Hs Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile Hs Leu Arg Cys Hs Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu Hs Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe Hs Hs Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gn Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val Hs Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Gly Phe Leu Phe Ala Gu Ile Val Ser Ile Phe Val Leu Ala  
 260 265 270  
 Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gn Asp Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gn Pro Phe Met Arg Pro Val Gn Thr Thr  
 290 295 300  
 Gn Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gn Gn Gly Gn Asn Gn Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365

[0039]

Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met  
 385 390 395 400  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 24  
 <211> 437  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 24  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175

[0040]

Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp G y Ile Ile Val Thr Asp Val Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala  
 260 265 270  
 Leu G y Val Phe Cys Phe Ala G y H s G u Thr Lys Arg G y Arg Lys  
 275 280 285  
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr  
 290 295 300  
 Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u  
 305 310 315 320  
 G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro  
 325 330 335  
 Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y  
 340 345 350  
 Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro  
 355 360 365  
 G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr  
 370 375 380  
 Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y  
 385 390 395 400  
 Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n  
 405 410 415  
 G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n  
 420 425 430  
 Ala Leu Pro Pro Arg  
 435

<210> 25  
 <211> 435

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 25

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

[0042]

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
245 250 255

Cys	Asp	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Phe
			260					265					270	
Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Leu
		275					280					285		
Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Gln
	290					295					300			
Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly
305					310					315				320
Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Tyr
				325					330					335
Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg
			340					345					350	
Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Met
		355					360					365		
Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn
	370					375					380			Glu
Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met
385					390					395				Lys
Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly
				405					410					415
Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala
			420					425					430	Leu
Pro	Pro	Arg												
		435												
<210>	26													
<211>	438													
<212>	PRT													
<213>	人工序列(Artificial Sequence)													
<220>														
<223>	合成多肽													
<400>	26													
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu
1				5					10				15	
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gly	Met	Arg	Thr	Glu	Asp	Leu	Pro	Lys	Ala
			20					25					30	Val
Val	Phe	Leu	Glu	Pro	Gln	Trp	Tyr	Arg	Val	Leu	Glu	Lys	Asp	Ser
		35					40					45		Val
Thr	Leu	Lys	Cys	Gln	Gly	Ala	Tyr	Ser	Pro	Glu	Asp	Asn	Ser	Thr
	50					55					60			Gln

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Ile Val Ala Val Val Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Ile  
 260 265 270  
 Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg G y Arg  
 275 280 285  
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n  
 290 295 300  
 Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u  
 305 310 315 320  
 G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 325 330 335  
 Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu  
 340 345 350

[0044]

G y A r g A r g G u G u T y r A s p V a l L e u A s p L y s A r g A r g G y A r g A s p  
 355 360 365  
 P r o G u M e t G y G y L y s P r o A r g A r g L y s A s n P r o G n G u G y L e u  
 370 375 380  
 T y r A s n G u L e u G n L y s A s p L y s M e t A l a G u A l a T y r S e r G u I l e  
 385 390 395 400  
 G y M e t L y s G y G u A r g A r g A r g G y L y s G y H s A s p G y L e u T y r  
 405 410 415  
 G n G y L e u S e r T h r A l a T h r L y s A s p T h r T y r A s p A l a L e u H s M e t  
 420 425 430  
 G n A l a L e u P r o P r o A r g  
 435

<210> 27  
 <211> 436  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 27

[0045]

M e t A l a L e u P r o V a l T h r A l a L e u L e u L e u P r o L e u A l a L e u L e u L e u  
 1 5 10 15  
 H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s O y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g O y s G n T h r  
 85 90 95  
 A s n L e u S e r T h r L e u S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y  
 100 105 110  
 T r p L e u L e u L e u G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g O y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140



[0046]

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro A l a Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 A l a Pro Thr Ile A l a Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u A l a Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro A l a A l a G y G y A l a Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe A l a  
 245 250 255  
 Cys Asp Val Leu Phe Tyr Leu A l a Val G y Ile Met Phe Leu Val Asn  
 260 265 270  
 Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys G u Lys Arg G y Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro A l a  
 325 330 335  
 Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg  
 340 345 350  
 Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u  
 355 360 365  
 Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met A l a G u A l a Tyr Ser G u Ile G y Met  
 385 390 395 400  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr A l a Thr Lys Asp Thr Tyr Asp A l a Leu H s Met G n A l a  
 420 425 430

Leu Pro Pro Arg  
435

<210> 28

<211> 436

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 28

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gn Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

[0047]

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gn Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
225 230 235 240

[0048]

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Ile Ile Leu Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe  
 260 265 270  
 Trp Leu Leu Leu Val Ile Ile Leu Arg Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr  
 290 295 300  
 Gln Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Gu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 29  
 <211> 432  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 29  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Oys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Oys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 I l e H s Leu Arg Oys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr I l e Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Oys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 I l e Thr I l e Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr I l e Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro A l a Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 A l a Pro Thr I l e A l a Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u A l a Oys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro A l a A l a G y G y A l a Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe A l a  
 245 250 255  
 Oys Asp Leu G y Trp Leu Oys Leu Leu Leu Pro I l e Pro Leu I l e  
 260 265 270  
 Val Trp Val Lys Arg Lys Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr I l e  
 275 280 285  
 Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp  
 290 295 300  
 G y Oys Ser Oys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y G y Oys G u Leu  
 305 310 315 320

[0049]

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gn Gn Gy  
 325 330 335  
 Gn Asn Gn Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gy Arg Arg Gu Gu Tyr  
 340 345 350  
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gy Arg Asp Pro Gu Met Gy Gy Lys  
 355 360 365  
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gn Gu Gy Leu Tyr Asn Gu Leu Gn Lys  
 370 375 380  
 Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gy Met Lys Gy Gu Arg  
 385 390 395 400  
 Arg Arg Gy Lys Gy Hs Asp Gy Leu Tyr Gn Gy Leu Ser Thr Ala  
 405 410 415  
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu Hs Met Gn Ala Leu Pro Pro Arg  
 420 425 430  
 <210> 30  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 [0050] <400> 30  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Hs Ala Ala Arg Pro Gy Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys Gn Gy Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
 50 55 60  
 Trp Phe Hs Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gy Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val Hs Ile Gy  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile Hs Leu Arg Cys Hs Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu Hs Lys Val  
 130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Ala Ile Tyr Cys Ile G y Val Phe Leu Ile Ala Cys Met  
 260 265 270  
 Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg Met Lys Lys Arg G y Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg  
 340 345 350  
 Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u  
 355 360 365  
 Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met  
 385 390 395 400  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala  
 420 425 430

[0051]

Leu Pro Pro Arg  
435

<210> 31

<211> 436

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 31

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gn Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

[0052]

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Phe Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val H s Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr G n G n Gly G n Asn G n Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365  
 [0053] Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n Gu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Gu Leu G n Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly H s Asp Gly Leu Tyr G n Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 32  
 <211> 476  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 32  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G n Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu  
 20 25 30



G n P r o P r o T r p V a l S e r V a l P h e G n G u G u T h r V a l T h r L e u H s  
 35 40 45  
 O y s G u V a l L e u H s L e u P r o G y S e r S e r S e r T h r G n T r p P h e L e u  
 50 55 60  
 A s n G y T h r A l a T h r G n T h r S e r T h r P r o S e r T y r A r g I l e T h r S e r  
 65 70 75 80  
 A l a S e r V a l A s n A s p S e r G y G u T y r A r g O y s G n A r g G y L e u S e r  
 85 90 95  
 G y A r g S e r A s p P r o I l e G n L e u G u I l e H s A r g G y T r p L e u L e u  
 100 105 110  
 L e u G n V a l S e r S e r A r g V a l P h e T h r G u G y G u P r o L e u A l a L e u  
 115 120 125  
 A r g O y s H s A l a T r p L y s A s p L y s L e u V a l T y r A s n V a l L e u T y r T y r  
 130 135 140  
 A r g A s n G y L y s A l a P h e L y s P h e P h e H s T r p A s n S e r A s n L e u T h r  
 145 150 155 160  
 I l e L e u L y s T h r A s n I l e S e r H s A s n G y T h r T y r H s O y s S e r G y  
 165 170 175  
 M e t G y L y s H s A r g T y r T h r S e r A l a G y I l e S e r V a l T h r V a l L y s  
 180 185 190  
 G u L e u P h e P r o A l a P r o V a l L e u A s n A l a S e r V a l T h r S e r P r o L e u  
 195 200 205  
 L e u G u G y A s n L e u V a l T h r L e u S e r O y s G u T h r L y s L e u L e u L e u  
 210 215 220  
 G n A r g P r o G y L e u G n L e u T y r P h e S e r P h e T y r M e t G y S e r L y s  
 225 230 235 240  
 T h r L e u A r g G y A r g A s n T h r S e r S e r G u T y r G n I l e L e u T h r A l a  
 245 250 255  
 A r g A r g G u A s p S e r G y L e u T y r T r p O y s G u A l a A l a T h r G u A s p  
 260 265 270  
 G y A s n V a l L e u L y s A r g S e r P r o G u L e u G u L e u G n V a l L e u G y  
 275 280 285  
 L e u G n L e u P r o T h r P r o V a l T r p P h e H s I l e T y r I l e T r p A l a P r o  
 290 295 300  
 L e u A l a G y T h r O y s G y V a l L e u L e u L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u  
 305 310 315 320

[0054]

Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro  
 325 330 335  
 Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys  
 340 345 350  
 Arg Phe Pro G u G u G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe  
 355 360 365  
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu  
 370 375 380  
 Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys  
 405 410 415  
 Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala  
 420 425 430  
 G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys  
 435 440 445  
 G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr  
 450 455 460  
 Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 465 470 475  
 <210> 33  
 <211> 623  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 33  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

[0055]

[0056]

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val Hs Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile Hs Leu Arg Cys Hs Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu Hs Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe Hs Hs Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gn Gu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Hs Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225 230 235 240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Gu  
 245 250 255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Hs Gu Asp Pro Gu Val Lys  
 260 265 270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Gu Val Hs Asn Ala Lys Thr Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg Gu Gu Gn Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu Hs Gn Asp Trp Leu Asn Gly Lys Gu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Gu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gn Pro Arg Gu Pro Gn Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Gu Leu Thr Lys Asn Gn Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365

G y Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Gu Trp Gu Ser Asn G y G n  
370 375 380

Pro Gu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp G y  
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp G n  
405 410 415

G n G y Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met H s Gu Ala Leu H s Asn  
420 425 430

H s Tyr Thr G n Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro G y Lys Ile Tyr Ile  
435 440 445

Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y Val Leu Leu Leu Ser Leu Val  
450 455 460

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe  
465 470 475 480

Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n Gu Gu Asp G y  
485 490 495

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu G y G y Cys Gu Leu Arg  
500 505 510

[0057]

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n  
515 520 525

Asn G n Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu G y Arg Arg Gu Gu Tyr Asp  
530 535 540

Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro Gu Met G y G y Lys Pro  
545 550 555 560

Arg Arg Lys Asn Pro G n Gu G y Leu Tyr Asn Gu Leu G n Lys Asp  
565 570 575

Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile G y Met Lys G y Gu Arg Arg  
580 585 590

Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr  
595 600 605

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
610 615 620

<210> 34

<211> 510

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

&lt;400&gt; 34

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

[0058]

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Gu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
210 215 220

Pro Gly Gln Pro Arg Gu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
225 230 235 240

Asp Gu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
245 250 255

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Gu Trp Gu Ser Asn Gly Gln Pro  
260 265 270

Gu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
275 280 285

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp G n G n  
 290 295 300  
 G y Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met H s G u A l a Leu H s Asn H s  
 305 310 315 320  
 Tyr Thr G n Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro G y Lys I l e Tyr I l e Trp  
 325 330 335  
 A l a Pro Leu A l a G y Thr Cys G y Val Leu Leu Leu Ser Leu Val I l e  
 340 345 350  
 Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr I l e Phe Lys  
 355 360 365  
 G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys  
 370 375 380  
 Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val  
 385 390 395 400  
 Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro A l a Tyr G n G n G y G n Asn  
 405 410 415  
 G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val  
 420 425 430  
 Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg  
 435 440 445  
 Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys  
 450 455 460  
 Met A l a G u A l a Tyr Ser G u I l e G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg  
 465 470 475 480  
 G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr A l a Thr Lys  
 485 490 495  
 Asp Thr Tyr Asp A l a Leu H s Met G n A l a Leu Pro Pro Arg  
 500 505 510  
 <210> 35  
 <211> 403  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 35  
 Met A l a Leu Pro Val Thr A l a Leu Leu Leu Pro Leu A l a Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s Q y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g Q y s G n T h r  
 85 90 95  
 A s n L e u S e r T h r L e u S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y  
 100 105 110  
 T r p L e u L e u L e u G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g Q y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 Q y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n G u P r o L y s S e r Q y s A s p L y s T h r H s T h r Q y s  
 210 215 220  
 P r o I l e T y r I l e T r p A l a P r o L e u A l a G y T h r Q y s G y V a l L e u L e u  
 225 230 235 240  
 L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u T y r Q y s L y s A r g G y A r g L y s L y s L e u  
 245 250 255  
 L e u T y r I l e P h e L y s G n P r o P h e M e t A r g P r o V a l G n T h r T h r G n  
 260 265 270  
 G u G u A s p G y Q y s S e r Q y s A r g P h e P r o G u G u G u G u G y G y  
 275 280 285  
 Q y s G u L e u A r g V a l L y s P h e S e r A r g S e r A l a A s p A l a P r o A l a T y r  
 290 295 300

[0060]

G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg  
 305 310 315 320  
 G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met  
 325 330 335  
 G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u  
 340 345 350  
 Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys  
 355 360 365  
 G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu  
 370 375 380  
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu  
 385 390 395 400

Pro Pro Arg

<210> 36  
 <211> 421  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

[0061]

<400> 36

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140



Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Phe  
 225 230 235 240  
 Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y Val  
 245 250 255  
 Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys  
 260 265 270  
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr  
 275 280 285  
 Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u  
 290 295 300  
 G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro  
 305 310 315 320  
 Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y  
 325 330 335  
 Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro  
 340 345 350  
 G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr  
 355 360 365  
 Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y  
 370 375 380  
 Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n  
 385 390 395 400  
 G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n  
 405 410 415  
 Ala Leu Pro Pro Arg  
 420

[0062]

<210> 37  
 <211> 406  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 37

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gn Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
 50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95

[0063] Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val His Ile Gly  
 100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140

Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly  
 225 230 235 240

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg  
 245 250 255  
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln  
 260 265 270  
 Thr Thr Gln Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu  
 275 280 285  
 Gu Gly Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 290 295 300  
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu  
 305 310 315 320  
 Gly Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp  
 325 330 335  
 Pro Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Gu Gly Leu  
 340 345 350  
 Tyr Asn Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile  
 355 360 365  
 Gly Met Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr  
 370 375 380  
 [0064] Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met  
 385 390 395 400  
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 405  
 <210> 38  
 <211> 406  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 38  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
 50 55 60  
 Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val Hs Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile Hs Leu Arg Cys Hs Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu Hs Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe Hs Hs Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 210 215 220  
 Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly  
 225 230 235 240  
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg  
 245 250 255  
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gn Pro Phe Met Arg Pro Val Gn  
 260 265 270  
 Thr Thr Gn Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu  
 275 280 285  
 Gu Gly Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 290 295 300  
 Pro Ala Tyr Gn Gn Gly Gn Asn Gn Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu  
 305 310 315 320  
 Gly Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp  
 325 330 335  
 Pro Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gn Gu Gly Leu  
 340 345 350  
 Tyr Asn Gu Leu Gn Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile  
 355 360 365

[0065]

G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr  
370 375 380

G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met  
385 390 395 400

G n Ala Leu Pro Pro Arg  
405

<210> 39

<211> 421

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 39

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
35 40 45

[0066]

Thr Leu Lys Oys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Oys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
115 120 125

Ile H s Leu Arg Oys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
165 170 175

Oys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n G y G y G y Ser G y G y G y Ser G y  
 210 215 220  
 G y G y G y Ser G y G y G y Ser G y G y G y Ser G y G y  
 225 230 235 240  
 G y G y Ser Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Oys G y Val  
 245 250 255  
 Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Oys Lys Arg G y Arg Lys  
 260 265 270  
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr  
 275 280 285  
 Thr G n G u G u Asp G y Oys Ser Oys Arg Phe Pro G u G u G u G u  
 290 295 300  
 G y G y Oys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro  
 305 310 315 320  
 Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y  
 325 330 335  
 [0067] Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro  
 340 345 350  
 G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr  
 355 360 365  
 Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y  
 370 375 380  
 Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n  
 385 390 395 400  
 G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n  
 405 410 415  
 Ala Leu Pro Pro Arg  
 420  
 <210> 40  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 40  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s C y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r  
 85 90 95  
 A s n L e u S e r T h r L e u S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y  
 100 105 110  
 T r p L e u L e u L e u G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g C y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n G y G y G y G y S e r G y G y G y G y S e r G y  
 210 215 220  
 G y G y G y S e r G y G y G y G y S e r G y G y G y S e r G y G y  
 225 230 235 240  
 G y G y S e r G y G y G y S e r G y G y G y S e r G y G y G y  
 245 250 255  
 G y S e r I l e T y r I l e T r p A l a P r o L e u A l a G y T h r C y s G y V a l L e u  
 260 265 270  
 L e u L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u T y r C y s L y s A r g G y A r g L y s L y s  
 275 280 285  
 L e u L e u T y r I l e P h e L y s G n P r o P h e M e t A r g P r o V a l G n T h r T h r  
 290 295 300

[0068]

G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg  
 340 345 350  
 Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u  
 355 360 365  
 Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met  
 385 390 395 400  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 [0069]  
 <210> 41  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 41  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95



Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
 210 215 220  
 G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
 225 230 235 240  
 G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y Ser G y G y G y  
 245 250 255  
 G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y  
 260 265 270  
 Ser Ile Tyr Ile Trp A l a Pro Leu A l a G y Thr Cys G y Val Leu Leu  
 275 280 285  
 Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu  
 290 295 300  
 Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n  
 305 310 315 320  
 G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y G y  
 325 330 335  
 Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro A l a Tyr  
 340 345 350  
 G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg  
 355 360 365  
 G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met  
 370 375 380

[0070]

G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u  
 385 390 395 400  
 Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys  
 405 410 415  
 G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu  
 420 425 430  
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu  
 435 440 445  
 Pro Pro Arg  
 450  
 <210> 42  
 <211> 451  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 42  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175

[0071]

[0072]

Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n G y G y Ser Pro Ala G y Ser Pro Thr Ser Thr  
 210 215 220  
 G u G u G y Thr Ser G u Ser Ala Thr Pro G u Ser G y Pro G y Thr  
 225 230 235 240  
 Ser Thr G u Pro Ser G u G y Ser Ala Pro G y Ser Pro Ala G y Ser  
 245 250 255  
 Pro Thr Ser Thr G u G u G y Thr Ser Thr G u Pro Ser G u G y Ser  
 260 265 270  
 Ala Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y Val Leu Leu  
 275 280 285  
 Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu  
 290 295 300  
 Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n  
 305 310 315 320  
 G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G y G y  
 325 330 335  
 Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr  
 340 345 350  
 G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg  
 355 360 365  
 G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met  
 370 375 380  
 G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u  
 385 390 395 400  
 Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys  
 405 410 415  
 G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu  
 420 425 430  
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu  
 435 440 445  
 Pro Pro Arg  
 450

<210> 43  
 <211> 421  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 43

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gn Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
 50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95

[0073] Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val His Ile Gly  
 100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140

Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gn Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr  
 210 215 220

Gu Gu Gly Thr Ser Gu Ser Ala Thr Pro Gu Ser Gly Pro Gly Thr  
 225 230 235 240

Ser Thr G u I l e Tyr I l e Trp A l a Pro Leu A l a G y Thr Cys G y Val  
 245 250 255  
 Leu Leu Leu Ser Leu Val I l e Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys  
 260 265 270  
 Lys Leu Leu Tyr I l e Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr  
 275 280 285  
 Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u  
 290 295 300  
 G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro  
 305 310 315 320  
 A l a Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y  
 325 330 335  
 Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro  
 340 345 350  
 G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr  
 355 360 365  
 Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met A l a G u A l a Tyr Ser G u I l e G y  
 370 375 380  
 [0074] Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n  
 385 390 395 400  
 G y Leu Ser Thr A l a Thr Lys Asp Thr Tyr Asp A l a Leu H s Met G n  
 405 410 415  
 A l a Leu Pro Pro Arg  
 420  
 <210> 44  
 <211> 406  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 44  
 Met A l a Leu Pro Val Thr A l a Leu Leu Leu Pro Leu A l a Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s A l a A l a Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys A l a Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n G y G y Ser Pro Ala G y Ser Pro Thr Ser Thr  
 210 215 220  
 G u G u G y Thr Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y  
 225 230 235 240  
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y Arg  
 245 250 255  
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n  
 260 265 270  
 Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u  
 275 280 285  
 G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 290 295 300  
 Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu  
 305 310 315 320  
 G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp  
 325 330 335  
 Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu  
 340 345 350

[0075]

Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile  
355 360 365

G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr  
370 375 380

G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met  
385 390 395 400

G n Ala Leu Pro Pro Arg  
405

<210> 45

<211> 433

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 45

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile G n Val  
1 5 10 15

Thr G y G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu  
20 25 30

[0076]

G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys  
35 40 45

Oys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n Trp Phe H s  
50 55 60

Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala  
65 70 75 80

Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Oys G n Thr Asn Leu Ser  
85 90 95

Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y Trp Leu Leu  
100 105 110

Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro Ile H s Leu  
115 120 125

Arg Oys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val Thr Tyr Leu  
130 135 140

G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser Asp Phe Tyr  
145 150 155 160

Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe Oys Arg G y  
165 170 175

Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn Ile Thr Ile  
 180 185 190  
 Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro G y  
 195 200 205  
 Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr  
 210 215 220  
 Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys Arg Pro Ala  
 225 230 235 240  
 Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile  
 245 250 255  
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y Val Leu Leu Leu Ser  
 260 265 270  
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
 275 280 285  
 Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u  
 290 295 300  
 Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y G y Cys G u  
 305 310 315 320  
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n  
 325 330 335  
 G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u  
 340 345 350  
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y  
 355 360 365  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n  
 370 375 380  
 Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u  
 385 390 395 400  
 Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr  
 405 410 415  
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro  
 420 425 430

Arg

<210> 46  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 46

Met G u Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
1 5 10 15

G y Ser Thr G y Asp G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Al a Val  
20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y Al a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Al a Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Al a Al a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n Al a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
115 120 125

[0078]

Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Al a Leu H s Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Al a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Al a Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Al a Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Al a Pro Thr Ile Al a Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Al a Cys  
225 230 235 240

Arg Pro Al a Al a G y G y Al a Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Al a  
245 250 255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Al a Pro Leu Al a G y Thr Cys G y Val Leu  
260 265 270

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr  
 290 295 300  
 Gln Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Gu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Gu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 47  
 <211> 431  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 47  
 Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala  
 1 5 10 15  
 Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Gu Pro  
 20 25 30  
 Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln  
 35 40 45  
 Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Gu  
 50 55 60

[0079]

Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr  
 65 70 75 80  
 Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr Asn Leu Ser Thr Leu  
 85 90 95  
 Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y Trp Leu Leu Leu G n  
 100 105 110  
 Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro Ile H s Leu Arg Cys  
 115 120 125  
 H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val Thr Tyr Leu G n Asn  
 130 135 140  
 G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro  
 145 150 155 160  
 Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe Cys Arg G y Leu Val  
 165 170 175  
 G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr G n  
 180 185 190  
 G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro G y Tyr G n  
 195 200 205  
 Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala  
 210 215 220  
 Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys Arg Pro Ala Ala G y  
 225 230 235 240  
 G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile  
 245 250 255  
 Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y Val Leu Leu Leu Ser Leu Val  
 260 265 270  
 Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe  
 275 280 285  
 Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp G y  
 290 295 300  
 Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y G y Cys G u Leu Arg  
 305 310 315 320  
 Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n  
 325 330 335  
 Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp  
 340 345 350

[0080]

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu Met Gly Gly Lys Pro  
 355 360 365  
 Arg Arg Lys Asn Pro G n Gu Gly Leu Tyr Asn Gu Leu G n Lys Asp  
 370 375 380  
 Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met Lys Gly Gu Arg Arg  
 385 390 395 400  
 Arg Gly Lys Gly H s Asp Gly Leu Tyr G n Gly Leu Ser Thr Ala Thr  
 405 410 415  
 Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 420 425 430  
 <210> 48  
 <211> 432  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 48  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Gu Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu Gu Val H s Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175

[0081]

Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Cys Trp Leu Thr Lys Lys  
 275 280 285  
 Lys Tyr Ser Ser Ser Val H s Asp Pro Asn G y G u Tyr Met Phe Met  
 290 295 300  
 Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu  
 305 310 315 320  
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y  
 325 330 335  
 G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr  
 340 345 350  
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys  
 355 360 365  
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys  
 370 375 380  
 Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg  
 385 390 395 400  
 Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala  
 405 410 415  
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 420 425 430

<210> 49  
 <211> 442  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 49

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

[0083]

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
245 250 255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
260 265 270

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys G n Arg Arg Lys Tyr Arg  
 275 280 285  
 Ser Asn Lys G y G u Ser Pro Val G u Pro Ala G u Pro Cys Arg Tyr  
 290 295 300  
 Ser Cys Pro Arg G u G u G u G y Ser Thr Ile Pro Ile G n G u Asp  
 305 310 315 320  
 Tyr Arg Lys Pro G u Pro Ala Cys Ser Pro Arg Val Lys Phe Ser Arg  
 325 330 335  
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn  
 340 345 350  
 G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg  
 355 360 365  
 Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro  
 370 375 380  
 G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala  
 385 390 395 400  
 Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s  
 405 410 415  
 [0084] Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp  
 420 425 430  
 Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 435 440  
 <210> 50  
 <211> 452  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 50  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

[0085]

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val Hs Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile Hs Leu Arg Cys Hs Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu Hs Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe Hs Hs Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gn Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val Hs Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Gn Leu Gly Leu Hs Ile  
 275 280 285  
 Trp Gn Leu Arg Ser Gn Cys Met Trp Pro Arg Gu Thr Gn Leu Leu  
 290 295 300  
 Leu Gu Val Pro Pro Ser Thr Gu Asp Ala Arg Ser Cys Gn Phe Pro  
 305 310 315 320  
 Gu Gu Gu Arg Gly Gu Arg Ser Ala Gu Gu Lys Gly Arg Leu Gly  
 325 330 335  
 Asp Leu Trp Val Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 340 345 350  
 Tyr Gn Gn Gly Gn Asn Gn Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg  
 355 360 365



Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u  
 370 375 380  
 Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn  
 385 390 395 400  
 G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met  
 405 410 415  
 Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y  
 420 425 430  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala  
 435 440 445  
 Leu Pro Pro Arg  
 450

<210> 51  
 <211> 454  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 51

[0086]

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Oys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Oys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile H s Leu Arg Oys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Cys Val Lys Arg Arg Lys  
 275 280 285  
 Pro Arg G y Asp Val Val Lys Val Ile Val Ser Val G n Arg Lys Arg  
 290 295 300  
 G n G u Ala G u G y G u Ala Thr Val Ile G u Ala Leu G n Ala Pro  
 305 310 315 320  
 Pro Asp Val Thr Thr Val Ala Val G u G u Thr Ile Pro Ser Phe Thr  
 325 330 335  
 G y Arg Ser Pro Asn H s Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 340 345 350  
 Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu  
 355 360 365  
 G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp  
 370 375 380  
 Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu  
 385 390 395 400  
 Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile  
 405 410 415  
 G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr  
 420 425 430

[0087]

G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met  
435 440 445

G n Ala Leu Pro Pro Arg  
450

<210> 52

<211> 442

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 52

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

[0088]

Trp Phe H s Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y Gu Tyr Arg Cys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu Gu Val H s Ile G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o L e u S e r L e u A r g P r o G u A l a C y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y L e u A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 C y s A s p I l e T y r I l e T r p A l a P r o L e u A l a G y T h r C y s G y V a l L e u  
 260 265 270  
 L e u L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u T y r C y s L y s L y s T y r P h e P h e L y s  
 275 280 285  
 L y s G u V a l G n G n L e u S e r V a l S e r P h e S e r S e r L e u G n I l e L y s  
 290 295 300  
 A l a L e u G n A s n A l a V a l G u L y s G u V a l G n A l a G u A s p A s n I l e  
 305 310 315 320  
 T y r I l e G u A s n S e r L e u T y r A l a T h r A s p A r g V a l L y s P h e S e r A r g  
 325 330 335  
 S e r A l a A s p A l a P r o A l a T y r G n G n G y G n A s n G n L e u T y r A s n  
 340 345 350  
 G u L e u A s n L e u G y A r g A r g G u G u T y r A s p V a l L e u A s p L y s A r g  
 355 360 365  
 A r g G y A r g A s p P r o G u M e t G y G y L y s P r o A r g A r g L y s A s n P r o  
 370 375 380  
 G n G u G y L e u T y r A s n G u L e u G n L y s A s p L y s M e t A l a G u A l a  
 385 390 395 400  
 T y r S e r G u I l e G y M e t L y s G y G u A r g A r g A r g G y L y s G y H s  
 405 410 415  
 A s p G y L e u T y r G n G y L e u S e r T h r A l a T h r L y s A s p T h r T y r A s p  
 420 425 430  
 A l a L e u H s M e t G n A l a L e u P r o P r o A r g  
 435 440  
 <210> 53  
 <211> 453  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 53  
 M e t A l a L e u P r o V a l T h r A l a L e u L e u L e u P r o L e u A l a L e u L e u L e u  
 1 5 10 15

H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s C y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r  
 85 90 95  
 A s n L e u S e r T h r L e u S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y  
 100 105 110  
 T r p L e u L e u L e u G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g C y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o L e u S e r L e u A r g P r o G u A l a C y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y L e u A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 C y s A s p I l e T y r I l e T r p A l a P r o L e u A l a G y T h r C y s G y V a l L e u  
 260 265 270  
 L e u L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u T y r C y s T y r L y s V a l G y P h e P h e  
 275 280 285  
 L y s A r g A s n L e u L y s G u L y s M e t G u A l a G y A r g G y V a l P r o A s n  
 290 295 300

[0090]

G y I l e P r o A l a G u A s p S e r G u G n L e u A l a S e r G y G n G u A l a  
 305 310 315 320  
 G y A s p P r o G y C y s L e u L y s P r o L e u H s G u L y s A s p S e r G u S e r  
 325 330 335  
 G y G y G y L y s A s p A r g V a l L y s P h e S e r A r g S e r A l a A s p A l a P r o  
 340 345 350  
 A l a T y r G n G n G y G n A s n G n L e u T y r A s n G u L e u A s n L e u G y  
 355 360 365  
 A r g A r g G u G u T y r A s p V a l L e u A s p L y s A r g A r g G y A r g A s p P r o  
 370 375 380  
 G u M e t G y G y L y s P r o A r g A r g L y s A s n P r o G n G u G y L e u T y r  
 385 390 395 400  
 A s n G u L e u G n L y s A s p L y s M e t A l a G u A l a T y r S e r G u I l e G y  
 405 410 415  
 M e t L y s G y G u A r g A r g A r g G y L y s G y H s A s p G y L e u T y r G n  
 420 425 430  
 G y L e u S e r T h r A l a T h r L y s A s p T h r T y r A s p A l a L e u H s M e t G n  
 435 440 445  
 [0091] A l a L e u P r o P r o A r g  
 450  
 <210> 54  
 <211> 510  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 54  
 M e t A l a L e u P r o V a l T h r A l a L e u L e u L e u P r o L e u A l a L e u L e u L e u  
 1 5 10 15  
 H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s C y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r  
 85 90 95

[0092]

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125

Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175

Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190

Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205

Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro G u Ala Cys  
 225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys G y Val Leu  
 260 265 270

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys G n Arg  
 275 280 285

Ser Arg Arg Asn Asp G u G u Leu G u Thr Arg Ala H s Arg Val Ala  
 290 295 300

Thr G u G u Arg G y Arg Lys Pro H s G n Ile Pro Ala Ser Thr Pro  
 305 310 315 320

G n Asn Pro Ala Thr Ser G n H s Pro Pro Pro Pro G y H s Arg  
 325 330 335

Ser G n Ala Pro Ser H s Arg Pro Pro Pro G y H s Arg Val G n  
 340 345 350

H s G n Pro G n Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser G y Thr G n Val H s  
 355 360 365

G n G n Lys G y Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val G n Pro Lys Pro  
 370 375 380

Pro H s G y A l a A l a G u Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Arg Val  
 385 390 395 400  
 Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro A l a Tyr G n G n G y G n Asn  
 405 410 415  
 G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val  
 420 425 430  
 Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg  
 435 440 445  
 Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys  
 450 455 460  
 Met A l a G u A l a Tyr Ser G u I l e G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg  
 465 470 475 480  
 G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr A l a Thr Lys  
 485 490 495  
 Asp Thr Tyr Asp A l a Leu H s Met G n A l a Leu Pro Pro Arg  
 500 505 510  
 [0093] <210> 55  
 <211> 365  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 55  
 Met A l a Leu Pro Val Thr A l a Leu Leu Leu Pro Leu A l a Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s A l a A l a Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys A l a Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
 100 105 110



Trp Leu Leu Leu G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s Leu A r g C y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o L e u S e r L e u A r g P r o G u A l a C y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y L e u A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 C y s A s p P r o G n L e u C y s T y r I l e L e u A s p A l a I l e L e u P h e L e u T y r  
 260 265 270  
 G y I l e V a l L e u T h r L e u L e u T y r C y s A r g L e u L y s I l e G n V a l A r g  
 275 280 285  
 L y s A l a A l a I l e T h r S e r T y r G u L y s S e r A s p G y V a l T y r T h r G y  
 290 295 300  
 L e u S e r T h r A r g A s n G n G u T h r T y r G u T h r L e u L y s H s G u L y s  
 305 310 315 320  
 P r o P r o G n L y s A r g G y A r g L y s L y s L e u L e u T y r I l e P h e L y s G n  
 325 330 335  
 P r o P h e M e t A r g P r o V a l G n T h r T h r G n G u G u A s p G y C y s S e r  
 340 345 350  
 C y s A r g P h e P r o G u G u G u G u G y G y C y s G u L e u  
 355 360 365

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 366

&lt;212&gt; FRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 56

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

[0095]

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
245 250 255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
260 265 270

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
275 280 285

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
290 295 300

G n G u G u Asp G y Oys Ser Oys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y  
305 310 315 320

G y Oys G u Leu Arg Leu Lys Ile G n Val Arg Lys Ala Ala Ile Thr  
325 330 335

Ser Tyr G u Lys Ser Asp G y Val Tyr Thr G y Leu Ser Thr Arg Asn  
340 345 350

G n G u Thr Tyr G u Thr Leu Lys H s G u Lys Pro Pro G n  
355 360 365

<210> 57

<211> 432

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 57

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

[0096]

H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Oys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Oys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
115 120 125

Ile H s Leu Arg Oys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
145 150 155 160

	Asp	Phe	Tyr	Ile	Pro	Lys	Ala	Thr	Leu	Lys	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe
					165					170					175	
	Cys	Arg	Gly	Leu	Val	Gly	Ser	Lys	Asn	Val	Ser	Ser	Gly	Thr	Val	Asn
				180					185					190		
	Ile	Thr	Ile	Thr	Gln	Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe
			195					200					205			
	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ile	Gly	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp
		210					215					220				
	Asn	Gly	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu
	225					230				235						240
	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu
					245					250					255	
	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val
				260					265					270		
	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His
			275					280					285			
	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys
		290					295					300				
[0097]	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser
	305					310					315					320
	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly
					325					330				335		
	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Gly	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Gly	Gly	Tyr
				340					345					350		
	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Gly	Met	Gly	Gly	Lys
			355					360					365			
	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Gly	Leu	Tyr	Asn	Gly	Leu	Gln	Lys	
		370					375				380					
	Asp	Lys	Met	Ala	Gly	Ala	Tyr	Ser	Gly	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Gly	Arg
	385					390					395					400
	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala
					405					410					415	
	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg
				420					425					430		
	<210>	58														
	<211>	390														
	<212>	PRT														
	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 58

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

[0098]

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys  
210 215 220

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys  
225 230 235 240

Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg  
245 250 255

Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp  
260 265 270

Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 275 280 285  
 Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu  
 290 295 300  
 G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp  
 305 310 315 320  
 Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu  
 325 330 335  
 Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile  
 340 345 350  
 G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr  
 355 360 365  
 G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met  
 370 375 380  
 G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 385 390  
 <210> 59  
 <211> 483  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 59  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110

[0099]

Trp Leu Leu Leu G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g O y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 O y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o L e u S e r L e u A r g P r o G u A l a O y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y L e u A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 O y s A s p I l e T y r I l e T r p A l a P r o L e u A l a G y T h r O y s G y V a l L e u  
 260 265 270  
 L e u L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u T y r O y s A r g S e r L y s A r g S e r A r g  
 275 280 285  
 L e u L e u H s S e r A s p T y r M e t A s n M e t T h r P r o A r g A r g P r o G y P r o  
 290 295 300  
 T h r A r g L y s H s T y r G n P r o T y r A l a P r o P r o A r g A s p P h e A l a A l a  
 305 310 315 320  
 T y r A r g S e r G n A r g A r g L y s T y r A r g S e r A s n L y s G y G u S e r P r o  
 325 330 335  
 V a l G u P r o A l a G u P r o O y s H s T y r S e r O y s P r o A r g G u G u G u  
 340 345 350  
 G y S e r T h r I l e P r o I l e G n G u A s p T y r A r g L y s P r o G u P r o A l a  
 355 360 365  
 O y s S e r P r o A r g V a l L y s P h e S e r A r g S e r A l a A s p A l a P r o A l a T y r  
 370 375 380  
 G n G n G y G n A s n G n L e u T y r A s n G u L e u A s n L e u G y A r g A r g  
 385 390 395 400

[0100]

G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met  
405 410 415

G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u  
420 425 430

Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys  
435 440 445

G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu  
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu  
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 60

<211> 472

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 60

[0101]

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
115 120 125

Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
145 150 155 160



Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gn Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val Hs Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu Hs Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro  
 290 295 300  
 Thr Arg Lys Hs Tyr Gn Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala  
 305 310 315 320  
 Tyr Arg Ser Arg Arg Asp Gn Arg Leu Pro Pro Asp Ala Hs Lys Pro  
 325 330 335  
 Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gn Gu Gu Gn Ala Asp  
 340 345 350  
 Ala Hs Ser Thr Leu Ala Lys Ile Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala  
 355 360 365  
 Asp Ala Pro Ala Tyr Gn Gn Gly Gn Asn Gn Leu Tyr Asn Gu Leu  
 370 375 380  
 Asn Leu Gly Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly  
 385 390 395 400  
 Arg Asp Pro Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gn Gu  
 405 410 415  
 Gly Leu Tyr Asn Gu Leu Gn Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser  
 420 425 430  
 Gu Ile Gly Met Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly Hs Asp Gly  
 435 440 445

[0102]

Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu  
450 455 460

H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
465 470

<210> 61

<211> 477

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 61

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

[0103]

Trp Phe H s Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y Gu Tyr Arg Cys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu Gu Val H s Ile G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val H s Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr  
 290 295 300  
 G n Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu Gu Gu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Gu Leu Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu H s Ser Asp Tyr  
 325 330 335  
 Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys H s Tyr G n  
 340 345 350  
 [0104] Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys  
 355 360 365  
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n Gly G n Asn G n  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg  
 405 410 415  
 Lys Asn Pro G n Gu Gly Leu Tyr Asn Gu Leu G n Lys Asp Lys Met  
 420 425 430  
 Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly  
 435 440 445  
 Lys Gly H s Asp Gly Leu Tyr G n Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp  
 450 455 460  
 Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 465 470 475  
 <210> 62  
 <211> 474  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 62

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gn Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

[0105]

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gn Ile Gu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp  
210 215 220

Asn Gu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu  
225 230 235 240

Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu  
245 250 255

Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val  
260 265 270

[0106]

A l a P h e I l e I l e P h e T r p V a l A r g S e r L y s A r g S e r A r g L e u L e u H s  
 275 280 285  
 S e r A s p T y r M e t A s n M e t T h r P r o A r g A r g P r o G y P r o T h r A r g L y s  
 290 295 300  
 H s T y r G n P r o T y r A l a P r o P r o A r g A s p P h e A l a A l a T y r A r g S e r  
 305 310 315 320  
 L y s A r g G y A r g L y s L y s L e u L e u T y r I l e P h e L y s G n P r o P h e M e t  
 325 330 335  
 A r g P r o V a l G n T h r T h r G n G u G u A s p G y C y s S e r C y s A r g P h e  
 340 345 350  
 P r o G u G u G u G u G y G y C y s G u L e u A r g V a l L y s P h e S e r A r g  
 355 360 365  
 S e r A l a A s p A l a P r o A l a T y r G n G n G y G n A s n G n L e u T y r A s n  
 370 375 380  
 G u L e u A s n L e u G y A r g A r g G u G u T y r A s p V a l L e u A s p L y s A r g  
 385 390 395 400  
 A r g G y A r g A s p P r o G u M e t G y G y L y s P r o A r g A r g L y s A s n P r o  
 405 410 415  
 G n G u G y L e u T y r A s n G u L e u G n L y s A s p L y s M e t A l a G u A l a  
 420 425 430  
 T y r S e r G u I l e G y M e t L y s G y G u A r g A r g A r g G y L y s G y H s  
 435 440 445  
 A s p G y L e u T y r G n G y L e u S e r T h r A l a T h r L y s A s p T h r T y r A s p  
 450 455 460  
 A l a L e u H s M e t G n A l a L e u P r o P r o A r g  
 465 470  
 <210> 63  
 <211> 433  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 63  
 M e t A l a L e u P r o V a l T h r A l a L e u L e u L e u P r o L e u A l a L e u L e u L e u  
 1 5 10 15  
 H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Oys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Oys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 I l e H s Leu Arg Oys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr I l e Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Oys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 I l e Thr I l e Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr I l e Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n I l e G u Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp  
 210 215 220  
 Asn G u Lys Ser Asn G y Thr I l e I l e H s Val Lys G y Lys H s Leu  
 225 230 235 240  
 Oys Pro Ser Pro Leu Phe Pro G y Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu  
 245 250 255  
 Val Val Val G y G y Val Leu A l a Oys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val  
 260 265 270  
 A l a Phe I l e I l e Phe Trp Val Lys Arg G y Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
 275 280 285  
 I l e Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u  
 290 295 300  
 Asp G y Oys Ser Oys Arg Phe Pro G u G u G u G u G y G y Oys G u  
 305 310 315 320

[0107]

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n  
 325 330 335  
 G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u  
 340 345 350  
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y  
 355 360 365  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n  
 370 375 380  
 Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u  
 385 390 395 400  
 Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr  
 405 410 415  
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro  
 420 425 430

Arg

<210> 64  
 <211> 442  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0108]

<220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 64

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125

Ile H s Leu Arg Oys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Oys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala G y G y Ala Val H s Thr Arg G y Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Oys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Oys G y Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Oys G n Arg Arg Lys Tyr Arg  
 275 280 285  
 Ser Asn Lys G y Gu Ser Pro Val Gu Pro Ala Gu Pro Oys H s Tyr  
 290 295 300  
 Ser Oys Pro Arg Gu Gu Gu G y Ser Thr Ile Pro Ile G n Gu Asp  
 305 310 315 320  
 Tyr Arg Lys Pro Gu Pro Ala Oys Ser Pro Arg Val Lys Phe Ser Arg  
 325 330 335  
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn  
 340 345 350  
 Gu Leu Asn Leu G y Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg  
 355 360 365  
 Arg G y Arg Asp Pro Gu Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro  
 370 375 380  
 G n Gu G y Leu Tyr Asn Gu Leu G n Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala  
 385 390 395 400  
 Tyr Ser Gu Ile G y Met Lys G y Gu Arg Arg Arg G y Lys G y H s  
 405 410 415

[0109]



Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr A l a Thr Lys Asp Thr Tyr Asp  
420 425 430

A l a Leu H s Met G n A l a Leu Pro Pro Arg  
435 440

<210> 65

<211> 435

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 65

Met A l a Leu Pro Val Thr A l a Leu Leu Leu Pro Leu A l a Leu Leu Leu  
1 5 10 15

H s A l a A l a Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys A l a Val  
20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

[0110]

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
115 120 125

I l e H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr I l e Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
180 185 190

I l e Thr I l e Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr I l e Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

[0111]

Pro Pro Gly Tyr G n Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val H s Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu H s Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro  
 290 295 300  
 Thr Arg Lys H s Tyr G n Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala  
 305 310 315 320  
 Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr  
 325 330 335  
 G n G n Gly G n Asn G n Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg Arg  
 340 345 350  
 Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu Met  
 355 360 365  
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n Gu Gly Leu Tyr Asn Gu  
 370 375 380  
 Leu G n Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met Lys  
 385 390 395 400  
 Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly H s Asp Gly Leu Tyr G n Gly Leu  
 405 410 415  
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu  
 420 425 430  
 Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 66  
 <211> 428  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 66  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

[0112]

H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s C y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r  
 85 90 95  
 A s n L e u S e r T h r L e u S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y  
 100 105 110  
 T r p L e u L e u L e u G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g C y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o L e u S e r L e u A r g P r o G u A l a C y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y L e u A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 C y s A s p I l e T y r I l e T r p A l a P r o L e u A l a G y T h r C y s G y V a l L e u  
 260 265 270  
 L e u L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u T y r C y s L y s L y s L y s T y r S e r S e r  
 275 280 285  
 S e r V a l H s A s p P r o A s n G y G u T y r M e t P h e M e t A r g A l a V a l A s n  
 290 295 300

Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu Arg Val Lys Phe  
 305 310 315 320  
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gn Gn Gy Gn Asn Gn Leu  
 325 330 335  
 Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gy Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp  
 340 345 350  
 Lys Arg Arg Gy Arg Asp Pro Gu Met Gy Gy Lys Pro Arg Arg Lys  
 355 360 365  
 Asn Pro Gn Gu Gy Leu Tyr Asn Gu Leu Gn Lys Asp Lys Met Ala  
 370 375 380  
 Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gy Met Lys Gy Gu Arg Arg Arg Gy Lys  
 385 390 395 400  
 Gy Hs Asp Gy Leu Tyr Gn Gy Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr  
 405 410 415  
 Tyr Asp Ala Leu Hs Met Gn Ala Leu Pro Pro Arg  
 420 425  
 <210> 67  
 <211> 431  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 67  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Hs Ala Ala Arg Pro Gy Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys Gn Gy Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
 50 55 60  
 Trp Phe Hs Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gy Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val Hs Ile Gy  
 100 105 110

[0113]

Trp Leu Leu Leu G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s L e u A r g C y s H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r L e u G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y L e u V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o L e u S e r L e u A r g P r o G u A l a C y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y L e u A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 C y s A s p I l e T y r I l e T r p A l a P r o L e u A l a G y T h r C y s G y V a l L e u  
 260 265 270  
 L e u L e u S e r L e u V a l I l e T h r L e u T y r C y s A r g A r g A s p G n A r g L e u  
 275 280 285  
 P r o P r o A s p A l a H s L y s P r o P r o G y G y G y S e r P h e A r g T h r P r o  
 290 295 300  
 I l e G n G u G u G n A l a A s p A l a H s S e r T h r L e u A l a L y s I l e A r g  
 305 310 315 320  
 V a l L y s P h e S e r A r g S e r A l a A s p A l a P r o A l a T y r G n G n G y G n  
 325 330 335  
 A s n G n L e u T y r A s n G u L e u A s n L e u G y A r g A r g G u G u T y r A s p  
 340 345 350  
 V a l L e u A s p L y s A r g A r g G y A r g A s p P r o G u M e t G y G y L y s P r o  
 355 360 365  
 A r g A r g L y s A s n P r o G n G u G y L e u T y r A s n G u L e u G n L y s A s p  
 370 375 380  
 L y s M e t A l a G u A l a T y r S e r G u I l e G y M e t L y s G y G u A r g A r g  
 385 390 395 400

[0114]

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr  
405 410 415

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
420 425 430

<210> 68

<211> 469

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 68

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

[0115]

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg  
 275 280 285  
 Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro  
 290 295 300  
 Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala  
 305 310 315 320  
 Tyr Arg Ser Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly  
 325 330 335  
 Gu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu  
 340 345 350  
 Thr Asp Val Thr Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro  
 355 360 365  
 Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly  
 370 375 380  
 Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro  
 385 390 395 400  
 Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Gu Gly Leu Tyr  
 405 410 415  
 Asn Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly  
 420 425 430  
 Met Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln  
 435 440 445  
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln  
 450 455 460  
 Ala Leu Pro Pro Arg  
 465

[0116]

<210> 69  
 <211> 391  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 69

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

[0117]

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys  
210 215 220

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly  
225 230 235 240

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val  
245 250 255

Gln Thr Thr Gln Gu Gu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Gu Gu  
260 265 270



G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp  
 275 280 285  
 A l a P r o A l a T y r G n G n G y G n A s n G n L e u T y r A s n G u L e u A s n  
 290 295 300  
 L e u G y A r g A r g G u G u T y r A s p V a l L e u A s p L y s A r g A r g G y A r g  
 305 310 315 320  
 A s p P r o G u M e t G y G y L y s P r o A r g A r g L y s A s n P r o G n G u G y  
 325 330 335  
 L e u T y r A s n G u L e u G n L y s A s p L y s M e t A l a G u A l a T y r S e r G u  
 340 345 350  
 I l e G y M e t L y s G y G u A r g A r g A r g G y L y s G y H s A s p G y L e u  
 355 360 365  
 T y r G n G y L e u S e r T h r A l a T h r L y s A s p T h r T y r A s p A l a L e u H s  
 370 375 380  
 M e t G n A l a L e u P r o P r o A r g  
 385 390  
 <210> 70  
 <211> 397  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 70  
 M e t A l a L e u P r o V a l T h r A l a L e u L e u L e u P r o L e u A l a L e u L e u L e u  
 1 5 10 15  
 H s A l a A l a A r g P r o G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l  
 20 25 30  
 V a l P h e L e u G u P r o G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l  
 35 40 45  
 T h r L e u L y s C y s G n G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n  
 50 55 60  
 T r p P h e H s A s n G u S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e  
 65 70 75 80  
 I l e A s p A l a A l a T h r V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r  
 85 90 95  
 A s n L e u S e r T h r L e u S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y  
 100 105 110  
 T r p L e u L e u L e u G n A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125

[0118]

Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Cys  
 210 215 220  
 G y Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys G n Arg Arg  
 225 230 235 240  
 Lys Tyr Arg Ser Asn Lys G y G u Ser Pro Val G u Pro Ala G u Pro  
 245 250 255  
 Cys H s Tyr Ser Cys Pro Arg G u G u G u G y Ser Thr Ile Pro Ile  
 260 265 270  
 G n G u Asp Tyr Arg Lys Pro G u Pro Ala Cys Ser Pro Arg Val Lys  
 275 280 285  
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n  
 290 295 300  
 Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg  
 325 330 335  
 Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met  
 340 345 350  
 Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y  
 355 360 365  
 Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp  
 370 375 380  
 Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 385 390 395  
 <210> 71  
 <211> 383

[0119]

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 71

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

[0120]

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys  
210 215 220

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Lys Lys  
225 230 235 240

Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Gu Tyr Met Phe Met Arg  
245 250 255

[0121]

Ile H s Leu Arg Qys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Qys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr G n G y Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala G y Thr Qys  
 210 215 220  
 G y Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Qys Arg Arg Asp  
 225 230 235 240  
 G n Arg Leu Pro Pro Asp Ala H s Lys Pro Pro G y G y G y Ser Phe  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Ile G n G u G u G n Ala Asp Ala H s Ser Thr Leu Ala  
 260 265 270  
 Lys Ile Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n  
 275 280 285  
 G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u  
 290 295 300  
 G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y  
 305 310 315 320  
 G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu  
 325 330 335  
 G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y  
 340 345 350  
 G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser  
 355 360 365  
 Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro  
 370 375 380  
 Pro Arg  
 385  
 <210> 73  
 <211> 395

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 73

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

[0123]

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu  
210 215 220

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr  
225 230 235 240

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe  
245 250 255

Met Arg Pro Val G n Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg  
260 265 270

Phe Pro G u G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser  
275 280 285

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr  
290 295 300

Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys  
305 310 315 320

Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn  
325 330 335

Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u  
340 345 350

Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y  
355 360 365

H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr  
370 375 380

Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
385 390 395

[0124]

<210> 74  
<211> 394  
<212> FRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
<223> 合成多肽

<400> 74

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n A l a P r o A r g Trp Val P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s Leu A r g C y s H s S e r Trp L y s A s n T h r A l a Leu H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r Leu G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r Leu L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 C y s A r g G y Leu V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y Leu A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n P h e A l a C y s A s p I l e T y r I l e T r p A l a P r o Leu  
 210 215 220  
 A l a G y T h r C y s G y V a l Leu Leu Leu S e r Leu V a l I l e T h r Leu T y r  
 225 230 235 240  
 C y s A r g S e r L y s A r g S e r A r g Leu Leu H s S e r A s p T y r M e t A s n M e t  
 245 250 255  
 T h r P r o A r g A r g P r o G y P r o T h r A r g L y s H s T y r G n P r o T y r A l a  
 260 265 270  
 P r o P r o A r g A s p P h e A l a A l a T y r A r g S e r A r g V a l L y s P h e S e r A r g  
 275 280 285  
 S e r A l a A s p A l a P r o A l a T y r G n G n G y G n A s n G n Leu T y r A s n  
 290 295 300  
 G u Leu A s n Leu G y A r g A r g G u G u T y r A s p V a l Leu A s p L y s A r g  
 305 310 315 320  
 A r g G y A r g A s p P r o G u M e t G y G y L y s P r o A r g A r g L y s A s n P r o  
 325 330 335  
 G n G u G y Leu T y r A s n G u Leu G n L y s A s p L y s M e t A l a G u A l a  
 340 345 350  
 T y r S e r G u I l e G y M e t L y s G y G u A r g A r g A r g G y L y s G y H s  
 355 360 365  
 A s p G y Leu T y r G n G y Leu S e r T h r A l a T h r L y s A s p T h r T y r A s p  
 370 375 380  
 A l a Leu H s M e t G n A l a Leu P r o P r o A r g  
 385 390

[0125]



<210> 75  
 <211> 438  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 75

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gn Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
 50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
 85 90 95

[0126] Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val His Ile Gly  
 100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
 115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140

Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
 180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gn Pro Leu Ser Leu Arg Pro Gu Ala Cys  
 225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr  
 260 265 270  
 Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys  
 275 280 285  
 Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg  
 290 295 300  
 Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp  
 305 310 315 320  
 Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 325 330 335  
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu  
 340 345 350  
 Gly Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp  
 355 360 365  
 Pro Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Gu Gly Leu  
 370 375 380  
 [0127] Tyr Asn Gu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile  
 385 390 395 400  
 Gly Met Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr  
 405 410 415  
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met  
 420 425 430  
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 76  
 <211> 419  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 76  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y A l a Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu I l e Ser Ser G n A l a Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 I l e Asp A l a A l a Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s I l e G y  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu G n A l a Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
 115 120 125  
 I l e H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr A l a Leu H s Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu G n Asn G y Lys G y Arg Lys Tyr Phe H s H s Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr I l e Pro Lys A l a Thr Leu Lys Asp Ser G y Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg G y Leu Val G y Ser Lys Asn Val Ser Ser G u Thr Val Asn  
 180 185 190  
 I l e Thr I l e Thr G n G y Leu A l a Val Ser Thr I l e Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro G y Tyr G n Lys Ser Asn G y Thr I l e I l e H s Val Lys G y  
 210 215 220  
 Lys H s Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro G y Pro Ser Lys Pro Phe  
 225 230 235 240  
 Trp Val Leu Val Val Val G y G y Val Leu A l a Cys Tyr Ser Leu Leu  
 245 250 255  
 Val Thr Val A l a Phe I l e I l e Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg  
 260 265 270  
 Leu Leu H s Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro G y Pro  
 275 280 285  
 Thr Arg Lys H s Tyr G n Pro Tyr A l a Pro Pro Arg Asp Phe A l a A l a  
 290 295 300  
 Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp A l a Pro A l a Tyr  
 305 310 315 320  
 G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg  
 325 330 335

[0128]

G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met  
340 345 350

G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u  
355 360 365

Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u Ile G y Met Lys  
370 375 380

G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu  
385 390 395 400

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu  
405 410 415

Pro Pro Arg

<210> 77

<211> 409

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 77

[0129]

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
50 55 60

Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys G u G u Asp Pro  
115 120 125

Ile H s Leu Arg Cys H s Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu H s Lys Val  
130 135 140

	Thr	Tyr	Leu	G n	Asn	G y	Lys	G y	Arg	Lys	Tyr	Phe	H s	H s	Asn	Ser	145	150	155	160
	Asp	Phe	Tyr	I l e	Pro	Lys	Al a	Thr	Leu	Lys	Asp	Ser	G y	Ser	Tyr	Phe	165	170	175	
	Cys	Arg	G y	Leu	Val	G y	Ser	Lys	Asn	Val	Ser	Ser	G u	Thr	Val	Asn	180	185	190	
	I l e	Thr	I l e	Thr	G n	G y	Leu	Al a	Val	Ser	Thr	I l e	Ser	Ser	Phe	Phe	195	200	205	
	Pro	Pro	G y	Tyr	G n	G y	Lys	H s	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	210	215	220	
	G y	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	G y	G y	Val	Leu	225	230	235	240
	Al a	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Al a	Phe	I l e	I l e	Phe	Trp	Val	245	250	255	
	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	H s	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	260	265	270	
	Pro	Arg	Arg	Pro	G y	Pro	Thr	Arg	Lys	H s	Tyr	G n	Pro	Tyr	Al a	Pro	275	280	285	
[0130]	Pro	Arg	Asp	Phe	Al a	Al a	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	290	295	300	
	Al a	Asp	Al a	Pro	Al a	Tyr	G n	G n	G y	G n	Asn	G n	Leu	Tyr	Asn	G u	305	310	315	320
	Leu	Asn	Leu	G y	Arg	Arg	G u	G u	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	325	330	335	
	G y	Arg	Asp	Pro	G u	Met	G y	G y	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	G n	340	345	350	
	G u	G y	Leu	Tyr	Asn	G u	Leu	G n	Lys	Asp	Lys	Met	Al a	G u	Al a	Tyr	355	360	365	
	Ser	G u	I l e	G y	Met	Lys	G y	G u	Arg	Arg	Arg	G y	Lys	G y	H s	Asp	370	375	380	
	G y	Leu	Tyr	G n	G y	Leu	Ser	Thr	Al a	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Al a	385	390	395	400
	Leu	H s	Met	G n	Al a	Leu	Pro	Pro	Arg								405			
	<210>	78																		
	<211>	393																		
	<212>	FRT																		
	<213>	人工序列(Artificial Sequence)																		

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;400&gt; 78

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gn Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gn  
50 55 60

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gn Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gn Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gn Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gn Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

[0131]

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gn Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gn Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gn Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu  
210 215 220

Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val  
225 230 235 240

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr  
245 250 255

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gn Pro Tyr Ala Pro  
260 265 270

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser  
 275 280 285  
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u  
 290 295 300  
 Leu Asn Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg  
 305 310 315 320  
 G y Arg Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n  
 325 330 335  
 G u G y Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr  
 340 345 350  
 Ser G u Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp  
 355 360 365  
 G y Leu Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala  
 370 375 380  
 Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 385 390

[0132]

<210> 79  
 <211> 436  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 79  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15  
 H s Ala Ala Arg Pro G y Met Arg Thr G u Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu G u Pro G n Trp Tyr Arg Val Leu G u Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys G n G y Ala Tyr Ser Pro G u Asp Asn Ser Thr G n  
 50 55 60  
 Trp Phe H s Asn G u Ser Leu Ile Ser Ser G n Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser G y G u Tyr Arg Cys G n Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val G n Leu G u Val H s Ile G y  
 100 105 110

Trp Leu Leu Leu G n A l a P r o A r g Trp Val P h e L y s G u G u A s p P r o  
 115 120 125  
 I l e H s Leu A r g O y s H s S e r Trp L y s A s n T h r A l a Leu H s L y s V a l  
 130 135 140  
 T h r T y r Leu G n A s n G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r  
 145 150 155 160  
 A s p P h e T y r I l e P r o L y s A l a T h r Leu L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e  
 165 170 175  
 O y s A r g G y Leu V a l G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n  
 180 185 190  
 I l e T h r I l e T h r G n G y Leu A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e  
 195 200 205  
 P r o P r o G y T y r G n T h r T h r T h r P r o A l a P r o A r g P r o P r o T h r P r o  
 210 215 220  
 A l a P r o T h r I l e A l a S e r G n P r o Leu S e r Leu A r g P r o G u A l a O y s  
 225 230 235 240  
 A r g P r o A l a A l a G y G y A l a V a l H s T h r A r g G y Leu A s p P h e A l a  
 245 250 255  
 O y s A s p I l e T y r I l e T r p A l a P r o Leu A l a G y T h r O y s G y V a l Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu S e r Leu V a l I l e T h r Leu T y r O y s L y s A r g G y A r g L y s L y s  
 275 280 285  
 Leu Leu T y r I l e P h e L y s G n P r o P h e M e t A r g P r o V a l G n T h r T h r  
 290 295 300  
 G n G u G u A s p G y O y s S e r O y s A r g P h e P r o G u G u G u G u G y  
 305 310 315 320  
 G y O y s G u Leu A r g V a l L y s P h e S e r A r g S e r A l a A s p A l a P r o A l a  
 325 330 335  
 T y r G n G n G y G n A s n G n Leu T y r A s n G u Leu A s n Leu G y A r g  
 340 345 350  
 A r g G u G u T y r A s p V a l Leu A s p L y s A r g A r g G y A r g A s p P r o G u  
 355 360 365  
 M e t G y G y L y s P r o A r g A r g L y s A s n P r o G n G u G y Leu T y r A s n  
 370 375 380  
 G u Leu G n L y s A s p L y s M e t A l a G u A l a T y r S e r G u I l e G y M e t  
 385 390 395 400

[0133]



Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
405 410 415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
420 425 430

Leu Pro Pro Arg  
435

<210> 80

<211> 429

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 80

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
20 25 30

Val Phe Leu Gu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val  
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Gu Asp Asn Ser Thr Gln  
50 55 60

[0134]

Trp Phe His Asn Gu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Gu Tyr Arg Cys Gln Thr  
85 90 95

Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Gu Val His Ile Gly  
100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Gu Gu Asp Pro  
115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
130 135 140

Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Gu Thr Val Asn  
180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
195 200 205

Pro Pro Gly Tyr G n Ile Gu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp  
 210 215 220  
 Asn Gu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile H s Val Lys Gly Lys H s Leu  
 225 230 235 240  
 Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Ile Tyr Ile Trp  
 245 250 255  
 Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile  
 260 265 270  
 Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu H s Ser Asp Tyr  
 275 280 285  
 Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys H s Tyr G n  
 290 295 300  
 Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys  
 305 310 315 320  
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr G n G n Gly G n Asn G n  
 325 330 335  
 Leu Tyr Asn Gu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Gu Gu Tyr Asp Val Leu  
 340 345 350  
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Gu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg  
 355 360 365  
 Lys Asn Pro G n Gu Gly Leu Tyr Asn Gu Leu G n Lys Asp Lys Met  
 370 375 380  
 Ala Gu Ala Tyr Ser Gu Ile Gly Met Lys Gly Gu Arg Arg Arg Gly  
 385 390 395 400  
 Lys Gly H s Asp Gly Leu Tyr G n Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp  
 405 410 415  
 Thr Tyr Asp Ala Leu H s Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 420 425

<210> 81  
 <211> 414  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 81

Met Ser Lys Lys Ile Ser Gly Gly Ser Val Val Gu Met G n Gly Asp  
 1 5 10 15

G u Met Thr Arg Ile Ile Trp G u Leu Ile Lys G u Lys Leu Ile Phe  
 20 25 30  
 Pro Tyr Val G u Leu Asp Leu H s Ser Tyr Asp Leu G y Ile G u Asn  
 35 40 45  
 Arg Asp Ala Thr Asn Asp G n Val Thr Lys Asp Ala Ala G u Ala Ile  
 50 55 60  
 Lys Lys H s Asn Val G y Val Lys Cys Ala Thr Ile Thr Pro Asp G u  
 65 70 75 80  
 Lys Arg Val G u G u Phe Lys Leu Lys G n Met Trp Lys Ser Pro Asn  
 85 90 95  
 G y Thr Ile Arg Asn Ile Leu G y G y Thr Val Phe Arg G u Ala Ile  
 100 105 110  
 Ile Cys Lys Asn Ile Pro Arg Leu Val Ser G y Trp Val Lys Pro Ile  
 115 120 125  
 Ile Ile G y Arg H s Ala Tyr G y Asp G n Tyr Arg Ala Thr Asp Phe  
 130 135 140  
 Val Val Pro G y Pro G y Lys Val G u Ile Thr Tyr Thr Pro Ser Asp  
 145 150 155 160  
 G y Thr G n Lys Val Thr Tyr Leu Val H s Asn Phe G u G u G y G y  
 165 170 175  
 G y Val Ala Met G y Met Tyr Asn G n Asp Lys Ser Ile G u Asp Phe  
 180 185 190  
 Ala H s Ser Ser Phe G n Met Ala Leu Ser Lys G y Trp Pro Leu Tyr  
 195 200 205  
 Leu Ser Thr Lys Asn Thr Ile Leu Lys Lys Tyr Asp G y Arg Phe Lys  
 210 215 220  
 Asp Ile Phe G n G u Ile Tyr Asp Lys G n Tyr Lys Ser G n Phe G u  
 225 230 235 240  
 Ala G n Lys Ile Trp Tyr G u H s Arg Leu Ile Asp Asp Met Val Ala  
 245 250 255  
 G n Ala Met Lys Ser G u G y G y Phe Ile Trp Ala Cys Lys Asn Tyr  
 260 265 270  
 Asp G y Asp Val G n Ser Asp Ser Val Ala G n G y Tyr G y Ser Leu  
 275 280 285  
 G y Met Met Thr Ser Val Leu Val Cys Pro Asp G y Lys Thr Val G u  
 290 295 300

[0136]

Ala Gly Ala Ala His Gly Thr Val Thr Arg His Tyr Arg Met Tyr Gln  
 305 310 315 320  
 Lys Gly Gln Gu Thr Ser Thr Asn Pro Ile Ala Ser Ile Phe Ala Trp  
 325 330 335  
 Thr Arg Gly Leu Ala His Arg Ala Lys Leu Asp Asn Asn Lys Gu Leu  
 340 345 350  
 Ala Phe Phe Ala Asn Ala Leu Gu Gu Val Ser Ile Gu Thr Ile Gu  
 355 360 365  
 Ala Gly Phe Met Thr Lys Asp Leu Ala Ala Cys Ile Lys Gly Leu Pro  
 370 375 380  
 Asn Val Gln Arg Ser Asp Tyr Leu Asn Thr Phe Gu Phe Met Asp Lys  
 385 390 395 400  
 Leu Gly Gu Asn Leu Lys Ile Lys Leu Ala Gln Ala Lys Leu  
 405 410

<210> 82  
 <211> 452  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

[0137]

<400> 82  
 Met Ala Gly Tyr Leu Arg Val Val Arg Ser Leu Cys Arg Ala Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Arg Pro Ala Trp Ala Pro Ala Ala Leu Thr Ala Pro Thr Ser Gln  
 20 25 30  
 Gu Gln Pro Arg Arg His Tyr Ala Asp Lys Arg Ile Lys Val Ala Lys  
 35 40 45  
 Pro Val Val Gu Met Asp Gly Asp Gu Met Thr Arg Ile Ile Trp Gln  
 50 55 60  
 Phe Ile Lys Gu Lys Leu Ile Leu Pro His Val Asp Ile Gln Leu Lys  
 65 70 75 80  
 Tyr Phe Asp Leu Gly Leu Pro Asn Arg Asp Gln Thr Asp Asp Gln Val  
 85 90 95  
 Thr Ile Asp Ser Ala Leu Ala Thr Gln Lys Tyr Ser Val Ala Val Lys  
 100 105 110  
 Cys Ala Thr Ile Thr Pro Asp Gu Ala Arg Val Gu Gu Phe Lys Leu  
 115 120 125  
 Lys Lys Met Trp Lys Ser Pro Asn Gly Thr Ile Arg Asn Ile Leu Gly  
 130 135 140

G y Thr Val Phe Arg G u Pro Ile Ile Cys Lys Asn Ile Pro Arg Leu  
 145 150 155 160  
 Val Pro G y Trp Thr Lys Pro Ile Thr Ile G y Arg H s Ala H s G y  
 165 170 175  
 Asp G n Tyr Lys Ala Thr Asp Phe Val Ala Asp Arg Ala G y Thr Phe  
 180 185 190  
 Lys Met Val Phe Thr Pro Lys Asp G y Ser G y Val Lys G u Trp G u  
 195 200 205  
 Val Tyr Asn Phe Pro Ala G y G y Val G y Met G y Met Tyr Asn Thr  
 210 215 220  
 Asp G u Ser Ile Ser G y Phe Ala H s Ser Cys Phe G n Tyr Ala Ile  
 225 230 235 240  
 G n Lys Lys Trp Pro Leu Tyr Met Ser Thr Lys Asn Thr Ile Leu Lys  
 245 250 255  
 Ala Tyr Asp G y Arg Phe Lys Asp Ile Phe G n G u Ile Phe Asp Lys  
 260 265 270  
 H s Tyr Lys Thr Asp Phe Asp Lys Asn Lys Ile Trp Tyr G u H s Arg  
 275 280 285  
 Leu Ile Asp Asp Met Val Ala G n Val Leu Lys Ser Ser G y G y Phe  
 290 295 300  
 Val Trp Ala Cys Lys Asn Tyr Asp G y Asp Val G n Ser Asp Ile Leu  
 305 310 315 320  
 Ala G n G y Phe G y Ser Leu G y Leu Met Thr Ser Val Leu Val Cys  
 325 330 335  
 Pro Asp G y Lys Thr Ile G u Ala G u Ala Ala H s G y Thr Val Thr  
 340 345 350  
 Arg H s Tyr Arg G u H s G n Lys G y Arg Pro Thr Ser Thr Asn Pro  
 355 360 365  
 Ile Ala Ser Ile Phe Ala Trp Thr Arg G y Leu G u H s Arg G y Lys  
 370 375 380  
 Leu Asp G y Asn G n Asp Leu Ile Arg Phe Ala G n Met Leu G u Lys  
 385 390 395 400  
 Val Cys Val G u Thr Val G u Ser G y Ala Met Thr Lys Asp Leu Ala  
 405 410 415  
 G y Cys Ile H s G y Leu Ser Asn Val Lys Leu Asn G u H s Phe Leu  
 420 425 430

[0138]

Asn Thr Thr Asp Phe Leu Asp Thr Ile Lys Ser Asn Leu Asp Arg Ala  
435 440 445

Leu Gly Arg Gln  
450

<210> 83

<211> 334

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 83

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

Ala Tyr Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Asn Gly Ser Val Phe Gly Lys  
20 25 30

Asp Gln Pro Ile Ile Leu Val Leu Leu Asp Ile Thr Pro Met Met Gly  
35 40 45

Val Leu Asp Gly Val Leu Met Gu Leu Gln Asp Cys Ala Leu Pro Leu  
50 55 60

[0139]

Leu Lys Asp Val Ile Ala Thr Asp Lys Gu Asp Val Ala Phe Lys Asp  
65 70 75 80

Leu Asp Val Ala Ile Leu Val Gly Ser Met Pro Arg Arg Gu Gly Met  
85 90 95

Gu Arg Lys Asp Leu Leu Lys Ala Asn Val Lys Ile Phe Lys Ser Gln  
100 105 110

Gly Ala Ala Leu Asp Lys Tyr Ala Lys Lys Ser Val Lys Val Ile Val  
115 120 125

Val Gly Asn Pro Ala Asn Thr Asn Cys Leu Thr Ala Ser Lys Ser Ala  
130 135 140

Pro Ser Ile Pro Lys Gu Asn Phe Ser Cys Leu Thr Arg Leu Asp His  
145 150 155 160

Asn Arg Ala Lys Ala Gln Ile Ala Leu Lys Leu Gly Val Thr Ala Asn  
165 170 175

Asp Val Lys Asn Val Ile Ile Trp Gly Asn His Ser Ser Thr Gln Tyr  
180 185 190

Pro Asp Val Asn His Ala Lys Val Lys Leu Gln Gly Lys Gu Val Gly  
195 200 205

Val Tyr G u A l a Leu Lys Asp Asp Ser Trp Leu Lys G y G u Phe Val  
 210 215 220  
 Thr Thr Val G n G n Arg G y A l a A l a Val Ile Lys A l a Arg Lys Leu  
 225 230 235 240  
 Ser Ser A l a Met Ser A l a A l a Lys A l a Ile Cys Asp H s Val Arg Asp  
 245 250 255  
 Ile Trp Phe G y Thr Pro G u G y G u Phe Val Ser Met G y Val Ile  
 260 265 270  
 Ser Asp G y Asn Ser Tyr G y Val Pro Asp Asp Leu Leu Tyr Ser Phe  
 275 280 285  
 Pro Val Val Ile Lys Asn Lys Thr Trp Lys Phe Val G u G y Leu Pro  
 290 295 300  
 Ile Asn Asp Phe Ser Arg G u Lys Met Asp Leu Thr A l a Lys G u Leu  
 305 310 315 320  
 Thr G u G u Lys G u Ser A l a Phe G u Phe Leu Ser Ser A l a  
 325 330  
 <210> 84  
 <211> 338  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 84  
 Met Leu Ser A l a Leu A l a Arg Pro A l a Ser A l a A l a Leu Arg Arg Ser  
 1 5 10 15  
 Phe Ser Thr Ser A l a G n Asn Asn A l a Lys Val A l a Val Leu G y A l a  
 20 25 30  
 Ser G y G y Ile G y G n Pro Leu Ser Leu Leu Leu Lys Asn Ser Pro  
 35 40 45  
 Leu Val Ser Arg Leu Thr Leu Tyr Asp Ile A l a H s Thr Pro G y Val  
 50 55 60  
 A l a A l a Asp Leu Ser H s Ile G u Thr Lys A l a A l a Val Lys G y Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu G y Pro G u G n Leu Pro Asp Cys Leu Lys G y Cys Asp Val Val  
 85 90 95  
 Val Ile Pro A l a G y Val Pro Arg Lys Pro G y Met Thr Arg Asp Asp  
 100 105 110  
 Leu Phe Asn Thr Asn A l a Thr Ile Val A l a Thr Leu Thr A l a A l a Cys  
 115 120 125

[0140]

Ala G n H s Oys Pro G u Ala Met Ile Oys Val Ile Ala Asn Pro Val  
 130 135 140  
 Asn Ser Thr Ile Pro Ile Thr Ala G u Val Phe Lys Lys H s G y Val  
 145 150 155 160  
 Tyr Asn Pro Asn Lys Ile Phe G y Val Thr Thr Leu Asp Ile Val Arg  
 165 170 175  
 Ala Asn Thr Phe Val Ala G u Leu Lys G y Leu Asp Pro Ala Arg Val  
 180 185 190  
 Asn Val Pro Val Ile G y G y H s Ala G y Lys Thr Ile Ile Pro Leu  
 195 200 205  
 Ile Ser G n Oys Thr Pro Lys Val Asp Phe Pro G n Asp G n Leu Thr  
 210 215 220  
 Ala Leu Thr G y Arg Ile G n G u Ala G y Thr G u Val Val Lys Ala  
 225 230 235 240  
 Lys Ala G y Ala G y Ser Ala Thr Leu Ser Met Ala Tyr Ala G y Ala  
 245 250 255  
 Arg Phe Val Phe Ser Leu Val Asp Ala Met Asn G y Lys G u G y Val  
 260 265 270  
 Val G u Oys Ser Phe Val Lys Ser G n G u Thr G u Oys Thr Tyr Phe  
 275 280 285  
 Ser Thr Pro Leu Leu Leu G y Lys Lys G y Ile G u Lys Asn Leu G y  
 290 295 300  
 Ile G y Lys Val Ser Ser Phe G u G u Lys Met Ile Ser Asp Ala Ile  
 305 310 315 320  
 Pro G u Leu Lys Ala Ser Ile Lys Lys G y G u Asp Phe Val Lys Thr  
 325 330 335

Leu Lys

<210> 85  
 <211> 533  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 85

Met Ala Phe Ala Asn Leu Arg Lys Val Leu Ile Ser Asp Ser Leu Asp  
 1 5 10 15



Pro Qys Qys Arg Lys Ile Leu G n Asp G y G y Leu G n Val Val G u  
 20 25 30  
 Lys G n Asn Leu Ser Lys G u G u Leu Ile Ala G u Leu G n Asp Qys  
 35 40 45  
 G u G y Leu Ile Val Arg Ser Ala Thr Lys Val Thr Ala Asp Val Ile  
 50 55 60  
 Asn Ala Ala G u Lys Leu G n Val Val G y Arg Ala G y Thr G y Val  
 65 70 75 80  
 Asp Asn Val Asp Leu G u Ala Ala Thr Arg Lys G y Ile Leu Val Met  
 85 90 95  
 Asn Thr Pro Asn G y Asn Ser Leu Ser Ala Ala G u Leu Thr Cys G y  
 100 105 110  
 Met Ile Met Qys Leu Ala Arg G n Ile Pro G n Ala Thr Ala Ser Met  
 115 120 125  
 Lys Asp G y Lys Trp G u Arg Lys Lys Phe Met G y Thr G u Leu Asn  
 130 135 140  
 G y Lys Thr Leu G y Ile Leu G y Leu G y Arg Ile G y Arg G u Val  
 145 150 155 160  
 Ala Thr Arg Met G n Ser Phe G y Met Lys Thr Ile G y Tyr Asp Pro  
 165 170 175  
 Ile Ile Ser Pro G u Val Ser Ala Ser Phe G y Val G n G n Leu Pro  
 180 185 190  
 Leu G u G u Ile Trp Pro Leu Qys Asp Phe Ile Thr Val H s Thr Pro  
 195 200 205  
 Leu Leu Pro Ser Thr Thr G y Leu Leu Asn Asp Asn Thr Phe Ala G n  
 210 215 220  
 Qys Lys Lys G y Val Arg Val Val Asn Qys Ala Arg G y G y Ile Val  
 225 230 235 240  
 Asp G u G y Ala Leu Leu Arg Ala Leu G n Ser G y G n Qys Ala G y  
 245 250 255  
 Ala Ala Leu Asp Val Phe Thr G u G u Pro Pro Arg Asp Arg Ala Leu  
 260 265 270  
 Val Asp H s G u Asn Val Ile Ser Qys Pro H s Leu G y Ala Ser Thr  
 275 280 285  
 Lys G u Ala G n Ser Arg Qys G y G u G u Ile Ala Val G n Phe Val  
 290 295 300

[0142]

Asp Met Val Lys Gly Lys Ser Leu Thr Gly Val Val Asn Ala Gln Ala  
 305 310 315 320  
 Leu Thr Ser Ala Phe Ser Pro His Thr Lys Pro Trp Ile Gly Leu Ala  
 325 330 335  
 Gu Ala Leu Gly Thr Leu Met Arg Ala Trp Ala Gly Ser Pro Lys Gly  
 340 345 350  
 Thr Ile Gln Val Ile Thr Gln Gly Thr Ser Leu Lys Asn Ala Gly Asn  
 355 360 365  
 Cys Leu Ser Pro Ala Val Ile Val Gly Leu Leu Lys Gu Ala Ser Lys  
 370 375 380  
 Gln Ala Asp Val Asn Leu Val Asn Ala Lys Leu Leu Val Lys Gu Ala  
 385 390 395 400  
 Gly Leu Asn Val Thr Thr Ser His Ser Pro Ala Ala Pro Gly Gu Gln  
 405 410 415  
 Gly Phe Gly Gu Cys Leu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gly Ala Pro Tyr  
 420 425 430  
 Gln Ala Val Gly Leu Val Gln Gly Thr Thr Pro Val Leu Gln Gly Leu  
 435 440 445  
 [0143] Asn Gly Ala Val Phe Arg Pro Gu Val Pro Leu Arg Arg Asp Leu Pro  
 450 455 460  
 Leu Leu Leu Phe Arg Thr Gln Thr Ser Asp Pro Ala Met Leu Pro Thr  
 465 470 475 480  
 Met Ile Gly Leu Leu Ala Gu Ala Gly Val Arg Leu Leu Ser Tyr Gln  
 485 490 495  
 Thr Ser Leu Val Ser Asp Gly Gu Thr Trp His Val Met Gly Ile Ser  
 500 505 510  
 Ser Leu Leu Pro Ser Leu Gu Ala Trp Lys Gln His Val Thr Gu Ala  
 515 520 525  
 Phe Gln Phe His Phe  
 530  
 <210> 86  
 <211> 622  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 86  
 Met Pro Pro Gln Leu Gln Asn Gly Leu Asn Leu Ser Ala Lys Val Val  
 1 5 10 15

G n G y Ser Leu Asp Ser Leu Pro G n A l a Val Arg G u Phe Leu G u  
 20 25 30  
 Asn Asn A l a G u Leu Cys G n Pro Asp H s I l e H s I l e Cys Asp G y  
 35 40 45  
 Ser G u G u G u Asn G y Arg Leu Leu G y G n Met G u G u G u G y  
 50 55 60  
 I l e Leu Arg Arg Leu Lys Lys Tyr Asp Asn Cys Trp Leu A l a Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Asp Pro Arg Asp Val A l a Arg I l e G u Ser Lys Thr Val I l e Val Thr  
 85 90 95  
 G n G u G n Arg Asp Thr Val Pro I l e Pro Lys Thr G y Leu Ser G n  
 100 105 110  
 Leu G y Arg Trp Met Ser G u G u Asp Phe G u Lys A l a Phe Asn A l a  
 115 120 125  
 Arg Phe Pro G y Cys Met Lys G y Arg Thr Met Tyr Val I l e Pro Phe  
 130 135 140  
 Ser Met G y Pro Leu G y Ser Pro Leu Ser Lys I l e G y I l e G u Leu  
 145 150 155 160  
 Thr Asp Ser Pro Tyr Val Val A l a Ser Met Arg I l e Met Thr Arg Met  
 165 170 175  
 G y Thr Pro Val Leu G u A l a Val G y Asp G y G u Phe Val Lys Cys  
 180 185 190  
 Leu H s Ser Val G y Cys Pro Leu Pro Leu G n Lys Pro Leu Val Asn  
 195 200 205  
 Asn Trp Pro Cys Asn Pro G u Leu Thr Leu I l e A l a H s Leu Pro Asp  
 210 215 220  
 Arg Arg G u I l e I l e Ser Phe G y Ser G y Tyr G y G y Asn Ser Leu  
 225 230 235 240  
 Leu G y Lys Lys Cys Phe A l a Leu Arg Met A l a Ser Arg Leu A l a Lys  
 245 250 255  
 G u G u G y Trp Leu A l a G u H s Met Leu I l e Leu G y I l e Thr Asn  
 260 265 270  
 Pro G u G y G u Lys Lys Tyr Leu A l a A l a A l a Phe Pro Ser A l a Cys  
 275 280 285  
 G y Lys Thr Asn Leu A l a Met Met Asn Pro Ser Leu Pro G y Trp Lys  
 290 295 300

[0144]

Val 305 G u Cys Val G y Asp 310 Asp Ile Ala Trp Met 315 Lys Phe Asp Ala G n 320  
 G y H s Leu Arg Ala 325 Ile Asn Pro G u Asn 330 G y Phe Phe G y Val 335 Ala  
 Pro G y Thr Ser 340 Val Lys Thr Asn 345 Pro Asn Ala Ile Lys Thr 350 Ile G n  
 Lys Asn Thr 355 Ile Phe Thr Asn 360 Val Ala G u Thr Ser Asp 365 G y G y Val  
 Tyr Trp 370 G u G y Ile Asp G u 375 Pro Leu Ala Ser G y 380 Val Thr Ile Thr  
 Ser 385 Trp Lys Asn Lys G u 390 Trp Ser Ser G u Asp 395 G y G u Pro Cys Ala 400  
 H s Pro Asn Ser Arg 405 Phe Cys Thr Pro Ala 410 Ser G n Cys Pro Ile Ile 415  
 Asp Ala Ala Trp 420 G u Ser Pro G u G y 425 Val Pro Ile G u G y 430 Ile Ile  
 Phe G y G y 435 Arg Arg Pro Ala G y 440 Val Pro Leu Val Tyr 445 G u Ala Leu  
 Ser 450 Trp G n H s G y Val Phe 455 Val G y Ala Ala Met 460 Arg Ser G u Ala  
 Thr 465 Ala Ala Ala G u H s 470 Lys G y Lys Ile Ile Met 475 H s Asp Pro Phe 480  
 Ala Met 485 Arg Pro Phe Phe G y Tyr Asn 490 Phe G y Lys Tyr Leu Ala H s 495  
 Trp Leu Ser Met 500 Ala G n H s Pro Ala 505 Ala Lys Leu Pro Lys 510 Ile Phe  
 H s Val 515 Asn Trp Phe Arg Lys Asp 520 Lys G u G y Lys Phe 525 Leu Trp Pro  
 G y 530 Phe G y G u Asn Ser Arg 535 Val Leu G u Trp Met 540 Phe Asn Arg Ile  
 Asp 545 G y Lys Ala Ser Thr 550 Lys Leu Thr Pro Ile 555 G y Tyr Ile Pro Lys 560  
 G u Asp Ala Leu Asn 565 Leu Lys G y Leu G y 570 H s Ile Asn Met 575 Met G u  
 Leu Phe Ser 580 Ile Ser Lys G u Phe Trp 585 G u Lys G u Val G u 590 Asp Ile

[0145]

G u Lys Tyr Leu G u Asp G n Val Asn A l a Asp Leu P r o Cys G u I l e  
595 600 605

G u Arg G u I l e Leu A l a Leu Lys G n Arg I l e Ser G n Met  
610 615 620

<210> 87

<211> 413

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 87

Met A l a P r o P r o Ser Val Phe A l a G u Val P r o G n A l a G n P r o Val  
1 5 10 15

Leu Val Phe Lys Leu Thr A l a Asp Phe Arg G u Asp P r o Asp P r o Arg  
20 25 30

Lys Val Asn Leu G y Val G y A l a Tyr Arg Thr Asp Asp Cys H s P r o  
35 40 45

Trp Val Leu P r o Val Val Lys Lys Val G u G n Lys I l e A l a Asn Asp  
50 55 60

[0146]

Asn Ser Leu Asn H s G u Tyr Leu P r o I l e Leu G y Leu A l a G u Phe  
65 70 75 80

Arg Ser Cys A l a Ser Arg Leu A l a Leu G y Asp Asp Ser P r o A l a Leu  
85 90 95

Lys G u Lys Arg Val G y G y Val G n Ser Leu G y G y Thr G y A l a  
100 105 110

Leu Arg I l e G y A l a Asp Phe Leu A l a Arg Trp Tyr Asn G y Thr Asn  
115 120 125

Asn Lys Asn Thr P r o Val Tyr Val Ser Ser P r o Thr Trp G u Asn H s  
130 135 140

Asn A l a Val Phe Ser A l a A l a G y Phe Lys Asp I l e Arg Ser Tyr Arg  
145 150 155 160

Tyr Trp Asp A l a G u Lys Arg G y Leu Asp Leu G n G y Phe Leu Asn  
165 170 175

Asp Leu G u Asn A l a P r o G u Phe Ser I l e Val Val Leu H s A l a Cys  
180 185 190

A l a H s Asn P r o Thr G y I l e Asp P r o Thr P r o G u G n Trp Lys G n  
195 200 205

Ile Ala Ser Val Met Lys His Arg Phe Leu Phe Pro Phe Phe Asp Ser  
 210 215 220  
 Ala Tyr Gln Gly Phe Ala Ser Gly Asn Leu Gu Arg Asp Ala Trp Ala  
 225 230 235 240  
 Ile Arg Tyr Phe Val Ser Gu Gly Phe Gu Phe Phe Cys Ala Gln Ser  
 245 250 255  
 Phe Ser Lys Asn Phe Gly Leu Tyr Asn Gu Arg Val Gly Asn Leu Thr  
 260 265 270  
 Val Val Gly Lys Gu Pro Gu Ser Ile Leu Gln Val Leu Ser Gln Met  
 275 280 285  
 Gu Lys Ile Val Arg Ile Thr Trp Ser Asn Pro Pro Ala Gln Gly Ala  
 290 295 300  
 Arg Ile Val Ala Ser Thr Leu Ser Asn Pro Gu Leu Phe Gu Gu Trp  
 305 310 315 320  
 Thr Gly Asn Val Lys Thr Met Ala Asp Arg Ile Leu Thr Met Arg Ser  
 325 330 335  
 Gu Leu Arg Ala Arg Leu Gu Ala Leu Lys Thr Pro Gly Thr Trp Asn  
 340 345 350  
 [0147] His Ile Thr Asp Gln Ile Gly Met Phe Ser Phe Thr Gly Leu Asn Pro  
 355 360 365  
 Lys Gln Val Gu Tyr Leu Val Asn Gu Lys His Ile Tyr Leu Leu Pro  
 370 375 380  
 Ser Gly Arg Ile Asn Val Ser Gly Leu Thr Thr Lys Asn Leu Asp Tyr  
 385 390 395 400  
 Val Ala Thr Ser Ile His Gu Ala Val Thr Lys Ile Gln  
 405 410  
 <210> 88  
 <211> 430  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 88  
 Met Ala Leu Leu His Ser Gly Arg Val Leu Pro Gly Ile Ala Ala Ala  
 1 5 10 15  
 Phe His Pro Gly Leu Ala Ala Ala Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ser Trp  
 20 25 30  
 Trp Thr His Val Gu Met Gly Pro Pro Asp Pro Ile Leu Gly Val Thr  
 35 40 45

G u A l a P h e L y s A r g A s p T h r A s n S e r L y s L y s M e t A s n L e u G y V a l  
 50 55 60  
 G y A l a T y r A r g A s p A s p A s n G y L y s P r o T y r V a l L e u P r o S e r V a l  
 65 70 75 80  
 A r g L y s A l a G u A l a G n I l e A l a A l a L y s A s n L e u A s p L y s G u T y r  
 85 90 95  
 L e u P r o I l e G y G y L e u A l a G u P h e C y s L y s A l a S e r A l a G u L e u  
 100 105 110  
 A l a L e u G y G u A s n S e r G u V a l L e u L y s S e r G y A r g P h e V a l T h r  
 115 120 125  
 V a l G n T h r I l e S e r G y T h r G y A l a L e u A r g I l e G y A l a S e r P h e  
 130 135 140  
 L e u G n A r g P h e P h e L y s P h e S e r A r g A s p V a l P h e L e u P r o L y s P r o  
 145 150 155 160  
 T h r T r p G y A s n H s T h r P r o I l e P h e A r g A s p A l a G y M e t G n L e u  
 165 170 175  
 G n G y T y r A r g T y r T y r A s p P r o L y s T h r C y s G y P h e A s p P h e T h r  
 180 185 190  
 G y A l a V a l G u A s p I l e S e r L y s I l e P r o G u G n S e r V a l L e u L e u  
 195 200 205  
 L e u H s A l a C y s A l a H s A s n P r o T h r G y V a l A s p P r o A r g P r o G u  
 210 215 220  
 G n T r p L y s G u I l e A l a T h r V a l V a l L y s L y s A r g A s n L e u P h e A l a  
 225 230 235 240  
 P h e P h e A s p M e t A l a T y r G n G y P h e A l a S e r G y A s p G y A s p L y s  
 245 250 255  
 A s p A l a T r p A l a V a l A r g H s P h e I l e G u G n G y I l e A s n V a l C y s  
 260 265 270  
 L e u C y s G n S e r T y r A l a L y s A s n M e t G y L e u T y r G y G u A r g V a l  
 275 280 285  
 G y A l a P h e T h r M e t V a l C y s L y s A s p A l a A s p G u A l a L y s A r g V a l  
 290 295 300  
 G u S e r G n L e u L y s I l e L e u I l e A r g P r o M e t T y r S e r A s n P r o P r o  
 305 310 315 320  
 L e u A s n G y A l a A r g I l e A l a A l a A l a I l e L e u A s n T h r P r o A s p L e u  
 325 330 335

[0148]

Arg Lys G n Trp Leu G n G u Val Lys Val Met Ala Asp Arg Ile Ile  
 340 345 350  
 G y Met Arg Thr G n Leu Val Ser Asn Leu Lys Lys G u G y Ser Thr  
 355 360 365  
 H s Asn Trp G n H s Ile Thr Asp G n Ile G y Met Phe Cys Phe Thr  
 370 375 380  
 G y Leu Lys Pro G u G n Val G u Arg Leu Ile Lys G u Phe Ser Ile  
 385 390 395 400  
 Tyr Met Thr Lys Asp G y Arg Ile Ser Val Ala G y Val Thr Ser Ser  
 405 410 415  
 Asn Val G y Tyr Leu Ala H s Ala Ile H s G n Val Thr Lys  
 420 425 430  
 <210> 89  
 <211> 496  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 89  
 [0149] Met Ala Ser Ser Thr G y Asp Arg Ser G n Ala Val Arg H s G y Leu  
 1 5 10 15  
 Arg Ala Lys Val Leu Thr Leu Asp G y Met Asn Pro Arg Val Arg Arg  
 20 25 30  
 Val G u Tyr Ala Val Arg G y Pro Ile Val G n Arg Ala Leu G u Leu  
 35 40 45  
 G u G n G u Leu Arg G n G y Val Lys Lys Pro Phe Thr G u Val Ile  
 50 55 60  
 Arg Ala Asn Ile G y Asp Ala G n Ala Met G y G n Arg Pro Ile Thr  
 65 70 75 80  
 Phe Leu Arg G n Val Leu Ala Leu Cys Val Asn Pro Asp Leu Leu Ser  
 85 90 95  
 Ser Pro Asn Phe Pro Asp Asp Ala Lys Lys Arg Ala G u Arg Ile Leu  
 100 105 110  
 G n Ala Cys G y G y H s Ser Leu G y Ala Tyr Ser Val Ser Ser G y  
 115 120 125  
 Ile G n Leu Ile Arg G u Asp Val Ala Arg Tyr Ile G u Arg Arg Asp  
 130 135 140



[0150]

G y G y I l e P r o A l a A s p P r o A s n A s n V a l P h e L e u S e r T h r G y A l a  
 145 150 155 160  
 S e r A s p A l a I l e V a l T h r V a l L e u L y s L e u L e u V a l A l a G y G u G y  
 165 170 175  
 H s T h r A r g T h r G y V a l L e u I l e P r o I l e P r o G n T y r P r o L e u T y r  
 180 185 190  
 S e r A l a T h r L e u A l a G u L e u G y A l a V a l G n V a l A s p T y r T y r L e u  
 195 200 205  
 A s p G u G u A r g A l a T r p A l a L e u A s p V a l A l a G u L e u H s A r g A l a  
 210 215 220  
 L e u G y G n A l a A r g A s p H s C y s A r g P r o A r g A l a L e u C y s V a l I l e  
 225 230 235 240  
 A s n P r o G y A s n P r o T h r G y G n V a l G n T h r A r g G u C y s I l e G u  
 245 250 255  
 A l a V a l I l e A r g P h e A l a P h e G u G u A r g L e u P h e L e u L e u A l a A s p  
 260 265 270  
 G u V a l T y r G n A s p A s n V a l T y r A l a A l a G y S e r G n P h e H s S e r  
 275 280 285  
 P h e L y s L y s V a l L e u M e t G u M e t G y P r o P r o T y r A l a G y G n G n  
 290 295 300  
 G u L e u A l a S e r P h e H s S e r T h r S e r L y s G y T y r M e t G y G u C y s  
 305 310 315 320  
 G y P h e A r g G y G y T y r V a l G u V a l V a l A s n M e t A s p A l a A l a V a l  
 325 330 335  
 G n G n G n M e t L e u L y s L e u M e t S e r V a l A r g L e u C y s P r o P r o V a l  
 340 345 350  
 P r o G y G n A l a L e u L e u A s p L e u V a l V a l S e r P r o P r o A l a P r o T h r  
 355 360 365  
 A s p P r o S e r P h e A l a G n P h e G n A l a G u L y s G n A l a V a l L e u A l a  
 370 375 380  
 G u L e u A l a A l a L y s A l a L y s L e u T h r G u G n V a l P h e A s n G u A l a  
 385 390 395 400  
 P r o G y I l e S e r C y s A s n P r o V a l G n G y A l a M e t T y r S e r P h e P r o  
 405 410 415  
 A r g V a l G n L e u P r o P r o A r g A l a V a l G u A r g A l a G n G u L e u G y  
 420 425 430

Leu Ala Pro Asp Met Phe Phe Cys Leu Arg Leu Leu Gu Gu Thr Gy  
 435 440 445  
 Ile Cys Val Val Pro Gy Ser Gy Phe Gy Gn Arg Gu Gy Thr Tyr  
 450 455 460  
 Hs Phe Arg Met Thr Ile Leu Pro Pro Leu Gu Lys Leu Arg Leu Leu  
 465 470 475 480  
 Leu Gu Lys Leu Ser Arg Phe Hs Ala Lys Phe Thr Leu Gu Tyr Ser  
 485 490 495  
 <210> 90  
 <211> 669  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 90  
 Met Met Arg Leu Arg Gy Ser Gy Met Leu Arg Asp Leu Leu Leu Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Pro Ala Gy Val Ser Ala Thr Leu Arg Arg Ala Gn Pro Leu Val  
 20 25 30  
 Thr Leu Cys Arg Arg Pro Arg Gy Gy Gy Arg Pro Ala Ala Gy Pro  
 35 40 45  
 Ala Ala Ala Ala Arg Leu Hs Pro Trp Trp Gy Gy Gy Gy Trp Pro  
 50 55 60  
 Ala Gu Pro Leu Ala Arg Gy Leu Ser Ser Ser Pro Ser Gu Ile Leu  
 65 70 75 80  
 Gn Gu Leu Gy Lys Gy Ser Thr Hs Pro Gn Pro Gy Val Ser Pro  
 85 90 95  
 Pro Ala Ala Pro Ala Ala Pro Gy Pro Lys Asp Gy Pro Gy Gu Thr  
 100 105 110  
 Asp Ala Phe Gy Asn Ser Gu Gy Lys Gu Leu Val Ala Ser Gy Gu  
 115 120 125  
 Asn Lys Ile Lys Gn Gy Leu Leu Pro Ser Leu Gu Asp Leu Leu Phe  
 130 135 140  
 Tyr Thr Ile Ala Gu Gy Gn Gu Lys Ile Pro Val Hs Lys Phe Ile  
 145 150 155 160  
 Thr Ala Leu Lys Ser Thr Gy Leu Arg Thr Ser Asp Pro Arg Leu Lys  
 165 170 175  
 Gu Cys Met Asp Met Leu Arg Leu Thr Leu Gn Thr Thr Ser Asp Gy  
 180 185 190

[0151]

Val Met Leu Asp Lys Asp Leu Phe Lys Lys Cys Val G n Ser Asn Ile  
 195 200 205  
 Val Leu Leu Thr G n Ala Phe Arg Arg Lys Phe Val Ile Pro Asp Phe  
 210 215 220  
 Met Ser Phe Thr Ser H s Ile Asp G u Leu Tyr G u Ser Ala Lys Lys  
 225 230 235 240  
 G n Ser G y G y Lys Val Ala Asp Tyr Ile Pro G n Leu Ala Lys Phe  
 245 250 255  
 Ser Pro Asp Leu Trp G y Val Ser Val Cys Thr Val Asp G y G n Arg  
 260 265 270  
 H s Ser Thr G y Asp Thr Lys Val Pro Phe Cys Leu G n Ser Cys Val  
 275 280 285  
 Lys Pro Leu Lys Tyr Ala Ile Ala Val Asn Asp Leu G y Thr G u Tyr  
 290 295 300  
 Val H s Arg Tyr Val G y Lys G u Pro Ser G y Leu Arg Phe Asn Lys  
 305 310 315 320  
 Leu Phe Leu Asn G u Asp Asp Lys Pro H s Asn Pro Met Val Asn Ala  
 325 330 335  
 G y Ala Ile Val Val Thr Ser Leu Ile Lys G n G y Val Asn Asn Ala  
 340 345 350  
 G u Lys Phe Asp Tyr Val Met G n Phe Leu Asn Lys Met Ala G y Asn  
 355 360 365  
 G u Tyr Val G y Phe Ser Asn Ala Thr Phe G n Ser G u Arg G u Ser  
 370 375 380  
 G y Asp Arg Asn Phe Ala Ile G y Tyr Tyr Leu Lys G u Lys Lys Cys  
 385 390 395 400  
 Phe Pro G u G y Thr Asp Met Val G y Ile Leu Asp Phe Tyr Phe G n  
 405 410 415  
 Leu Cys Ser Ile G u Val Thr Cys G u Ser Ala Ser Val Met Ala Ala  
 420 425 430  
 Thr Leu Ala Asn G y G y Phe Cys Pro Ile Thr G y G u Arg Val Leu  
 435 440 445  
 Ser Pro G u Ala Val Arg Asn Thr Leu Ser Leu Met H s Ser Cys G y  
 450 455 460  
 Met Tyr Asp Phe Ser G y G n Phe Ala Phe H s Val G y Leu Pro Ala  
 465 470 475 480

[0152]

[0153]

Lys Ser G y Val A l a G y G y I l e Leu Leu Val Val Pro Asn Val Met  
 485 490 495  
 G y Met Met Cys Trp Ser Pro Pro Leu Asp Lys Met G y Asn Ser Val  
 500 505 510  
 Lys G y I l e H s Phe Cys H s Asp Leu Val Ser Leu Cys Asn Phe H s  
 515 520 525  
 Asn Tyr Asp Asn Leu Arg H s Phe A l a Lys Lys Leu Asp Pro Arg Arg  
 530 535 540  
 G u G y G y Asp G n Arg Val Lys Ser Val I l e Asn Leu Leu Phe A l a  
 545 550 555 560  
 A l a Tyr Thr G y Asp Val Ser A l a Leu Arg Arg Phe A l a Leu Ser A l a  
 565 570 575  
 Met Asp Met G u G n Arg Asp Tyr Asp Ser Arg Thr A l a Leu H s Val  
 580 585 590  
 A l a A l a A l a G u G y H s Val G u Val Val Lys Phe Leu Leu G u A l a  
 595 600 605  
 Cys Lys Val Asn Pro Phe Pro Lys Asp Arg Trp Asn Asn Thr Pro Met  
 610 615 620  
 Asp G u A l a Leu H s Phe G y H s H s Asp Val Phe Lys I l e Leu G n  
 625 630 635 640  
 G u Tyr G n Val G n Tyr Thr Pro G n G y Asp Ser Asp Asn G y Lys  
 645 650 655  
 G u Asn G n Thr Val H s Lys Asn Leu Asp G y Leu Leu  
 660 665  
 <210> 91  
 <211> 370  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 91  
 Met Asp A l a Pro Arg G n Val Val Asn Phe G y Pro G y Pro A l a Lys  
 1 5 10 15  
 Leu Pro H s Ser Val Leu Leu G u I l e G n Lys G u Leu Leu Asp Tyr  
 20 25 30  
 Lys G y Val G y I l e Ser Val Leu G u Met Ser H s Arg Ser Ser Asp  
 35 40 45

Phe Ala Lys Ile Ile Asn Asn Thr Gu Asn Leu Val Arg Gu Leu Leu  
 50 55 60  
 Ala Val Pro Asp Asn Tyr Lys Val Ile Phe Leu Gn Gy Gy Gy Cys  
 65 70 75 80  
 Gy Gn Phe Ser Ala Val Pro Leu Asn Leu Ile Gy Leu Lys Ala Gy  
 85 90 95  
 Arg Cys Ala Asp Tyr Val Val Thr Gy Ala Trp Ser Ala Lys Ala Ala  
 100 105 110  
 Gu Gu Ala Lys Lys Phe Gy Thr Ile Asn Ile Val Hs Pro Lys Leu  
 115 120 125  
 Gy Ser Tyr Thr Lys Ile Pro Asp Pro Ser Thr Trp Asn Leu Asn Pro  
 130 135 140  
 Asp Ala Ser Tyr Val Tyr Tyr Cys Ala Asn Gu Thr Val Hs Gy Val  
 145 150 155 160  
 Gu Phe Asp Phe Ile Pro Asp Val Lys Gy Ala Val Leu Val Cys Asp  
 165 170 175  
 Met Ser Ser Asn Phe Leu Ser Lys Pro Val Asp Val Ser Lys Phe Gy  
 180 185 190  
 Val Ile Phe Ala Gy Ala Gn Lys Asn Val Gy Ser Ala Gy Val Thr  
 195 200 205  
 Val Val Ile Val Arg Asp Asp Leu Leu Gy Phe Ala Leu Arg Gu Cys  
 210 215 220  
 Pro Ser Val Leu Gu Tyr Lys Val Gn Ala Gy Asn Ser Ser Leu Tyr  
 225 230 235 240  
 Asn Thr Pro Pro Cys Phe Ser Ile Tyr Val Met Gy Leu Val Leu Gu  
 245 250 255  
 Trp Ile Lys Asn Asn Gy Gy Ala Ala Ala Met Gu Lys Leu Ser Ser  
 260 265 270  
 Ile Lys Ser Gn Thr Ile Tyr Gu Ile Ile Asp Asn Ser Gn Gy Phe  
 275 280 285  
 Tyr Val Cys Pro Val Gu Pro Gn Asn Arg Ser Lys Met Asn Ile Pro  
 290 295 300  
 Phe Arg Ile Gy Asn Ala Lys Gy Asp Asp Ala Leu Gu Lys Arg Phe  
 305 310 315 320  
 Leu Asp Lys Ala Leu Gu Leu Asn Met Leu Ser Leu Lys Gy Hs Arg  
 325 330 335

[0154]

Ser Val Gly Gly Ile Arg Ala Ser Leu Tyr Asn Ala Val Thr Ile Gu  
340 345 350

Asp Val Gln Lys Leu Ala Ala Phe Met Lys Lys Phe Leu Gu Met Hs  
355 360 365

Gln Leu  
370

<210> 92

<211> 391

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 92

Met Thr Tyr Lys Cys Ala Val Val Asp Val Pro Phe Gly Gly Ala Lys  
1 5 10 15

Ala Gly Val Lys Ile Asn Pro Lys Asn Tyr Thr Asp Asn Gu Leu Gu  
20 25 30

Lys Ile Thr Arg Arg Phe Thr Met Gu Leu Ala Lys Lys Gly Phe Ile  
35 40 45

Gly Pro Gly Ile Asp Val Pro Ala Pro Asp Met Ser Thr Gly Gu Arg  
50 55 60

[0155]

Gu Met Ser Trp Ile Ala Asp Thr Tyr Ala Ser Thr Ile Gly Hs Tyr  
65 70 75 80

Asp Ile Asn Ala Hs Ala Cys Val Thr Gly Lys Pro Ile Ser Gln Gly  
85 90 95

Gly Ile Hs Gly Arg Ile Ser Ala Thr Gly Arg Gly Val Phe Hs Gly  
100 105 110

Ile Gu Asn Phe Ile Asn Gu Ala Ser Tyr Met Ser Ile Leu Gly Met  
115 120 125

Thr Pro Gly Phe Gly Asp Lys Thr Phe Val Val Gln Gly Phe Gly Asn  
130 135 140

Val Gly Leu Hs Ser Met Arg Tyr Leu Hs Arg Phe Gly Ala Lys Cys  
145 150 155 160

Ile Ala Val Gly Gu Ser Asp Gly Ser Ile Trp Asn Pro Asp Gly Ile  
165 170 175

Asp Pro Lys Gu Leu Gu Asp Phe Lys Leu Gln Hs Gly Ser Ile Leu  
180 185 190

Gly Phe Pro Lys Ala Lys Pro Tyr Gu Gly Ser Ile Leu Gu Ala Asp  
195 200 205

Cys Asp Ile Leu Ile Pro Ala Ala Ser Gu Lys Gn Leu Thr Lys Ser  
210 215 220

Asn Ala Pro Arg Val Lys Ala Lys Ile Ile Ala Gu Gy Ala Asn Gy  
225 230 235 240

Pro Thr Thr Pro Gu Ala Asp Lys Ile Phe Leu Gu Arg Asn Ile Met  
245 250 255

Val Ile Pro Asp Leu Tyr Leu Asn Ala Gy Gy Val Thr Val Ser Tyr  
260 265 270

Phe Gu Trp Leu Lys Asn Leu Asn Hs Val Ser Tyr Gy Arg Leu Thr  
275 280 285

Phe Lys Tyr Gu Arg Asp Ser Asn Tyr Hs Leu Leu Met Ser Val Gn  
290 295 300

Gu Ser Leu Gu Arg Lys Phe Gy Lys Hs Gy Gy Thr Ile Pro Ile  
305 310 315 320

Val Pro Thr Ala Gu Phe Gn Asp Arg Ile Ser Gy Ala Ser Gu Lys  
325 330 335

[0156]

Asp Ile Val Hs Ser Gy Leu Ala Tyr Thr Met Gu Arg Ser Ala Arg  
340 345 350

Gn Ile Met Arg Thr Ala Met Lys Tyr Asn Leu Gy Leu Asp Leu Arg  
355 360 365

Thr Ala Ala Tyr Val Asn Ala Ile Gu Lys Val Phe Lys Val Tyr Asn  
370 375 380

Gu Ala Gy Val Thr Phe Thr  
385 390

<210> 93

<211> 254

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 93

Met Trp Gn Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Val Ser Ala  
1 5 10 15

Gy Met Arg Thr Gu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Gu Pro  
20 25 30

Gn Trp Tyr Arg Val Leu Gu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Qys Gn  
35 40 45

G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n T r p P h e H s A s n G u  
 50 55 60  
 S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e I l e A s p A l a A l a T h r  
 65 70 75 80  
 V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r A s n L e u S e r T h r L e u  
 85 90 95  
 S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y T r p L e u L e u L e u G n  
 100 105 110  
 A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o I l e H s L e u A r g C y s  
 115 120 125  
 H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l T h r T y r L e u G n A s n  
 130 135 140  
 G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r A s p P h e T y r I l e P r o  
 145 150 155 160  
 L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e C y s A r g G y L e u P h e  
 165 170 175  
 G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n I l e T h r I l e T h r G n  
 180 185 190  
 [0157] G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e P r o P r o G y T y r G n  
 195 200 205  
 V a l S e r P h e C y s L e u V a l M e t V a l L e u L e u P h e A l a V a l A s p T h r G y  
 210 215 220  
 L e u T y r P h e S e r V a l L y s T h r A s n I l e A r g S e r S e r T h r A r g A s p T r p  
 225 230 235 240  
 L y s A s p H s L y s P h e L y s T r p A r g L y s A s p P r o G n A s p L y s  
 245 250  
 <210> 94  
 <211> 254  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <400> 94  
 M e t T r p G n L e u L e u L e u P r o T h r A l a L e u L e u L e u V a l S e r A l a  
 1 5 10 15  
 G y M e t A r g T h r G u A s p L e u P r o L y s A l a V a l V a l P h e L e u G u P r o  
 20 25 30  
 G n T r p T y r A r g V a l L e u G u L y s A s p S e r V a l T h r L e u L y s C y s G n  
 35 40 45



G y A l a T y r S e r P r o G u A s p A s n S e r T h r G n T r p P h e H s A s n G u  
 50 55 60  
 S e r L e u I l e S e r S e r G n A l a S e r S e r T y r P h e I l e A s p A l a A l a T h r  
 65 70 75 80  
 V a l A s p A s p S e r G y G u T y r A r g C y s G n T h r A s n L e u S e r T h r L e u  
 85 90 95  
 S e r A s p P r o V a l G n L e u G u V a l H s I l e G y T r p L e u L e u L e u G n  
 100 105 110  
 A l a P r o A r g T r p V a l P h e L y s G u G u A s p P r o I l e H s L e u A r g C y s  
 115 120 125  
 H s S e r T r p L y s A s n T h r A l a L e u H s L y s V a l T h r T y r L e u G n A s n  
 130 135 140  
 G y L y s G y A r g L y s T y r P h e H s H s A s n S e r A s p P h e T y r I l e P r o  
 145 150 155 160  
 L y s A l a T h r L e u L y s A s p S e r G y S e r T y r P h e C y s A r g G y L e u V a l  
 165 170 175  
 G y S e r L y s A s n V a l S e r S e r G u T h r V a l A s n I l e T h r I l e T h r G n  
 180 185 190  
 G y L e u A l a V a l S e r T h r I l e S e r S e r P h e P h e P r o P r o G y T y r G n  
 195 200 205  
 V a l S e r P h e C y s L e u V a l M e t V a l L e u L e u P h e A l a V a l A s p T h r G y  
 210 215 220  
 L e u T y r P h e S e r V a l L y s T h r A s n I l e A r g S e r S e r T h r A r g A s p T r p  
 225 230 235 240  
 L y s A s p H s L y s P h e L y s T r p A r g L y s A s p P r o G n A s p L y s  
 245 250  
 <210> 95  
 <211> 300  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <220>  
 <221> MISC FEATURE  
 <222> (16)..(300)  
 <223> 这些氨基酸可以不存在  
 <400> 95  
 G y G y G y G y S e r G y G y G y G y S e r G y G y G y G y S e r G y  
 1 5 10 15

[0158]

[0159]

G y G y G y Ser 20 G y G y G y G y Ser 25 G y G y G y G y Ser 30 G y G y  
 G y G y Ser 35 G y G y G y G y Ser 40 G y G y G y G y Ser 45 G y G y G y  
 G y Ser 50 G y G y G y G y Ser 55 G y G y G y G y Ser 60 G y G y G y G y  
 Ser 65 G y G y G y G y Ser 70 G y G y G y G y Ser 75 G y G y G y G y Ser 80  
 G y G y G y G y Ser 85 G y G y G y G y Ser 90 G y G y G y G y Ser 95 G y  
 G y G y G y Ser 100 G y G y G y G y Ser 105 G y G y G y G y Ser 110 G y G y  
 G y G y Ser 115 G y G y G y G y Ser 120 G y G y G y G y Ser 125 G y G y G y  
 G y Ser 130 G y G y G y G y Ser 135 G y G y G y G y Ser 140 G y G y G y G y  
 Ser 145 G y G y G y G y Ser 150 G y G y G y G y Ser 155 G y G y G y G y Ser 160  
 G y G y G y G y Ser 165 G y G y G y G y Ser 170 G y G y G y G y Ser 175 G y  
 G y G y G y Ser 180 G y G y G y G y Ser 185 G y G y G y G y Ser 190 G y G y  
 G y G y Ser 195 G y G y G y G y Ser 200 G y G y G y G y Ser 205 G y G y G y  
 G y Ser 210 G y G y G y G y Ser 215 G y G y G y G y Ser 220 G y G y G y G y  
 Ser 225 G y G y G y G y Ser 230 G y G y G y G y Ser 235 G y G y G y G y Ser 240  
 G y G y G y G y Ser 245 G y G y G y G y Ser 250 G y G y G y G y Ser 255 G y  
 G y G y G y Ser 260 G y G y G y G y Ser 265 G y G y G y G y Ser 270 G y G y  
 G y G y Ser 275 G y G y G y G y Ser 280 G y G y G y G y Ser 285 G y G y G y  
 G y Ser 290 G y G y G y G y Ser 295 G y G y G y G y Ser 300

<210> 96  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 96

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
 1 5 10 15

<210> 97  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 97

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
 1 5 10 15

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
 20 25 30

[0160] <210> 98  
 <211> 45  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 98

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
 1 5 10 15

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
 20 25 30

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
 35 40 45

<210> 99  
 <211> 60  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 99

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
 1 5 10 15

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
 20 25 30

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y  
35 40 45

G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
50 55 60

<210> 100

<211> 75

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 100

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
1 5 10 15

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
20 25 30

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y  
35 40 45

G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y  
50 55 60

[0161] Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
65 70 75

<210> 101

<211> 150

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 101

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
1 5 10 15

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
20 25 30

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y  
35 40 45

G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y  
50 55 60

Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
65 70 75 80

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
85 90 95

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
100 105 110

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y  
115 120 125

G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y  
130 135 140

Ser G y G y G y G y Ser  
145 150

<210> 102

<211> 225

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 102

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
1 5 10 15

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
20 25 30

[0162]

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y  
35 40 45

G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y  
50 55 60

Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
65 70 75 80

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
85 90 95

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
100 105 110

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y  
115 120 125

G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y  
130 135 140

Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
145 150 155 160

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
165 170 175

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
180 185 190

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y  
195 200 205

G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y  
210 215 220

Ser  
225

<210> 103

<211> 300

<212> FRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 103

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
1 5 10 15

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
20 25 30

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y  
35 40 45

[0163]

G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y  
50 55 60

Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
65 70 75 80

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
85 90 95

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
100 105 110

G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y  
115 120 125

G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y  
130 135 140

Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
145 150 155 160

G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y  
165 170 175

G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser G y G y  
180 185 190

G y G y Ser 195 G y G y G y G y Ser 200 G y G y G y G y Ser 205 G y G y G y  
 G y Ser 210 G y G y G y G y Ser 215 G y G y G y G y Ser 220 G y G y G y G y  
 Ser 225 G y G y G y G y Ser 230 G y G y G y G y Ser 235 G y G y G y G y Ser 240  
 G y G y G y G y Ser 245 G y G y G y G y Ser 250 G y G y G y G y Ser 255 G y  
 G y G y G y Ser 260 G y G y G y G y Ser 265 G y G y G y G y Ser 270 G y G y  
 G y G y Ser 275 G y G y G y G y Ser 280 G y G y G y G y Ser 285 G y G y G y  
 G y Ser 290 G y G y G y G y Ser 295 G y G y G y G y Ser 300

<210> 104  
 <211> 487  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0164]

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 104

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu  
 20 25 30

Pro Val Thr Pro Gly Gu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln  
 35 40 45

Ser Leu Val His Ser Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln  
 50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg  
 65 70 75 80

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Gu Ala Gu Asp Val Gly Val Tyr  
 100 105 110

Tyr Cys Ser Gln Asn Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125

[0165]

Lys Leu G u l l e Lys Arg G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
 130 135 140  
 G y G y G y G y Ser G n Val G n Leu Val G n Ser G y A l a G u Val  
 145 150 155 160  
 Lys Lys Pro G y A l a Ser Val Lys Val Ser Cys Lys A l a Ser G y Tyr  
 165 170 175  
 Thr Phe Thr Asp Tyr G u Met H s Trp Val Arg G n A l a Pro G y G n  
 180 185 190  
 G y Leu G u Trp Met G y A l a Leu Asp Pro Lys Thr G y Asp Thr A l a  
 195 200 205  
 Tyr Ser G n Lys Phe Lys G y Arg Val Thr Leu Thr A l a Asp Lys Ser  
 210 215 220  
 Thr Ser Thr A l a Tyr Met G u Leu Ser Ser Leu Thr Ser G u Asp Thr  
 225 230 235 240  
 A l a Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp G y G n  
 245 250 255  
 G y Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro A l a Pro Arg Pro  
 260 265 270  
 Pro Thr Pro A l a Pro Thr l l e A l a Ser G n Pro Leu Ser Leu Arg Pro  
 275 280 285  
 G u A l a Cys Arg Pro A l a A l a G y G y A l a Val H s Thr Arg G y Leu  
 290 295 300  
 Asp Phe A l a Cys Asp l l e Tyr l l e Trp A l a Pro Leu A l a G y Thr Cys  
 305 310 315 320  
 G y Val Leu Leu Leu Ser Leu Val l l e Thr Leu Tyr Cys Lys Arg G y  
 325 330 335  
 Arg Lys Lys Leu Leu Tyr l l e Phe Lys G n Pro Phe Met Arg Pro Val  
 340 345 350  
 G n Thr Thr G n G u G u Asp G y Cys Ser Cys Arg Phe Pro G u G u  
 355 360 365  
 G u G u G y G y Cys G u Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser A l a Asp  
 370 375 380  
 A l a Pro A l a Tyr G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn  
 385 390 395 400  
 Leu G y Arg Arg G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg  
 405 410 415



Asp Pro G u Met G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y  
 420 425 430  
 Leu Tyr Asn G u Leu G n Lys Asp Lys Met Ala G u Ala Tyr Ser G u  
 435 440 445  
 Ile G y Met Lys G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu  
 450 455 460  
 Tyr G n G y Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu H s  
 465 470 475 480  
 Met G n Ala Leu Pro Pro Arg  
 485

<210> 105  
 <211> 483  
 <212> FRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>  
 <223> 合成多肽

<400> 105

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

[0166]

H s Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr G n Ser Pro Leu Ser Leu  
 20 25 30

Pro Val Thr Pro G y G u Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser G n  
 35 40 45

Ser Leu Val H s Ser Asn Arg Asn Thr Tyr Leu H s Trp Tyr Leu G n  
 50 55 60

Lys Pro G y G n Ser Pro G n Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg  
 65 70 75 80

Phe Ser G y Val Pro Asp Arg Phe Ser G y Ser G y Ser G y Thr Asp  
 85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val G u Ala G u Asp Val G y Val Tyr  
 100 105 110

Tyr Cys Ser G n Asn Thr H s Val Pro Pro Thr Phe G y G n G y Thr  
 115 120 125

Lys Leu G u Ile Lys Arg G y G y G y G y Ser G y G y G y G y Ser  
 130 135 140

G y G y G y G y Ser G n Val G n Leu Val G n Ser G y Ala G u Val  
 145 150 155 160

Lys Lys Pro G y Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser G y Tyr  
 165 170 175

[0167]

Thr Phe Thr Asp Tyr G u Met H s Trp Val Arg G n Al a Pro G y G n  
 180 185 190  
 G y Leu G u Trp Met G y Al a Leu Asp Pro Lys Thr G y Asp Thr Al a  
 195 200 205  
 Tyr Ser G n Lys Phe Lys G y Arg Val Thr Leu Thr Al a Asp Lys Ser  
 210 215 220  
 Thr Ser Thr Al a Tyr Met G u Leu Ser Ser Leu Thr Ser G u Asp Thr  
 225 230 235 240  
 Al a Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp G y G n  
 245 250 255  
 G y Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ile G u Val Met Tyr Pro Pro Pro  
 260 265 270  
 Tyr Leu Asp Asn G u Lys Ser Asn G y Thr Ile Ile H s Val Lys G y  
 275 280 285  
 Lys H s Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro G y Pro Ser Lys Pro Phe  
 290 295 300  
 Trp Val Leu Val Val Val G y G y Val Leu Al a Cys Tyr Ser Leu Leu  
 305 310 315 320  
 Val Thr Val Al a Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg  
 325 330 335  
 Leu Leu H s Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro G y Pro  
 340 345 350  
 Thr Arg Lys H s Tyr G n Pro Tyr Al a Pro Pro Arg Asp Phe Al a Al a  
 355 360 365  
 Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Al a Asp Al a Pro Al a Tyr  
 370 375 380  
 G n G n G y G n Asn G n Leu Tyr Asn G u Leu Asn Leu G y Arg Arg  
 385 390 395 400  
 G u G u Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg G y Arg Asp Pro G u Met  
 405 410 415  
 G y G y Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro G n G u G y Leu Tyr Asn G u  
 420 425 430  
 Leu G n Lys Asp Lys Met Al a G u Al a Tyr Ser G u Ile G y Met Lys  
 435 440 445  
 G y G u Arg Arg Arg G y Lys G y H s Asp G y Leu Tyr G n G y Leu  
 450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu  
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 106

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 106

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Gu Gu Asn  
1 5 10 15

[0168]

Pro Gly Pro

<210> 107

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 107

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Gu Gu Asn  
1 5 10 15

Pro Gly

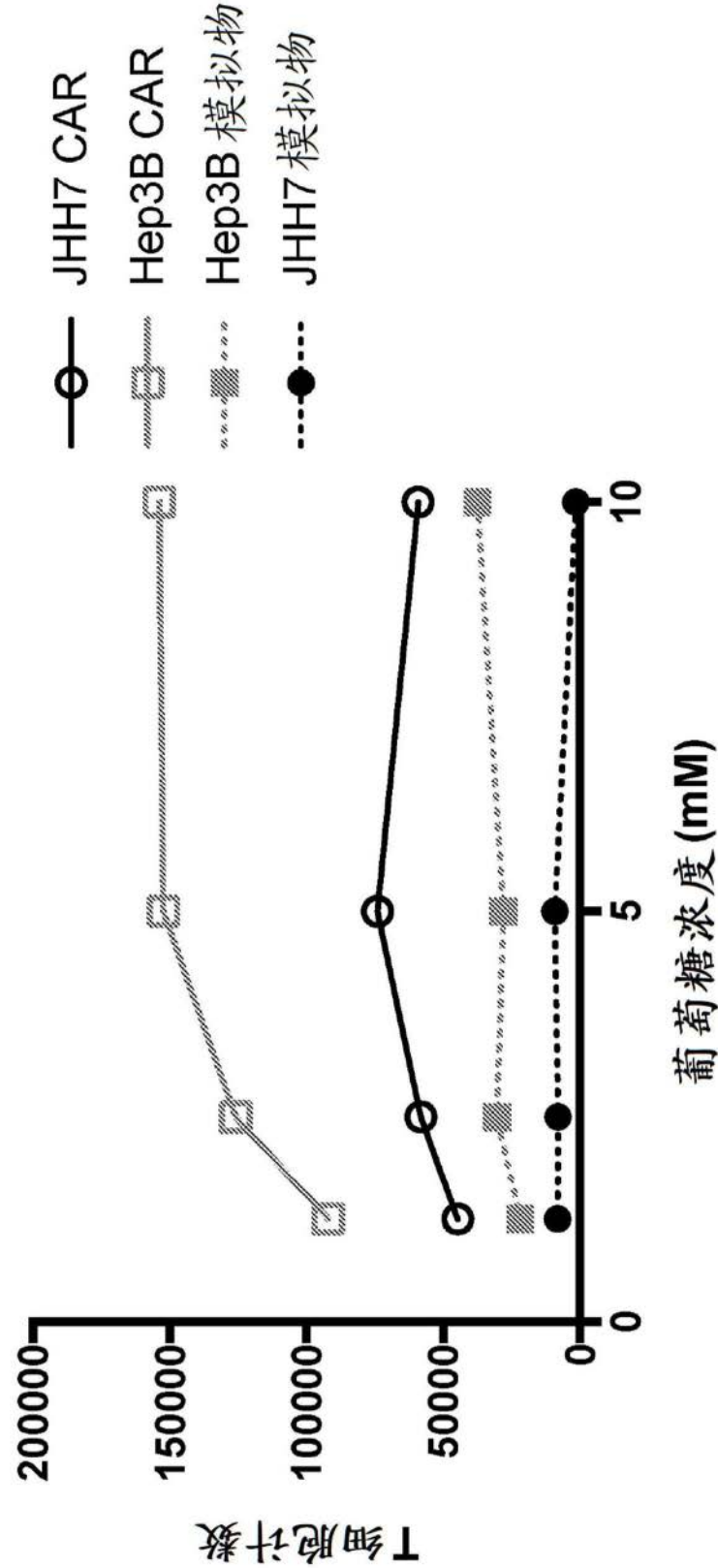


图1

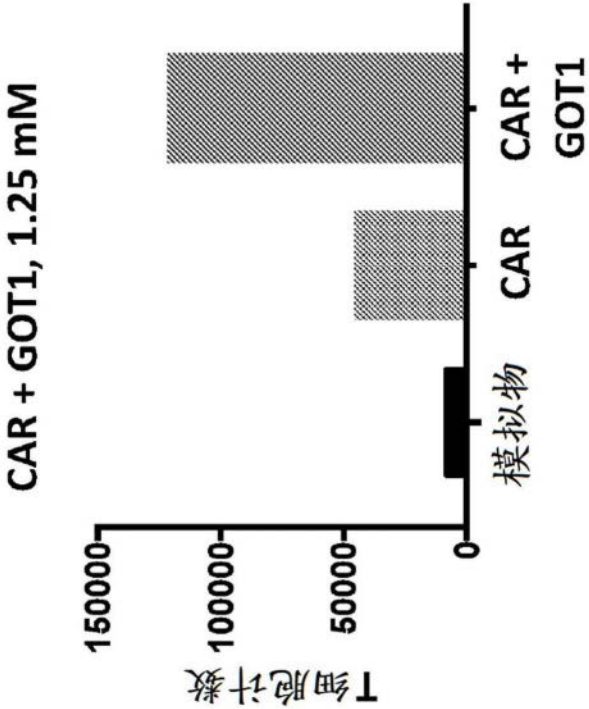


图2A

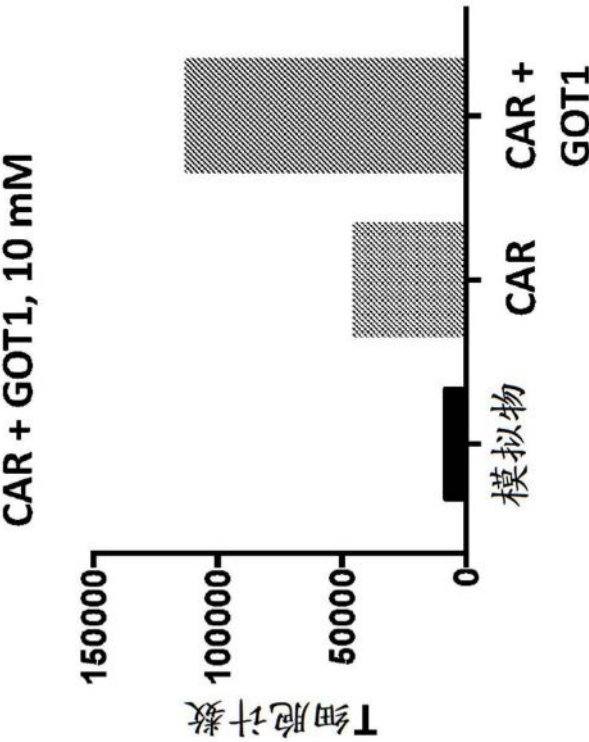


图2B

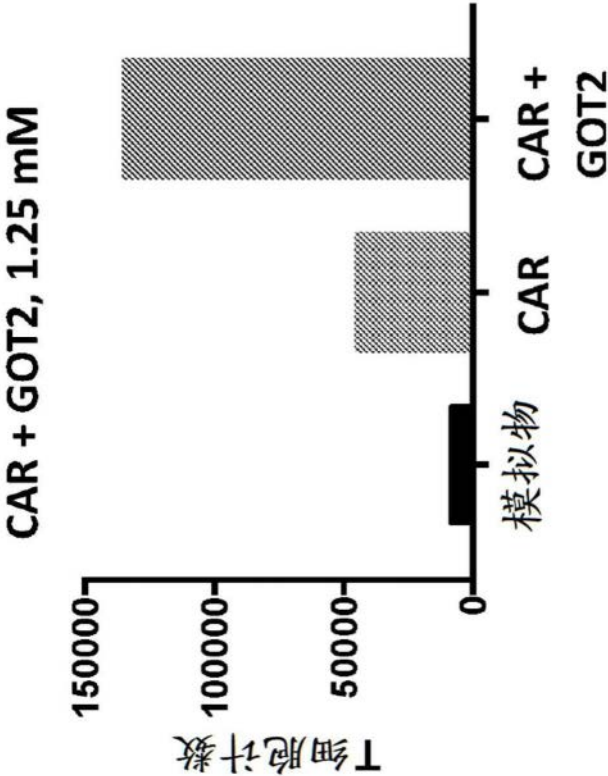


图3A

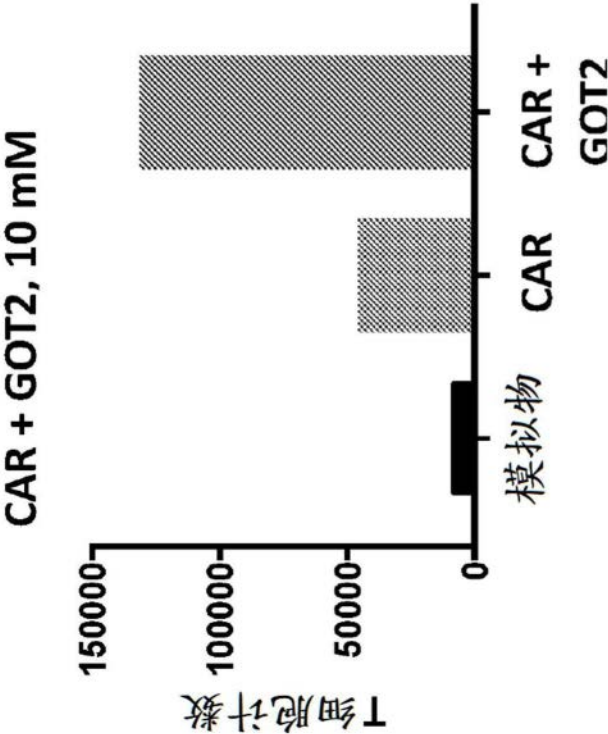


图3B

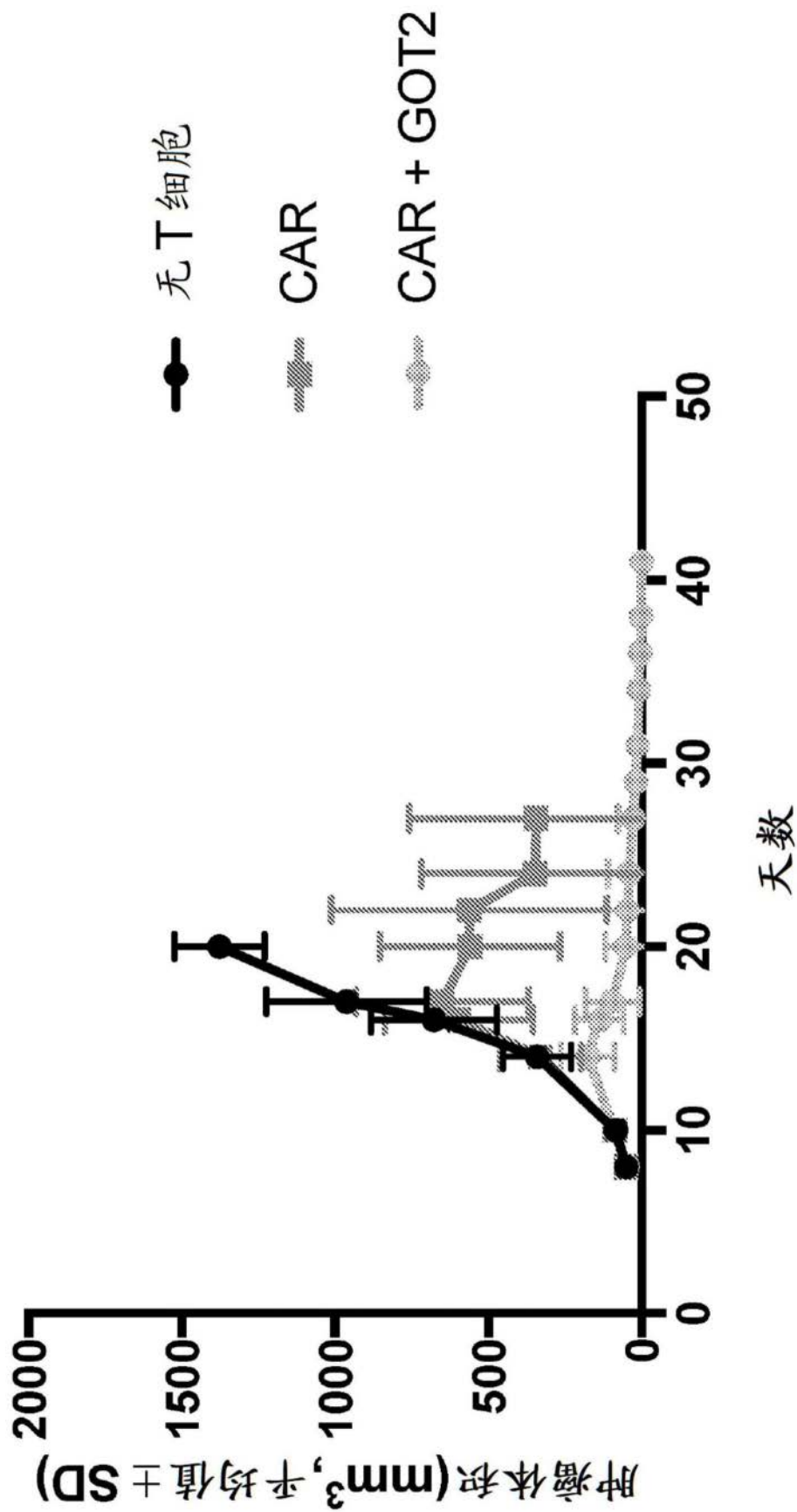


图4

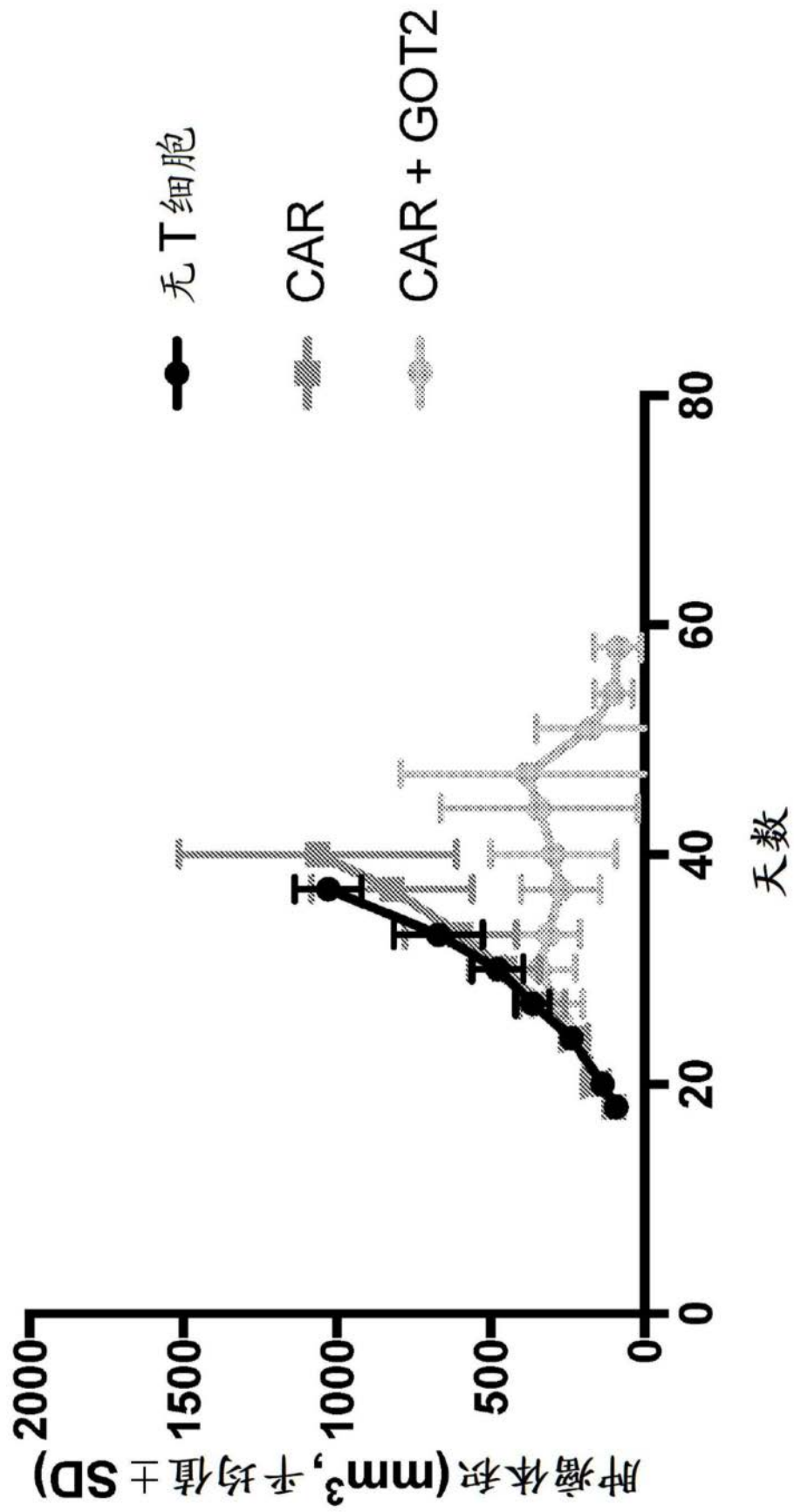


图5



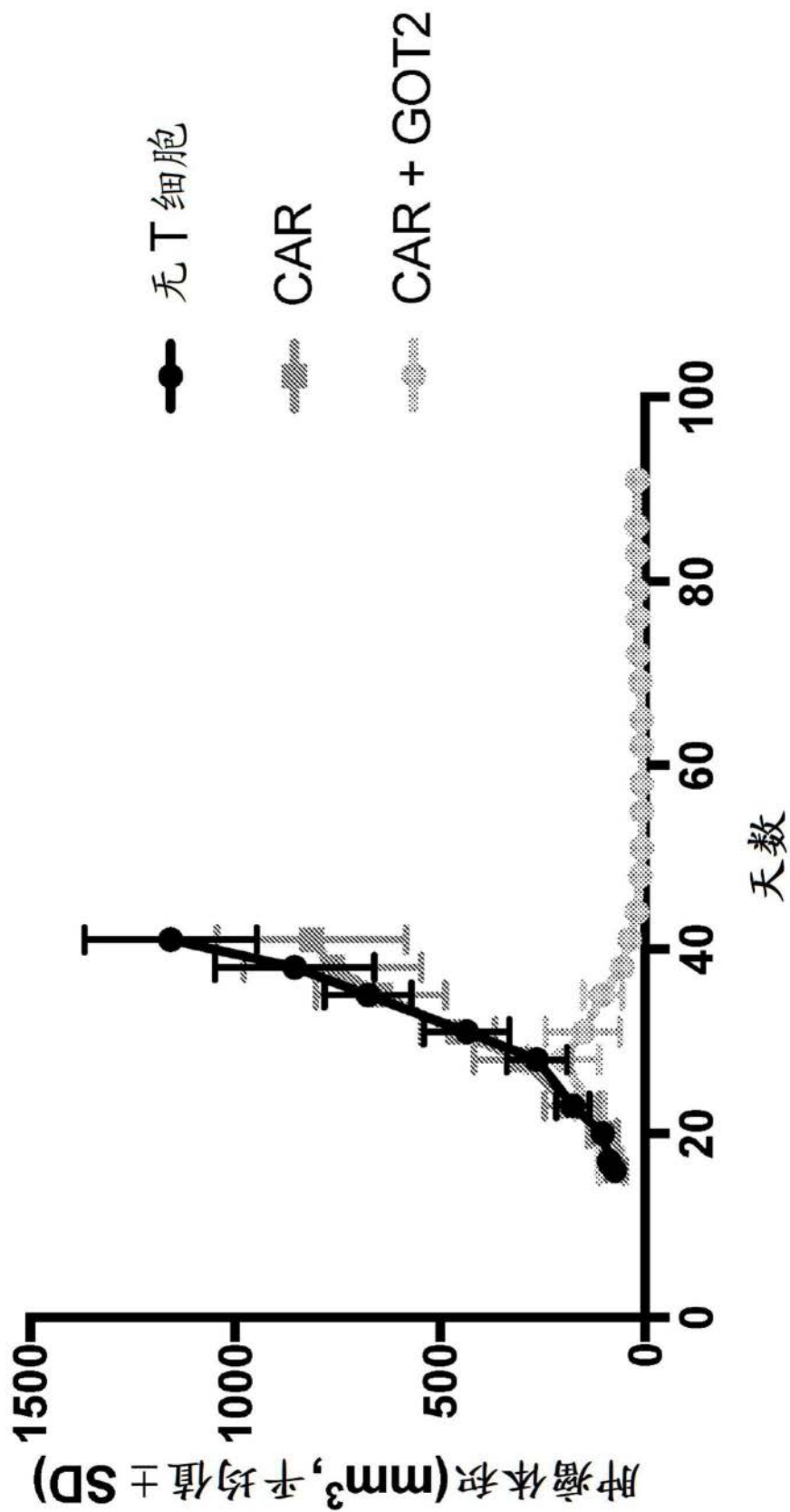


图6

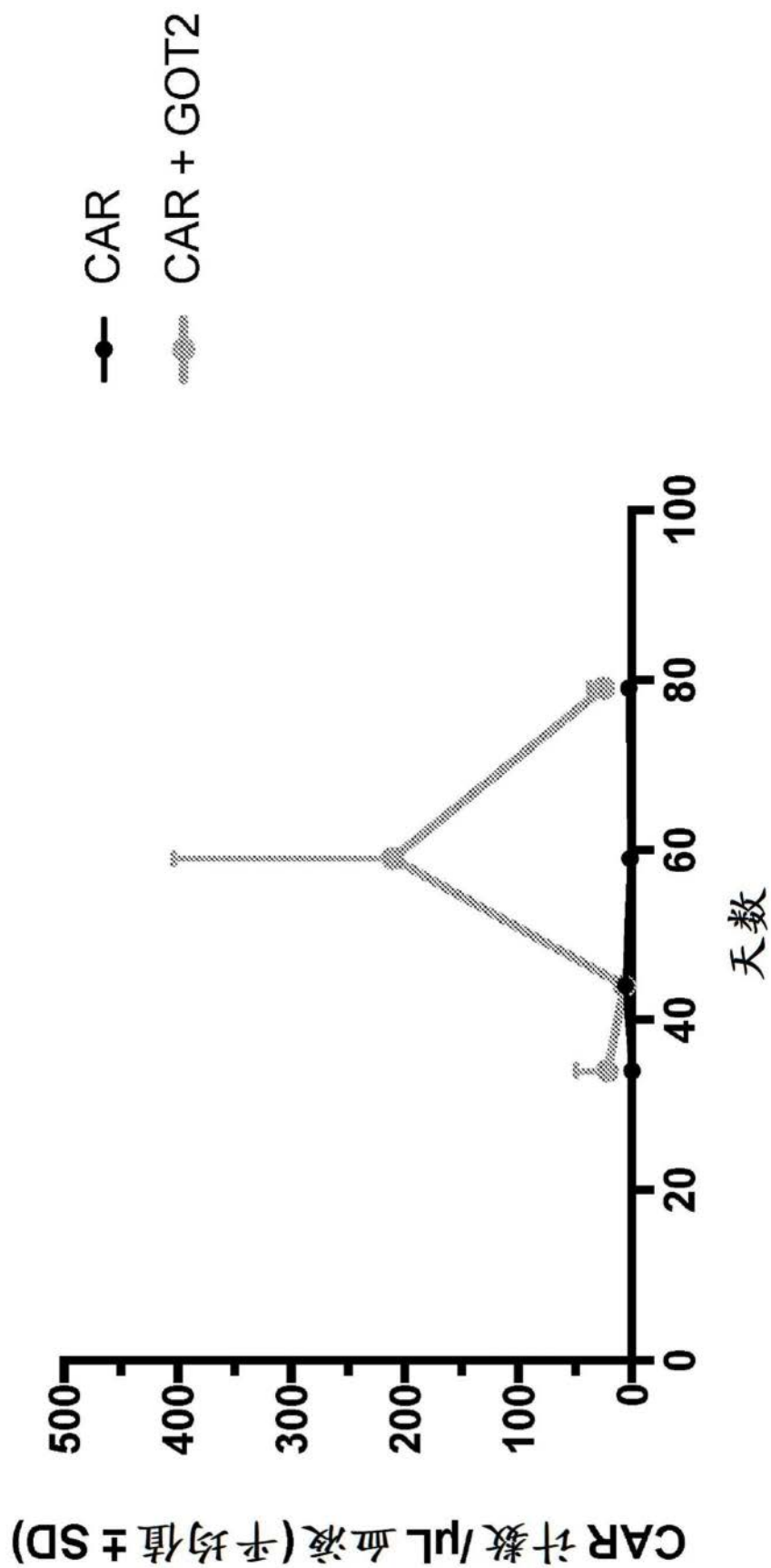


图7

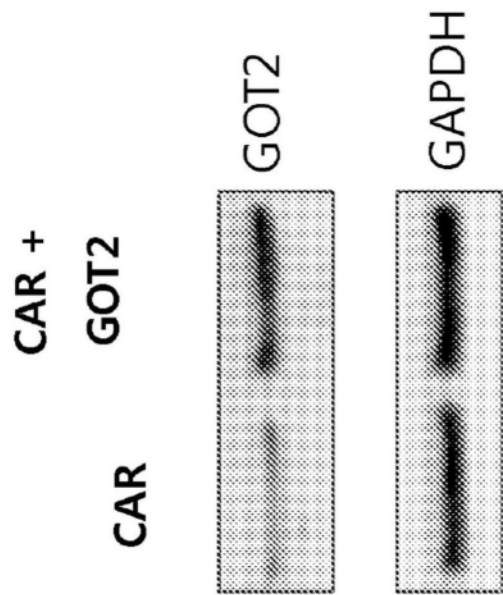


图8A

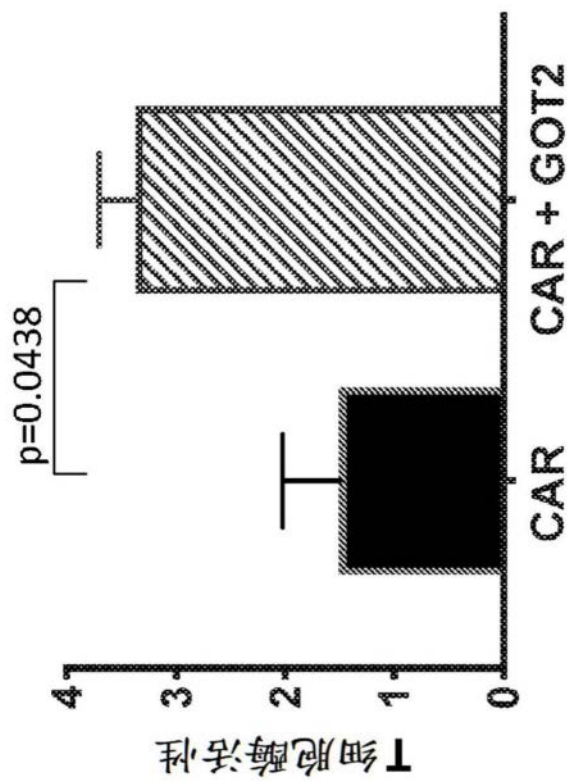


图8B

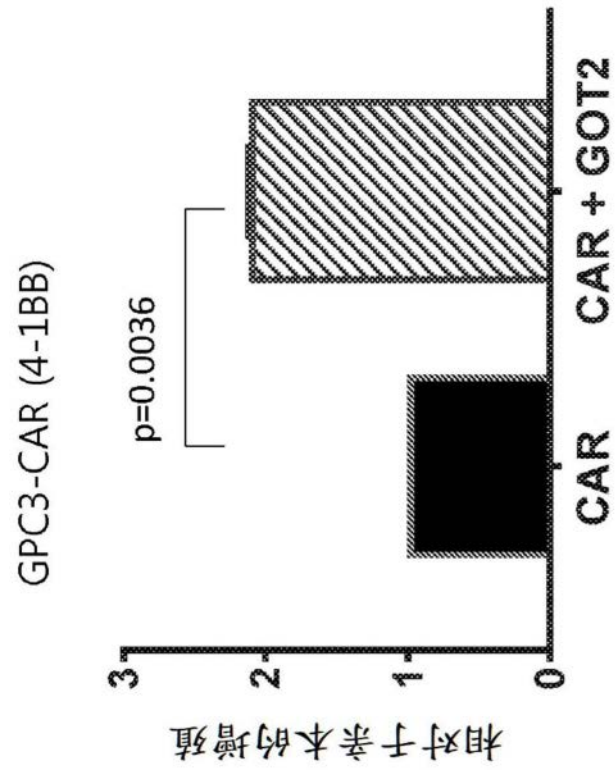


图9A

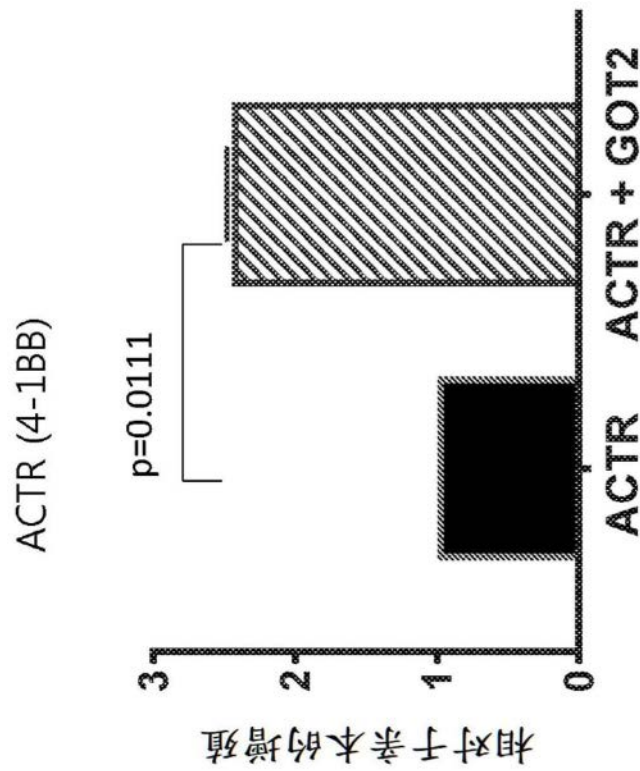


图9B

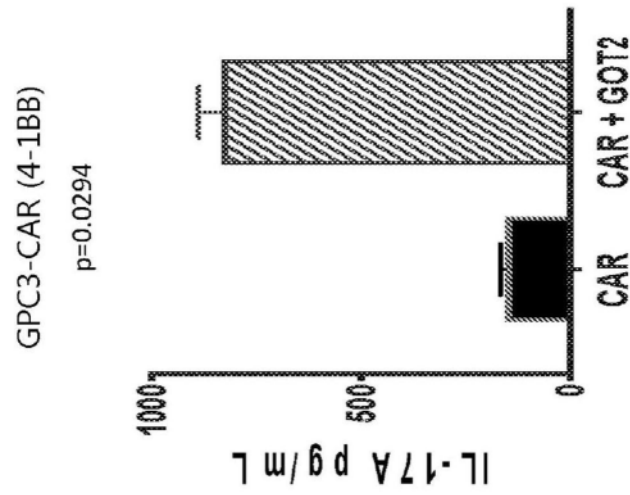


图10A

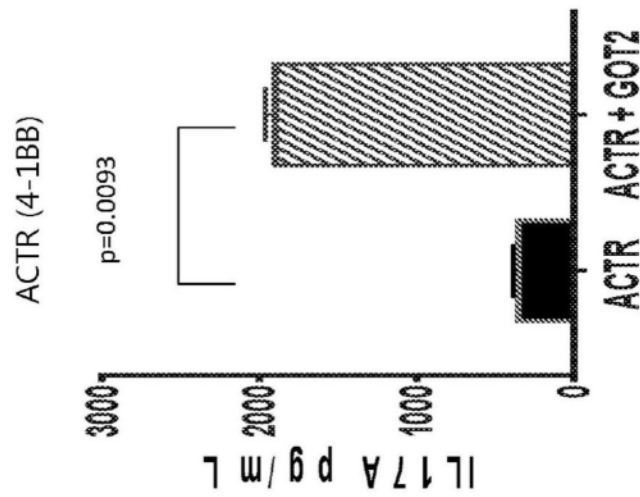


图10B

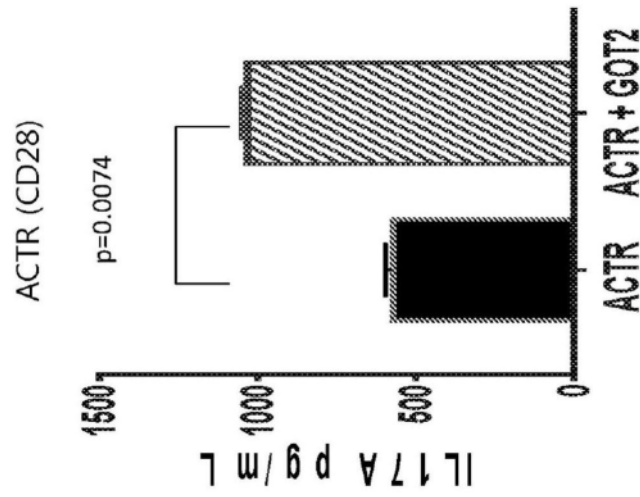


图10C

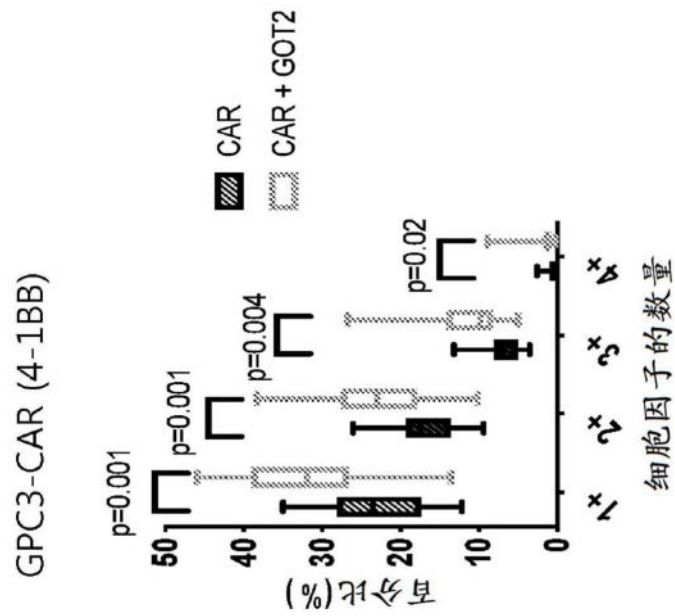


图11A

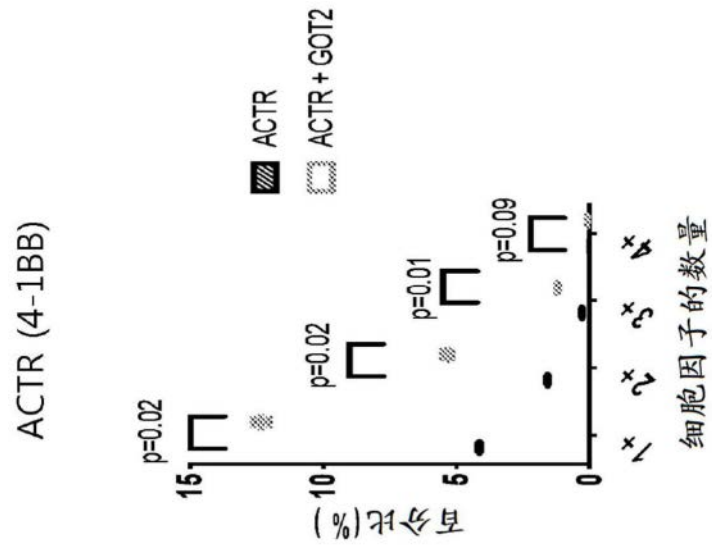


图11B

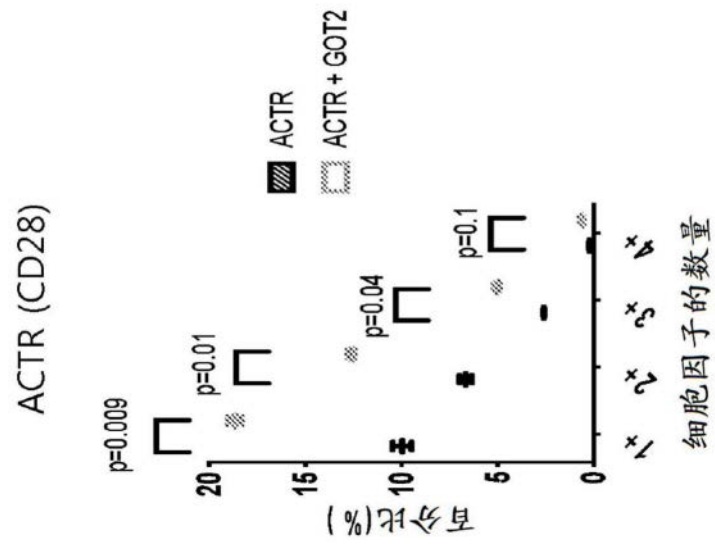


图11C

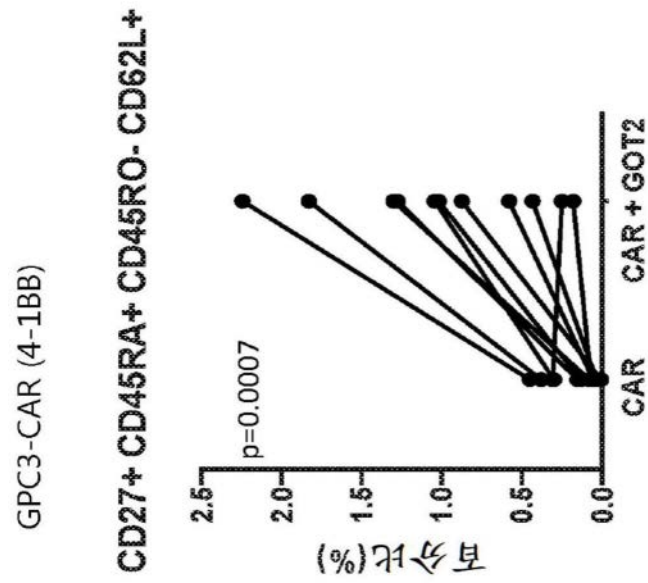


图12A

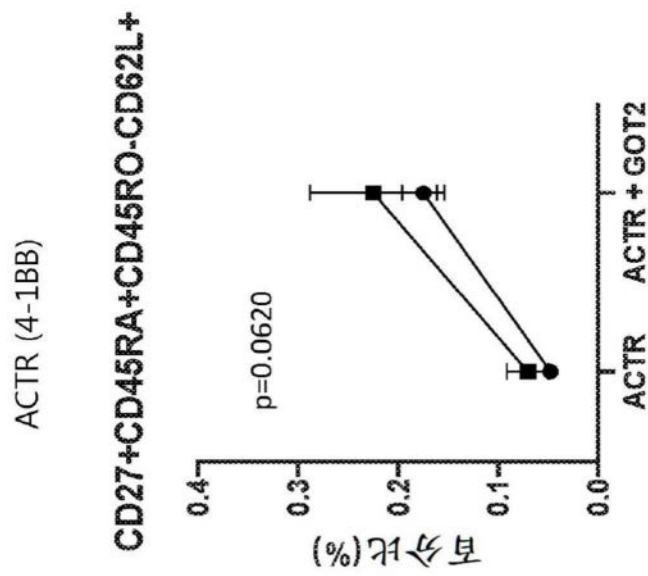


图12B



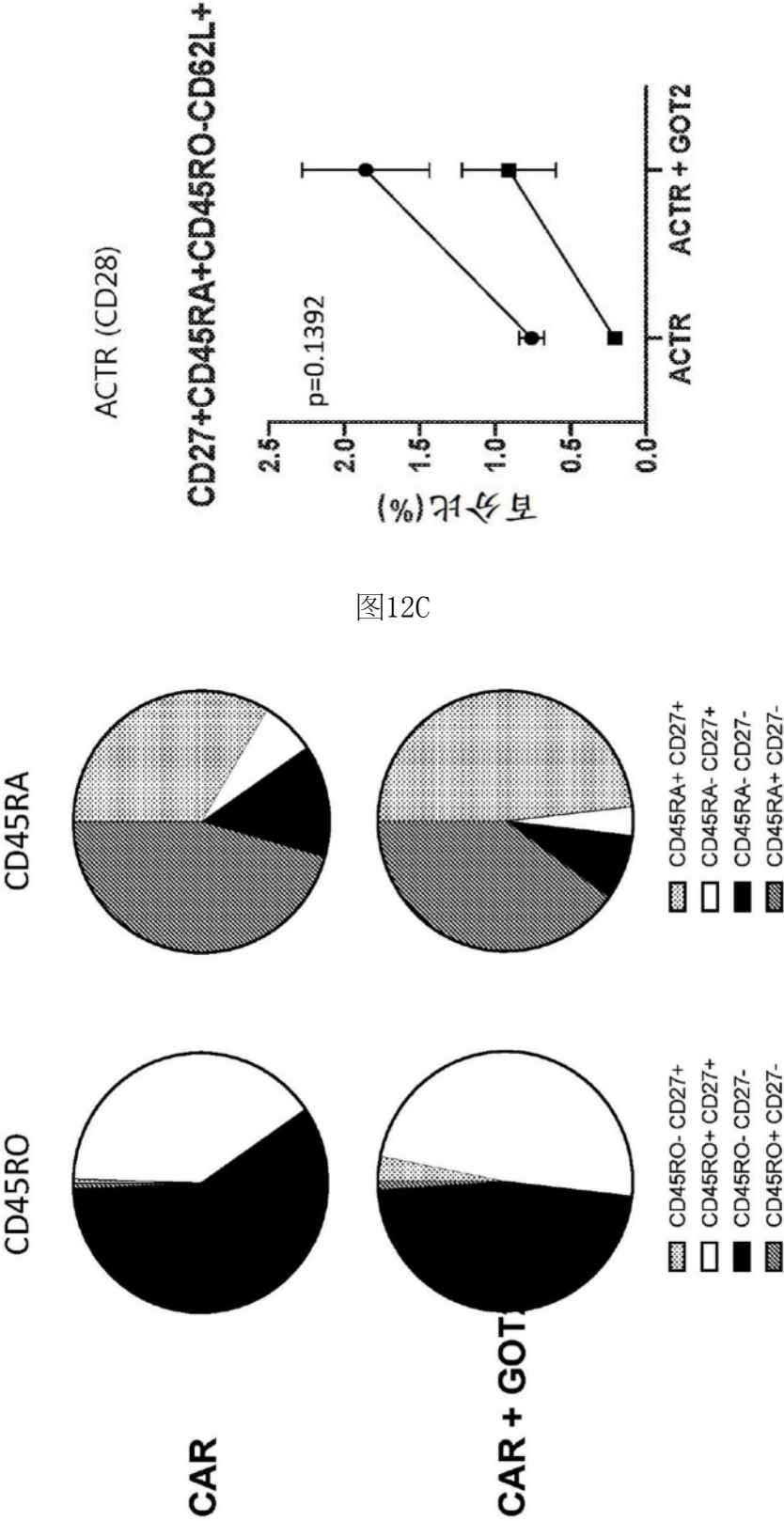


图12C

图13

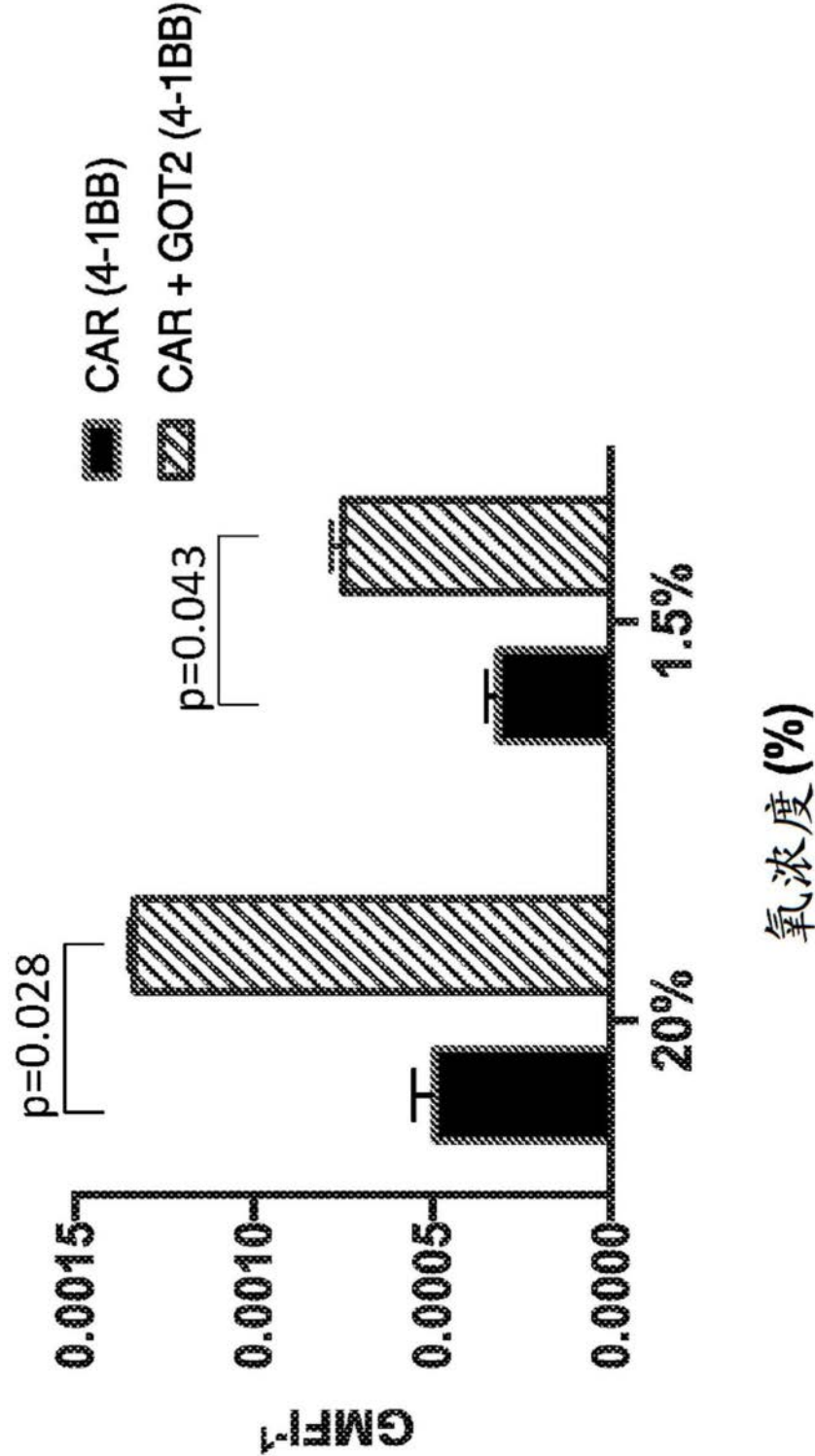


图14

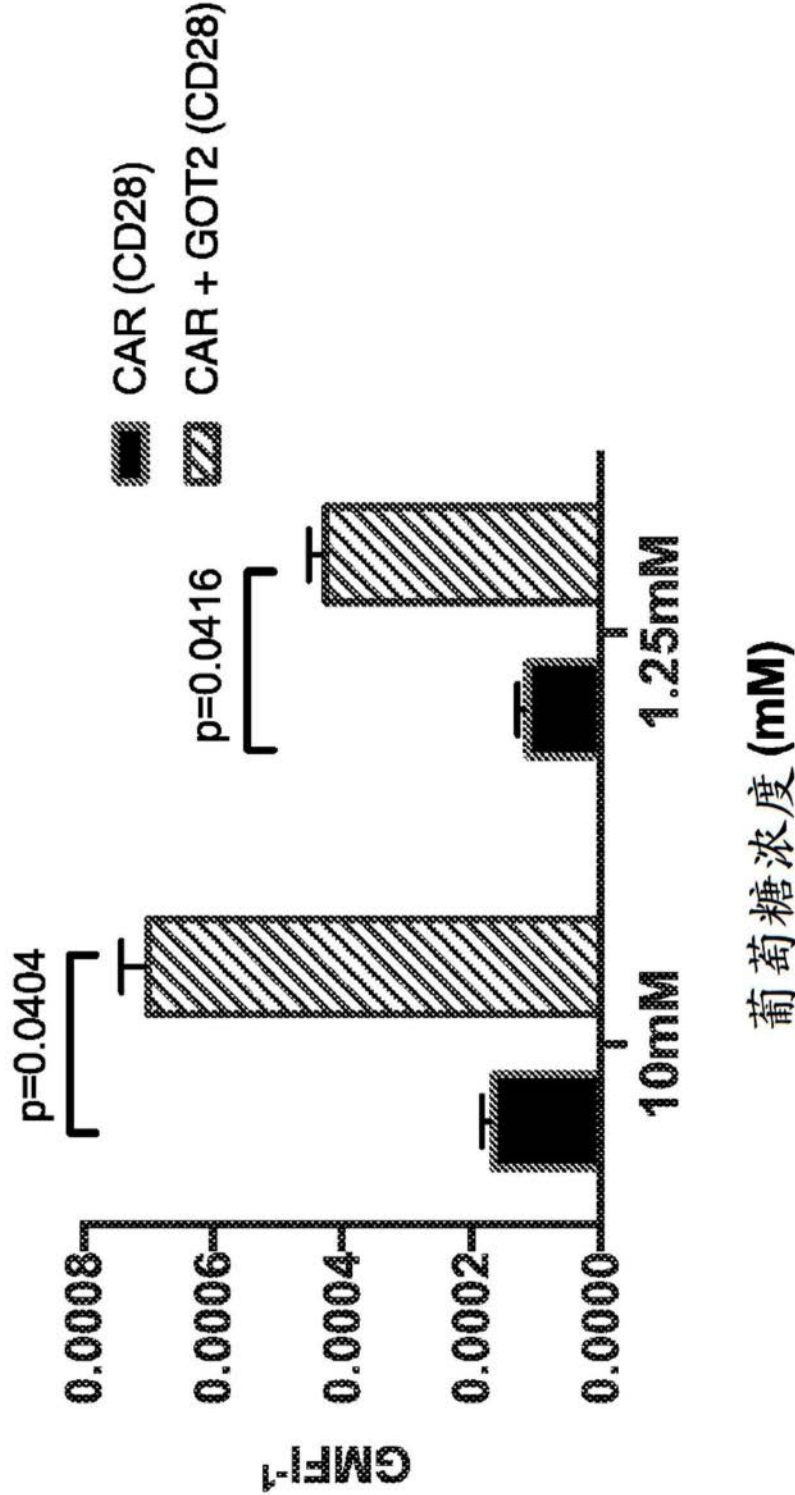


图15

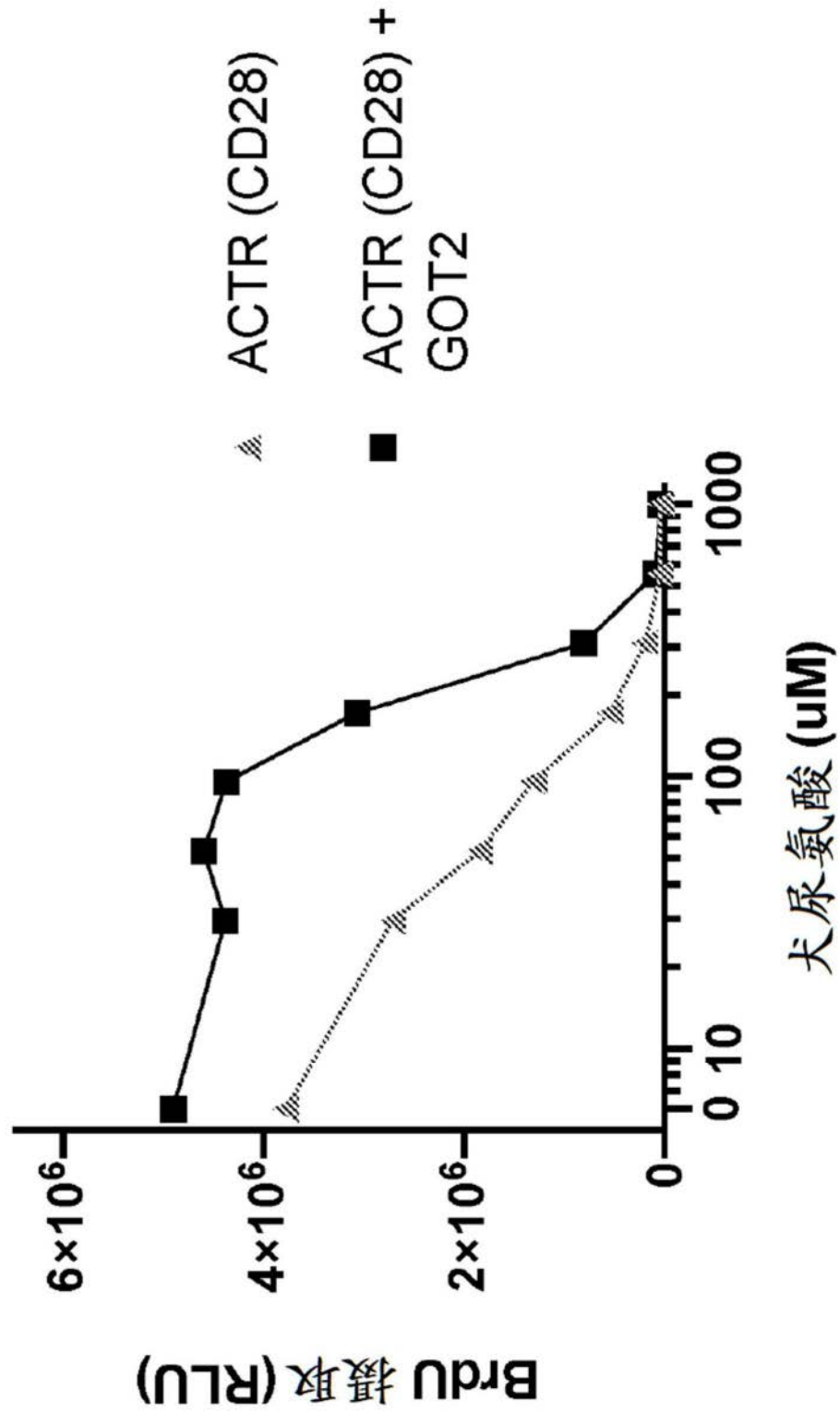


图16

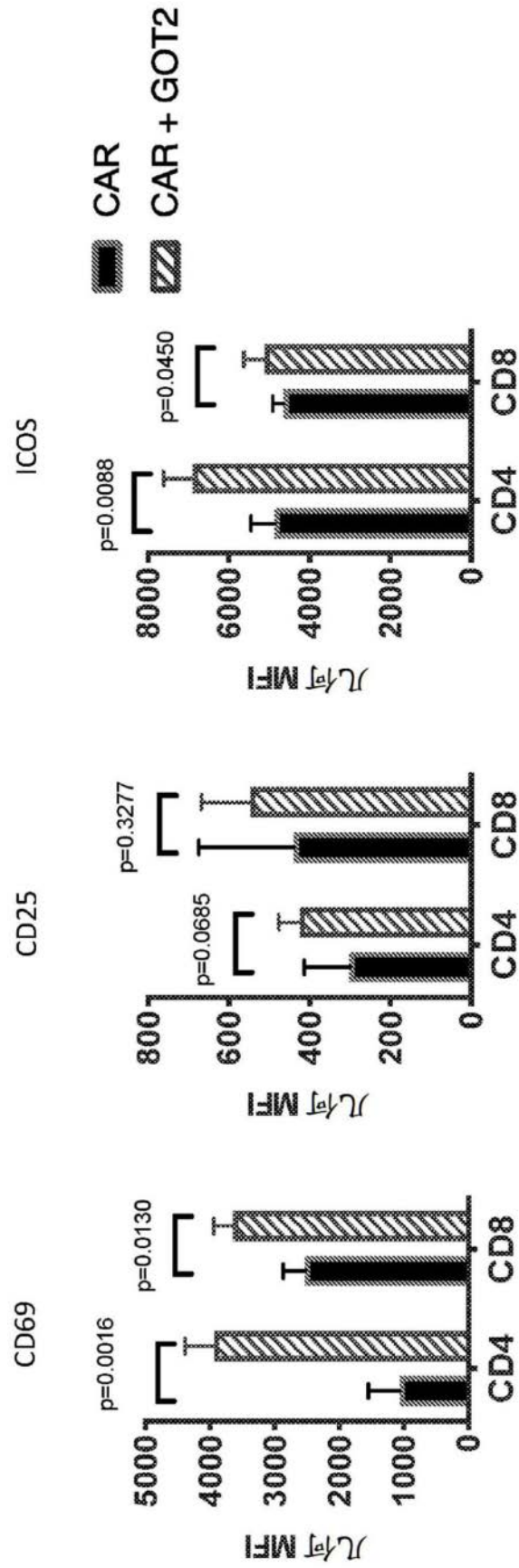


图 17A

图 17B

图 17C

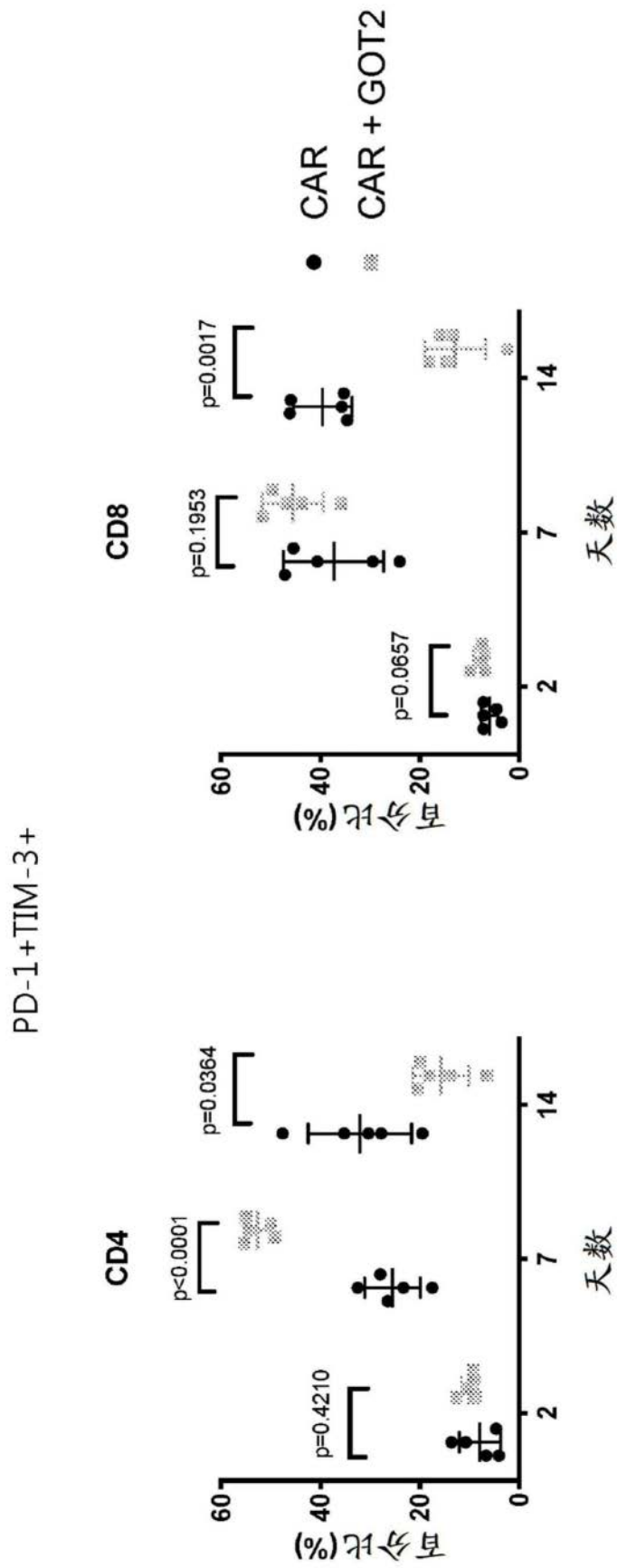
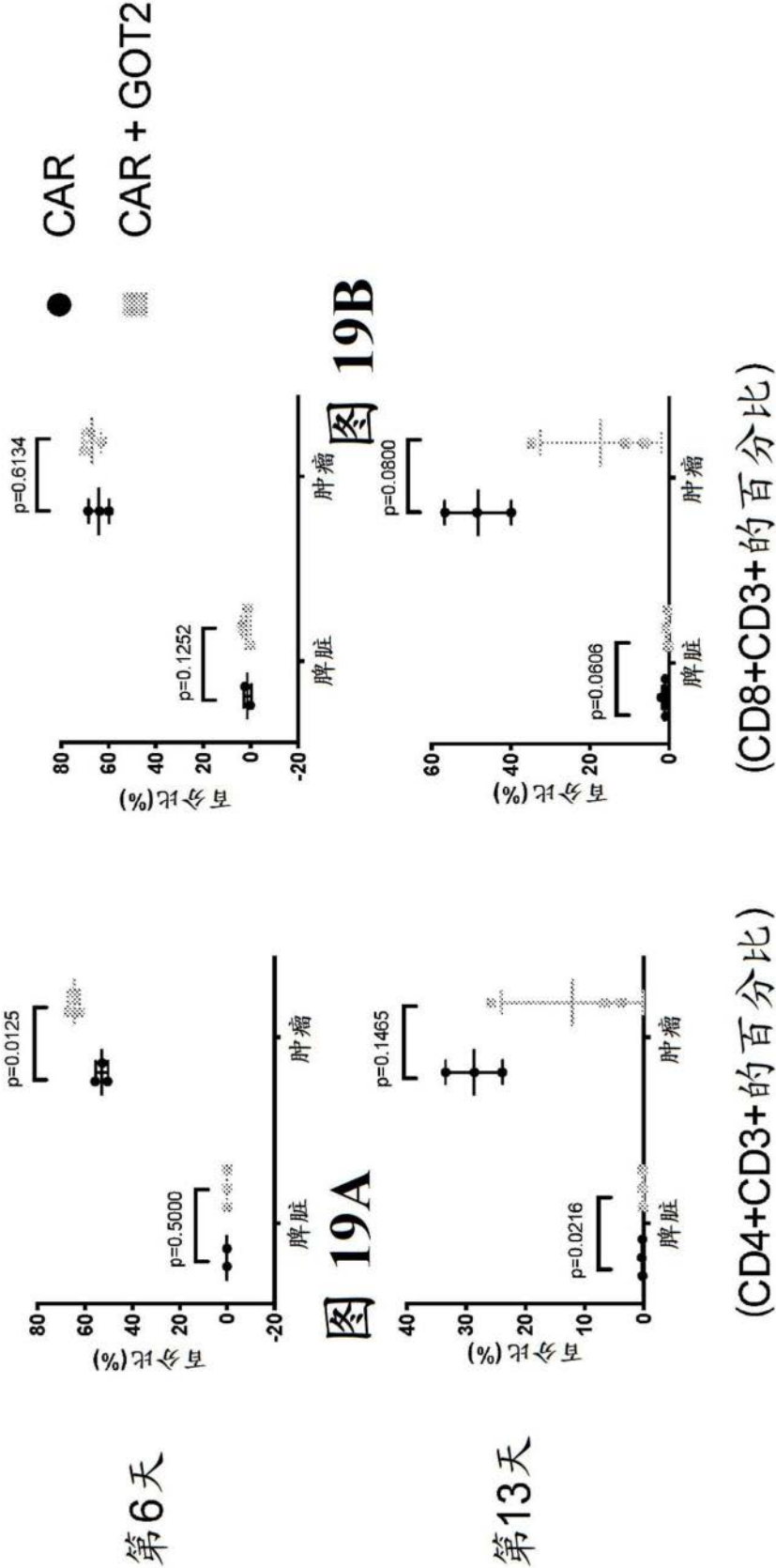


图 18A

图 18B

双阳性PD-1+TIM-3+



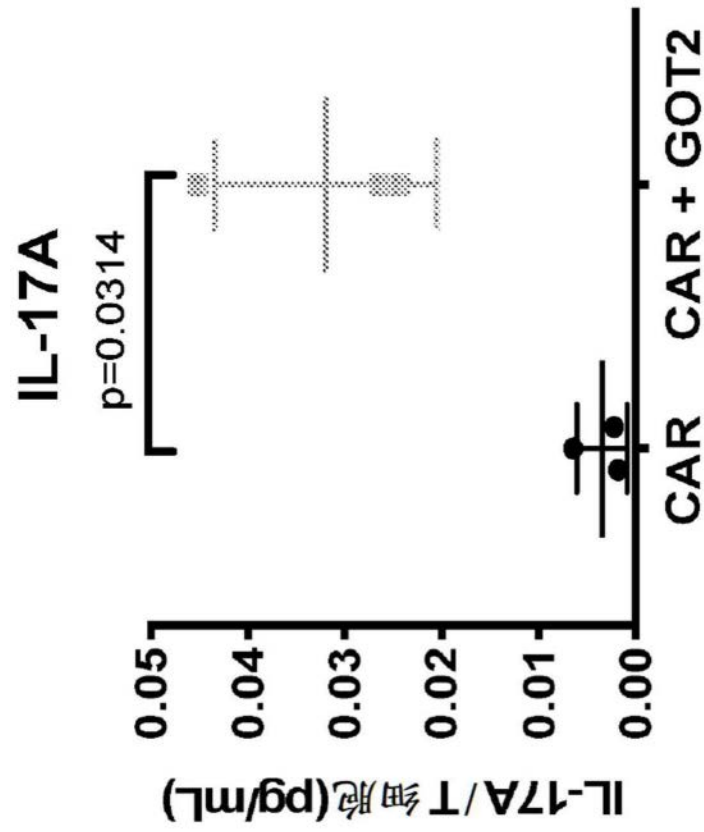


图20A



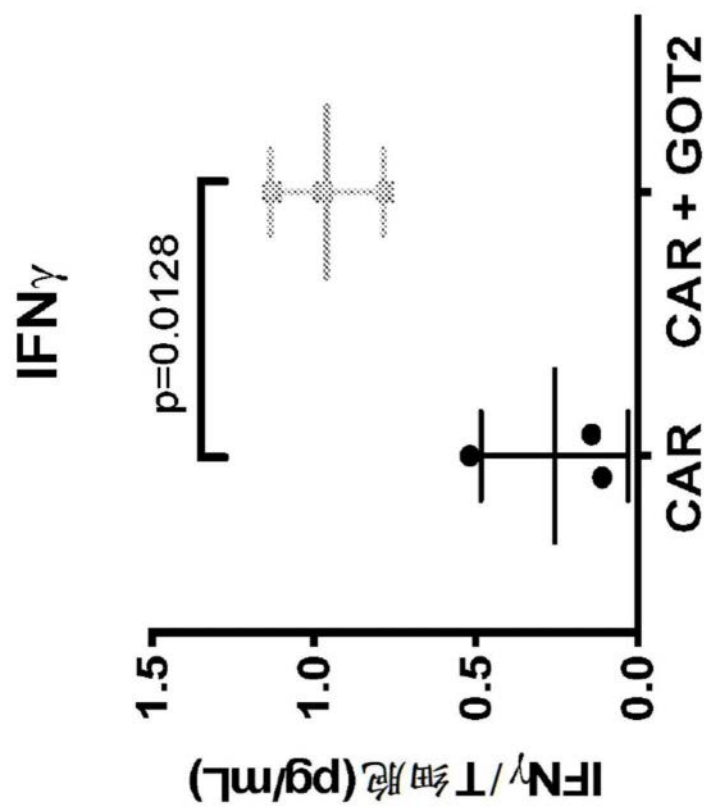


图20B