



(10) 授权公告号 CN 114127105 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 29

(21) 申请号 202080051788.2

(22) 申请日 2020.07.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114127105 A

(43) 申请公布日 2022.03.01

(30) 优先权数据
62/874,340 2019.07.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.17

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/042064 2020.07.15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/011608 EN 2021.01.21

(73) 专利权人 康涅狄格大学
地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 麦克·莱内斯

(74) 专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569
专利代理师 马丛

(51) Int.Cl.
C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2014141009 A1, 2014.05.22
Lina Yang等. Polymorphisms in
metallothionein-1 and -2 genes associated
with the risk of type 2 diabetes mellitus
and its complications. American Journal of
Physiology Endocrinol and
Metabolism. 2008, 第294卷E987-E992页.

审查员 冯娟

权利要求书2页 说明书17页
序列表13页 附图4页

(54) 发明名称
抗金属硫蛋白抗体及其用途

(57) 摘要
本申请公开了分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段, 以及它们在治疗肠道炎症、糖尿病、糖尿病前期、糖耐量受损、肝炎和/或炎症性肝病中的用途。

1. 一种分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,包括以下互补决定区(CDR):
轻链CDR1,由氨基酸序列QSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 1) 组成;
轻链CDR2,由氨基酸序列KVS (SEQ ID NO: 2) 组成;
轻链CDR3,由氨基酸序列FQGSHVPF (A/T) (SEQ ID NO: 3) 组成;
重链CDR1,由氨基酸序列GFSLSRYG (SEQ ID NO: 4) 组成;
重链CDR2,由氨基酸序列IWSGGST (SEQ ID NO: 5) 组成;和
重链CDR3,由氨基酸序列WLLPGY (SEQ ID NO: 6) 组成。
2. 根据权利要求1所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,其中,所述抗体是单克隆抗体或其抗原结合片段。
3. 根据权利要求1所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,其中,所述抗体是人源化抗体或其抗原结合片段。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,包括轻链,所述轻链具有选自SEQ ID NO: 7-9所示的氨基酸序列。
5. 根据权利要求4所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,包括轻链,所述轻链具有SEQ ID NO: 8所示的氨基酸序列。
6. 根据权利要求4所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,其中,所述轻链还包括来自人轻链的 κ 恒定区,其中,所述 κ 恒定区由SEQ ID NO: 10所示的氨基酸序列组成。
7. 根据权利要求5所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,其中,所述轻链还包括来自人轻链的 κ 恒定区,其中,所述 κ 恒定区由SEQ ID NO: 10所示的氨基酸序列组成。
8. 根据权利要求1-3中任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,包括重链,所述重链具有选自SEQ ID NO: 11-15所示的氨基酸序列。
9. 根据权利要求8所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,包括重链,所述重链具有SEQ ID NO: 14所示的氨基酸序列。
10. 根据权利要求8所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,包括重链,所述重链具有SEQ ID NO: 15所示的氨基酸序列。
11. 根据权利要求8-10任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,其中,所述重链还包括人IgG1恒定序列,所述人IgG1恒定序列包括阻止糖基化的突变,其中所述人IgG1恒定序列由SEQ ID NO: 16所示的氨基酸序列组成。
12. 根据权利要求1-3中任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,包括:
 - (a) 轻链,所述轻链具有选自SEQ ID NO: 7-9的氨基酸序列;以及
 - (b) 重链,所述重链具有选自SEQ ID NO: 11-15所示的氨基酸序列。
13. 根据权利要求1-3中任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,包括:
 - (a) 轻链,所述轻链具有SEQ ID NO: 8所示的氨基酸序列;和
 - (b) 重链,所述重链具有选自SEQ ID NO: 14-15所示的氨基酸序列。
14. 根据权利要求12所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,其中,所述抗

体是单克隆抗体或其片段,和/或人源化抗体或其片段。

15.根据权利要求13所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,其中,所述抗体是单克隆抗体或其片段,和/或人源化抗体或其片段。

16.根据权利要求1-3中的任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,其中,所述抗体是Fab'。

17.根据权利要求1-3中任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,还包括可检测标记。

18.根据权利要求1-3中任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,还包括:(a)与所述抗体或其片段缀合的治疗剂和/或

(b)与抗体部分或其片段缀合的胰腺或肝细胞细胞靶向部分。

19.一种核酸,所述核酸编码权利要求1-16中任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段。

20.一种基因工程载体,所述基因工程载体包括与合适的控制序列可操作地连接的权利要求19所述的核酸。

21.一种宿主细胞,所述宿主细胞包括权利要求19所述的核酸和/或权利要求20所述的基因工程载体。

22.一种药物组合物,包括:

(a)权利要求1-18中任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段,或其药学上可接受的盐、权利要求19所述的核酸、权利要求20所述的基因工程载体,或权利要求21所述的宿主细胞;以及

(b)药学上可接受的载体。

23.权利要求1-18中任一项所述的分离的抗金属硫蛋白抗体或其抗原结合片段或其药学上可接受的盐、权利要求19所述的核酸、权利要求20所述的载体、或权利要求21所述的宿主细胞在制备用于治疗或限制受试者中的选自肠道炎症、糖尿病、糖尿病前期、葡萄糖耐量降低、肝炎和/或炎症性肝病的疾病的药物中的用途。

24.根据权利要求23所述的用途,其中,所述糖尿病为1型糖尿病。

25.根据权利要求23所述的用途,其中,所述糖尿病为2型糖尿病。

26.根据权利要求23所述的用途,其中,所述炎症性肝病选自非酒精性脂肪性肝炎和/或非酒精性脂肪肝。

27.根据权利要求23所述的用途,其中,所述肠道炎症选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、转移性结肠炎和不确定性结肠炎,以及白塞病。

抗金属硫蛋白抗体及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年7月15日提交的序列号为62/874340的美国临时专利申请的优先权,其全部内容通过引用并入本申请。

[0003] 联邦资助声明

[0004] 本申请是在美国国立卫生研究院批准的第ES07408号拨款的政府支持下完成的。政府对本申请享有一定的权利。

[0005] 序列表的引用

[0006] 本申请包含以名为“19-1213-PCT_Sequence-Listing_ST25.txt”的电子文本文件形式提交的序列表,大小为21kb,创建于2020年7月13日。此电子文件中包含的信息在此根据37CFR§1.52(e) (5)通过引用完整并入本申请中。

背景技术

[0007] 糖尿病最常采用胰岛素替代来治疗。正在开展研究以替换在糖尿病中受损的胰岛,但除非对产生胰岛素的胰岛造成破坏的炎症过程得以阻止,否则胰岛移植或胰腺中胰岛干细胞再增殖(repopulation)将是一时的治疗方法。类似地,目前用于治疗肝炎和/或炎症性肝病的试剂和方法是不充分的。

发明内容

[0008] 一方面,本发明提供分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段,包括1个、2个或所有3个选自以下组的互补决定区(CDR):

[0009] 轻链CDR1(L-CDR1),包括与氨基酸序列QSIVHSNGNTYLE(SEQ ID NO:1)具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;

[0010] 轻链CDR2(L-CDR2),包括与氨基酸序列KVS(SEQ ID NO:2)具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;和

[0011] 轻链CDR3(L-CDR3),包括与氨基酸序列FQGSHVPF(A/T)(SEQ ID NO:3)具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;和/或包括1个、2个或所有3个选自以下组的互补决定区(CDR):

[0012] 重链CDR1(H-CDR1),包括与氨基酸序列GFSLSRYG(SEQ ID NO:4)具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;

[0013] 重链CDR2(H-CDR2),包括与氨基酸序列IWSGGST(SEQ ID NO:5)具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;和

[0014] 重链CDR3(H-CDR3),包括与氨基酸序列WLLPGY(SEQ ID NO:6)具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列。

[0015] 在各种实施方案中,所述抗体包括单克隆抗体或其片段,和/或人源化抗体或其片段。

[0016] 在其他实施方案中,所述分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段包括轻链,所述轻链

包括与SEQ ID NO:7-9的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,其中轻链包括SEQ ID NO:1-3各自的氨基酸,并且其中轻链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个或所有16个如下残基:D1、V3、T5、S7、T14、Q17、P18、F41、Q42、R44、R50、V88、V90、T102、Q105和K112;和/或包括与选自SEQ ID NO:11-15的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,其中重链包括SEQ ID NO:4-6各自的互补决定区(CDR),并且其中重链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个或所有43个如下残基:E1、V5、G9、K13、G15、E16或G16、T17、R19、L20、S21、A23、S35、I37、P40或A40、G42、I48或V48、S49、N58、A60、P61或D61、S62、L63或V63、K64、G65、V67或F67、T68、S70、V71、T73、A74、N76或K76、S77、F78、S79或Y79、L80、Q81、L82、S83或N83、V85、T86或R86、A87、A88或E88、V92和Q109。

[0017] 在一个实施方案中,所述分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段包括Fab'片段。

[0018] 在其他方面,本发明提供编码的分离的抗体或其片段的核酸、包括该核酸的可操作地连接到合适的控制序列的基因工程载体、包括该核酸和/或该基因工程载体的宿主细胞以及药物组合物,包括:

[0019] (a) 本申请公开的分离的抗体或其片段、核酸、基因工程载体或宿主细胞;和

[0020] (b) 药学上可接受的载体。

[0021] 另一方面,本申请提供用于治疗或限制选自肠道炎症、糖尿病、糖尿病前期、葡萄糖耐量降低、肝炎和/或炎症性肝病的病症发展的方法,包括向受试者给予足治疗所述病症的有效量的分离的抗体或其片段或其药学上可接受的盐、核酸、载体、宿主细胞或本申请所公开的任何实施方案或实施方案的组合所述的药物组合物。

附图说明

[0022] 图1A-图1B: (图1A) 人源化kappa轻链与原始小鼠UC1MT抗MT L序列的Clustal Omega软件比较。(图1B) UC1MT L-Hum1 (VK1)、UC1MT L-Hum2 (VK2) 和UC1MT L-Hum3 (VK3) 可变区与原始杂交瘤轻链序列 (UC1MT) 比较时的相对差异的系统谱图。

[0023] 图2A-2B: (图2A) 人源化重链V区与原始小鼠UC1MT抗MT H序列的Clustal Omega软件比较。(图2B) UC1MT H-Hum1 (VH1)、UC1MT H-Hum2 (VH2)、UC1MT H-Hum3 (VH3)、UC1MT H-Hum4 (VH4) 和UC1MT L-Hum5的人源化可变区与原始杂交瘤重链V序列 (UC1MT) 的序列相比时的相对差异的系统谱 (VH5)。

[0024] 图3: 针对固定后的金属硫蛋白而测试的人源化抗体的ELISA测量值。Immulon 2HB酶标板在4°C下用10ug/mL MT包被过夜,用PBST洗涤各孔并在室温下用2%BSA封闭1.5小时。洗涤酶标板,用每个重组Fab片段的稀释液包被,并在室温下孵育1.5小时。洗涤酶标板并在室温下与1:1000小鼠抗人Ig轻链κ-生物素一起孵育1小时,然后在室温下洗涤并与链霉亲和素-HRP (含有Fab的孔) 一起孵育20分钟。最后一次洗涤后,加入底物并在室温下孵育15分钟,然后加入终止溶液 (2N H₂SO₄) 和在Spectramax酶标仪中测量的OD₄₅₀。该图表表示

OD₄₅₀值。每个克隆的反应性被表征为低(L)、中(M)或高(H)。

[0025] 图4A-图4B: (图4A)来自计算机建模的Fab'片段结合至金属硫蛋白。(图4B)同时示出了代表性人源化Fab片段的H链和L链的单独的CDR。

具体实施方式

[0026] 如本申请所用的,除非另有说明,否则术语“一个(a)”和“一个(an)”意指“一个”、“至少一个”或“一个或多个”。除非上下文另有要求,否则本申请使用的单数术语应包括复数,复数术语应包括单数。本申请的任何方面的所有实施例都可以组合使用,除非上下文另有明确规定。

[0027] 如本申请所用的,氨基酸残基简写如下:丙氨酸(Ala;A)、天冬酰胺(Asn;N)、天冬氨酸(Asp;D)、精氨酸(Arg;R)、半胱氨酸(Cys;C)、谷氨酸(Glu;E)、谷氨酰胺(Gln;Q)、甘氨酸(Gly;G)、组氨酸(His;H)、异亮氨酸(Ile;I)、亮氨酸(Leu;L)、赖氨酸(Lys;K)、蛋氨酸(Met;M)、苯丙氨酸(Phe;F)、脯氨酸(Pro;P)、丝氨酸(Ser;S)、苏氨酸(Thr;T)、色氨酸(Trp;W)、酪氨酸(Tyr;Y)和缬氨酸(Val;V)。

[0028] 一方面,本申请提供了抗金属硫蛋白(MT)抗体或其片段。抗金属硫蛋白抗体或其片段对治疗病症(例如选自肠道炎症、糖尿病、糖尿病前期、葡萄糖耐量降低、肝炎、和/或炎症性肝病)是有用的。MT抑制剂用于治疗此类疾病的用途描述于W02019/143767中,其通过引用整体并入本申请。

[0029] 如本申请所公开的,“抗体”是指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即包括免疫特异性地结合金属硫蛋白表位的抗原结合位点的分子。因此,术语抗体不仅包括完整的抗体分子,还包括抗体片段以及抗体和抗体片段的变体(包括衍生物)。此类抗体或其抗体片段可以包括但不限于单克隆抗体、人源化抗体、嵌合抗体、Fab'、F(ab')₂、Fab、Fv、rIgG、重组单链Fv片段(scFv)、二价或双特异性分子、双特异性抗体、三特异性抗体和四特异性抗体。在一个具体的实施方案中,抗体包括单克隆抗体或其片段。在进一步的具体实施方案中,抗体包括人源化抗体或其片段。在一个实施方案中,所述抗体包括Fab'片段。

[0030] 在一个实施方案中,抗体是人源化的。如本申请所使用的,术语“人源化抗体”是指一种嵌合抗体,其包括来自非人类免疫球蛋白的最小序列。在一个实施方案中,人源化抗体是一种人类免疫球蛋白(受体抗体),其中,来自受体CDR的残基被来自非人类物种的CDR(供体抗体)(例如具有所需的特异性、亲和力和/或能力的小鼠、大鼠、兔或非人灵长类动物)的残基替换。在一些情况下,人类免疫球蛋白的框架(“FR”)残基被相应的非人类残基取代。此外,人源化抗体可以包括在受体抗体或供体抗体中未发现的残基。可以进行这些修饰以进一步改进抗体性能,例如结合亲和力、表达和降低异种抗体如鼠抗体的免疫原性,以引入人体内,同时保持抗体的完全的抗原结合亲和力和特异性。

[0031] 如本申请所用的,“分离的”是指存在所指示的分子,基本上不存在相同类型的其他生物大分子。

[0032] 在一个实施方案中,提供了人源化抗体或其片段,包括1个、2个或所有3个选自以下组的互补决定区(CDR):

[0033] 轻链CDR1(L-CDR1),包括与氨基酸序列QSIVHSNGNTYLE(SEQ ID NO:1)具有至少

80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;

[0034] 轻链CDR2 (L-CDR2), 包括与氨基酸序列KVS (SEQ ID NO:2) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;和

[0035] 轻链CDR3 (L-CDR3), 包括与氨基酸序列FQGSHVPF (A/T) (SEQ ID NO:3) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列。

[0036] 在另一个实施方案中, 提供了人源化抗金属硫蛋白抗体或其片段, 包括1个、2个或所有3个选自以下组的互补决定 (CDR) :

[0037] 重链CDR1 (H-CDR1), 包括与氨基酸序列GFSLSRYG (SEQ ID NO:4) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;

[0038] 重链CDR2 (H-CDR2), 包括与氨基酸序列IWSGGST (SEQ ID NO:5) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;和

[0039] 重链CDR3 (H-CDR3), 包括与氨基酸序列WLLPGY (SEQ ID NO:6) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列。

[0040] 在一个进一步的实施方案中, 权利要求1的人源化抗金属硫蛋白抗体或其片段包括4个、5个或所有6个选自以下组的互补决定区 (CDR) :

[0041] 重链CDR1 (H-CDR1), 包括与氨基酸序列GFSLSRYG (SEQ ID NO:4) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;

[0042] 重链CDR2 (H-CDR2), 包括与氨基酸序列IWSGGST (SEQ ID NO:5) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;和

[0043] 重链CDR3 (H-CDR3), 包括与氨基酸序列WLLPGY (SEQ ID NO:6) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;

[0044] 轻链CDR1 (L-CDR1), 包括与氨基酸序列QSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO:1) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;

[0045] 轻链CDR2 (L-CDR2), 包括与氨基酸序列KVS (SEQ ID NO:2) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列;和

[0046] 轻链CDR3 (L-CDR3), 包括与氨基酸序列FQGSHVPF (A/T) (SEQ ID NO:3) 具有至少80%、85%、90%、95%或100%同一性的氨基酸序列。

[0047] 另一方面, 提供了分离的金属化学物抗体或其片段, 包括轻链, 所述轻链包括与选自SEQ ID NO:7-9所示的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列: 如表1所示 (亦可参见图1), 其中轻链包括SEQ ID NO:1-3中每条序列的互补决定区 (CDR), 并且其中轻链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个或所有16个如下残基 (表1中以粗体和放大字体注明): D1、V3、T5、S7、T14、Q17、P18、F41、Q42、R44、R50、V88、V90、T102、Q105和K112。

[0048] 表1

[0049]

DV VMTQSP SL SLP VT LG Q PASISCRSS Q SIVHSNGNTYLE W F Q Q R PGQSP RL LIY K V S NR F SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED V GV V Y C <u>FQGS</u> HVP F T F G Q G T KLE I K UC1MT-L-Hum1 (SEQ ID NO: 7)
DV VMTQSP SL SLP VT LG Q PASISCRSS Q SIVHSNGNTYLE W YL Q RPGQSP RL LIY K V S NR F SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED V GV V Y C <u>FQGS</u> HVP F A F G Q G T KLE I K UC1MT-L-Hum2 (SEQ ID NO: 8)
DV VMTQSP SL SLP VT LG Q PASISCRSS Q SIVHSNGNTYLE W YL Q RPGQSP RL LIY K V S NR F SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED L GIY V <u>C</u> <u>FQGS</u> HVP F A F G Q G T KLE I K UC1MT-L-Hum3 (SEQ ID NO: 9)

[0050] 粗体字母代表相对于亲本小鼠杂交瘤的变化；CDR以下划线标出。

[0051] 在一个具体的实施方案中，所述分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段包括轻链，所述轻链包括与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列，其中轻链包括SEQ ID NO:1-3各自的CDR，并且其中轻链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或所有13个如下残基（在表1中以粗体和放大字体注明）：D1、V3、T5、S7、T14、Q17、P18、R44、R50、V88、V90、Q105和K112。

[0052] 在另一个实施方案中，分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段的轻链还包括来自人类轻链的κ恒定区，包括但不限于与以下氨基相同酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列：RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSSGTASVCLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTY SLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:10)。

[0053] 另一方面，提供了分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段，包括重链，所述重链包括与选自SEQ ID NO:11-15的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列，其中所述重链包括SEQ ID NO:4-6中每条序列的互补决定区 (CDR)，并且其中所述重链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个或所有43个如下残基（表2中以粗体和放大字体注明；另请参见图2）：E1、V5、G9、K13、G15、E16或G16、T17、R19、L20、S21、A23、S35、I37、P40或A40、G42、I48或V48、S49、N58、A60、P61或D61、S62、L63或V63、K64、G65、V67或F67、T68、S70、V71、T73、A74、N76或K76、S77、F78、S79或Y79、L80、Q81、L82、S83或N83、V85、T86或R86、A87、A88或E88、V92和Q109。

[0054] 在随后的序列中，粗体字母表示相对于亲本UC1MT小鼠杂交瘤序列的变化；CDR以下划线标出。

[0055] 表2

[0056]

QVQLQESGPGGLV**KPSETLS**LTCTVSG**FSL**SRYG**V**SWIRQ**PPGK**GLEWIG**VI**WSGGST**NY**
NPSLKSRVTISVDTSKN**QFSL**KLSSVTAADTAVYYCAR**WLLPGY**FDVWG**QGTT**VTVSS
 UC1MT-H-Hum1 (SEQ ID NO: 11)

QVQLQESGPGGLV**KPSETLS**ITCTVSG**FSL**SRYG**V**HWIRQ**PPGK**GLEWIG**VI**WSGGST**DYN**
PSLKSRVTISVDTSKN**QFSL**KLSSVTAADTAVYYCAR**WLLPGY**FDVWG**QGTT**VTVSS
 UC1MT-H-Hum2 (SEQ ID NO: 12)

QVQLQESGPGGLV**KPSETLS**ITCTVSG**FSL**SRYG**V**HWVRQ**PPGK**GLEWIG**VI**WSGGST**DY**
NPSFKSRVTISKDNSKN**QVSF**KLSS**TAADT**AVYYCAR**WLLPGY**FDVWG**QGTT**VTVSS
 UC1MT-H-Hum3 (SEQ ID NO: 13)

QVQLQESGPGGLV**KPSETLS**ITCTVSG**FSL**SRYG**V**HWVRQ**SPGK**GLEW**LGVI**WSGGST**DY**
NAAFKSR**LSISK**DNSKN**QVFF**KMSS**TAADT**ARYYCAR**WLLPGY**FDVWG**QGTT**VTVSS
 UC1MT-H-Hum4 (SEQ ID NO: 14)

EVQLVESGGGLV**QPGG**SLRLSCAVSG**FSL**SRYG**V**HWVRQ**APGK**GLEW**VSVI**WSGGST**D**
YADSVKGRFTISKDNA**KSVYLQ**MNSLRAEDTAVYYCAR**WLLPGY**FDVWG**QGTT**VT
 VSS UC1MT-H-Hum5 (SEQ ID NO: 15)

[0057] 在一个具体的实施方案中,所述分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段包括重链,所述重链包括与SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%,或100%同一性的氨基酸序列,其中所述重链包括SEQ ID NO:4-6各自的互补决定区(CDR),并且其中所述重链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或以下所有13个残基(表2中以粗体和放大字体注明;另请参见图2):K13、E16、V37、G42、K64、S70、N76、V78、S83、T86、A87、A88和Q109。

[0058] 在另一个具体的实施方案中,所述分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段,包括重链,所述重链包括SEQ ID NO:15与所示的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,其中所述重链包括SEQ ID NO:4-6各自的互补决定区(CDR),其中重链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个或所有34个如下残基(表2中以粗体和放大字体注明;另请参见图2):E1、V5、G9、G15、G16、R19、L20、S21、A23、A40、G42、V48、S49、A60、D61、S62、V63、K64、G65、F67、T68、A74、K76、S77、V78、Y79、L80、Q81、N83、R86、A87、E88、V92和Q109。

[0059] 在另一个实施方案中,重链还包括一个人类IgG1序列,该序列包括一个防止糖基化的突变,包括但不限于与SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%,或100%同一性的氨基酸序列。

[0060] astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkkvep kscdkthtcp pcpapellgg psvflfppkp

kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyQ styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsrdel ltknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv mhealnhhyt qkslslspgk (SEQ ID NO: 16)。

[0061] 在一个进一步的实施方案中,所述分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段包括:

[0062] (a) 轻链,所述轻链包括与选自SEQ ID NO:7-9的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,其中所述轻链包括SEQ ID NO:1-3各自的互补决定区(CDR),并且其中所述轻链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个或所有16个如下残基:D1、V3、T5、S7、T14、Q17、P18、F41、Q42、R44、R50、V88、V90、T102、Q105、K112;以及

[0063] (b) 包括重链,所述重链包括与选自SEQ ID NO:16-26或选自SEQ ID NO:11-15的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,其中所述重链包括SEQ ID NO:4-6各自的互补决定区(CDR),并且其中重链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个或所有43个如下残基(表2中以粗体和放大字体注明;另请参见图2):E1、V5、G9、K13、G15、E16或G16、T17、R19、L20、S21、A23、S35、I37、P40或A40、G42、I48或V48、S49、N58、A60、P61或D61、S62、L63或V63、K64、G65、V67或F67、T68、S70、V71、T73、A74、N76或K76、S77、F78、S79或Y79、L80、Q81、L82、S83或N83、V85、T86或R86、A87、A88或E88、V92和Q109。

[0064] 在另一个具体的实施方案中,所述分离的抗金属硫蛋白抗体或其片段包括:

[0065] (a) 轻链,所述轻链包括与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,其中所述轻链包括SEQ ID NO:1-3各自的CDR,并且其中轻链包括至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或所有13个如下残基(在表1中以粗体和放大字体注明):D1、V3、T5、S7、T14、Q17、P18、R44、R50、V88、V90、Q105、K112;和

[0066] (b) 包括重链,所述重链包括与选自SEQ ID NO:14-15的氨基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列,其中所述重链包括SEQ ID NO:4-6各自的互补决定区(CDR),其中重链包括:

[0067] (i) 1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或所有13个如下残基:K13、E16、V37、G42、K64、S70、N76、V78、S83、T86、A87、A88和Q109;或者

[0068] (ii) 1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个或所有34个如下残基(表2中以粗体和放大字体注明;另请参见图2):E1、V5、G9、G15、G16、R19、L20、S21、A23、A40、G42、V48、S49、A60、D61、S62、V63、K64、G65、F67、T68、A74、K76、S77、V78、Y79、L80、Q81、N83、R86、A87、E88、V92和Q109。

[0069] 本申请的抗MT抗体可以被连接到被认为适合于预期目的的任何其他部分。在一个

实施方案中,分离的抗体或其片段还包括一个可检测的标记。例如,这样的实施方案可以用于监测治疗过程。任何合适的可检测标记可以共价、遗传或通过任何其他方式与抗体结合,包括但不限于放射性同位素、荧光分子、磁性颗粒(包括纳米颗粒)、金属颗粒(包括纳米颗粒)、磷光分子和酶。

[0070] 在另一个实施方案中,所述分离的抗体或其片段还包括一个额外的治疗剂适用于预期目的的任何治疗剂可以共价、遗传或通过任何其他方式与抗体连接,治疗剂包括但不限于胰岛素、二甲双胍、普兰林肽、磺酰脲类(包括但不限于格列本脲、格列吡嗪、和格列美脲)、美格列奈(包括但不限于瑞格列奈和那格列奈)、噻唑烷二酮(包括但不限于罗格列酮和吡格列酮)、DPP-4抑制剂(包括但不限于西格列汀、沙格列汀和利格列汀)、GLP-1受体激动剂(包括但不限于艾塞那肽、利拉鲁肽和索马鲁肽)、SGLT2抑制剂(包括但不限于卡格列净、达格列净和恩格列净)、恩替卡韦、替诺福韦、拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、西咪匹韦、索非布韦、细胞因子、趋化因子、干扰素或利巴韦林。此类缀合物可以用于例如本申请公开的方法中。

[0071] 在另一个实施中,分离的抗体或其片段还包括一个细胞靶向部分(cell targeting moiety)。任何细胞靶向部分可以被认为适用于预期的细胞靶标,包括但不限于胰腺或肝细胞靶向部分(例如胰腺细胞靶向部分,其包括一种或多种肽或其他优先结合胰腺 β 的部分)细胞,包括但不限于胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰高血糖素样肽-2(GLP-2)、肽YY(PYY)、神经肽Y(NPY)、胰肽(PPY)和肠促胰岛素类似物(exendin-4);或肝细胞靶向部分,其中肝细胞靶向部分包括但不限于环孢蛋白(CSP)、CSP区域I、CSP I plus、乳糖胺化人血清白蛋白、糖基化脂蛋白和阿拉伯半乳聚糖)。此类缀合物可以用于例如本申请公开的方法中。

[0072] 另一方面,还公开了分离的核酸,所述核酸编码本申请公开的任何实施方案或实施方案组合所述的抗体。分离的核酸序列可以包括RNA或DNA。这样的分离的核酸序列可以包括用于促进所编码蛋白质的表达和/或纯化的额外序列,包括但不限于polyA序列、修饰的Kozak序列和编码表位标签、输出信号和分泌信号、核定位信号和质膜定位信号的序列。

[0073] 在又一方面,提供了包括本申请的分离的核酸的表达载体。“表达载体(Expression vector)”包括将核酸编码区或基因可操作地连接到任何能够影响基因产物表达的启动子的基因工程载体。用于驱动所公开的核酸序列在哺乳动物系统中表达的启动子序列可以是组成型(由多种启动子中的任何一种驱动,包括但不限于CMV、SV40、RSV、肌动蛋白、EF)或诱导型(驱动通过许多诱导型启动子中的任何一种,包括但不限于四环素、蜕皮激素、类固醇反应性)。表达载体可以作为附加体(episome)或通过整合到宿主染色体DNA中而在合适的宿主生物体中复制。在各种实施方案中,表达载体包括质粒或病毒载体。

[0074] 在又一方面,提供了宿主细胞,其包括本申请的抗体、核酸和/或载体。宿主细胞可以是原核细胞或真核细胞。可以瞬时或稳定地转染细胞。在一个实施方案中,该细胞是表达和分泌本申请的抗体的杂交瘤细胞。因此,重组细胞可以用于例如产生抗体的方法,包括:

[0075] (a) 在适于表达由核酸编码的抗体的条件下培养所述重组宿主细胞;和

[0076] (b) 从培养细胞中分离所述抗体。

[0077] 适合表达核酸编码的抗体的条件载体和抗体的条件可以由本领域技术人员根据本申请的教导、所使用的具体宿主细胞和基因工程载体以及本领域技术人员的一般知识来

确定。

[0078] 在另一方面,提供了药物组合物,包括:

[0079] (a) 本申请公开的任何实施方案或实施方案组合所述的抗体、分离的核酸、表达载体或宿主细胞;和

[0080] (b) 药学上可接受的载体。

[0081] 例如,本申请的抗体可以存在于药物制剂中。在该实施方案中,抗体与药学上可接受的载体相结合。能够形成这种盐的合适的酸包括无机酸如盐酸、氢溴酸、高氯酸、硝酸、硫酸、磷酸等;以及有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻氨基苯甲酸、肉桂酸、萘磺酸、对氨基苯磺酸等。能够形成这种盐的合适的碱包括无机碱如氢氧化钠、氢氧化铵、氢氧化钾等;以及有机碱如单烷基胺、二烷基胺和三烷基胺和单芳基胺、二芳基胺和三芳基胺(例如,三乙胺、二异丙胺、甲胺、二甲胺等)和任选取代的乙醇胺(例如,乙醇胺、二乙醇胺等)。

[0082] 药物组合物可以包括除了本发明的组合物以外的(a)冻干保护剂;(b)表面活性剂;(c)填充剂;(d)张力调节剂;(e)稳定剂;(f)防腐剂和/或(g)缓冲剂。在一些实施方案中,在缓冲剂中的药物组合物是Tris缓冲液、组氨酸缓冲液、磷酸缓冲液、柠檬酸盐缓冲剂或醋酸盐缓冲剂。药物组合物还可以包括冻干保护剂,例如蔗糖、山梨醇或海藻糖。在某些实施方案中,药物组合物包括防腐剂例如苯扎氯铵、苄索、氯、苯酚、间甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、邻甲酚、对甲酚、氯甲酚、硝酸苯汞、硫柳汞、苯甲酸、以及它们的各种混合物。在其他实施方案中,药物组合物包括填充剂,如甘氨酸。在其他一些实施方案中,药物组合物包括表面活性剂例如聚山梨醇酯-20、聚山梨醇酯-40、聚山梨醇酯-60、聚山梨醇酯-65、聚山梨醇酯-80、聚山梨醇酯-85、泊洛沙姆-188、山梨醇单月桂酸酯、山梨醇单棕榈酸酯、山梨醇单硬脂酸酯、山梨醇单油酸酯、山梨醇三月桂酸酯、山梨醇三硬脂酸酯、山梨醇三油酸酯,或它们的组合。药物组合物还可以包括张力调节剂,例如,使制剂与人类血液基本上等张或与等渗的化合物。示例性的张力调节剂包括蔗糖、山梨醇、甘氨酸、蛋氨酸、甘露醇、葡萄糖、肌醇、氯化钠、精氨酸和精氨酸盐酸盐。在其他实施方案中,药物组合物另外还包括一种稳定剂,例如,当与感兴趣的蛋白质的组合物结合时,基本上防止或减少冻干或液体形式的感兴趣的蛋白质的化学和/或物理不稳定性的分子。示例性的稳定剂包括蔗糖、山梨醇、甘氨酸、肌醇、氯化钠、蛋氨酸、精氨酸和精氨酸盐酸盐。

[0083] 本申请的药物组合物可以制成任何合适的制剂,优选制成适合通过注射给药的制剂。这样的药物组合物可以用于例如本申请公开的治疗方法中。

[0084] 药物组合物可以含有任何其他被认为适合于给定的用途的成分,例如附加的治疗剂。在一个实施方案中,药物组合物还包括选自额外的治疗剂,所述治疗剂选自胰岛素、二甲双胍、普兰林肽、磺酰脲类(包括但不限于格列本脲,格列吡嗪,格列美脲)、美格列奈(包括但不限于瑞格列奈和那格列奈)、噻唑烷二酮(包括但不限于罗格列酮和吡格列酮)、DPP-4抑制剂(包括但不限于西格列汀、沙格列汀和利格列汀)、GLP-1受体激动剂(包括但不限于仅限于艾塞那肽、利拉鲁肽和索马鲁肽)、SGLT2抑制剂(包括但不限于卡格列净、达格列净和恩格列净)、恩替卡韦、替诺福韦、拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、西咪匹韦、索非布韦、细胞因子、趋化因子、干扰素或利巴韦林。

[0085] 在另一方面,本申请提供用于治疗或限制选自肠道炎症、糖尿病、糖尿病前期、葡

葡萄糖耐量受损、肝炎和/或炎症性肝病的疾病发展的方法,包括向有需要的受试者给予病症治疗有效量的本申请任何实施方案或实施方案的组合所公开的分离的抗体的或其片段、核酸、载体、宿主细胞和/或药物组合物。

[0086] 如本申请所用的,“治疗有效量”是指有效治疗和/或限制相关病症的组合物的量。

[0087] 如本申请所使用的,“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指在患有有一种或多种所述疾病的个体中完成以下一项或多项:(a)降低疾病的严重程度;(b)限制或预防所治疗疾病特征性症状的发展;(c)抑制所治疗疾病特征性症状的恶化;(d)限制或预防先前患有疾病的患者的疾病复发;和/或(e)限制或预防先前有疾病症状的患者的症状复发。任何量的这种“治疗”对于所述疾病之一的受试者都非常有益。

[0088] 如本申请所使用的,“限制”或“限制发展”是指在面临一种或多种所述疾病风险的个体中完成以下一项或多项:(a)延缓疾病进展和/或(b)限制或预防疾病进展的特征性症状的发展。任何量的这种“限制发展”对于处于所述疾病之一风险中的受试者来说都是非常有益的。

[0089] 此类治疗或限制发展可以包括使用细胞外MT抑制剂作为唯一治疗剂,或可以包括其用于补充或增强其他治疗干预,正如主治医师人员认为合适的。

[0090] 在一个实施方案中,受试者患有糖尿病或有患糖尿病的风险,并且该方法用于治疗或限制糖尿病的发展。

[0091] 在一个这样的实施方案中,受试者有患1型糖尿病的风险,并且该方法用于限制受试者中1型糖尿病的发展。如WO2019/143767中所述,人类MT1抑制剂在NOD小鼠模型中阻止了1型糖尿病的发展。因此,该实施方案的方法可以用于限制处于T1D风险的受试者的1型糖尿病(T1D)的发展。限制T1D的发展可以包括但不限于延缓T1D的进展和/或延缓T1D症状特性的发展。在该实施方案中,具有T1D风险的受试者具有一个或多个主治医师人员认为适于治疗的T1D风险因素。此类T1D风险因素包括但不限于:父母或兄弟姐妹患有1型糖尿病、胰腺肿瘤、胰腺炎、胰岛细胞自身抗体、胰岛素自身抗体、谷氨酸脱羧酶自身抗体(GADA)、胰岛素瘤相关(IA-2)自身抗体、锌转运蛋白自身抗体(ZnT8)和/或选自DRB10401、DRB1 0402、DRB1 0405、DQA 0301、DQB1 0302和DQB1 0201的IDDM1基因的变体。可替代地,或组合地,受试者可能表现出一种或多种T1D症状(但尚未被诊断出患有T1D);此类症状可以包括但不限于多尿症(排尿增多)、多饮症(口渴增加)、口干、多食症(饥饿增加)、疲劳和体重减轻。如本领域技术人员将理解的,对T1D或其症状发展的任何限制为具有危险的受试者提供了极大的益处。

[0092] 1型胰岛素依赖型(I型)糖尿病(IDDM1)基因位于6号染色体的MHC II类区域。该基因的某些变体增加了1型糖尿病组织相容性降低的风险。此类变体包括DRB1 0401、DRB10402、DRB1 0405、DQA 0301、DQB1 0302和DQB1 0201。同样地,糖尿病相关自身抗体如胰岛细胞自身抗体、胰岛素自身抗体、谷氨酸脱羧酶自身抗体(GADA)、胰岛素瘤相关(IA-2)自身抗体、锌转运蛋白自身抗体(ZnT8)的出现在任何高血糖发生之前通常早于1型高血糖糖尿病。T1D的风险随着抗体类型的增加而增加,从出现自身抗体到临床诊断为T1D的时间间隔在婴幼儿中可能是几个月,但在某些人中可能需要数年。这样的自身抗体可以通过例如免疫荧光或结合测定方法来检测。

[0093] 在另一个实施方案中,受试者患有1型糖尿病,该方法用于治疗受试者的1型糖尿

病。在该实施方案中,受试者已被诊断患有T1D,该方法可用于治疗T1D。T1D涉及胰腺中 β 细胞的自身免疫性破坏、很少或不产生胰岛素和高血糖。因此,治疗T1D涉及向受试者施用胰岛素。患有T1D的受试者可能具有症状或并发症,包括但不限于低血糖、多尿症、多食症、多饮症、体重减轻、视力模糊、疲劳、伤口愈合能力下降、尿路感染、性功能障碍、口干、糖尿病酮症酸中毒、心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、中风、肾衰竭和足部溃疡。在某些情况下,患有T1D的受试者可能需要进行胰腺或胰岛移植。因此,在各种实施方案中,治疗可以包括以下一项或多项:降低胰岛素注射的需求频率;延缓受试者1型糖尿病并发症的发展或进展,包括但不限于胰腺 β 细胞的破坏、高血糖、低血糖、多尿症、多食症、多饮症、体重减轻、视力模糊、疲劳、伤口愈合能力下降、尿路感染、性功能障碍、口干、糖尿病酮症酸中毒、心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、中风、肾衰竭和足部溃疡;并延缓胰腺或胰岛细胞移植的需求。在一个实施方案中,所述治疗可包括例如,给予所述抑制剂后的20-120分钟内,血糖水平降低10%、15%、20%或更多(mg/dL)。

[0094] 在另一个实施方案中,受试者患存在罹患2型糖尿病的风险,该方法用于限制受试者发展为2型糖尿病(T2D)。T2D是一种以高血糖、胰岛素抵抗和胰岛素相对缺乏为特征的代谢性疾病。症状和/或并发症包括但不限于低血糖、胰岛素抵抗、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、蛋白尿、肾小球清除受损、糖尿病循环障碍、肾衰竭、心血管疾病、多尿症、多饮症、体重减轻和中风。在一个实施方案中,2型糖尿病的有限的发展可能包括例如,在给予抑制剂后的20-120分钟内,血糖水平降低10%、15%、20%或更多(mg/dL)。

[0095] T2D的风险因素包括但不限于肥胖、吸烟、久坐不动的生活方式、父母或兄弟姐妹患有2型糖尿病、糖尿病前期、父母或兄弟姐妹患有糖尿病前期、不良饮食习惯(例如:过多脂肪、纤维不足、简单碳水化合物过多等)、年龄在50岁或以上、高血压、高胆固醇、酮缺乏、金属硫蛋白1A(MT1A) rs8052394基因座(G改变)单核苷酸多态性,以及妊娠糖尿病。因此,在各种实施方案中,受试者具有一种或多种这些风险因素,并且该方法用于延缓发展为T2D和/或(b)限制或预防T2D特征性症状的发展。

[0096] 在另一个实施方案中,受试者患有T2D,该方法用于治疗受试者的T2D。在该实施方案中,治疗可以包括限制一种或多种2型糖尿病并发症,所述并发症包括但不限于高血糖、低血糖、胰岛素抵抗、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、蛋白尿、肾小球清除受损、糖尿病循环障碍者、肾衰竭、心血管疾病、多尿症、多饮症、体重减轻、中风、以及减少对胰岛素或其他治疗的需求频率。对这些症状/并发症的任何量的限制对患有T2D的受试者都是非常有益的。在一个实施方案中,所述治疗可包括例如,给予所述抑制剂后的20-120分钟内,血糖水平降低10%、15%、20%或更多(mg/dL)。

[0097] 在另一个实施方案中,受试者患有糖尿病前期,并且该方法用于治疗受试者的糖尿病前期。在该实施方案中,受试者是患有糖尿病前期的人。如本申请所用的,“糖尿病前期”是指符合某些但不是所有糖尿病诊断标准的状态。因此,糖尿病前期受试者可能:(a)具有空腹葡萄糖耐受性受损,这是一个条件,由此 β 细胞对口服葡萄糖耐受挑战(OGT)的响应是有缺陷的或(b)可能具有一直升高的空腹血糖(IFG),这是一种空腹血糖高于被认为的正常水平以上的病症,但不足以归类为糖尿病。糖尿病前期状态可能与胰岛素抵抗和心血管疾病风险增加有关。处于糖尿病前期的个体患T2D的风险相对较高。本申请的方法可以用于

通过例如,限制或延缓糖尿病前期的一种或多种并发症(包括但不限于T2D、高血糖症、胰岛素抵抗和/或心血管疾病)的进展来治疗患有糖尿病前期的受试者。在一个实施方案中,所述治疗可包括例如,给予所述抑制剂后的20-120分钟内,血糖水平降低10%、15%、20%或更多(mg/dL)。

[0098] 在另一个实施方案中,受试者患有葡萄糖耐量受损,该方法用于治疗受试者的葡萄糖耐量受损。如本申请所用的,葡萄糖耐量受损被定义为在75g口服葡萄糖耐量试验中两小时时的葡萄糖水平为140至199mg/dL(7.8至11.0mmol/L)。当患者在2小时后血糖水平中度升高,但低于符合2型糖尿病标准的水平时,则称患者处于IGT状态。空腹血糖可能正常或轻度升高。葡萄糖耐量受损是糖尿病前期的高血糖状态,与胰岛素抵抗和心血管疾病风险增加有关。IGT可能比2型糖尿病早很多年。在该实施方案中,治疗可以包括限制或延缓一种或多种糖耐量受损并发症(包括但不限于2型糖尿病、高血糖、胰岛素抵抗和/或心血管疾病)的进展。在一个实施方案中,所述治疗可包括例如,给予所述抑制剂后的20-120分钟内,血糖水平降低10%、15%、20%或更多(mg/dL)。

[0099] 在另一个实施方案中,受试者患有肝炎,该方法用于治疗受试者的肝炎。如W02019/143767中所述,MT抑制剂可以有效地限制组织炎症,减少促炎细胞因子MCP-1和TNF- α ,同时增加肝组织中的抗炎IL-10信号。肝炎是肝组织的炎症。症状包括但不限于皮肤和眼白变黄、食欲不振、呕吐、疲倦、腹痛、腹泻、急性肝功能衰竭、肝脏瘢痕、肝功能衰竭或肝癌。肝炎最常见的原因是病毒感染(A、B、C、D和E型)、大量饮酒、某些药物、毒素、其他感染、自身免疫性疾病和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。因此,在各种实施方案中,治疗可以包括限制或延缓肝炎的一种或多种并发症的进展,该并发症包括但不限于皮肤和/或眼白的黄色变色、食欲不振、呕吐、疲劳、腹痛、腹泻、急性肝功能衰竭、肝脏瘢痕形成、肝功能衰竭和肝癌。

[0100] 在一个进一步的实施方案中,受试者患有炎症性肝病,并且该方法用于治疗受试者的炎症性肝病。如本申请所用的,“炎症性肝病”是一种与肝细胞中甘油三酯脂肪大液泡通过脂肪变性(即细胞内脂质异常滞留)在胞浆内积聚有关的病症。肝脏在全身代谢中起重要作用,能量失衡与肝脏脂质代谢缺陷尤其相关。具体而言,肥胖和胰岛素抵抗通常与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)肝脏特征性脂质沉积增加有关。尽管脂质代谢是高度动态的,但慢性脂质超载会导致肝脏组织损伤,导致肝脏驻留免疫细胞和非驻留免疫细胞的募集,这可能导致非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的纤维化特征。肝脏纤维化可能导致肝硬化、癌症并显著增加心血管疾病的风险。这提高了阻止免疫细胞向肝脏募集以改善非酒精性脂肪肝病(NAFLD)风险的潜力。如以下实施例所示,MT抑制剂治疗导致附睾白色脂肪组织的湿组织重量增加,总甘油三酯水平降低,同时促炎细胞因子MCP-1和TNF- α 降低增加抗炎IL-10信号。炎症性肝病可以是脂肪变性(非酒精性脂肪肝(NAFL))。在另一个实施方案中,脂肪肝病可以是非酒精性脂肪肝病(NAFLD),包括但不限于NAFLD的最极端形式——非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。NAFLD是一种炎症性肝病,当由于过度饮酒以外的原因导致脂肪在肝脏中沉积(脂肪变性)时发生。NASH和NAFLD的症状可能包括但不限于乏力、不适、右上腹隐隐作痛、轻度黄疸和常规血液检查中肝功能检查异常;NASH和NAFLD的并发症可能包括但不限于肝纤维化、肝癌和/或肝硬化。因此,在一个实施方案中,炎症性肝病选自非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。在一个进一步的实施方案中,治疗包括限制或延

缓炎症性肝病的一种或多种并发症的进展,该并发症包括但不限于疲劳、莫名的不适、肝纤维化、肝癌和/或肝硬化。

[0101] 在另一个实施方案中,受试者患有肠道炎症。这种肠道炎症可以包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎和不确定性结肠炎,以及白塞病(Behcet's disease)。

[0102] 在一个实施方案中,MT抑制剂(包括但不限于抗MT抗体)可以与胰腺细胞靶向部分(pancreatic cell targeting moiety)连接,以特异性地靶向产生MT的胰腺细胞,例如胰腺 β 细胞。该实施方案将特别适用于治疗或限制T1D、T2D、糖尿病前期和/或葡萄糖耐量受损的发展。在一个实施方案中,胰腺细胞特异性靶向部分包括优先结合胰腺 β 细胞的一种或多种肽或其他部分(moiety),包括但不限于胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰高血糖素样肽-2(GLP-2)、肽YY(PYY)、神经肽Y(NPY)、胰肽(PPY)和肠促胰岛素类似物(exendin-4)。此类靶向部分的示例性氨基酸序列在表3中提供。

[0103] 表3

[0104]	胰高血糖素样肽 1; GLP1 (aa92-128) HDEFERHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID NO: 17)
	胰高血糖素样肽 2; GLP2 (aa146-178) HADGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD (SEQ ID NO: 18)
	胰肽 (PPY) MAAARLCLSLLLSTCVALLLQPLLGAQGAPLEPVYPGDNATPEQMAQYAADLRRYINM LTRPRYGKRHKEDTLAFSEWGSPPHAAVPRELSPLDL (SEQ ID NO: 19)
	神经肽 Y (NPY) : MLGNKRLGLSGLTLALSLLVCLGALAEAYPSKPDNPGED APAEDMARYYSALRHYINLITRQRYGKRSSPETLISDLLMRESTENVPRTTRLEDPAW (SEQ ID NO: 20)
	肽 YY (PYY) : MVFVRRPWPALTTVLLALLVCLGALVDAYPIKPEAPGEDASPEELNRYAYSLRHYLNLVT RQRYGKRDGPDTLTLLSKTFFPDGEDRPVRSRSEGPDLW (SEQ ID NO: 21)
	肠促胰岛素类似物 (exendin-4) : MKIILWLCVFGLFLATLFPISWQMPVESGLSSEDSASSEFASKIKRHGEGTFTSDLSKQME EEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSG (SEQ ID NO: 22)

[0105] 将胰腺细胞靶向部分附接到MT抑制剂(包括但不限于抗体MT或其片段)可以通过将两个分子结合的任何化学反应来实现,只要胰腺细胞靶向部分和MT抗体或其片段保留各自的活性即可。在一个实施方案中,胞外MT抑制剂包括抗体或其片段,组合物包括重组融合蛋白。在其他实施方案中,胰腺细胞靶向部分和MT抗体或其片段之间的联系可以包括许多化学机制,例如共价结合、亲和结合、嵌入、配位结合和络合。共价结合可以通过现有侧链的直接缩合或通过掺入外部桥接分子来实现。许多二价或多价连接剂可以用于将蛋白质分子(例如抗体)与其他分子偶联。例如,偶联剂的代表性的非限制性实例可以是有机化合物,例

如硫酯、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、二异氰酸酯、戊二醛、重氮苯和六亚甲基二胺。

[0106] 在所有实施方案中,受试者可以是可以从本申请公开的治疗方法中受益的任何受试者,包括哺乳动物、人、牛、狗、猫、马、鸡等。在一个实施方案中,受试者是人。

[0107] 用于给药的组合物通常被制备成包括药学上可接受的载体的药物组合物。能够形成药学上可接受的盐的合适的酸包括无机酸(如盐酸、氢溴酸、高氯酸、硝酸、硫氰酸、硫酸、磷酸等)和有机酸(如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻氨基苯甲酸、肉桂酸、萘磺酸、对氨基苯磺酸等)。能够形成这种盐的合适的碱包括无机碱如氢氧化钠、氢氧化铵、氢氧化钾等;以及有机碱如单烷基胺、二烷基胺和三烷基胺和单芳基胺、二芳基胺和三芳基胺(例如,三乙胺、二异丙胺、甲胺、二甲胺等)和任选取代的乙醇胺(例如,乙醇胺、二乙醇胺等))。

[0108] 除了组合物和载体以外,药物组合物可以包括(a)冻干保护剂;(b)表面活性剂;(c)填充剂;(d)张力调节剂;(e)稳定剂;(f)防腐剂和/或(g)缓冲剂。在一些实施方案中,在缓冲剂中的药物组合物是Tris缓冲液、组氨酸缓冲液、磷酸缓冲液、柠檬酸盐缓冲剂或醋酸盐缓冲剂。药物组合物还可以包括冻干保护剂,例如蔗糖、山梨醇或海藻糖。在某些实施方案中,药物组合物包括防腐剂例如苯扎氯铵、苄索、氯、苯酚、间甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、邻甲酚、对甲酚、氯甲酚、硝酸苯汞、硫柳汞、苯甲酸,以及它们的各种混合物。在其他实施方案中,药物组合物包括填充剂,如甘氨酸。在其他一些实施方案中,药物组合物包括表面活性剂例如聚山梨醇酯-20、聚山梨醇酯-40、聚山梨醇酯-60、聚山梨醇酯-65、聚山梨醇酯-80、聚山梨醇酯-85、泊洛沙姆-188、山梨醇单月桂酸酯、山梨醇单棕榈酸酯、山梨醇单硬脂酸酯、山梨醇单油酸酯、山梨醇三月桂酸酯、山梨醇三硬脂酸酯、山梨醇三油酸酯,或它们的组合。药物组合物还可以包括张力调节剂,例如,使制剂与人类血液基本上等张或与等渗的化合物。示例性的张力调节剂包括蔗糖、山梨醇、甘氨酸、蛋氨酸、甘露醇、葡萄糖、肌醇、氯化钠、精氨酸和精氨酸盐酸盐。在其他实施方案中,药物组合物还包括一种稳定剂,例如,当与基于蛋白质的组合物结合时,基本上防止或减少冻干或液体形式的该蛋白质的化学和/或物理不稳定性的分子。示例性的稳定剂包括蔗糖、山梨醇、甘氨酸、肌醇、氯化钠、蛋氨酸、精氨酸和精氨酸盐酸盐。

[0109] 组合物可以通过任何合适的途径,包括口服、胃肠道外、吸入气雾剂、直肠或局部的途径,以含有常规药学上可接受的载体、佐剂和溶媒的剂量单位制剂形式给药。如本申请所用的术语“胃肠道外”包括皮下、静脉内、动脉内、肌肉内、胸骨内、腱内、脊柱内、颅内、胸内、输注技术或腹膜内。可以调整剂量方案以提供最佳所需的应答(例如,治疗或预防应答)。例如,合适的剂量范围可以是0.1ug/kg-100mg/kg体重;或者,它可以是0.5ug/kg至50mg/kg、1ug/kg至25mg/kg,或5ug/kg至10mg/kg体重。组合物可以单次推注递送,或者可以由主治医师确定的分一次以上(例如,2次、3次、4次、5次或更多次)施用。组合物可以是唯一施用的治疗剂,或者可以与主治医师认为合适的一种或多种其他治疗剂一起施用(单独或作为组合)。在一个非限制性实施方案中,受试者患有T1D或处于T1D风险中,并且抑制剂可以与胰岛素、二甲双胍或普兰林肽中的一种或多种一起使用。在另一个实施方案中,受试者患有或存在T2D、糖尿病前期和/或葡萄糖耐量受损的风险,该抑制剂可以与二甲双胍、磺脲类(包括但不限于格列本脲、格列吡嗪和格列美脲)、美格列奈类(包括但不限于瑞格列奈和那格列奈)、噻唑烷二酮类(包括但不限于罗格列酮和吡格列酮)、DPP-4抑制剂(包

括但不限于西格列汀、沙格列汀和利格列汀), GLP-1受体激动剂(包括但不限于艾塞那肽、利拉鲁肽和索马鲁肽)、SGLT2抑制剂(包括但不限于卡格列净、达格列净和恩格列净)或胰岛素中的一种或多种一起使用。在一个非限制性实施方案中,受试者患有肝炎或有患肝炎的风险,抑制剂可以与恩替卡韦、替诺福韦、拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、西咪匹韦、索非布韦、干扰素或利巴韦林中的一种或多种组合使用。

[0110] 在另一个实施方案中,提供的组合物包括:

[0111] (a) 本申请公开的抗金属硫蛋白抗体;以及

[0112] (b) 胰岛素、二甲双胍、普兰林肽、磺酰脲类(包括但不限于格列本脲、格列吡嗪和格列美脲)、格列奈(包括但不限于瑞格列奈和那格列奈)、噻唑烷乙二酮(包括但不限于罗格列酮和吡格列酮)、DPP-4抑制剂(包括但不限于西格列汀、沙格列汀和利格列汀)、GLP-1受体激动剂(包括但不限于艾塞那肽、利拉鲁肽和索马鲁肽)、SGLT2抑制剂(包括但不限于卡格列净、达格列净和恩格列净)、恩替卡韦、替诺福韦、拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、西咪匹韦、索非布韦、干扰素或利巴韦林中的一种或多种。这些组合物可以用于,例如,本申请的方法中。以上公开的抗体的所有实施方案和实施方案的组合都适合被包含在该方面的组合物中。在一个实施方案中,抗MT抗体或其抗原结合片段包括单克隆抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,抗MT抗体包括人源化抗MT抗体或其抗原结合片段。

[0113] 另一方面,本申请提供组合物,包括:

[0114] (a) 本申请公开的抗金属硫蛋白抗体;以及

[0115] (b) 与细胞外的人MT抑制剂连接的胰腺细胞或肝细胞靶向部分。

[0116] 这些组合物可以用于,例如,本申请的方法中。以上公开的抗体的所有实施方案和实施方案的组合都适合被包含在该方面的组合物中。在一个实施方案中,抗MT抗体或其抗原结合片段包括单克隆抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,抗MT抗体包括人源化抗MT抗体或其抗原结合片段。

[0117] 在一个实施方案中,细胞靶向部分是肝细胞靶向部分。在示例性的这样的实施方案中,其中肝细胞靶向部分包括但不限于环孢子蛋白(CSP)、CSP区域I、CSP区域I-plus、乳糖胺化人血清白蛋白、糖基化脂蛋白和/或阿拉伯半乳聚糖。在一个实施方案中,肝细胞结合部分(hepatic cell binding moiety)是肽的并且选自CSP、CSP区域I、CSP区域I plus或其肝细胞结合片段。CSP将疟原虫子孢子靶向肝脏归因于存在于疟原虫子孢子表面的环孢子蛋白(CSP) (Rathore D, et al. The Journal of Biological Chemistry. 2005; 280 (21): 20524-20529)。CSP的长度约为400个氨基酸组成,分为三个结构域:包括一个名为“I区”的保守模体的N端结构域、一个高度重复的中心结构域以及包括另一个名为“区域II”的保守序列的C端I结构域(Singh等人, containing another conserved sequence named “region II” Singh et al. Cell. 2007; 131 (3): 492-504)。除了保守的区域I的KLKQP序列外, N末端区域还包括区域I上游的两个共有硫酸肝素结合序列。包括保守区域I氨基酸和区域I上游两个共有肝素结合序列的肽被命名为“区域I-plus” (Prudêncio et al., Nature Reviews Microbiology. 2006; 4 (11): 849-856)。

[0118] 在另一个实施方案中,细胞靶向部分是胰腺细胞靶向部分,包括但不限于胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、胰高血糖素样肽-2 (GLP-2)、肽YY (PYY)、神经肽Y (NPY)、胰肽 (PPY) 和肠促胰岛素类似物(exendin-4)。此类肽的示例性氨基酸序列如上所述。

[0119] 将细胞靶向部分附接到抗MT抗体或其片段可以通过将两个分子结合的任何化学反应来实现,只要细胞靶向部分和抗MT抗体或其片段保留它们各自的活性即可。在一个实施方案中,组合物包括重组融合蛋白。在其他实施方案中,细胞靶向部分与抗MT抗体或其片段之间的联系可以包括许多化学机制,例如共价结合、亲和结合、嵌入、配位结合和络合。共价结合可以通过现有侧链的直接缩合或通过掺入外部桥接分子来实现。许多二价或多价连接剂可以用于将蛋白质分子(例如抗体)与其他分子偶联。例如,偶联剂的代表性的非限制性实例可以是有机化合物,例如硫酯、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、二异氰酸酯、戊二醛、重氮苯和六亚甲基二胺。

[0120] 在所有实施方案中,受试者可以是可以从本申请公开的治疗方法中受益的任何受试者,包括哺乳动物、人、牛、狗、猫、马、鸡等。在一个实施方案中,受试者是人。

[0121] 实施例

[0122] 人源化UC1MT单克隆抗金属硫蛋白抗体

[0123] 使用序列PromabKV6,10(轻链)和MHC2822HC/Promab(重链)对小鼠UC1MT单克隆抗金属硫蛋白(MT)抗体进行人源化。设计了3条人类轻链序列和5条人类重链序列。序列大致以嵌套方式设计,从多到少变化。重链和轻链设计与亲本V区一起在所有可能的成对组合中进行测试,得到24种组合。使用的恒定区是共有的人类重链,并且与这些排列中使用的所有重链和轻链共享。

[0124] 原始UC1MT小鼠杂交瘤的亲本序列(重链和轻链的V区)

[0125] A. 重链的初级UC1MT杂交瘤源序列(ProMab):

[0126] GSEVKLQESGPGLVQPSQSLSITCTVSSGFSLSRYG~~VH~~WVRQSPVKGLEWLGVIWSSGGSTDYNAAFISRLSINKDNSKSQVFFKM~~HSL~~QTYDTARYYCARW LLPGYFDVWGGAGTTVTVSS (SEQ ID NO:23)

[0127] (Lake MHC2822HC将序列复制到原始ProMab序列):

[0128] QVQLTQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLSRYG~~VH~~WVRQSPVKGLEWLGVIWSSGGSTDYNAAFISRLSINKDNSKSQVFFKM~~HSL~~QTYDTARYYCARWLLPGYFDVWGGAGTTVTVSS (SEQ ID NO:24)

[0129] 针对CDR的原始UC1MT杂交瘤的轻链源序列(下划线)

[0130] AVLMSQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS~~NR~~FSGVPDRFSGSGSTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGS~~HVP~~FAFGSGTKLEIE (SEQ ID NO:25)

[0131] 序列设计的注意事项

[0132] 首先将起始序列与小鼠种系V区进行比较,以确定框架区中可能导致折叠不良的潜在突变。重链与鼠IGHV2-2种系序列和J1 J链最相似。注意到框架区中有四个突变。轻链与鼠Igκ轻链IGKV6-13和IGKV6-15最相似。注意到六个突变。此外,IGKV6-13和IGKV6-15之间似乎在编码序列5'端附近发生了交叉事件(cross-over event),以产生最终的轻链序列。似乎使用了J5轻链鼠J区。

[0133] 将序列突变以用于人免疫球蛋白中的密码子,还选择具有小、中和大量修饰的序列,并且将序列突变以将抗原结合区(ABR)/互补决定区(CDR)朝向抗体的抗原结合口袋。

[0134] 产生的这3条人源化轻链和5条人源化重链中的每一条在HEK 294细胞中以H、L成对方式共表达,并从这些细胞中亲和纯化免疫球蛋白。这些抗体在标准ELISA中针对MT进行了测试,结果如图3所示。人源化重链和轻链的组合与金属硫蛋白结合,在H链和L链的不同排列之间的结合势能存在一些差异。当小鼠H和LV区的亲本序列与人免疫球蛋白H和L恒定

区组合时,抗体的性能相似,因此恒定区的变化对抗原识别没有显著贡献。

[0135] 我们使用软件识别抗原结合区互补决定区(CDR),在本申请中描述为SEQ ID NO: 1-6。(参见Kunik V等人,(2012).PLoS Comput Biol 8(2):e1002388.doi:10.1371/journal.pcbi.1002388;Kunik V等人.,Y(2012).Nucleic Acids Res.2012Jul;40(WebServer issue):W521-4.)

[0136] 我们对显示出具有最佳反应性的、与MT其他金属硫蛋白(乙醇脱氢酶(ADH)、碳酸酐酶(CA)、超氧化物歧化酶(SOD)、细胞色素C氧化物(CC)、金属硫蛋白(MT)和人胰岛素)结合的人源化抗体进行了评估。所有被测试的抗体都保留了对MT的高度特异性(数据未示出)。

[0137] 最后,Fab'片段由最佳结合形式的重链和轻链组合制备,并测试了与金属硫蛋白的结合。数据显示在图4中,表明它们与金属硫蛋白结合,相对于亲本UC1MT的Fab'片段具有提高的结合性。

[0001] 序列表
[0002] <110> 康涅狄格大学
[0003] <120> 抗金属硫蛋白抗体及其用途
[0004] <130> 19-1213-PCT
[0005] <150> US 62/874,340
[0006] <151> 2019-07-15
[0007] <160> 25
[0008] <170> PatentIn version 3.5
[0009] <210> 1
[0010] <211> 13
[0011] <212> PRT
[0012] <213> 人工序列
[0013] <220>
[0014] <223> 合成的肽
[0015] <400> 1
[0016] Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
[0017] 1 5 10
[0018] <210> 2
[0019] <211> 3
[0020] <212> PRT
[0021] <213> 人工序列
[0022] <220>
[0023] <223> 合成的肽
[0024] <400> 2
[0025] Lys Val Ser
[0026] 1
[0027] <210> 3
[0028] <211> 9
[0029] <212> PRT
[0030] <213> 人工序列
[0031] <220>
[0032] <223> 合成的肽
[0033] <220>
[0034] <221> MISC_FEATURE
[0035] <222> (9) .. (9)
[0036] <223> Xaa can be A or T
[0037] <400> 3
[0038] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Xaa

[0039]	1	5	
[0040]	<210>	4	
[0041]	<211>	8	
[0042]	<212>	PRT	
[0043]	<213>	人工序列	
[0044]	<220>		
[0045]	<223>	合成的肽	
[0046]	<400>	4	
[0047]	Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Gly		
[0048]	1	5	
[0049]	<210>	5	
[0050]	<211>	6	
[0051]	<212>	PRT	
[0052]	<213>	人工序列	
[0053]	<220>		
[0054]	<223>	合成的肽	
[0055]	<400>	5	
[0056]	Ile Trp Ser Gly Gly Ser		
[0057]	1	5	
[0058]	<210>	6	
[0059]	<211>	6	
[0060]	<212>	PRT	
[0061]	<213>	人工序列	
[0062]	<220>		
[0063]	<223>	合成的肽	
[0064]	<400>	6	
[0065]	Trp Leu Leu Pro Gly Tyr		
[0066]	1	5	
[0067]	<210>	7	
[0068]	<211>	112	
[0069]	<212>	PRT	
[0070]	<213>	人工序列	
[0071]	<220>		
[0072]	<223>	合成的肽	
[0073]	<400>	7	
[0074]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly		
[0075]	1	5	10 15
[0076]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser		
[0077]		20	25 30

[0078]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
[0079]	35 40 45
[0080]	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[0081]	50 55 60
[0082]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0083]	65 70 75 80
[0084]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[0085]	85 90 95
[0086]	Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0087]	100 105 110
[0088]	<210> 8
[0089]	<211> 112
[0090]	<212> PRT
[0091]	<213> 人工序列
[0092]	<220>
[0093]	<223> 合成的肽
[0094]	<400> 8
[0095]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
[0096]	1 5 10 15
[0097]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
[0098]	20 25 30
[0099]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
[0100]	35 40 45
[0101]	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[0102]	50 55 60
[0103]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0104]	65 70 75 80
[0105]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[0106]	85 90 95
[0107]	Ser His Val Pro Phe Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0108]	100 105 110
[0109]	<210> 9
[0110]	<211> 112
[0111]	<212> PRT
[0112]	<213> 人工序列
[0113]	<220>
[0114]	<223> 合成的肽
[0115]	<400> 9
[0116]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

[0117]	1	5	10	15
[0118]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser			
[0119]	20	25	30	
[0120]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser			
[0121]	35	40	45	
[0122]	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
[0123]	50	55	60	
[0124]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
[0125]	65	70	75	80
[0126]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly			
[0127]	85	90	95	
[0128]	Ser His Val Pro Phe Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[0129]	100	105	110	
[0130]	<210> 10			
[0131]	<211> 107			
[0132]	<212> PRT			
[0133]	<213> 人工序列			
[0134]	<220>			
[0135]	<223> 合成的肽			
[0136]	<400> 10			
[0137]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
[0138]	1	5	10	15
[0139]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
[0140]	20	25	30	
[0141]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
[0142]	35	40	45	
[0143]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
[0144]	50	55	60	
[0145]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
[0146]	65	70	75	80
[0147]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
[0148]	85	90	95	
[0149]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0150]	100	105		
[0151]	<210> 11			
[0152]	<211> 117			
[0153]	<212> PRT			
[0154]	<213> 人工序列			
[0155]	<220>			

[0156]	<223> 合成的肽																		
[0157]	<400> 11																		
[0158]	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu			
[0159]	1				5					10					15				
[0160]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Arg	Tyr			
[0161]					20					25					30				
[0162]	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile			
[0163]					35					40					45				
[0164]	Gly	Val	Ile	Trp	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys			
[0165]					50					55					60				
[0166]	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu			
[0167]	65							70				75				80			
[0168]	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala			
[0169]						85					90					95			
[0170]	Arg	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr			
[0171]						100					105					110			
[0172]	Val	Thr	Val	Ser	Ser														
[0173]						115													
[0174]	<210> 12																		
[0175]	<211> 117																		
[0176]	<212> PRT																		
[0177]	<213> 人工序列																		
[0178]	<220>																		
[0179]	<223> 合成的肽																		
[0180]	<400> 12																		
[0181]	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu			
[0182]	1				5					10					15				
[0183]	Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Arg	Tyr			
[0184]					20					25					30				
[0185]	Gly	Val	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile			
[0186]					35					40					45				
[0187]	Gly	Val	Ile	Trp	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys			
[0188]					50					55					60				
[0189]	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu			
[0190]	65							70				75				80			
[0191]	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala			
[0192]						85					90					95			
[0193]	Arg	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr			
[0194]						100					105					110			

[0195]	Val Thr Val Ser Ser
[0196]	115
[0197]	<210> 13
[0198]	<211> 117
[0199]	<212> PRT
[0200]	<213> 人工序列
[0201]	<220>
[0202]	<223> 合成的肽
[0203]	<400> 13
[0204]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[0205]	1 5 10 15
[0206]	Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr
[0207]	20 25 30
[0208]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[0209]	35 40 45
[0210]	Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Phe Lys
[0211]	50 55 60
[0212]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Phe
[0213]	65 70 75 80
[0214]	Lys Leu Ser Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[0215]	85 90 95
[0216]	Arg Trp Leu Leu Pro Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[0217]	100 105 110
[0218]	Val Thr Val Ser Ser
[0219]	115
[0220]	<210> 14
[0221]	<211> 117
[0222]	<212> PRT
[0223]	<213> 人工序列
[0224]	<220>
[0225]	<223> 合成的肽
[0226]	<400> 14
[0227]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[0228]	1 5 10 15
[0229]	Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr
[0230]	20 25 30
[0231]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[0232]	35 40 45
[0233]	Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Lys

[0234]	50	55	60
[0235]	Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Phe Phe		
[0236]	65	70	75 80
[0237]	Lys Met Ser Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala		
[0238]	85	90	95
[0239]	Arg Trp Leu Leu Pro Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
[0240]	100	105	110
[0241]	Val Thr Val Ser Ser		
[0242]	115		
[0243]	<210> 15		
[0244]	<211> 117		
[0245]	<212> PRT		
[0246]	<213> 人工序列		
[0247]	<220>		
[0248]	<223> 合成的肽		
[0249]	<400> 15		
[0250]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0251]	1	5	10 15
[0252]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr		
[0253]	20	25	30
[0254]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0255]	35	40	45
[0256]	Ser Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[0257]	50	55	60
[0258]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Lys Ser Val Tyr Leu		
[0259]	65	70	75 80
[0260]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
[0261]	85	90	95
[0262]	Arg Trp Leu Leu Pro Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
[0263]	100	105	110
[0264]	Val Thr Val Ser Ser		
[0265]	115		
[0266]	<210> 16		
[0267]	<211> 330		
[0268]	<212> PRT		
[0269]	<213> 人工序列		
[0270]	<220>		
[0271]	<223> 合成的肽		
[0272]	<400> 16		

[0273]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[0274]	1 5 10 15
[0275]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[0276]	20 25 30
[0277]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[0278]	35 40 45
[0279]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[0280]	50 55 60
[0281]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[0282]	65 70 75 80
[0283]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[0284]	85 90 95
[0285]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[0286]	100 105 110
[0287]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[0288]	115 120 125
[0289]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[0290]	130 135 140
[0291]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[0292]	145 150 155 160
[0293]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[0294]	165 170 175
[0295]	Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[0296]	180 185 190
[0297]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[0298]	195 200 205
[0299]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[0300]	210 215 220
[0301]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[0302]	225 230 235 240
[0303]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[0304]	245 250 255
[0305]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[0306]	260 265 270
[0307]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[0308]	275 280 285
[0309]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[0310]	290 295 300
[0311]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

[0312]	305	310	315	320
[0313]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[0314]	325	330		
[0315]	<210> 17			
[0316]	<211> 37			
[0317]	<212> PRT			
[0318]	<213> 人工序列			
[0319]	<220>			
[0320]	<223> 合成的肽			
[0321]	<400> 17			
[0322]	His Asp Glu Phe Glu Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val			
[0323]	1	5	10	15
[0324]	Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu			
[0325]	20	25	30	
[0326]	Val Lys Gly Arg Gly			
[0327]	35			
[0328]	<210> 18			
[0329]	<211> 33			
[0330]	<212> PRT			
[0331]	<213> 人工序列			
[0332]	<220>			
[0333]	<223> 合成的肽			
[0334]	<400> 18			
[0335]	His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn			
[0336]	1	5	10	15
[0337]	Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr			
[0338]	20	25	30	
[0339]	Asp			
[0340]	<210> 19			
[0341]	<211> 95			
[0342]	<212> PRT			
[0343]	<213> 人工序列			
[0344]	<220>			
[0345]	<223> 合成的肽			
[0346]	<400> 19			
[0347]	Met Ala Ala Ala Arg Leu Cys Leu Ser Leu Leu Leu Leu Ser Thr Cys			
[0348]	1	5	10	15
[0349]	Val Ala Leu Leu Leu Gln Pro Leu Leu Gly Ala Gln Gly Ala Pro Leu			
[0350]	20	25	30	

[0351]	Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln Met Ala Gln
[0352]	35 40 45
[0353]	Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Pro Arg
[0354]	50 55 60
[0355]	Tyr Gly Lys Arg His Lys Glu Asp Thr Leu Ala Phe Ser Glu Trp Gly
[0356]	65 70 75 80
[0357]	Ser Pro His Ala Ala Val Pro Arg Glu Leu Ser Pro Leu Asp Leu
[0358]	85 90 95
[0359]	<210> 20
[0360]	<211> 97
[0361]	<212> PRT
[0362]	<213> 人工序列
[0363]	<220>
[0364]	<223> 合成的肽
[0365]	<400> 20
[0366]	Met Leu Gly Asn Lys Arg Leu Gly Leu Ser Gly Leu Thr Leu Ala Leu
[0367]	1 5 10 15
[0368]	Ser Leu Leu Val Cys Leu Gly Ala Leu Ala Glu Ala Tyr Pro Ser Lys
[0369]	20 25 30
[0370]	Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr
[0371]	35 40 45
[0372]	Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
[0373]	50 55 60
[0374]	Gly Lys Arg Ser Ser Pro Glu Thr Leu Ile Ser Asp Leu Leu Met Arg
[0375]	65 70 75 80
[0376]	Glu Ser Thr Glu Asn Val Pro Arg Thr Arg Leu Glu Asp Pro Ala Met
[0377]	85 90 95
[0378]	Trp
[0379]	<210> 21
[0380]	<211> 97
[0381]	<212> PRT
[0382]	<213> 人工序列
[0383]	<220>
[0384]	<223> 合成的肽
[0385]	<400> 21
[0386]	Met Val Phe Val Arg Arg Pro Trp Pro Ala Leu Thr Thr Val Leu Leu
[0387]	1 5 10 15
[0388]	Ala Leu Leu Val Cys Leu Gly Ala Leu Val Asp Ala Tyr Pro Ile Lys
[0389]	20 25 30

[0390]	Pro	Glu	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Asn	Arg	Tyr
[0391]			35					40					45			
[0392]	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn	Leu	Val	Thr	Arg	Gln	Arg	Tyr
[0393]			50					55					60			
[0394]	Gly	Lys	Arg	Asp	Gly	Pro	Asp	Thr	Leu	Leu	Ser	Lys	Thr	Phe	Phe	Pro
[0395]	65					70					75					80
[0396]	Asp	Gly	Glu	Asp	Arg	Pro	Val	Arg	Ser	Arg	Ser	Glu	Gly	Pro	Asp	Leu
[0397]					85					90					95	
[0398]	Trp															
[0399]	<210>	22														
[0400]	<211>	87														
[0401]	<212>	PRT														
[0402]	<213>	人工序列														
[0403]	<220>															
[0404]	<223>	合成的肽														
[0405]	<400>	22														
[0406]	Met	Lys	Ile	Ile	Leu	Trp	Leu	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	Phe	Leu	Ala	Thr
[0407]	1				5					10					15	
[0408]	Leu	Phe	Pro	Ile	Ser	Trp	Gln	Met	Pro	Val	Glu	Ser	Gly	Leu	Ser	Ser
[0409]				20					25					30		
[0410]	Glu	Asp	Ser	Ala	Ser	Ser	Glu	Ser	Phe	Ala	Ser	Lys	Ile	Lys	Arg	His
[0411]			35						40					45		
[0412]	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu	Glu
[0413]		50						55					60			
[0414]	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser	Ser
[0415]	65					70					75					80
[0416]	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly									
[0417]					85											
[0418]	<210>	23														
[0419]	<211>	119														
[0420]	<212>	PRT														
[0421]	<213>	人工序列														
[0422]	<220>															
[0423]	<223>	合成的肽														
[0424]	<400>	23														
[0425]	Gly	Ser	Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Gln	Pro
[0426]	1				5					10					15	
[0427]	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser
[0428]				20						25				30		

[0429]	Arg Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Val Lys Gly Leu Glu
[0430]	35 40 45
[0431]	Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala
[0432]	50 55 60
[0433]	Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val
[0434]	65 70 75 80
[0435]	Phe Phe Lys Met His Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr
[0436]	85 90 95
[0437]	Cys Ala Arg Trp Leu Leu Pro Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
[0438]	100 105 110
[0439]	Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0440]	115
[0441]	<210> 24
[0442]	<211> 117
[0443]	<212> PRT
[0444]	<213> 人工序列
[0445]	<220>
[0446]	<223> 合成的肽
[0447]	<400> 24
[0448]	Gln Val Gln Leu Thr Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
[0449]	1 5 10 15
[0450]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr
[0451]	20 25 30
[0452]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Val Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[0453]	35 40 45
[0454]	Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
[0455]	50 55 60
[0456]	Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
[0457]	65 70 75 80
[0458]	Lys Met His Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
[0459]	85 90 95
[0460]	Arg Trp Leu Leu Pro Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
[0461]	100 105 110
[0462]	Val Thr Val Ser Ser
[0463]	115
[0464]	<210> 25
[0465]	<211> 112
[0466]	<212> PRT
[0467]	<213> 人工序列

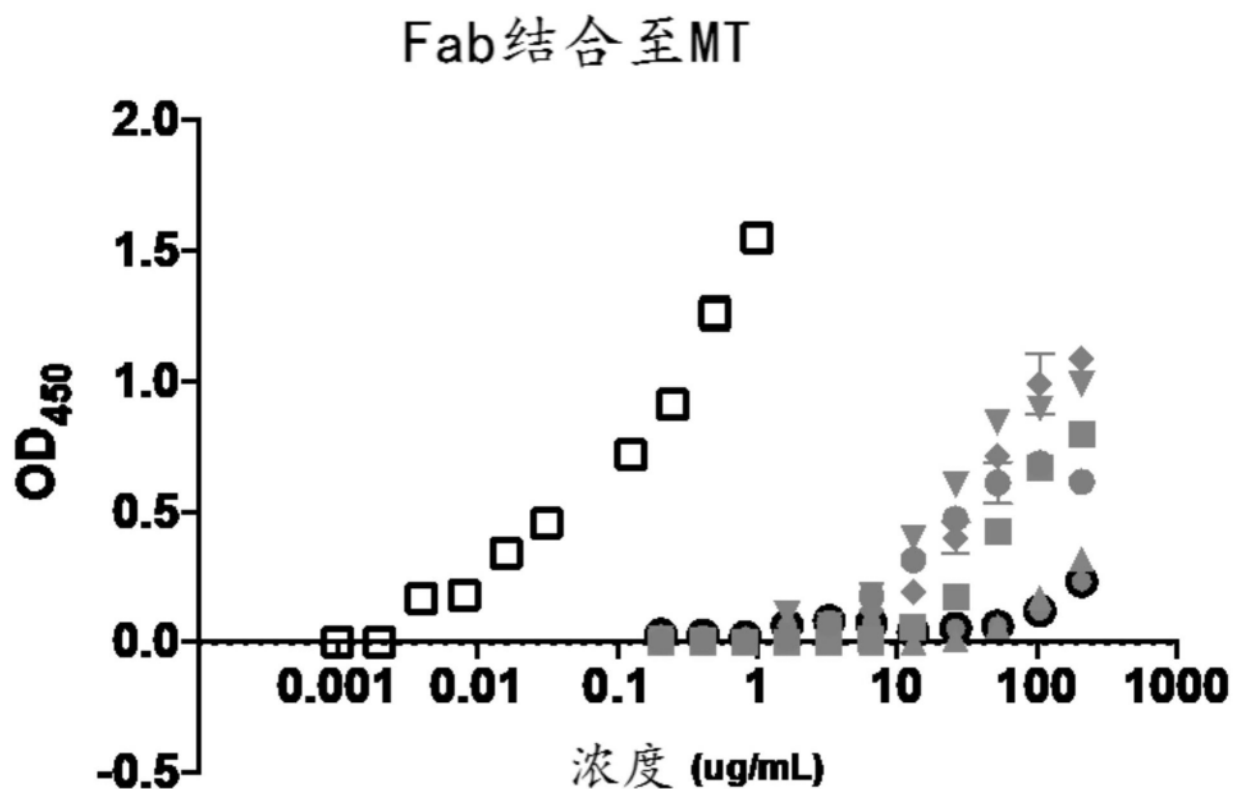
[0468] <220>
[0469] <223> 合成的肽
[0470] <400> 25
[0471] Ala Val Leu Met Ser Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[0472] 1 5 10 15
[0473] Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
[0474] 20 25 30
[0475] Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0476] 35 40 45
[0477] Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[0478] 50 55 60
[0479] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0480] 65 70 75 80
[0481] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[0482] 85 90 95
[0483] Ser His Val Pro Phe Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Glu
[0484] 100 105 110



图2B

	L-Hum1	L-Hum2	L-Hum3	L-P	
H-Hum1	0.09&.07/L,L	0.288&.106/L,L	0.01&.007/L,L	0.107/L	
H-Hum2	0.143&.088/L,L	0.22&.212/M,M	0.12&.016/M,L	0.254/M	
H-Hum3	0.542&.31/L,M	0.547&.504/M,M	0.478&.443/M,M	0.613/H	
H-Hum4	0.225&.124/L,M	0.59&.551/H,H	0.548&.491/M,M	0.617/H	
H-Hum5	0.618&.475/M,H	0.612 &.578/H,H	0.577&.374/M,H	0.681/H	
H-P	0.466&.281/M,M	0.613/H	0.668/H	0.665/H	

图3



- Fab1 (UC1MT-L-Hum2_UC1MT-H-Hum4)
- Fab2 (UC1MT-L-Hum2_UC1MT-H-Hum5)
- ▲ Fab3 (UC1MT-L-P_UC1MT-H-P)
- ▼ Fab4 (UC1MT-L-Hum3_UC1MT-H-Hum5)
- ◆ Fab5 (UC1MT-L-Hum3_UC1MT-H-Hum4)
- Fab6 (UC1MT-L-Hum2_UC1MT-H-Hum3)
- 完整 IgG (UC1MT-L-Hum2_UC1MT-H-Hum5)

图4A

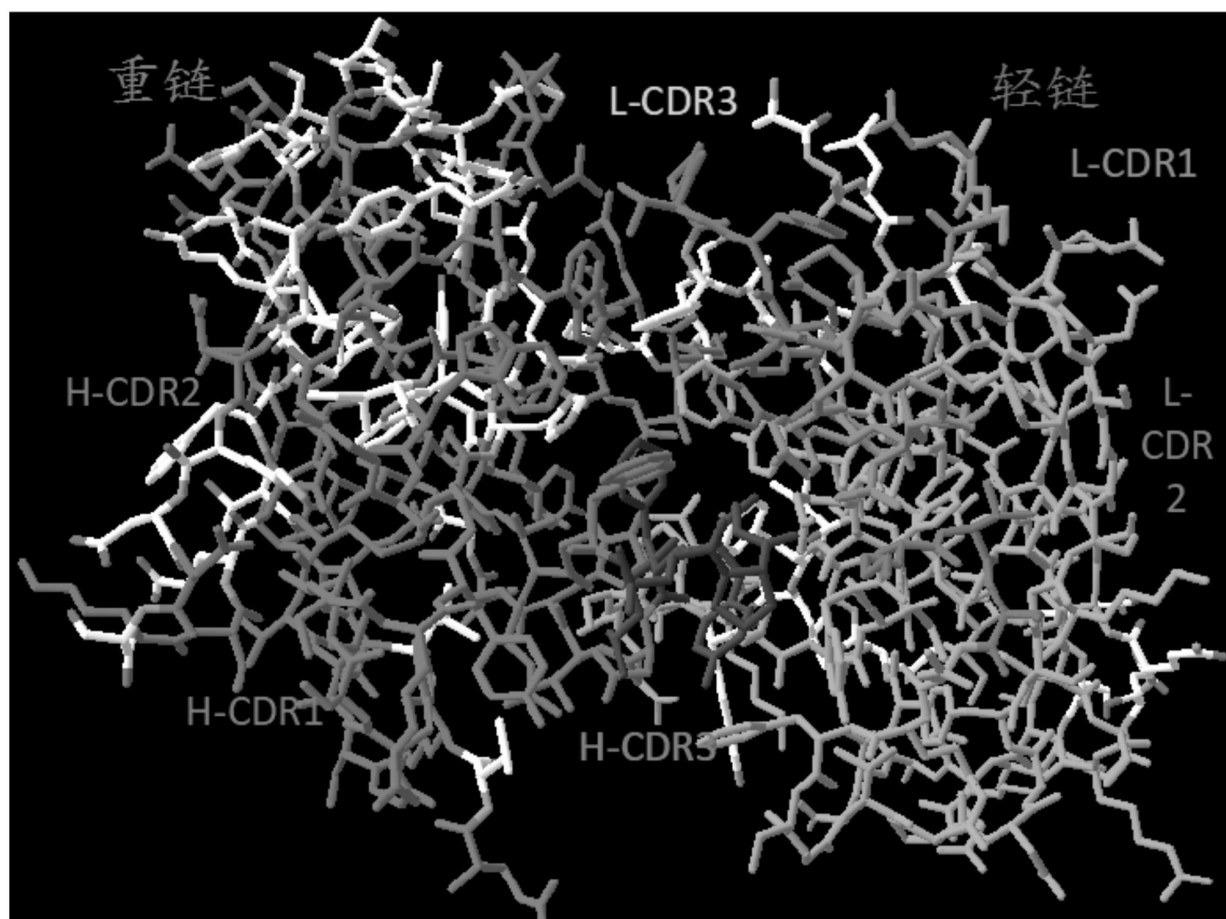


图4B