(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114174340 A
(43)申请公布日 2022.03.11

(21)申请号 202080037007.4
(22)申请日 2020.03.20
(30)优先权数据
62/821,391 2019.03.20 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/023981 2020.03.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/191342 EN 2020.09.24
(71)申请人 加利福尼亚大学董事会
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 D•康克林 M•S•麦克德莫特 N•A•奥布赖恩 M•J•帕拉佐洛 D•斯拉蒙 E•冯尤伊 P•鲍尔斯
(74)专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理事务所(普通合伙) 11269
代理人 缪策 甘玲
(51)Int.Cl.
C07K 16/30(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

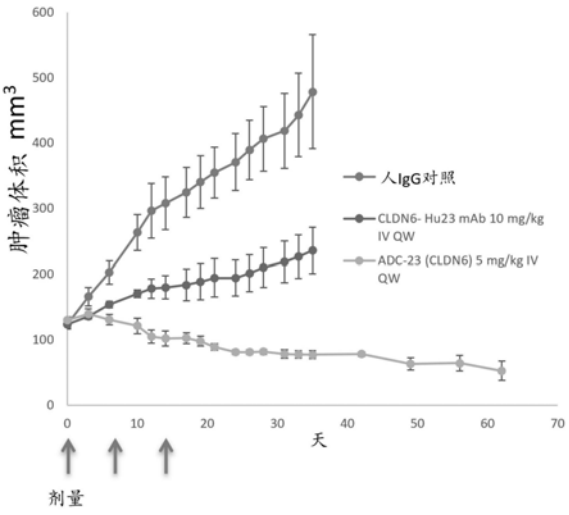
权利要求书7页 说明书87页
序列表232页 附图62页

(54)发明名称

密封蛋白-6抗体和药物缀合物

(57)摘要

本公开提供了结合至密封蛋白-6(CLDN6)的抗原结合蛋白。在各个方面,所述抗原结合蛋白结合至CLDN6的细胞外结构域的细胞外环2(EL2)。本文进一步提供了相关的多肽、核酸、载体、宿主细胞和缀合物。此外还提供了包含此类实体的药盒和药物组合物。还提供了制备抗原结合蛋白的方法和治疗患有癌症的受试者的方法。



CN 114174340 A

1.一种抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括:

a.SEQ ID NO:504或SEQ ID NO:507的重链CDR1氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

b.SEQ ID NO:505或SEQ ID NO:508的重链CDR2氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

c.SEQ ID NO:506或SEQ ID NO:509的重链CDR3氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

d.SEQ ID NO:449或SEQ ID NO:476的轻链CDR1氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

e.SEQ ID NO:450或SEQ ID NO:477的轻链CDR2氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

f.SEQ ID NO:451或SEQ ID NO:454的轻链CDR3氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;和/或

g.(a)-(f)中的任何两者或更多者的组合。

2.如权利要求1所述的抗原结合蛋白,其中所述变体序列具有至少约80%或至少或约85%序列同一性。

3.如权利要求2所述的抗原结合蛋白,其中所述变体序列具有至少约90%序列同一性或至少或约95%序列同一性。

4.如权利要求1-3中任一项的权利要求所述的抗原结合蛋白,其中:

a.所述抗原结合蛋白结合至人密封蛋白6(CLDN6)蛋白(SEQ ID NO:200);

b.所述抗原结合蛋白结合至CLDN6的细胞外结构域(ECD)的细胞外环2(EL2),并且不结合至CLDN6的所述ECD的细胞外环1(EL1);

c.不结合至密封蛋白3(CLDN3)、密封蛋白4(CLDN4)和密封蛋白9(CLDN9)中的任一者,并且以小于约1200nM抑制参考抗体与由OVCA429细胞内源性表达的CLDN6的结合;或

d.它们的组合。

5.如权利要求1-4中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白结合至氨基酸序列WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL(SEQ ID NO:2)内的表位。

6.如权利要求5所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白结合至CLDN6的氨基酸序列TAHAIIRDFYNPL(SEQ ID NO:3)或LVAEAQKREL(SEQ ID NO:4)。

7.如权利要求1至6中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白不结合至密封蛋白3(CLDN3)、密封蛋白4(CLDN4)和密封蛋白9(CLDN9)中的任何一者或更多者。

8.如权利要求7所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白不结合至CLDN3。

9.如权利要求8所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白结合至CLDN6、CLDN4和CLDN9。

10.如权利要求8所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白不结合至CLDN9。

11.如权利要求10所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白结合至CLDN6和CLDN4。

12.如权利要求8所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白不结合至CLDN4。

13.如权利要求12所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白结合至CLDN6和CLDN9。

14.如前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括SEQ ID NO:449的轻链CDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:450的轻链CDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:451的

轻链CDR3氨基酸序列,以及SEQ ID NO:504的重链CDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:505的重链CDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:506的重链CDR3氨基酸序列中的一个或两个。

15.如前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括SEQ ID NO:476的轻链CDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:477的轻链CDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:454的轻链CDR3氨基酸序列,以及SEQ ID NO:507的重链CDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:508的重链CDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:509的重链CDR3氨基酸序列中的一个或两个。

16.如权利要求11-15中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列:

a.SEQ ID NO:449-451和504-506;以及

b.SEQ ID NO:476、477、454和507-509。

17.如权利要求11-16中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括:

a.SEQ ID NO:490-503中的任一个的重链可变区氨基酸序列,或在图22中标记为S1-S12的重链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;或

b.SEQ ID NO:380-383、388-390、479和481中的任一个的轻链可变区氨基酸序列,或在图22中标记为S1-S12的轻链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;或

c.(a)和(b)两者。

18.如权利要求17所述的抗原结合蛋白,其中所述变体序列具有至少约80%或至少约85%序列同一性。

19.如权利要求18所述的抗原结合蛋白,其中所述变体序列具有至少约90%或至少约95%序列同一性。

20.如权利要求17-19中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括一对氨基酸序列:

a.SEQ ID NO:389和490;

b.SEQ ID NO:389和491;

c.SEQ ID NO:389和492;

d.SEQ ID NO:389和493;

e.SEQ ID NO:389和494;

f.SEQ ID NO:389和495;

g.SEQ ID NO:383和496;

h.SEQ ID NO:383和497;

i.SEQ ID NO:383和498;

j.SEQ ID NO:383和499;

k.SEQ ID NO:383和500;

l.SEQ ID NO:383和501;

m.SEQ ID NO:383和503;

n.SEQ ID NO:389和502;

o.在图22中标记为S1的重链可变区序列和在图22中标记为S1的轻链可变区序列;

p.在图22中标记为S2的重链可变区序列和在图22中标记为S2的轻链可变区序列；

q.在图22中标记为S3的重链可变区序列和在图22中标记为S3的轻链可变区序列；

r.在图22中标记为S4的重链可变区序列和在图22中标记为S4的轻链可变区序列；

s.在图22中标记为S5的重链可变区序列和在图22中标记为S5的轻链可变区序列；

t.在图22中标记为S6的重链可变区序列和在图22中标记为S6的轻链可变区序列；

u.在图22中标记为S7的重链可变区序列和在图22中标记为S7的轻链可变区序列；

v.在图22中标记为S78的重链可变区序列和在图22中标记为S8的轻链可变区序列；

w.在图22中标记为S89的重链可变区序列和在图22中标记为S9的轻链可变区序列；

x.在图22中标记为S910的重链可变区序列和在图22中标记为S10的轻链可变区序列；

y.在图22中标记为S11的重链可变区序列和在图22中标记为S11的轻链可变区序列;或

z.在图22中标记为S12的重链可变区序列和在图22中标记为S12的轻链可变区序列。

21.如前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白是抗体。

22.如权利要求21所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白是单克隆抗体。

23.如权利要求21或22所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白是IgG。

24.如前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白在软琼脂3D增殖测定中抑制至少约50％的集落生长。

25.如前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白抑制注射有人癌细胞的异种移植小鼠中的肿瘤生长。

26.如权利要求25所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白抑制注射有卵巢癌细胞、黑素瘤癌细胞、膀胱癌细胞或子宫内膜癌细胞的异种移植小鼠中的肿瘤生长。

27.如权利要求26所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白抑制注射有卵巢癌细胞、膀胱癌细胞或子宫内膜癌细胞的异种移植小鼠中的至少50％的肿瘤生长。

28.一种抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括：

a.SEQ ID NO:504或SEQ ID NO:507的重链CDR1氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

b.SEQ ID NO:505或SEQ ID NO:508的重链CDR2氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

c.SEQ ID NO:506或SEQ ID NO:509的重链CDR3氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

d.SEQ ID NO:449或SEQ ID NO:476的轻链CDR1氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

e.SEQ ID NO:450或SEQ ID NO:477的轻链CDR2氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

f.SEQ ID NO:451或SEQ ID NO:454的轻链CDR3氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列;或

g.(a)-(f)中的任何两者或更多者的组合。

29.一种抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列：

a.SEQ ID NO:449-451和504-506;以及

b.SEQ ID NO:476、477、454和507-509。

30.一种抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括:

a.SEQ ID NO:490-503中的任一个的重链可变区氨基酸序列,或在图22中标记为S1-S12的重链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;或

b.SEQ ID NO:380-383、388-390、479和481中的任一个的轻链可变区氨基酸序列,或在图22中标记为S1-S12的轻链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;或

c.(a)和(b)两者。

31.如权利要求30所述的抗原结合蛋白,其中所述变体序列具有至少约85%序列同一性或约90%或约95%序列同一性。

32.一种抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括选自由以下组成的组的一对氨基酸序列:

a.SEQ ID NO:389和490;

b.SEQ ID NO:389和491;

c.SEQ ID NO:389和492;

d.SEQ ID NO:389和493;

e.SEQ ID NO:389和494;

f.SEQ ID NO:389和495;

g.SEQ ID NO:383和496;

h.SEQ ID NO:383和497;

i.SEQ ID NO:383和498;

j.SEQ ID NO:383和499;

k.SEQ ID NO:383和500;

l.SEQ ID NO:383和501;

m.SEQ ID NO:383和503;

n.SEQ ID NO:389和502;

o.在图22中标记为S1的重链可变区序列和在图22中标记为S1的轻链可变区序列;

p.在图22中标记为S2的重链可变区序列和在图22中标记为S2的轻链可变区序列;

q.在图22中标记为S3的重链可变区序列和在图22中标记为S3的轻链可变区序列;

r.在图22中标记为S4的重链可变区序列和在图22中标记为S4的轻链可变区序列;

s.在图22中标记为S5的重链可变区序列和在图22中标记为S5的轻链可变区序列;

t.在图22中标记为S6的重链可变区序列和在图22中标记为S6的轻链可变区序列;

u.在图22中标记为S7的重链可变区序列和在图22中标记为S7的轻链可变区序列;

v.在图22中标记为S78的重链可变区序列和在图22中标记为S8的轻链可变区序列;

w.在图22中标记为S89的重链可变区序列和在图22中标记为S9的轻链可变区序列;

x.在图22中标记为S910的重链可变区序列和在图22中标记为S10的轻链可变区序列;

y.在图22中标记为S11的重链可变区序列和在图22中标记为S11的轻链可变区序列;或

z.在图22中标记为S12的重链可变区序列和在图22中标记为S12的轻链可变区序列。

33.一种抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括:

a.如SEQ ID NO:510或513或图23或图25中所列的重链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;或

b.如SEQ ID NO:511或512或图24或图26中所列的轻链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;或

c.(a)和(b)两者。

34.如权利要求33所述的抗原结合蛋白,其中所述变体序列具有至少约85%序列同一性。

35.如权利要求34所述的抗原结合蛋白,其中所述变体序列具有至少约90%或约95%序列同一性。

36.一种抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括一对氨基酸序列,其中所述对包括:

a.如SEQ ID NO:510所列的重链可变区氨基酸序列和如SEQ ID NO:511所列的轻链可变区氨基酸序列,或其仅相差1-5个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;任选地,其中相差的所述1-5个氨基酸对于所述重链如图23中所示或对于所述轻链如图24中所示,或

b.如SEQ ID NO:513所列的重链可变区氨基酸序列和如SEQ ID NO:512所列的轻链可变区氨基酸序列,或其仅相差1-5个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;或任选地,其中相差的所述1-5个氨基酸对于所述重链如图25中所示或对于所述轻链如图26中所示。

37.如前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括Fc多肽,所述Fc多肽包括无岩藻糖基化聚糖。

38.一种缀合物,所述缀合物包括前述权利要求中任一项所述或本文所述的抗原结合蛋白。

39.如权利要求38所述的缀合物,其中所述抗原结合蛋白包括SEQ ID NO:387和SEQ ID NO:389中列出的氨基酸序列。

40.如权利要求38所述的缀合物,其中所述抗原结合蛋白包括SEQ ID NO:379和SEQ ID NO:383中列出的氨基酸序列。

41.如权利要求38-40中任一项所述的缀合物,所述缀合物包括细胞毒性剂或化学治疗剂。

42.如权利要求41所述的缀合物,其中所述化学治疗剂是通过阻断微管蛋白聚合而抑制细胞分裂的抗有丝分裂剂。

43.如权利要求42所述的缀合物,其中所述抗有丝分裂剂是奥瑞他汀。

44.如权利要求43所述的缀合物,其中所述奥瑞他汀是MMAE。

45.如权利要求38-44中任一项所述的缀合物,其中所述剂经由可裂解接头缀合至所述抗原结合蛋白。

46.如权利要求45所述的缀合物,其中所述可裂解接头是VC-PAB-MMAE。

47.如权利要求38-46中任一项所述的缀合物,其中所述抗原结合蛋白是抗体。

48.如权利要求47所述的缀合物,其中所述抗体是单克隆抗体,任选地其中所述单克隆抗体是IgG抗体。

49.如权利要求47或48所述的缀合物，其中所述抗体是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

50.如权利要求38-49中任一项所述的缀合物，其中每个抗体缀合的所述剂的平均单位数量在1至8的范围内，优选地其中每个抗体缀合的所述剂的平均单位数量在3-8的范围内。

51.如权利要求38-50中任一项所述的缀合物，其中所述缀合物是异质缀合物。

52.如权利要求38-50中任一项所述的缀合物，其中所述缀合物是均质缀合物。

53.如权利要求38-50和52中任一项所述的缀合物，其中所述剂在所述抗原结合蛋白的特定位点处缀合。

54.如权利要求53所述的缀合物，其中所述特定位点是未配对的半胱氨酸残基。

55.如权利要求47-54中任一项所述的缀合物，其中所述缀合物包括与MC-VC-PAB-MMAE缀合的多肽，所述多肽包括SEQ ID NO:387和SEQ ID NO:389中列出的氨基酸序列。

56.如权利要求47-54中任一项所述的缀合物，其中所述缀合物包括与MC-VC-PAB-MMAE缀合的多肽，所述多肽包括SEQ ID NO:379和SEQ ID NO:383中列出的氨基酸序列。

57.一种融合蛋白，所述融合蛋白包括前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白。

58.一种核酸，所述核酸包括编码前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白、权利要求38-56所述的缀合物或权利要求57所述的融合蛋白的核苷酸序列。

59.一种载体，所述载体包括权利要求58所述的核酸。

60.一种宿主细胞，所述宿主细胞包括权利要求58所述的核酸或权利要求59所述的载体。

61.一种产生结合至密封蛋白6(CLDN6)蛋白的抗原结合蛋白的方法，所述方法包括(i)在细胞培养基中培养权利要求60所述的宿主细胞，其中所述宿主细胞包括核酸，所述核酸包括编码前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白的核苷酸序列，以及(ii)从所述细胞培养基中收获所述抗原结合蛋白。

62.一种产生融合蛋白的方法，所述融合蛋白包括结合至密封蛋白6(CLDN6)蛋白的抗原结合蛋白，所述方法包括(i)在细胞培养基中培养权利要求60所述的宿主细胞，其中所述宿主细胞包括核酸，所述核酸包括编码权利要求43所述的融合蛋白的核苷酸序列，以及(ii)从所述细胞培养基中收获所述融合蛋白。

63.一种产生药物组合物的方法，所述方法包括将权利要求1至37中任一项所述的抗原结合蛋白、权利要求38-56中任一项所述的缀合物、权利要求57所述的融合蛋白、权利要求58所述的核酸、权利要求59所述的载体、权利要求60所述的宿主细胞或其组合与药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂组合。

64.一种药物组合物，所述药物组合物包括权利要求1至37中任一项所述的抗原结合蛋白、权利要求38-56中任一项所述的缀合物、权利要求57所述的融合蛋白、权利要求58所述的核酸、权利要求59所述的载体、权利要求60所述的宿主细胞以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。

65.一种治疗患有表达CLDN6的癌症的受试者的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效治疗所述癌症的量的权利要求64所述的药物组合物。

66.一种抑制受试者中的肿瘤生长的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效抑制肿瘤生长的量的权利要求64所述的药物组合物。

67.一种减小受试者中的肿瘤大小的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效减小肿瘤大小的量的权利要求64所述的药物组合物。

68.一种预防受试者的癌症复发的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效预防癌症复发的量的权利要求64所述的药物组合物。

69.一种治疗被诊断为CLDN6的低过表达者的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效预防癌症复发的量的权利要求64所述的药物组合物。

70.如权利要求65-69中任一项所述的方法,其中所述施用诱导肿瘤细胞的细胞凋亡。

71.如权利要求65-69中任一项所述的方法,其中所述施用诱导表达CLDN6的细胞的细胞凋亡。

72.一种检测样品中的密封蛋白6(CLDN6)的方法,所述方法包括使所述样品与权利要求1至37中任一项所述的抗原结合蛋白、权利要求38-56中任一项所述的缀合物或权利要求57所述的融合蛋白接触,以及测定包括结合至CLDN6的所述抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。

73.一种诊断受试者中的密封蛋白6(CLDN6)阳性癌症的方法,所述方法包括使包括从所述受试者获得的细胞或组织的生物样品与权利要求1至37中任一项所述的抗原结合蛋白、权利要求38-56中任一项所述的缀合物或权利要求57所述的融合蛋白接触,以及测定包括结合至CLDN6的所述抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。

密封蛋白-6抗体和药物缀合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年3月20日提交的美国临时申请第62/821,391号的权益,所述申请的全部内容以引用的方式整体并入本文。

[0003] 以引用的方式并入电子提交的材料

[0004] 以引用的方式整体并入本文的是与此同时提交并且如下标识的计算机可读核苷酸/氨基酸序列表:2019年3月20日创建的名为"54086P1_Seqlisting.txt"的338,714ASCII(文本)文件。

背景技术

[0005] 抗体构成了强大的治疗剂,其特征在于副作用有限,因为它们能够特异性地靶向细胞、细菌、病毒或毒素上的不同抗原。在1986年,第一种治疗性单克隆抗体Orthoclone OKT3被引入市场。从那时起,此类生物制药产品显著增长。在2014年底,美国或欧洲批准了47种单克隆抗体产品用于治疗多种疾病,包括癌症和炎症性疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病和感染性疾病。

[0006] 目前,美国食品和药品管理局批准了十多种单克隆抗体来治疗癌症。这些剂之中有阿仑单抗(Campath®),其被指出用于慢性淋巴细胞性白血病(CLL);和曲妥珠单抗(Herceptin®),其用于治疗乳腺癌。将一些抗体用化学治疗药物标记,包括例如本妥昔单抗安适利(brentuximab vedotin)(Adcetris®)和Ado-曲妥珠单抗恩美坦新(Ado-trastuzumab emtansine)(Kadcyla®)。其他抗体产品,如博纳吐单抗(blinatumomab)(Blincyto)被设计来识别并结合至两种不同的抗原。尽管此类抗体产品的商业可获得性,但目前的癌症发病率和癌症死亡率仍然高。据报告,每年每100,000名男性和女性的癌症发病率超过450人,并且每年每100,000名男性和女性的癌症死亡率刚超过170人。

发明内容

[0007] 本文提供了结合至密封蛋白-6(CLDN6)的抗原结合蛋白。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白结合至人CLDN6并且任选地结合至小鼠CLDN6。在各个方面,所述抗原结合蛋白结合至CLDN6的细胞外结构域(ECD)。在各种情况下,所述抗原结合蛋白结合至CLDN6的ECD的细胞外环2(EL2)。在各个方面,所述抗原结合蛋白结合至EL2,并且不结合至CLDN6的ECD的细胞外环1(EL1)。在各种情况下,所述抗原结合蛋白结合至人密封蛋白家族的另外成员,包括例如密封蛋白-3(CLDN3)、密封蛋白-4(CLDN4)和密封蛋白-9(CLDN9)。在各种情况下,所述抗原结合蛋白结合至CLDN6以及CLDN4和CLDN9中的至少一者。在各种情况下,所述抗原结合蛋白结合至CLDN6,并且不结合至密封蛋白家族的任何其他成员。在各个方面,所述抗原结合蛋白结合至由人卵巢癌细胞(例如OVCA429细胞)内源性表达的CLDN6,并且在FACS亲和力测定中表现出对OVCA429细胞的小于约1200nM的IC50。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白在没有任何其他部分附接至所述抗原结合蛋白的情况下抑制受试者(例如人)中的肿瘤生长。

[0008] 在各个方面，抗原结合蛋白包含(a)SEQ ID NO:504或SEQ ID NO:507的重链CDR1氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；(b)SEQ ID NO:505或SEQ ID NO:508的重链CDR2氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；(c)SEQ ID NO:506或SEQ ID NO:509的重链CDR3氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；(d)SEQ ID NO:449或SEQ ID NO:476的轻链CDR1氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；(e)SEQ ID NO:450或SEQ ID NO:477的轻链CDR2氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；(f)SEQ ID NO:451或SEQ ID NO:454的轻链CDR3氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；和/或(g)(a)-(f)中的任何两者或更多者的组合。

[0009] 在各个方面，抗原结合蛋白包含(a)SEQ ID NO:490-503中的任一个的重链可变区氨基酸序列，或在图22中标记为S1-S12的重链可变区氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；(b)SEQ ID NO:380-383、388-390、479和481中的任一个的轻链可变区氨基酸序列，或在图22中标记为S1-S12的轻链可变区氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；或(a)和(b)两者。

[0010] 在各个方面，抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的一对氨基酸序列：(a)SEQ ID NO:389和490；(b)SEQ ID NO:389和491；(c)SEQ ID NO:389和492；(d)SEQ ID NO:389和493；(e)SEQ ID NO:389和494；(f)SEQ ID NO:389和495；(g)SEQ ID NO:383和496；(h)SEQ ID NO:383和497；(i)SEQ ID NO:383和498；(j)SEQ ID NO:383和499；(k)SEQ ID NO:383和500；(l)SEQ ID NO:383和501；(m)SEQ ID NO:383和503；(n)SEQ ID NO:389和502；(o)在图22中标记为S1的重链可变区序列和在图22中标记为S1的轻链可变区序列；(p)在图22中标记为S2的重链可变区序列和在图22中标记为S2的轻链可变区序列；(q)在图22中标记为S3的重链可变区序列和在图22中标记为S3的轻链可变区序列；(r)在图22中标记为S4的重链可变区序列和在图22中标记为S4的轻链可变区序列；(s)在图22中标记为S5的重链可变区序列和在图22中标记为S5的轻链可变区序列；(t)在图22中标记为S6的重链可变区序列和在图22中标记为S6的轻链可变区序列；(u)在图22中标记为S7的重链可变区序列和在图22中标记为S7的轻链可变区序列；(v)在图22中标记为S78的重链可变区序列和在图22中标记为S8的轻链可变区序列；(w)在图22中标记为S89的重链可变区序列和在图22中标记为S9的轻链可变区序列；(x)在图22中标记为S910的重链可变区序列和在图22中标记为S10的轻链可变区序列；(y)在图22中标记为S11的重链可变区序列和在图22中标记为S11的轻链可变区序列；或(z)在图22中标记为S12的重链可变区序列和在图22中标记为S12的轻链可变区序列。

[0011] 在各种情况下，抗原结合蛋白包含(a)如SEQ ID NO:510或513或图23或25中所列的重链可变区氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；或(b)如SEQ ID NO:511或512或图24或26中所列的轻链可变区氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；或(c)(a)和(b)两者。

[0012] 在各种情况下,抗原结合蛋白包含一对氨基酸序列,其中所述对包含(a)如SEQ ID NO:510所列的重链可变区氨基酸序列和如SEQ ID NO:511所列的轻链可变区氨基酸序列,或其仅相差1-5个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;任选地,其中所述不同的1-5个氨基酸对于重链如图23中所示或对于轻链如图24中所示,或(b)如SEQ ID NO:513所列的重链可变区氨基酸序列和如SEQ ID NO:512所列的轻链可变区氨基酸序列,或其仅相差1-5个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;或任选地,其中所述不同的1-5个氨基酸对于重链如图25中所示或对于轻链如图26中所示。

[0013] 本文进一步提供了与异源部分缀合(例如,与任何化学治疗剂、药物或毒性部分缀合)的抗原结合蛋白抑制受试者(例如人)中的肿瘤生长。在各种情况下,所述缀合的抗原结合蛋白是单克隆抗体。在各种情况下,所述抗体与改变微管动力学的剂(例如MMAE)缀合。在各种情况下,缀合物包含可裂解的接头,例如,MC-VC-PAB。在各个方面,所述缀合物是同质缀合物或异质缀合物。在各个方面,所述异源部分在所述抗原结合蛋白的特定位点处缀合。

[0014] 在各个方面,所述抗原结合蛋白结合至由人癌细胞表达的CLDN6。在各个方面,所述抗原结合蛋白抑制人CLDN6与参考抗CLDN6抗体之间的结合相互作用。不受特定理论的束缚,本文提供的抗原结合蛋白的抑制作用允许此类实体可用于减少肿瘤生长和治疗患有肿瘤或癌症的受试者的方法中。如本文进一步讨论的,在各个方面,所述抗原结合蛋白是抗体、其抗原结合抗体片段或抗体蛋白产物。

[0015] 本公开还提供了包含一组特定氨基酸序列的至少3、4、5个或所有氨基酸序列的抗原结合蛋白。在各个方面,所述抗原结合蛋白包含本文公开的CLDN6抗体的至少3、4、5或6个互补决定区(CDR)氨基酸序列。

[0016] 本公开还提供了包含本文详述的氨基酸序列的抗原结合蛋白。在各个方面,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NOs:490-512中的任一个的氨基酸序列、或如图22-图26中任一个中所示的氨基酸序列或其组合,如本文进一步描述的。

[0017] 本文进一步提供了相关的多肽、核酸、载体、宿主细胞和缀合物。此外还考虑了包含此类实体的药盒和药物组合物。

[0018] 还提供了制备抗原结合蛋白的方法。在各种实施方案中,所述方法包括培养包含编码如本文所述的抗原结合蛋白或多肽的核酸的宿主细胞以表达所述抗原结合蛋白或多肽。

[0019] 本文另外提供了治疗患有癌症的受试者的方法。在各种实施方案中,所述方法包括向所述受试者施用有效治疗所述受试者的癌症的量的本公开的药物组合物。

[0020] 还提供了治疗患有表达CLDN6的癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文所述的药物组合物。进一步考虑了抑制受试者中的肿瘤生长的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文所述的药物组合物。

[0021] 一种减小受试者中的肿瘤大小或预防受试者中的癌症复发的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文所述的药物组合物。

[0022] 本文还提供了一种治疗被诊断为CLDN6的低过表达者的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文所述的药物组合物。

[0023] 在各种实施方案中,所述施用诱导肿瘤细胞,例如表达CLDN6的细胞中的细胞凋亡。在各种实施方案中,所述施用诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或补体依赖

性细胞毒性(CDC)、肿瘤坏死和细胞死亡或耗减,和/或肿瘤细胞粘附的破坏,其各自引起肿瘤消退或减缓肿瘤生长。

附图说明

[0024] 图1表示正常(非癌性)组织中的CLDN6表达的图。

[0025] 图2表示如通过Agilent44K方法确定的癌细胞系中的CLDN6表达的图。

[0026] 图3表示如通过RNASeq确定的癌细胞系中的CLDN6表达的图。

[0027] 图4表示描绘不同细胞模型中的CLDN6-GFP定位的一组荧光图像。

[0028] 图5表示人CLDN6、人CLDN3、人CLDN4、人CLDN9和小鼠CLDN6的序列比对。显示了EL1和EL2的序列。

[0029] 图6A表示在用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3、AB2和AB3治疗后,携带子宫内膜肿瘤的小鼠中肿瘤随时间(天)变化的肿瘤体积(mm^3)的图。图6B表示在用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3、AB2或AB3治疗的携带子宫内膜肿瘤的小鼠中的肿瘤在第14天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。

[0030] 图7A表示在用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2和AB3治疗后,携带膀胱肿瘤的小鼠中肿瘤随时间(天)变化的肿瘤体积(mm^3)的图。图7B表示在用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2或AB3治疗的携带膀胱肿瘤的小鼠中的肿瘤在第35天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。

[0031] 图8A表示在用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、AB2和AB3治疗后,携带卵巢肿瘤的小鼠中肿瘤随时间(天)变化的肿瘤体积(mm^3)的图。图8B表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、AB2或AB3治疗的携带卵巢肿瘤的小鼠中的肿瘤在第20天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。

[0032] 图9A表示在用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3和AB3治疗后,携带黑素瘤的小鼠中肿瘤随时间(天)变化的肿瘤体积(mm^3)的图。图9B表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3或AB3治疗的携带黑素瘤的小鼠中的肿瘤在第21天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。

[0033] 图10A表示相对于用对照抗体治疗的小鼠,在用AB3治疗的携带肿瘤的小鼠中实现的肿瘤生长抑制%的图。图10B表示蛋白质印迹的图像,所述图像展示不同水平的CLDN6 id子宫内膜癌细胞系(ARK2)、膀胱癌细胞系(UMUC4)、卵巢癌细胞系(OV90)和黑素瘤细胞系(M202)和对照细胞。α-微管蛋白的水平大致相同,从而表明相等的蛋白质负载量。

[0034] 图11表示用媒介物对照、对照抗体、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3和AB3治疗的携带肿瘤的小鼠的体重随时间(天)变化的变化%的图。

[0035] 图12A表示在用媒介物对照、对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1或所指示抗CLDN6抗体之一治疗后,携带卵巢肿瘤的小鼠中肿瘤随时间(天)变化的肿瘤体积(mm^3)的图。图12B表示在用媒介物对照、对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1或所指示抗CLDN6抗体之一治疗的携带卵巢肿瘤的小鼠中的肿瘤在第28天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。

[0036] 图13表示用媒介物对照、对照抗体、参考Ab1和所指示抗CLDN6抗体治疗的携带肿瘤的小鼠的体重随时间(天)变化的变化%的图。

[0037] 图14表示本发明的几种抗CLDN6抗体以及参考Ab1和参考2的一系列剂量反应曲线。小鼠IgG用作对照。

[0038] 图15A表示在用媒介物对照、对照IgG抗体、AB3的小鼠形式、AB3的第一种人源化形式和AB3的第二人源化形式治疗的携带膀胱肿瘤的小鼠中的肿瘤在第35天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。图15B表示图15A中各组的肿瘤体积(mm^3)的变化的图。

[0039] 图16A表示在用媒介物对照、对照IgG抗体、AB3的小鼠形式、AB3的第一种人源化形式和AB3的第二人源化形式治疗的携带膀胱肿瘤的小鼠中的肿瘤在第35天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。在此实验中还测试了两种对照抗体(一种小鼠抗体和一种嵌合抗体)。图16B表示图16A中各组的肿瘤体积(mm^3)的变化的图。

[0040] 图17A表示在用媒介物对照、对照IgG抗体、AB1的小鼠形式和AB1的人源化形式治疗的携带膀胱肿瘤的小鼠中的肿瘤在第35天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。图17B表示图17A中各组的肿瘤体积(mm^3)的变化的图。

[0041] 图18A表示在用媒介物对照、对照IgG抗体、AB4的小鼠形式和AB4的人源化形式治疗的携带膀胱肿瘤的小鼠中的肿瘤在第35天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。图18B表示图18A中各组的肿瘤体积(mm^3)的变化的图。

[0042] 图19A表示在用媒介物对照、对照IgG抗体、AB3的小鼠形式、AB3的嵌合形式、AB3的第一人源化形式、AB3的第二人源化形式、Ab 1的小鼠形式、AB1的人源化形式、AB4的小鼠形式、AB4的人源化形式治疗的携带膀胱肿瘤的小鼠中的肿瘤在第35天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图,并且也对四种对照抗体(具有小鼠形式或嵌合形式的一种抗体以及具有小鼠或人形式的一种抗体)在此实验中进行了测试。图19B表示图19A中各组的肿瘤体积(mm^3)的变化的图。

[0043] 图20表示如图19A中所述治疗的携带膀胱肿瘤的小鼠中的肿瘤在第55天的平均肿瘤体积(mm^3)变化的图。

[0044] 图21表示在第32天如图19A中所述治疗的携带肿瘤的小鼠体重的变化%的图。

[0045] 图22是制备和表征的12种CLDN6抗体(命名为S1-S12)的重链可变区和轻链可变区的序列的列表。S1-S6是基于AB3的人源化型式(人源化AB3-7),并且S7-S12是基于AB1的人源化型式(人源化AB1-11)。

[0046] 图23-图26是本公开的CLDN6抗体的示例性下一代测序(NGS)鉴定的体细胞超突变(SHM)的示意图。图23是基于AB-3的抗体和重链中的NGS鉴定的SHM的图示。图24是基于AB-3的抗体和轻链中的NGS鉴定的SHM的图示。图25是基于AB-1的抗体和重链中的NGS鉴定的SHM的图示。图26是基于AB-1的抗体和轻链中的NGS鉴定的SHM的图示。突变以Chothia编号列出。

[0047] 图27是基于人源化AB3-7(AB S1-S6)或人源化AB1-11(AB S7-S12)的抗体S1-S12的FACS结合测定结果的表。所测试的浓度在D列中示出。

[0048] 图28是不同细胞系中不同浓度的抗体S1-S12的FACS结合测定结果的表。

[0049] 图29A是三种类型的N-聚糖(寡甘露糖、复合物和杂合体)以及此类糖的常用符号的图示。图29B是岩藻糖代谢的补救途径和从头途径的图解。在补救途径中,将游离L-岩藻糖转化为GDP-岩藻糖,而在从头途径中,GDP-岩藻糖通过由GMD和FX催化的三个反应合成。GDP-岩藻糖然后通过GDP-Fuc转移酶从细胞溶质转运至高尔基体腔中并转移至受体寡糖和蛋白质。另一种反应产物GDP通过管腔核苷酸二磷酸酶转化为鸟苷5-单磷酸(GMP)和无机磷酸盐(Pi)。前者输出到细胞溶质(通过与GDP岩藻糖转运相结合的反向转运系统),而后者被

假定通过高尔基阴离子通道GOLAC离开高尔基体腔。参见例如,Nordeen等人2000;Hirschberg等人2001。

[0050] 图30是皮下注射人癌细胞、随后如本文所述治疗的小鼠中的肿瘤体积的图。

[0051] 图31是皮下注射人癌细胞、随后如本文所述治疗的小鼠中的肿瘤体积的图。

[0052] 图32是皮下注射人癌细胞、随后如本文所述治疗的小鼠中的肿瘤体积的图。

[0053] 图33是皮下注射人癌细胞、随后如本文所述治疗的小鼠中的肿瘤体积的图。

[0054] 图34A-图34H示出包含AB3-7(也称为AB23)的CLDN6抗体-药物缀合物(ADC)的生物化学表征。图34A是总结CLDN6 ADC的生物化学性质的表。图34B-图34H表示HIC-HPLC的色谱图,其示出与不同数量的药物缀合的抗体的相对丰度。

[0055] 图35示出通过天然PAGE分析的包含AB3-7的CLDN6 ADC的分子完整性。

[0056] 图36示出包含AB3-7的CLDN6抗体-药物缀合物(ADC)与天然CLDN6阳性细胞或人工过表达CLDN6的细胞的结合活性(流式细胞术)。

[0057] 图37示出包含AB3-7的CLDN6 ADC与表达CLDN6的细胞的结合亲和力。KD(解离常数)测量通过KinExA 4000(Sapidyne Instrument,Boise,Idaho)使用HEK293T CLDN6-mGFP A11细胞来进行。

[0058] 图38示出包含AB3-7的CLDN6 ADC的体外表征。图展示CLDN6 ADC的细胞内化。H23-7是指AB3-7。

[0059] 图39A-图39N示出CLDN6 ADC的体外抗癌活性。图39A-图39G示出包含AB-3-7的不同CLDN6 ADC对癌细胞的二维(2D)抗增殖作用:MC-VC-PAB-MMAE(常规)(图39A);MC-VC-PAB-MMAE(D4技术)(图39B);MC-GGFG-MMAE(D4技术)(图39C);CL2A-SN38(常规)(图39D);CL2A-SN38(D4技术)(图39E);MC-GGFG-DXD(图39F);和MC-VC-PAB-DXD(图39G)。图39H-图39N示出CLDN6 ADC-11(与VC-PAB-MMAE缀合的AB1-11)对不同癌细胞系的2D抗增殖作用:ARK2(图39H);OVCA429(图39I);H841(图39J);OV90(图39K);H1693(图39L);M202(图39M);和MCF7(图39N)。

[0060] 图40示出CLDN6 ADC-11针对CLDN6阳性卵巢癌细胞系(OV90)异种移植物的体内抗癌功效。

[0061] 图41A-图41B示出CLDN6 ADC-11针对CLDN6阴性黑素瘤癌细胞系(M202)异种移植物没有抗癌活性。

[0062] 图42A-图42B示出CLDN6 ADC-23(AB3-7-VC-PAB-MMAE)针对癌细胞系异种移植物的体内抗癌功效。图42A示出CLDN6 ADC-23针对CLDN6阳性膀胱细胞系(UMUC4)异种移植物的抗癌活性。图42B示出在用对照抗体或5mg/kg ADC-23治疗后的所指示时间点收集的异种移植物组织的苏木精和伊红(H&E)染色。

[0063] 图43A-图43E示出CLDN6 ADC-23针对卵巢癌患者来源的异种移植物(PDX)的体内抗癌功效。图43A示出通过蛋白质印迹分析筛选CLDN6表达的一组卵巢PDX样品。图43B是将用荧光素酶转染的PDX卵巢癌细胞注射到免疫功能低下小鼠(NSG)的腹腔中的示意图。图43C-图43E示出用如本文所述的CLDN6ADC-23治疗的小鼠的存活率。

[0064] 图44A-图44C示出CLDN6 ADC-23针对CLDN6阳性卵巢癌细胞系(OV90)异种移植物的剂量依赖性抗癌功效。图44A和图44B示出在所指示剂量和时间的肿瘤大小的消退。图44C示出用CLDN6 ADC-23给药的小鼠的体重的变化百分比。

[0065] 图45A-图45C示出在CLDN6阴性黑素瘤癌细胞系(M202)异种移植物中不存在CLDN6 ADC-23的脱靶活性。图45A和图45B示出肿瘤体积的变化。图45B中所示的肿瘤体积是在第21天获得的。图45C示出用CLDN6 ADC-23给药的小鼠的体重的变化百分比。

具体实施方式

[0066] 密封蛋白家族

[0067] 紧密连接(也称为封闭连接或闭锁小带)是位于两个相邻细胞之间的脊椎动物结构,所述结构调控细胞旁通透性并维持上皮和内皮细胞片层中的细胞极性。密封蛋白(CLDN)基因家族编码膜蛋白,所述膜蛋白是紧密连接的重要组分。CLDN蛋白包含四个跨膜(TM)螺旋(TM1、TM2、TM3和TM4)和两个细胞外环(EL1和EL2)。相邻细胞的CLDN蛋白的细胞外环彼此相互作用以密封细胞片层并调控腔与基底外侧空间之间的细胞旁转运。

[0068] CLDN蛋白在各种人疾病和病理中发挥作用。例如,已证明CLDN1基因中的突变导致皮肤进行性鳞剥以及胆管梗阻。CLDN16基因的突变体导致镁消耗性病症。CLDN19突变导致眼部疾患,如黄斑缺损和近视,而CLDN14突变可导致非综合征性隐性耳聋。CLDN3和CLDN4已知是肠道中产气荚膜梭菌肠毒素的表面受体,并且CLDN1、CLDN6和CLDN9是丙型肝炎病毒(HCV)进入的共受体。几种CLDN蛋白已被证明在癌症中异常表达。例如,CLDN1在乳腺癌和结肠癌中下调,而CLDN3和CLDN4在多种癌症中高度上调。

[0069] 密封蛋白-6(CLDN6)是CLDN家族的成员。编码人CLDN6蛋白的基因位于人16号染色体p臂上的16p13.3处,并且在黑猩猩、恒河猴、狗、牛、小鼠、大鼠、斑马鱼和青蛙中是保守的。CLDN6通常在人中表达为220个氨基酸的前体蛋白;其中前21个氨基酸构成信号肽。CLDN6前体蛋白的氨基酸序列可在国家生物技术信息中心(NCBI)网站以NCBI参考序列NP_067018.2公开获得,并在本文中提供为SEQ ID NO:1。SEQ ID NO:1的位置143处的氨基酸是Ile。在一些情况下,由于编码CLDN6的DNA序列中的单核苷酸多态性(SNP),位置143处的氨基酸是Val。具有在位置143处的Val的人CLDN6的氨基酸序列在本文中提供为SEQ ID NO:178。

[0070] 抗原结合蛋白

[0071] 本文提供了结合至密封蛋白-6(CLDN6)的抗原结合蛋白。本公开的抗原结合蛋白可采用本领域中已知的多种形式的抗原结合蛋白中的任一种。在各种实施方案中,本公开的抗原结合蛋白采取抗体、或抗原结合抗体片段或抗体蛋白产物的形式。

[0072] 在本公开的各种实施方案中,抗原结合蛋白包含抗体、基本上由抗体组成或由抗体组成。如本文所用,术语“抗体”是指具有常规免疫球蛋白形式、包含重链和轻链并且包含可变区和恒定区的蛋白质。例如,抗体可以是IgG,所述IgG是两对相同的多肽链的“Y形”结构,每一对具有一条“轻”链(通常具有约25kDa的分子量)和一条“重”链(通常具有约50-70kDa的分子量)。抗体具有可变区和恒定区。在IgG形式中,可变区通常是约100-110个或更多个氨基酸,包含三个互补决定区(CDR),主要负责抗原识别,并且在结合至不同抗原的其他抗体之间显著不同。恒定区允许抗体募集免疫系统的细胞和分子。可变区由每条轻链和重链的N端区域组成,而恒定区由每条重链和轻链的C端部分组成。(Janeway等人,“Structure of the Antibody Molecule and the Immunoglobulin Genes”,Immunobiology:The Immune System in Health and Disease,第4版Elsevier Science

Ltd./Garland Publishing,(1999))。

[0073] 本领域中已经描述了抗体的CDR的一般结构和性质。简言之,在抗体支架中,CDR包埋在重链和轻链可变区中的框架内,其中它们构成主要负责抗原结合和识别的区域。可变区通常包含在框架区(称为框架区1-4,即FR1、FR2、FR3和FR4,根据Kabat等人,1991;还参见Chothia和Lesk,1987,同上)内的至少三个重链或轻链CDR(Kabat等人,1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest,Public Health Service N.I.H.,Bethesda,Md;还参见Chothia和Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-917;Chothia等人,1989,Nature 342:877-883)。

[0074] 抗体可包含本领域中已知的任何恒定区。人轻链被分类为κ轻链和λ轻链。重链被分类为μ、δ、γ、α或ε,并且将抗体的同种型分别定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。IgG具有若干亚类,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。IgM具有亚类,包括但不限于IgM1和IgM2。本公开的实施方案包括抗体的所有此类类别或同种型。轻链恒定区可以是例如κ或λ型轻链恒定区,例如人κ或λ型轻链恒定区。重链恒定区可以是例如α、δ、ε、γ或μ型重链恒定区,例如人α、δ、ε、γ或μ型重链恒定区。因此,在各种实施方案中,抗体是同种型IgA、IgD、IgE、IgG或IgM的抗体,包括IgG1、IgG2、IgG3或IgG4中的任一者。在各个方面,抗体包含相对于天然存在的对应物包含一个或多个氨基酸修饰的恒定区,以提高半衰期/稳定性或使抗体更适合于表达/制造。在各种情况下,抗体包含恒定区,其中天然存在的对应物中存在的C端Lys残基被除去或修剪。

[0075] 抗体可以是单克隆抗体。在一些实施方案中,抗体包含与由哺乳动物例如小鼠、兔、山羊、马、鸡、仓鼠、人等产生的天然存在的抗体基本上相似的序列。在此方面,抗体可被认为是哺乳动物抗体,例如小鼠抗体、兔抗体、山羊抗体、马抗体、鸡抗体、仓鼠抗体、人抗体等。在某些方面,抗原结合蛋白是抗体,如人抗体。在某些方面,抗原结合蛋白是嵌合抗体或人源化抗体。术语“嵌合抗体”是指含有来自两种或更多种不同抗体的结构域的抗体。例如,嵌合抗体可含有来自一种物种的恒定结构域和来自第二物种的可变结构域,或者更一般地说,可含有来自至少两种物种的氨基酸序列链段。嵌合抗体还可含有同一物种内的两种或更多种不同抗体的结构域。当关于抗体使用时,术语“人源化”是指至少具有来自非人来源的CDR区的抗体,所述抗体被工程改造为具有与原始来源抗体相比更类似于真正人抗体的结构和免疫学功能。例如,人源化可涉及将来自非人抗体如小鼠抗体的CDR移植到人抗体中。人源化还可涉及选择氨基酸取代以使非人序列与人序列更相似。信息,包括人抗体重链和轻链恒定区的序列信息,可通过Uniprot数据库以及抗体工程改造和生产领域中的技术人员众所周知的其他数据库公开获得。例如,IgG2恒定区可从Uniprot数据库以Uniprot编号P01859获得,其以引用的方式并入本文。

[0076] 抗体可通过酶(例如木瓜蛋白酶和胃蛋白酶)裂解成片段。木瓜蛋白酶裂解抗体以产生两个Fab片段和单个Fc片段。胃蛋白酶裂解抗体以产生$F(ab')_2$片段和pFc'片段。在本公开的各个方面,本公开的抗原结合蛋白是抗体的抗原结合片段(也称为抗原结合抗体片段、抗原结合片段、抗原结合部分)。在各种情况下,抗原结合抗体片段是Fab片段或$F(ab')_2$片段。

[0077] 抗体的结构已被用来创造越来越多的替代抗体形式,所述替代抗体形式跨越至少约12-150kDa的分子量范围并且化合价(n)范围从单体(n=1)至二聚体(n=2)、三聚体(n=

3)、四聚体(n=4)并且可能更高;此类替代抗体形式在本文中称为“抗体蛋白产物”。抗体蛋白产物包括基于完整抗体结构的那些和模拟保留完整抗原结合能力的抗体片段(例如scFv、Fab和VHH/VH)(下文论述)的那些。保留其完整抗原结合位点的最小抗原结合片段是Fv片段,其完全由可变(V)区组成。使用可溶性、柔性氨基酸肽接头将V区连接至scFv(单链可变片段)片段以稳定分子,或将恒定(C)结构域添加至V区以产生Fab片段[抗原结合片段]。scFv和Fab片段两者均可在宿主细胞(例如原核宿主细胞)中容易地产生。其他抗体蛋白产物包括二硫键稳定的scFv(ds-scFv)、单链Fab(scFab)以及二聚体和多聚体抗体形式,如二、三和四抗体,或包含由连接至寡聚化结构域的scFv组成的不同形式的微型抗体(miniAb)。最小的片段是骆驼重链抗体的VHH/VH以及单结构域抗体(sdAb)。最常用于创建新型抗体形式的结构单元(building block)是单链可变(V)结构域抗体片段(scFv),其包含通过约15个氨基酸残基的肽接头连接的来自重链和轻链的V结构域(VH和VL结构域)。肽体或肽-Fc融合物是另一种抗体蛋白产物。肽体的结构由移植到Fc结构域上的生物活性肽组成。肽体在本领域中有详细描述。参见,例如,Shimamoto等人,mAbs 4(5):586-591(2012)。

[0078] 其他抗体蛋白产物包括单链抗体(SCA);双抗体;三抗体;四抗体;双特异性或三特异性抗体等。双特异性抗体可分为五个主要类别:BsIgG、附加IgG、双特异性抗体(BsAb)片段、双特异性融合蛋白和BsAb缀合物。参见例如,Spiess等人,Molecular Immunology 67(2)部分A:97-106(2015)。

[0079] 在各个方面,本公开的抗原结合蛋白包含这些抗体蛋白产物中的任一种、基本上由其组成或由其组成。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白包含以下中的任一者、基本上由以下中的任一者组成或由以下中的任一者组成:scFv、Fab VHH/VH、Fv片段、ds-scFv、scFab、二聚抗体、多聚抗体(例如,双抗体、三抗体、四抗体)、miniAb、骆驼科动物重链抗体的肽体VHH/VH、sdAb、双抗体、三抗体、四抗体、双特异性或三特异性抗体、BsIgG、附加的IgG、BsAb片段、双特异性融合蛋白和BsAb缀合物。

[0080] 在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白是单体形式、或聚合、寡聚体或多聚体形式的抗体蛋白产物。在抗体包含两个或更多个不同抗原结合区片段的某些实施方案中,所述抗体被认为是双特异性、三特异性或多特异性的,或二价、三价或多价的,这取决于由抗体识别和结合的不同表位的数目。

[0081] 在各种实施方案中,抗CLDN6抗体或其抗体变体选自由以下组成的组:人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、重组抗体、抗原结合抗体片段、单链抗体、单体抗体、双抗体、三抗体、四抗体、Fab片段、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体和IgG4抗体。

[0082] 在各个方面,本公开的抗原结合蛋白连接至治疗剂。如下文所述,治疗剂可以是本领域中已知的任何治疗剂,包括但不限于化学治疗剂、细胞因子和生长因子、细胞毒性剂等。参见下文的“缀合物”。

[0083] CLDN6和表位

[0084] 本公开的抗原结合蛋白结合至CLDN6。在各个方面,CLDN6是具有以下氨基酸序列的人CLDN6:

[0085] MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQMQCKVYDSLLALPQDLQAARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLTSGIVFVISGVLTLIPVCWTAHAXI

RDFYNPLVAEAQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGLLCCTCPSGGSQGPSHYMARYSTSAPAISRGPSEYPTKNYV，其中X是Ile或Val(SEQ ID NO:202)。

[0086] 在各个方面，人CLDN6包含SEQ ID NO:1、178和200-202中任一个的氨基酸序列。

[0087] 在各个方面，本公开的抗原结合蛋白结合至CLDN6的氨基酸序列内的表位。在各个方面，CLDN6是人CLDN6，并且本公开的抗原结合蛋白结合至人CLDN6的氨基酸序列例如SEQ ID NO:1、178和200-202内的表位。“表位”是指由抗原结合蛋白结合的CLDN6的区域或CLDN6内的区域。在一些实施方案中，表位是线性表位。“线性表位”是指由抗原结合蛋白结合的CLDN6的区域或CLDN6内的区域，并且所述区域由CLDN6的氨基酸序列的连续氨基酸组成。线性表位的氨基酸在CLDN6的一级结构中彼此相邻。因此，线性表位是抗原(即CLDN6)的氨基酸序列的片段或部分。在其他各种实施方案中，表位是构象或结构表位。“构象表位”或“结构表位”是指由仅当CLDN6处于其正确折叠状态时彼此紧邻定位的氨基酸组成的表位。与线性表位不同，构象或结构表位的氨基酸在CLDN6的一级结构(即氨基酸序列)中彼此不相邻。构象或结构表位不是由抗原(CLDN6)的氨基酸序列的连续氨基酸组成。

[0088] 在各个方面，表位位于CLDN6(例如人CLDN6)的细胞外结构域(ECD)内。在各个方面，抗原结合蛋白结合至具有氨基酸序列WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL(SEQ ID NO:2)的CLDN6的ECD的细胞外环2(EL2)。在各个方面，抗原结合蛋白所结合的表位位于SEQ ID NO:2内。在各个方面，本公开的抗原结合蛋白结合至SEQ ID NO:2的N端部分，例如TAHAIIRDFYNPL(SEQ ID NO:3)。在各个方面，本公开的抗原结合蛋白结合至SEQ ID NO:2的C端部分，例如LVAEAQKREL(SEQ ID NO:4)。在各种情况下，本公开的抗原结合蛋白结合至EL2，但不结合至CLDN6的细胞外环1(EL1)。在各个方面，本公开的抗原结合蛋白所结合的表位不同于包含含有SEQ ID NO:185的轻链可变区和含有SEQ ID NO:186的序列的重链可变区的抗CLDN6抗体所结合的表位。在各个方面，本公开的抗原结合蛋白所结合的表位不同于包含含有SEQ ID NO:181的轻链可变区和含有SEQ ID NO:182的序列的重链可变区的抗CLDN6抗体所结合的表位。

[0089] 在各个方面，抗原结合蛋白结合至人CLDN6和非人CLDN6。在各种情况下，非人CLDN6是黑猩猩、恒河猴、狗、牛、小鼠、大鼠、斑马鱼或青蛙的CLDN6。在各种情况下，抗原结合蛋白结合至人CLDN6和小鼠CLDN6。

[0090] 亲和力和亲合力

[0091] 本文提供的抗原结合蛋白以非共价和可逆方式结合至CLDN6。在各种实施方案中，抗原结合蛋白与CLDN6的结合强度可就其亲和力(抗原结合蛋白的结合位点与表位之间相互作用的强度的量度)而言进行描述。在各个方面，本文提供的抗原结合蛋白对CLDN6具有高亲和力，并且因此与低亲和力抗原结合蛋白相比将在更短的时间段内结合更大量的CLDN6。在各个方面，抗原结合蛋白具有平衡缔合常数K_A，其为至少$10^5 mol^{-1}$、至少$10^6 mol^{-1}$、至少$10^7 mol^{-1}$、至少$10^8 mol^{-1}$、至少$10^9 mol^{-1}$或至少$10^{10} mol^{-1}$或至少$10^{10} mol^{-1}$、至少$10^{10} mol^{-1}$。正如普通技术人员所理解的，K_A可受到包括pH、温度和缓冲液组成的因素的影响。

[0092] 在各种实施方案中，抗原结合蛋白与CLDN6的结合强度可就其灵敏度而言进行描述。K_D是平衡解离常数，即抗原结合蛋白与CLDN6之间的k_{off}/k_{on}的比率。K_D和K_A呈负相关。K_D值与抗原结合蛋白的浓度(特定实验所需的抗原结合蛋白的量)有关，并且因此K_D值越低(浓度越低)，抗原结合蛋白的亲和力越高。在各个方面，抗原结合蛋白与CLDN6的结合强度

可就K_D而言进行描述。在各个方面，本文提供的抗原结合蛋白的K_D是约10^{-1}、约10^{-2}、约10^{-3}、约10^{-4}、约10^{-5}、约10^{-6}或更小。在各个方面，本文提供的抗原结合蛋白的K_D是微摩尔、纳摩尔、皮摩尔或飞摩尔。在各个方面，本文提供的抗原结合蛋白的K_D在约10^{-4}至10^{-6}、或10^{-7}至10^{-9}、或10^{-10}至10^{-12}或10^{-13}至10^{-15}的范围内。在各个方面，本文提供的抗原结合蛋白的K_D在约$1.0x10^{-12}$M至约$1.0x10^{-8}$M的范围内。在各个方面，抗原结合蛋白的K_D在约$1.0x10^{-11}$M至约$1.0x10^{-9}$M的范围内。

[0093] 在各个方面，使用基于流式细胞术或荧光活化细胞分选(FACS)的测定来对抗原结合蛋白的亲和力进行测量或排名。基于流式细胞术的结合测定是本领域已知的。参见例如，Cedeno-Arias等人,Sci Pharm 79(3):569-581(2011)；Rathanaswami等人,Analytical Biochem 373:52-60(2008)；以及Geuijen等人,J Immunol Methods 302(1-2):68-77(2005)。在各个方面，使用Trikha等人,Int J Cancer 110:326-335(2004)和Tam等人,Circulation 98(11):1085-1091(1998)以及下文中描述的竞争测定来对抗原结合蛋白的亲和力进行测量或排名。参见下文标题为“竞争测定”的章节。在Trikh等人中，将表达抗原的细胞用于放射测定中。用悬浮液中的细胞测量^{125}I标记的抗原结合蛋白(例如抗体)与细胞表面抗原的结合。在各个方面，将CLDN6抗体的相对亲和力是通过基于FACS的测定来测定，其中将不同浓度的与荧光团缀合的CLDN6抗体与表达CLDN6的细胞一起孵育，并且测定发出的荧光(其是抗体-抗原结合的直接量度)。绘制每个剂量或浓度的荧光的曲线。最大值是荧光稳定或达到最大值时的最低浓度，即发生结合饱和时。最大值的一半被认为是EC50或IC50，并且具有最低EC50/IC50的抗体被认为相对于以相同方式测试的其他抗体具有最高亲和力。这种测定在本文实施例5中描述。

[0094] 在各个方面，在竞争性结合抑制测定中确定的IC_{50}值近似于抗原结合蛋白的K_D。在各种情况下，如下文所论述，竞争测定是使用参考抗体、荧光团缀合的二抗和表达CLDN6的细胞进行的基于FACS的测定。在各个方面，将细胞进行遗传工程改造以过表达CLDN6。在一些方面，细胞是用病毒载体转导以表达CLDN6的HEK293T细胞。在替代方面，细胞内源性地表达CLDN6。在进行基于FACS的测定之前，在一些方面，内源性地表达CLDN6的细胞被预先确定为低CLDN6表达细胞或高CLDN6表达细胞。在一些方面，细胞是癌细胞或肿瘤细胞。在各个方面，细胞是来自细胞系，例如卵巢细胞系、子宫内膜细胞系、膀胱细胞系、肺细胞系、胃肠(GI)细胞系、肝细胞系、肺细胞系等的细胞。在各个方面，内源性地表达CLDN6的细胞选自由以下组成的组：OVCA429卵巢细胞、ARK2子宫内膜细胞、OAW28卵巢细胞、UMUC-4膀胱细胞、PEO14卵巢细胞、OV177卵巢细胞、H1693肺细胞、MKN7上消化道细胞、OV-90卵巢细胞、HUH-7肝细胞、JHOS-4卵巢细胞、H1435肺细胞和NUGC3上消化道细胞。在各个方面，抗原结合蛋白抑制由细胞表达的人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用，所述参考抗体已知结合至CLDN6，但不是本公开的抗原结合蛋白。在各种情况下，本公开的抗原结合蛋白与参考抗体竞争结合至人CLDN6，并且由此降低结合至参考抗体的人CLDN6的量，如通过体外竞争性结合测定所确定的。在各个方面，本公开的抗原结合蛋白抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用，并且所述抑制通过IC_{50}来表征。在各个方面，对于抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用，抗原结合蛋白表现出小于约2500nM的IC_{50}。在各个方面，抗原结合蛋白表现出小于约2000nM、小于约1500nM、小于约1000nM、小于约900nm、小于约800nm、小于约700nm、小于约600nm、小于约500nm、小于约400nm、小于约300nm、小于约200nm或小于约100nm的

IC_{50}。在各个方面，抗原结合蛋白表现出小于约90nM、小于约80nM、小于约70nM、小于约60nM、小于约50nM、小于约40nM、小于约30nM、小于约20nM或小于约10nM的IC_{50}。在各种情况下，本公开的抗原结合蛋白与已知结合至CLDN6的参考抗体(所述参考抗体不同于本公开的任何抗原结合蛋白)竞争结合至CLDN6。参见竞争测定下的进一步说明。

[0095] 亲合力给出抗体-抗原复合物的总体强度的量度。它取决于三个主要参数:抗原结合蛋白对表位的亲和力、抗原结合蛋白和CLDN6两者的效价以及相互作用的部分的结构排列。抗原结合蛋白的效价(抗原结合位点的数量)越大，它可结合的抗原(CLDN6)的量就越大。在各个方面，抗原结合蛋白对CLDN6具有强亲合力。在各个方面，抗原结合蛋白是多价的。在各个方面，抗原结合蛋白是二价的。在各种情况下，抗原抗原结合蛋白是单价的。

[0096] 交叉反应性

[0097] 在各种实施方案中，本公开的抗原结合蛋白结合至CLDN6并且不结合至CLDN家族的任何其他成员，例如不与CLDN家族的任何其他成员交叉反应。在各种情况下，本公开的抗原结合蛋白是CLDN-6特异性的。在各种实施方案中，本公开的抗原结合蛋白对CLDN6的选择性是所述抗原结合蛋白对CLDN3、CLDN4、CLDN9或其组合的选择性的至少10倍、5倍、4倍、3倍、2倍。在各种实施方案中，本公开的抗原结合蛋白对CLDN6的选择性是所述抗原结合蛋白对CLDN3、CLDN4和CLDN9中的每一者的选择性的至少10倍、5倍、4倍、3倍、2倍。选择性可以基于抗原结合蛋白对CLDN6或CLDN家族成员所表现出的K_D，其中K_D可通过本领域已知的技术(例如表面等离子体共振、基于FACS的亲和力测定)确定。

[0098] 在各个方面，本公开的抗原结合蛋白结合至CLDN6并且不结合至密封蛋白3(CLDN3)、密封蛋白4(CLDN4)和密封蛋白9(CLDN9)中的任一者。在各个方面，抗原结合蛋白不结合至CLDN3、CLDN4和CLDN9中的任一者，并且在使用内源性地表达CLDN6的OVCA429细胞的基于FACS的测定中表现出小于约1200nM(例如，小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM)的IC_{50}。在各个方面，抗原结合蛋白不结合至CLDN3、CLDN4和CLDN9中的任一者，并且使用内源性地表达CLDN6的OVCA429细胞达到50％结合饱和度时的浓度小于约1200nM(例如，小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM)。在各个方面，抗原结合蛋白对CLDN 6的选择性是对CLDN3、CLDN4和CLDN9的选择性的至少5倍，并且使用内源性地表达CLDN6的OVCA429细胞达到50％结合饱和度时的浓度小于约1200nM(例如，小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM)。在各个方面，抗原结合蛋白对CLDN6人工和内源性模型表现出小于约1200nM(例如，小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM)的IC50，并且表现出CLDN6 IC50与CLDN3、CLDN4和/或CLDN9分离的大于约5倍比率。在各种情况下，抗原结合蛋白对CLDN6表现出小于约1200nM(例如，小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM)的IC50并且对CLDN3、CLDN4和CLDN9中的任一者表现出是所述IC50的至少5倍的IC50。

[0099] 在各种实施方案中，本公开的抗原结合蛋白结合至CLDN6并且与CLDN家族的至少一个其他成员交叉反应(例如结合)。在各个方面，本公开的抗原结合蛋白结合至CLDN6以及CLDN3、CLDN4和CLDN9中的一者或多者。在各个方面，本公开的抗原结合蛋白结合至CLDN6和CLDN4或CLDN9，但不结合至CLDN3。在各种情况下，本公开的抗原结合蛋白结合至CLDN6和CLDN4，但既不结合至CLDN3也不结合至CLDN9。在各种情况下，本公开的抗原结合蛋白结合至CLDN6和CLDN9，但不结合至CLDN3或CLDN4。

[0100] 竞争测定

[0101] 在各种实施方案中，抗原结合蛋白抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用，所述参考抗体已知结合至CLDN6，但不是本公开的抗原结合蛋白。在各种情况下，本公开的抗原结合蛋白与参考抗体竞争结合至人CLDN6，并且由此降低结合至参考抗体的人CLDN6的量，如通过体外竞争性结合测定所确定的。在各种实施方案中，参考抗体结合至人CLDN6的细胞外结构域的氨基酸序列内(任选地，EL2或EL1内)的表位。在各个方面，参考抗体包含由SEQ ID NO:179编码的轻链可变序列和由SEQ ID NO:180编码的重链可变序列。在各个方面，参考抗体包含SEQ ID NO:181的轻链可变序列和SEQ ID NO:182的重链可变序列。在各个方面，本公开的抗原结合蛋白抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用，并且所述抑制通过IC_{50}来表征。在各个方面，对于抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用，抗原结合蛋白表现出小于约2500nM的IC_{50}。在各个方面，抗原结合蛋白表现出小于约2000nM、小于约1500nM、小于约1000nM、小于约900nm、小于约800nm、小于约700nm、小于约600nm、小于约500nm、小于约400nm、小于约300nm、小于约200nm或小于约100nm的IC_{50}。在各个方面，抗原结合蛋白表现出小于约90nM、小于约80nM、小于约70nM、小于约60nM、小于约50nM、小于约40nM、小于约30nM、小于约20nM或小于约10nM的IC_{50}。

[0102] 在各种情况下，本公开的抗原结合蛋白与参考抗体竞争结合至人CLDN6，并且由此降低结合至参考抗体的人CLDN6的量，如通过体外竞争性结合测定所确定的。在各个方面，体外竞争性结合测定是基于FACS的测定，其中在不存在或存在特定量的本公开的抗原结合蛋白的情况下测量结合至参考抗体的Fc的荧光团缀合的二抗的荧光。这种基于FACS的测定在本文的实施例中进行了描述。在各个方面，使用参考抗体、荧光团缀合的二抗和表达CLDN6的细胞进行基于FACS的测定。在各个方面，将细胞进行遗传工程改造以过表达CLDN6。在一些方面，细胞是用病毒载体转导以表达CLDN6的HEK293T细胞。在替代方面，细胞内源性地表达CLDN6。在进行基于FACS的测定之前，在一些方面，内源性地表达CLDN6的细胞被预先确定为低CLDN6表达细胞或高CLDN6表达细胞。在一些方面，细胞是癌细胞或肿瘤细胞。在各个方面，细胞是来自细胞系，例如卵巢细胞系、子宫内膜细胞系、膀胱细胞系、肺细胞系、胃肠(GI)细胞系、肝细胞系、肺细胞系等的细胞。在各个方面，内源性地表达CLDN6的细胞选自由以下组成的组：OVCA429卵巢细胞、ARK2子宫内膜细胞、OAW28卵巢细胞、UMUC-4膀胱细胞、PEO14卵巢细胞、OV177卵巢细胞、H1693肺细胞、MKN7上消化道细胞、OV-90卵巢细胞、HUH-7肝细胞、JHOS-4卵巢细胞、H1435肺细胞和NUGC3上消化道细胞。在各种情况下，本公开的抗原结合蛋白以高亲和力结合至由ARK2细胞、OVCA429细胞、LS513细胞或MCF7细胞中的一者或多者内源性地表达的CLDN6。在各个方面，如使用ARK2细胞、OVCA429细胞、LS513细胞或MCF7细胞中的一者或多者在基于FACS的竞争性结合抑制测定中所确定的，抗原结合蛋白表现出小于约3000nM的IC_{50}。在各个方面，如使用ARK2细胞、OVCA429细胞、LS513细胞或MCF7细胞中的一者或多者在基于FACS的竞争性结合抑制测定中所确定的，抗原结合蛋白表现出小于约2500nM、小于约2000nM、小于约1750nM、小于约1500nM、小于约1250nM、小于约1000nM、小于约750nM或小于约500nM的IC_{50}。在各个方面，如使用ARK2细胞、OVCA429细胞、LS513细胞或MCF7细胞中的一者或多者在基于FACS的竞争性结合抑制测定中所确定的，抗原结合蛋白表现出小于约400nM、小于约300nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约75nM、小于约50nM、小于约25nM或小于约10nM的IC_{50}。

[0103] 其他结合测定，例如竞争性结合测定或竞争测定是本领域中已知的，所述测定测试抗体与二抗竞争结合至抗原或其表位的能力。参见例如，Trikha等人，Int J Cancer 110:326-335(2004)；Tam等人，Circulation 98(11):1085-1091(1998)。美国专利申请公布第US20140178905号；Chand等人，Biologicals 46:168-171(2017)；Liu等人，Anal Biochem 525:89-91(2017)；和Goolia等人，J Vet Diagn Invest 29(2):250-253(2017)。此外，比较两种抗体的其他方法是本领域中已知的，并且包括例如表面等离子体共振(SPR)。SPR可用于确定抗体和二抗的结合常数，并且可比较两个结合常数。

[0104] 抗体产生方法及相关方法

[0105] 制备抗原结合蛋白(例如，抗体、抗原结合抗体片段和抗体蛋白产物)的合适方法是本领域中已知的。例如，用于产生抗体的标准杂交瘤方法描述于例如Harlow和Lane(编辑)，Antibodies:A Laboratory Manual，CSH Press(1988)；和CA.Janeway等人(编辑)，Immunobiology，第5版，Garland Publishing，New York，NY(2001))。本文在实施例中提供了制备CLDN6单克隆抗体或本公开的各种方法。

[0106] 取决于宿主物种，可使用各种佐剂来增加免疫应答，从而引起宿主产生更多的抗体。此类佐剂包括但不限于弗氏佐剂(Freund's)、矿物胶如氢氧化铝和表面活性物质如溶血卵磷脂、普朗尼克多元醇(pluronic polyol)、聚阴离子、肽、油乳剂、匙孔血蓝蛋白和二硝基酚。BCG(卡介苗)和棒状杆菌是潜在有用的人佐剂。

[0107] 其他抗体产生方法总结在表1中。

[0108] 表1

[0109]

技术	各种参考文献
EBV-杂交瘤方法和噬菌体载体表达系统	Haskard 和 Archer, J. Immunol. Methods, 74(2), 361-67 (1984); Roder 等人, Methods Enzymol., 121, 140-67 (1986); 以及 Huse 等人, Science, 246, 1275-81 (1989))。
在非人动物中产生抗体的方法	美国专利 5,545,806、5,569,825 和 5,714,352，以及美国专利申请公布第 2002/0197266 号
在淋巴细胞群体中诱导体内产生或通过筛选重组免疫球蛋白文库或高特异性结合试剂组	Orlandi 等人(Proc Natl Acad Sci 86: 3833-3837; 1989)以及 Winter G 和 Milstein C (Nature 349: 293-299, 1991)。
产生重组蛋白的方法	Protein production and purification" Nat Methods 5(2): 135-146 (2008)。
噬菌体展示	Janeway 等人, 同上; Huse 等人, 同上; 以及美国专利 6,265,150)。相关方法还描述于美国专利第 5,403,484 号; 美国专利第 5,571,698 号; 美国专利第 5,837,500 号; 美国专利第 5,702,892 中号。美国专利第 5,780,279 号; 美国专利第 5,821,047 号; 美国专利第 5,824,520 号; 美国专利第 5,855,885 号; 美国专利第 5,858,657 号;美国专利第 5,871,907 号; 美国专利第 5,969,108 号; 美国专利第 6,057,098 号; 以及美国专利第 6,225,447 号中描述的技术。
抗体可由转基因小鼠产生	美国专利第 5,545,806 号和第 5,569,825 号，以及 Janeway 等人, 同上。

[0110] 测试抗体结合至CLDN6的表位的能力(不管抗体是如何产生的)的方法是本领域已知的，并且包括任何抗体-抗原结合测定，例如放射免疫测定(RIA)、ELISA、蛋白质印迹、免疫沉淀、SPR和竞争性抑制测定(参见例如，Janeway等人，下文和美国专利申请公布第2002/0197266号，以及以上关于竞争测定的部分)。

[0111] 序列/结构

[0112] 本文提供了抗原结合蛋白，所述抗原结合蛋白包含(a)表A中列出的重链(HC)互补决定区(CDR)1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、89、95、101、107、113、119、125和131，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的变体序列;(b)表A中列出的HC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、86、102、108、114、120、126和132，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的变体序列;(c)表A中列出的HC CDR3氨基酸序列或选自

由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127和133,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(d)表A中列出的轻链(LC)CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:8、14、20、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122和128,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(e)表A中列出的LC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123和129,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(f)表A中列出的LC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、88、94、100、106、112、118、124和130,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;或(g)(a)-(f)中的任何两者或更多者的组合。

[0113] 表A

[0114]

	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3
AB1	8	9	10	11	12	13
AB2	14	15	16	17	18	19
AB3	20	21	22	23	24	25
AB4	26	27	28	29	30	31
AB5	32	33	34	35	36	37
AB6	38	39	40	41	42	43
AB7	44	45	46	47	48	49

[0115]

AB8	50	51	52	53	54	55
AB9	56	57	58	59	60	61
AB10	62	63	64	65	66	67
AB11	68	69	70	71	72	73
AB12	74	75	76	77	78	79
AB13	80	81	82	83	84	85
AB14	86	87	88	89	90	91
AB15	92	93	94	95	96	97
AB16	98	99	100	101	102	103
AB17	104	105	106	107	108	109
AB18	110	111	112	113	114	115
AB19	116	117	118	119	120	121
AB20	122	123	124	125	126	127
AB21	128	129	130	131	132	133

[0116] 在各个方面，抗原结合蛋白包含表A中列出的LC CDR1氨基酸序列、LC CDR2氨基酸序列和LC CDR3氨基酸序列以及表A中列出的HC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。在各个方面，抗原结合蛋白包含表A中列出的HC CDR1氨基酸序列、HC CDR2氨基酸序列和HC CDR3氨基酸序列和表A中列出的LC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。

[0117] 在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含由表A的单行中SEQ ID NO:指定的氨基酸序列中的至少3、4或5个。在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含由表A的单行的SEQ ID NO:指定的LC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A的单行中的SEQ ID NO:指定的HC CDR氨基酸序列的至少1或2个。在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含由表A的单行的SEQ ID NO:指定的HC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A的单行的SEQ ID NO:指定的LC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含由表A的单行的SEQ ID NO:指定的所有6个CDR氨基酸序列。在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列：(a)SEQ ID NO:74-79；(b)SEQ ID NO:50-55；(c)SEQ ID NO:122-127；(d)SEQ ID NO:26-31；(e)SEQ ID NO:128-133；(f)SEQ ID NO:38-43；(g)SEQ ID NO:62-67；(h)SEQ ID NO:80-85；(i)SEQ ID NO:44-49；(j)SEQ ID NO:86-91；(k)SEQ ID NO:104-109；(l)SEQ ID NO:56-61；(m)SEQ ID NO:32-37；(n)SEQ ID NO:110-115；(o)SEQ ID NO:98-103；(p)SEQ ID NO:92-97；(q)SEQ ID NO:116-121；(r)SEQ ID NO:8-13；(s)SEQ ID NO:68-73；(t)SEQ ID NO:14-19；以及(u)SEQ ID NO:20-25。

[0118] 在各种情况下，表A的氨基酸序列被至少一个或多个(例如，至少2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个)间插氨基酸隔开。在各种情况下，LC CDR1与LC CDR2的序列之间存在约10至约20个氨基酸，并且LC CDR2与LC CDR3的序列之间存在约25至约40个氨基酸。在各种情况下，LC CDR1与LC CDR2的序列之间存在约14至约16个氨基酸，并且LC CDR2与LC CDR3的序列之间存在约30至约35个氨基酸。在各种情况下，HC CDR1与HC CDR2的序列之间存在约10至约20个氨基酸，并且HC CDR2与HC CDR3的序列之间存在约25至约40个氨基酸。在各种情况下，HC CDR1与HC CDR2的序列之间存在约14至约16个氨基酸，并且HC CDR2与HC CDR3的序列之间存在约30至约35个氨基酸。

[0119] 在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含(a)表B中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173和175，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的变体序列；或(b)表B中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174和176，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的变体序列；或(c)(a)和(b)两者。

[0120] 表B

[0121]

	轻链可变区	重链可变区
AB1	134	135
AB2	136	137
AB3	138	139
AB4	140	141
AB5	142	143
AB6	144	145
AB7	146	147
AB8	148	149
AB9	150	151
AB10	152	153
AB11	154	155
AB12	156	157
AB13	158	159
AB14	160	161
AB15	162	163
AB16	164	165
AB17	166	167
AB18	168	169

[0122]

AB19	170	171
AB20	172	173
AB21	174	175

[0123] 在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的一对氨基酸序列：(a)SEQ ID NO:156和157；(b)SEQ ID NO:148和149；(c)SEQ ID NO:172和173；(d)SEQ ID NO:140和141；(e)SEQ ID NO:174和175；(f)SEQ ID NO:144和145；(g)SEQ ID NO:152和153；(h)SEQ ID NO:158和159；(i)SEQ ID NO:146和147；(j)SEQ ID NO:160和161；(k)SEQ ID NO:166和167；(l)SEQ ID NO:150和151；(m)SEQ ID NO:142和143；(n)SEQ ID NO:168和169；(o)SEQ ID NO:164和165；(p)SEQ ID NO:162和163；(q)SEQ ID NO:170和171；(r)SEQ ID NO:134和135；(s)SEQ ID NO:154和155；(t)SEQ ID NO:136和137；和(u)SEQ ID NO:138和139。

[0124] 在各个方面，抗原结合蛋白不包含由SEQ ID NO:179和180的序列编码的一对氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白不包含SEQ ID NO:181和182的一对氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白不包含由SEQ ID NO:183和184的序列编码的一对氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白不包含SEQ ID NO:185和186的一对氨基酸序列。

[0125] 在各个方面，抗原结合蛋白包含与上述氨基酸序列相似的氨基酸序列，但抗原结合蛋白基本上保留其生物学功能，例如其结合至人CLDN6、减少肿瘤生长、治疗癌症的能力。

[0126] 在各个方面，抗原结合蛋白包含相对于以上提及的氨基酸序列仅相差1、2、3、4、5、

6个或更多个氨基酸的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白包含参考序列的变体序列，所述变体序列相对于参考序列仅相差一个或两个氨基酸。在各个方面，抗原结合蛋白包含发生在CDR之外的一个或多个氨基酸取代，例如，所述一个或多个氨基酸取代发生在重链或轻链的框架区内。在各个方面，抗原结合蛋白包含一个或多个氨基酸取代，但所述抗原结合蛋白保留六个CDR的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白包含相对于以上提及的氨基酸序列仅具有1、2、3、4、5、6个或更多个保守氨基酸取代的氨基酸序列。如本文所用，术语“保守氨基酸取代”是指用具有相似性质(例如，大小、电荷、疏水性、亲水性和/或芳香性)的另一个氨基酸取代一个氨基酸，并且包括在以下五组中的一个内的交换：

[0127] I.小的脂肪族、非极性或微极性残基：

[0128] Ala、Ser、Thr、Pro、Gly；

[0129] II.极性、带负电荷的残基及其酰胺和酯：

[0130] Asp、Asn、Glu、Gln、半胱氨酸和同型半胱氨酸；

[0131] III.极性、带正电荷的残基：

[0132] His、Arg、Lys；鸟氨酸(Orn)

[0133] IV.大的脂肪族非极性残基：

[0134] Met、Leu、Ile、Val、Cys、正亮氨酸(Nle)、同型半胱氨酸

[0135] V.大的芳香族残基：

[0136] Phe、Tyr、Trp、乙酰基苯丙氨酸

[0137] 在各个方面，保守氨基酸取代是以下氨基酸组中的一个内的交换：

[0138] I.脂肪族氨基酸:Gly、Ala、Val、Leu、Ile

[0139] II.包含侧链羟基的非芳香族氨基酸:Serc Thr

[0140] III.包含硫侧链的氨基酸:Cys、Met

[0141] IV:包含侧链芳香环的氨基酸:Phe、Tyr、Trp

[0142] V:酸性氨基酸:Glu;Asp

[0143] VI:碱性氨基酸:Arg;Lys

[0144] VII:包含侧链酰胺的氨基酸:Gln、Asn

[0145] VIII:包含侧链咪唑的氨基酸:His，α-二甲基咪唑乙酸(DMIA)

[0146] IX:亚氨基酸:Pro、4-羟基-Pro、4-氨基-Pro

[0147] 在各个方面，抗原结合蛋白包含与以上提及的氨基酸序列具有大于或约30％、大于或约50％、或大于或约70％序列同一性的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白包含与以上提及的氨基酸序列具有至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少85％、至少90％或具有大于90％序列同一性的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白包含沿以上提及的氨基酸序列的全长具有至少70％、至少80％、至少85％、至少90％或具有大于90％序列同一性的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白包含沿以上提及的氨基酸序列的全长具有至少95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0148] 在各个方面，抗原结合蛋白包含参考序列的变体序列，所述变体序列相对于以上提及的序列具有至少或约70％序列同一性。在各个方面，抗原结合蛋白包含参考序列的变体序列，所述变体序列相对于以上提及的序列具有至少或约80％序列同一性。在各个方面，抗原结合蛋白包含参考序列的变体序列，所述变体序列相对于以上提及的序列具有至少或

约90％序列同一性。在各个方面，抗原结合蛋白包含参考序列的变体序列，所述变体序列相对于以上提及的序列具有至少或约95％序列同一性。

[0149] 在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含表A的单行中的SEQ ID NO中的一个、两个、三个、四个或五个序列以及与SEQ ID NO:8-133中的任一个具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的至少一个变体序列。在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含选自以下的一组序列中的一个、两个、三个、四个或五个序列：(a)SEQ ID NO:74-79；(b)SEQ ID NO:50-55；(c)SEQ ID NO:122-127；(d)SEQ ID NO:26-31；(e)SEQ ID NO:128-133；(f)SEQ ID NO:38-43；(g)SEQ ID NO:62-67；(h)SEQ ID NO:80-85；(i)SEQ ID NO:44-49；(j)SEQ ID NO:86-91；(k)SEQ ID NO:104-109；(l)SEQ ID NO:56-61；(m)SEQ ID NO:32-37；(n)SEQ ID NO:110-115；(o)SEQ ID NO:98-103；(p)SEQ ID NO:92-97；(q)SEQ ID NO:116-121；(r)SEQ ID NO:8-13；(s)SEQ ID NO:68-73；(t)SEQ ID NO:14-19；和(u)SEQ ID NO:20-25，其中所述抗原结合蛋白还包含与所述组的序列中的至少一个具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的至少一个变体序列。例如，在各个方面，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:74-79中的四个序列，即SEQ ID NO:74-77，其中所述抗原结合蛋白包含两个变体序列：与SEQ ID NO:78具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的一个变体序列和与SEQ ID NO:79具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的另一个变体序列。

[0150] 在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含与SEQ ID NO:134-175中的任一个具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的一对变体序列。在各种情况下，抗原结合蛋白包含与以下各项具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的一对变体序列：(a)SEQ ID NO:156和157；(b)SEQ ID NO:148和149；(c)SEQ ID NO:172和173；(d)SEQ ID NO:140和141；(e)SEQ ID NO:174和175；(f)SEQ ID NO:144和145；(g)SEQ ID NO:152和153；(h)SEQ ID NO:158和159；(i)SEQ ID NO:146和147；(j)SEQ ID NO:160和161；(k)SEQ ID NO:166和167；(l)SEQ ID NO:150和151；(m)SEQ ID NO:142和143；(n)SEQ ID NO:168和169；(o)SEQ ID NO:164和165；(p)SEQ ID NO:162和163；(q)SEQ ID NO:170和171；(r)SEQ ID NO:134和135；(s)SEQ ID NO:154和155；(t)SEQ ID NO:136和137；和(u)SEQ ID NO:138和139。在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含一对序列：表B的一个序列和另一个序列，所述另一个序列是与SEQ ID NO:134-175中的任一个具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的变体序列。在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含一对序列：选自以下的一个序列：(a)SEQ ID NO:156和157；(b)SEQ ID NO:148和149；(c)SEQ ID NO:172和173；(d)SEQ ID NO:140和141；(e)SEQ ID NO:174和175；(f)SEQ ID NO:144和145；(g)SEQ ID NO:152和153；(h)SEQ ID NO:158和159；(i)SEQ ID NO:146和147；(j)SEQ ID NO:160和161；(k)SEQ ID NO:166和167；(l)SEQ ID NO:150和151；(m)SEQ ID NO:142和143；(n)SEQ ID NO:168和169；(o)SEQ ID NO:164和165；(p)SEQ ID NO:162和163；(q)SEQ ID NO:170和171；(r)SEQ ID NO:134和135；(s)SEQ ID NO:154和155；(t)SEQ ID NO:136和137；以及(u)SEQ ID NO:138和139；以及另一个序列，所述另一个序列是与(a)-(u)的序列具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约

95%)序列同一性的变体序列。例如,在各个方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:134的序列,并且所述抗原结合蛋白还包含与SEQ ID NO 135具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列。

[0151] 在各种情况下,抗原结合蛋白包含以上提及的氨基酸序列的氨基酸序列,所述氨基酸序列具有一个或多个氨基酸取代以减少或消除反应性氨基酸来减少或防止不想要的侧链反应。例如,抗原结合蛋白包含以上提及的氨基酸序列的氨基酸序列,所述氨基酸序列具有一个或多个(i)被His、Tyr或Phe取代的Trp残基;(ii)被Gln、Ser、Ala或Asp取代的Asn残基;(iii)紧接在被Ala、Ser或Glu取代的Pro残基之前出现的Asp残基;(iv)被Gln、Ser或Ala取代的Asn残基;和/或(v)被Tyr、Ser或Ala取代的Cys残基。在各个方面,抗原结合蛋白包含以上提及的氨基酸序列的氨基酸序列,所述氨基酸序列具有基于SHM事件或基于大量其他相似抗体序列的统计学分析被预测为具有更大结合亲和力、更大稳定性或其他积极属性的氨基酸取代。在一些方面,抗原结合蛋白包含(a)表A1中列出的HC CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:452、455、461、465、71和472,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(b)表A1中列出的HC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:475、456、462、466、468和473,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(c)表A1中列出的HC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:453、457、463、467、469和474,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(d)表A1中列出的LC CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:449、476、458、464、68和470,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(e)表A1中列出的LC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:450、477、459、57、69和471,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(f)表A1中列出的LC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:451、454、460、58、70和112,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列,或(g)(a)-(f)中的任何两者或更多者的组合。

[0152] 表A1

[0153]

	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3
AB1*	449	450	451	452	475	453
AB3*	476	477	454	455	456	457
AB4*	458	459	460	461	462	463

[0154]

AB9*	464	57	58	465	466	467
AB11*	68	69	70	71	468	469
AB18*	470	471	112	472	473	474

[0155] 在一些方面,HC CDR1包含紧接SEQ ID NO:452的N端的Gly,并且任选地,在一些方

面,HC CDR1包含紧接SEQ 452的C端的MX,其中X是H、N或S。在各个方面,HC CDR3包含紧接SEQ ID NO:453的N端的Ala。在各个方面,LC CDR1还包含紧接SEQ ID NO:449的N端的TAS,和任选地紧接SEQ ID NO:449的C端的XH,其中X是H、S、Y或Q。在一些方面,如下文所述,SEQ ID NO:449的第一个氨基酸是S或Q。在一些方面,如下文所述,SEQ ID NO:451的第一个氨基酸是S或Q。

[0156] 在各个方面,HC CDR1包含紧接SEQ ID NO:455的N端的Gly,并且任选地,在各个方面,HC CDR1包含紧接SEQ ID NO:455的C端的MX,其中X是N、S或H。在一些方面,HC CDR2包含紧接SEQ ID NO:SEQ ID NO:456的N端的Gln,和任选地紧接SEQ ID NO:456的C端的H。在各个方面,LC CDR1包含紧接SEQ ID NO:476的N端的RIS,并且任选地包含紧接SEQ ID NO:476的C端的LA。在各个方面,LC CDR2包含紧接SEQ ID NO:477的C端的XLVE,其中X是I或S。

[0157] 在各个方面,HC CDR1包含紧接SEQ ID NO:461的C端的MH。在各个方面,HC CDR2包含紧接SEQ ID NO:462的N端的Tyr,和任选地紧接SEQ ID NO:462的C端的TH。在示例性方面,HC CDR3不包含SEQ ID NO:463的前两个氨基酸。在各个方面,LC CDR1包含紧接SEQ ID NO:458的N端的RSS,和任选地紧接SEQ ID NO:458的C端的LN。在各个方面,LC CDR2包含紧接SEQ ID NO:459的C端的XRFS,其中X是Q、S、A或D。

[0158] 在各个方面,HC CDR1包含紧接SEQ ID NO:465的C端的MH。在各个方面,HC CDR2包含紧接SEQ ID NO:466的N端的YI,和任选地紧接SEQ ID NO:466的C端的Xaa,其中Xaa是N、S、Q或A。在各个方面,LC CDR1包含紧接SEQ ID NO:464的N端的LAS,和任选地紧接SEQ ID NO:464的C端的LA。在各个方面,LC CDR2包含紧接SEQ ID NO:57的C端的SLAD。

[0159] 在各个方面,HC CDR1包含紧接SEQ ID NO:71的C端的MH。在各个方面,HC CDR2包含紧接SEQ ID NO:468的N端的Tyr,和任选地紧接SEQ ID NO:468的C端的IY。在各个方面,LC CDR1包含紧接SEQ ID NO:68的N端的RAS,和任选地紧接SEQ 68的C端的SYIH。在各个方面,LC CDR2包含紧接SEQ ID NO:69的C端的XLES,其中X是N、Q、S、A或D。

[0160] 在各个方面,LC CDR1包含紧接SEQ ID NO:470的N端的KSS,和任选地紧接SEQ ID NO:470的C端的YLA。在各个方面,LC CDR2包含紧接SEQ I DNO:471的C端的TRES。在各个方面,HC CDR1包含紧接SEQ ID NO:472的C端的MN。在各个方面,HC CDR2包含紧接SEQ 473的N端的Xaa,其中Xaa是N、Q、S或A,和任选地紧接SEQ 473的C端的Thr。

[0161] 在各个方面,抗原结合蛋白包含表A1中列出的LC CDR1氨基酸序列、LC CDR2氨基酸序列和LC CDR3氨基酸序列以及表A1中列出的HC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。在各个方面,抗原结合蛋白包含表A1中列出的HC CDR1氨基酸序列、HC CDR2氨基酸序列和HC CDR3氨基酸序列以及表A1中列出的LC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。

[0162] 在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含由表A1的单行中的SEQ ID NO:指定的氨基酸序列中的至少3、4或5个。在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含由表A1的单行的SEQ ID NO:指定的LC CDR氨基酸序列中的每一个以及由表A1的单行中的SEQ ID NO:指定的HC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含由表A1的单行的SEQ ID NO:指定的HC CDR氨基酸序列中的每一个以及由表A1的单行的SEQ ID NO:指定的LC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含由表A1的单行的SEQ ID NO:指定的所有6个CDR氨基酸序列。在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列:(a)SEQ ID NO:449-453和475;(b)SEQ ID NO:476-

477、454-457；(c)SEQ ID NO:458-463；(d)SEQ ID NO:57、58、464-467；(e)SEQ ID NO:68-71和468-469；以及(f)SEQ ID NO:112和470-474。

[0163] 在各种情况下，表A1的氨基酸序列被至少一个或多个(例如，至少2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个)间插氨基酸隔开。在各种情况下，LC CDR1与LC CDR2的序列之间存在约10至约20个氨基酸，并且LC CDR2与LC CDR3的序列之间存在约25至约40个氨基酸。在各种情况下，LC CDR1与LC CDR2的序列之间存在约14至约16个氨基酸，并且LC CDR2与LC CDR3的序列之间存在约30至约35个氨基酸。在各种情况下，HC CDR1与HC CDR2的序列之间存在约10至约20个氨基酸，并且HC CDR2与HC CDR3的序列之间存在约25至约40个氨基酸。在各种情况下，HC CDR1与HC CDR2的序列之间存在约14至约16个氨基酸，并且HC CDR2与HC CDR3的序列之间存在约30至约35个氨基酸。

[0164] 在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含(a)表B1中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:478、480、482、484、486和488，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的变体序列；或(b)表B1中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:479、481、483、485、487和489，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性的变体序列；或(c)(a)和(b)两者。

[0165] 表B1

[0166]

	HC可变	LC可变
AB1*	478	479
AB3*	480	481
AB4*	482	483
AB9*	488	489
AB11*	486	487
AB18*	484	485

[0167] 在各种实施方案中，抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的一对氨基酸序列：(a)SEQ ID NO:478和479；(b)SEQ ID NO:480和481；(c)SEQ ID NO:482和483；(d)SEQ ID NO:484和485；(e)SEQ ID NO:486和487；以及(f)SEQ ID NO:488和489。在各个方面，抗原结合蛋白包含具有表B1中列出的SEQ ID NO:的序列的变体序列，所述变体序列仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％(例如，至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％)序列同一性，其中不同的氨基酸出现在下文“人源化抗体”中描述的位置处。

[0168] 人源化抗体

[0169] 在各个方面，抗原结合蛋白是表A、表A1、表B或表B1中描述的抗原结合蛋白的人源化型式。

[0170] 人源化AB1

[0171] 在各个方面，抗原结合蛋白是在重链可变区中的一个或多个以下位置处具有一个或多个(例如，2、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或35个)氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB1的人源化型式：5、8、11、12、13、20、31、33、35、38、40、48、50、55、57、59、61、65、66、67、68、70、72、74、76、

79、80、82、87、90、91、98、101和116。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白是在重链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB1的人源化型式：20、31、35、48、50、59、67、70、74、79、98、101。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:429的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0172]

位置	*氨基酸*	*位置*	*氨基酸*	*位置*	*氨基酸*
5	Q，V	8	A，G	11	L，V

[0173]

12	A，K	13	R，K	20	M，V
31	S，T，V，D	33	Y，T	35	H，N，S
38	K，R	40	R，A	48	I，M
50	F，V，T，Y，I	55	G，S	57	S，Y
59	D，E，N，S	61	N，A	65	K，Q
66	D，G	67	R，Q，N，K	68	T，V
70	L，M	72	R，A	74	K，T
		79	V，D，S，A	82	Q，E
87	T，R	91	S，T	98	N，Q，H，D，R
101	Y	76	ST	116	A，S

[0174] 在各个方面，抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如2、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或41个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB1的人源化型式：1、3、4、9、10、11、15、17、21、24、27、29、32、34、35、43、44、48、51、52、53、54、55、56、61、67、71、72、73、79、80、81、84、90、92、93、94、95、96、101、107。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB1的人源化型式：4、21、32、34、48、51、53、61、67、79、84、91和93。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0175]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
1	Q，D	3	V，Q	4	L，M
9	A，S	10	I，S	11	M，L
15	L，V	17	E，D	21	M，I
24	T，R	27	S，Q	32	T，V，F，D，S
34	F，L	35	H，S，Y，Q，N	43	S，K
44	S，A	48	W，L	51	S，T，Q，A
52	T，A	53	S，T，D，Q	54	N，S
		56	A，Q	61	R，Q，S，D，
67	A，S，T，G	71	S，D	72	Y，F
73	S，T	79	M，L	80	E，Q
81	A，P	84	A，F	90	H，Q
91	Q，H，S	93	H，Q，S，Y	94	R，S

[0176]

97	L，P	101	A，Q	107	L，I
29	V，I	92	Y，S	95	S，T

[0177] 人源化AB3

[0178] 在各个方面，抗原结合蛋白是在重链可变区中的一个或多个(例如，1、2、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或33个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB3的人源化型式：3、5、18、19、23、31、33、35、40、42、49、50、52、53、54、55、56、57、58、59、61、64、76、79、80、81、87、94、95、99、106、112、114。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白是在重链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6或7个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB3的人源化型式：31、35、50、55、79、99、106。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0179]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
3	K,Q	5	E,L	18	M,L
19	K,R	23	V,A	31	N,S,R
33	W,A	35	N,S,H	40	S,A
42	E,G	49	A,S	50	Q,S,N,H,A
		52	R,S	53	L,G
54	K,S	55	S,N,T,A,G	56	D,G
				59	A,S
61	H,Y	64	E,D	76	D,N
79	R,N,Q,D,S	80	S,T	81	V,L
87	N,S	94	G,A	95	T,V,I
99	N,D,T,K,A	106	C,Y,A,S,T	112	T,L

114	I,T				

[0180] 在各个方面，抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如，1、2、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或29个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB3的人源化型式：9、17、18、25、27、28、30、34、40、43、45、48、50、52、53、55、56、70、72、74、76、84、85、90、91、93、94、97和100。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:434的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8或9个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB3的人源化型式：25、34、48、53、55、84、85、90和93。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:435的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0181]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
9	A,S	17	E,D	18	T,R
25	I,V,L,T,A	34	A,S,N	40	Q,P
43	S,A	45	Q,K	48	V,I
53	I,V,L,T,S	55	V,T,L,A,Q	70	Q,D
72	S,T	74	K,T	76	N,S
84	G,A	85	N,Q,S,T	90	H,Q,S,T
93	T,S,N,G	100	G,Q	27	E,Q
28	N,S	30	Y,S	50	N,A
52	K,S	56	E,S	91	H,S
94	V,T	97	T,P		

[0182] 人源化AB4

[0183] 在各个方面，抗原结合蛋白是在重链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB4的人源化型式：5、11、12、13、20、29、31、33、37、38、40、45、48、50、55、56、57、59、61、62、65、66、67、68、70、72、74、76、79、82、84、87、91、97、101、117。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:436的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB4的人源化型式：20、29、31、37、45、48、56、59、61、62、65、66、68、70、74、79、84、97和101。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:437的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0184]

位置	*氨基酸*	*位置*	*氨基酸*	*位置*	*氨基酸*
5	Q，V	11	L，V	12	A，K
13	R，K	20	M，V	33	T，Y
37	I，V，F，Y	38	K，R	40	R，A
45	Q，L，V，T，N	48	I，M	50	Y，I

[0185]

55	S，G	56	T，G，S，V，D	57	Y，S
59	H，K，S，Q，N	61	I，A，N，F，Y，V	62	K，Q
65	K，Q	66	D，G	67	K，R
68	A，V	70	L，M	72	A，R
74	T，K	76	S，T	79	A，V
82	Q，E	84	R，S，Q，D	87	T，R
91	S，T	97	S，A，T，V	101	L，V，F
117	A，S	29	F，Y，S，T	31	S，T，Y，D

[0186] 在各个方面，抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB4的人源化型式：7、14、17、18、31、33、39、41、42、44、50、51、55、57、60、81、88、92、94、95、96、99、100、105。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列。在各个方面，抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6或7个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB4的人源化型式：33、39、55、57、81、95、96。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0187]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
7	T,S	14	S,T	17	D,Q
18	Q,P	31	Y,H	33	D,N,E,Q
39	H,N,Q,D	41	F,Y	42	L,Q
44	K,R	50	K,R	51	R,L
55	K,R,Q	57	S,T,V	60	D,F
81	R,S,N,D	88	L,V	92	F,Y
94	M,S	95	Q,H,T	96	S,T,G,D
99	W,V	105	G,Q		

[0188] 人源化AB18

[0189] 在各个方面，抗原结合蛋白是在重链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB18的人源化型式：5、9、11、12、20、38、40、41、43、44、48、61、65、67、68、70、72、74、76、79、82、84、87、91和116，任选地一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)以下位置：20、48、68、70、79。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:440或441的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0190]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
5	K,V	9	P,A	11	L,V
12	E,K	20	I,V	38	K,R
40	S,A	41	N,P	43	K,Q
44	S,G	48	I,V,M	61	N,A
65	T,Q	67	K,R	68	A,V

70	L,M	72	V,R	74	K,T
76	S,T	79	A,V	82	Q,E
84	K,S	87	T,R	91	S,T
116	S,L				

[0191] 在各个方面，抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB18的人源化型式：1、3、9、15、18、19、21、22、49、51、69、93、84、78、105和111，任选地一个或多个(例如，1、2或3个)以下位置：19、21或84。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:442或443的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0192]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
1	N,D	3	M,V	9	S,D
15	A,L	18	K,R	19	V,A
21	M,I	22	S,N	49	S,P
51	R,K	69	T,S	83	N,S
84	V,L	89	L,V	105	A,Q
111	L,I				

[0193] 人源化AB9

[0194] 在各个方面，抗原结合蛋白是在重链可变区中的一个或多个(例如，1、2、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或29个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB9的人源化型式：1、5、9、11、12、20、38、40、41、43、44、48、61、63、65、67、69、70、72、73、74、76、79、84、87、91、93、112和113。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:444的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0195]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
1	E,Q	5	Q,V	9	P,A
11	L,V	12	V,K	20	M,V
38	K R,	40	S,A	41	H,P
43	K Q	44	S,G	48	I,M
61	N,A	63	N,K	65	K,Q
67	K,R	69	A,V	70	L,M
72	V,R	73	N,D	74	K,T
76	S,T	79	A,V	84	R,S
87	T,R	91	S,T	93	A,V
112	T,L	113	L,V		

[0196] 在各个方面，抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB9的人源化型式：9、11、15、17、18、43、45、70、72、73、74、80、84、85和100。在各种情况下，抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:445的氨基酸序列。在各个方面，上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸：

[0197]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
9	A,S	11	Q,L	15	L,V
17	E,D	18	S,R	43	S,A
45	Q,K	70	R,D	72	S,T
73	F,L	74	K,R	80	A,P
84	V,A	85	S,T	100	G,Q

[0198] 人源化AB11

[0199] 在各个方面,抗原结合蛋白是在重链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB11的人源化型式:1、15、18、19、42、49、63、75、76、78、80、84、88和93。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0200]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
1	D,E	15	R,G	18	R,L
19	K,R	42	E,G	49	A,S
63	T,S	75	P,A	76	T,K
78	T,S	80	F,Y	84	T,N
88	S,A	93	M,V		

[0201] 在各个方面,抗原结合蛋白是在轻链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个)以下位置处具有一个或多个氨基酸取代的如表B或B1中列出的AB11的人源化型式:4、9、17、22、64、78、80、81、82、83、84、87、89、104和110,任选地一个或多个以下位置:4、82、110。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:447或448的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0202]

位置	氨基酸	位置	氨基酸	位置	氨基酸
4	L,M	9	A,D	17	Q,E
22	S,N	64	A,D	78	N,T
80	H,S	81	P,S	82	V,L
83	E,Q	84	E,A	87	A,V
89	T,V	104	A,Q	110	L,I

[0203] 在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含(a)表C中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:376-379、384-387、391-396、403-408、412、413、416-419和422-427,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%、或约80%、或约85%、或约90%、或约95%序列同一性的变体序列;或(b)表C中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:380-383、388-390、397-402、409-411、414、415、420和421,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%、或约80%、或约85%、或约90%、或约95%序列同一性的变体序列;或(c)(a)和(b)两者。

[0204] 表C

[0205]

	人源化轻链可变区	人源化重链可变区
AB1	380，381，382，383	376，377，378，379
AB3	388，389，390	384，385，386，387，422
AB4	397，398，399，400，401，402	391，392，392，394，395，396，423，424，425，426，427
AB9	409，410，411，	403，404，405，406，407，408
AB11	414，415	412，413
AB18	420，421	416，417，418，419

[0206] 在各种实施方案中，人源化抗原结合蛋白包含如表D中所示的一对氨基酸序列。

[0207] 表D

[0208]

人源化 AB	HC	LC
1-1	376	380
1-2	377	380
1-3	377	381
1-4	377	382
1-5	377	383
1-6	378	381
1-7	378	382
1-8	378	383
1-9	379	381
1-10	379	382
1-11	379	383
3-1	384	388
3-2	385	388
3-3	385	389
3-4	386	388
3-5	386	389
3-6	387	388
3-7	387	389
3-9	422	389
4-1	391	397
4-2	392	397
4-3	392	398
4-4	393	398
4-5	394	398
4-6	395	398
4-7	396	398
4-8	423	398
4-9	424	398
4-10	425	398
4-11	426	398
4-12	427	398
9-1	403	409
9-2	404	409

[0209]

人源化 AB	HC	LC
9-3	405	410
9-4	405	411
9-5	406	410
9-6	406	411
9-7	407	410
9-8	407	411
9-9	408	410
9-10	408	411
11-1	412	414
11-2	413	414
11-3	413	415
18-1	416	420
18-2	417	420
18-3	417	420
18-4	417	421
18-5	418	420
18-6	418	421
18-7	419	420
18-8	419	421

[0210] 在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含一对变体序列,所述变体序列各自与表C中列出的SEQ ID NO具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性。在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含一对序列:选自表C中列出的SEQ ID NO:的一个序列,和另一个序列,所述另一个序列是与具有表D中列出的SEQ ID NO:序列具有表C中列出的SEQ ID NO:的序列具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列。

[0211] 在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含一对序列:选自表D中列出的SEQ ID NO:的一个序列,和另一个序列,所述另一个序列是与具有表D中列出的SEQ ID NO:的序列具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列。例如,在各个方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:419的序列,并且所述抗原结合蛋白还包含与SEQ ID NO 421具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列。

[0212] 在各种情况下,抗原结合蛋白是在重链(HC)可变区中或在轻链(LC)可变区中或在两者中具有一个或多个(例如,2、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或35个)氨基酸取代的如表D中列出的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面,抗原结合蛋白是在HC可变区、LC可变区或两者中具有一个或多个氨基酸取代的AB1-11的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:379的具有1、2、3、4或5个氨基酸取代的HC。在示例性方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID

NO:504的HC CDR1、SEQ ID NO:505的HC CDR2、SEQ ID NO:506的HC CDR3或其组合。在示例性情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:503的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:496-501中的任一个的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含在图22中标记为S7-S12的HC序列。在各种情况下,轻链可变区包含SEQ ID NO:449的LC CDR1、SEQ ID NO:450的LC CDR2、SEQ ID NO:451的LC CDR3或其组合。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:380-383和479中的任一个的LC。在示例性情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:383的LC。在一些方面,抗原结合蛋白包含在图22中标记为S7-S12的LC序列。在示例性方面,抗原结合蛋白是在HC可变区、LC可变区或两者中具有一个或多个氨基酸取代的AB3-7的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:387的具有1、2、3、4、5或6个氨基酸取代的HC。在示例性方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:507的HC CDR1、SEQ ID NO:508的HC CDR2、SEQ ID NO:509的HC CDR3或其组合。在示例性情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:502的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:490-495中的任一个的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含在图22中标记为S1-S6的HC序列。在各种情况下,轻链可变区包含SEQ ID NO:476的LC CDR1、SEQ ID NO:477的LC CDR2、SEQ ID NO:454的LC CDR3或其组合。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:388-390和481中的任一个的LC。在示例性情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:389的LC。在一些方面,抗原结合蛋白包含在图22中标记为S1-S6的LC序列。在示例性方面,抗原结合蛋白是在HC可变区、LC可变区或两者中具有一个或多个氨基酸取代的AB3的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:139的具有1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:510中的任一个的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:510的具有如图23所示的1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC序列。在示例性方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:138的具有1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:511中的任一个的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:511的具有如图24所示的1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC序列。在示例性方面,抗原结合蛋白是在HC可变区、LC可变区或两者中具有一个或多个氨基酸取代的AB1的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:135的具有1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:513中的任一个的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:513的具有如图25所示的1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC序列。在示例性方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:134的具有1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:512中的任一个的HC。在一些方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:512的具有如图26所示的1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC序列。

[0213] 无岩藻糖基化抗体

[0214] 许多分泌的蛋白质经历翻译后糖基化,这是糖部分(例如聚糖、糖类)与蛋白质的特定氨基酸共价附接的过程。在真核细胞中,发生两种类型的糖基化反应:(1)N-连接糖基化,其中聚糖附接至识别序列Asn-X-Thr/Ser的天冬酰胺,其中“X”是除脯氨酸之外的任何氨基酸,和(2)O-连接糖基化,其中聚糖附接至丝氨酸或苏氨酸。无论糖基化类型(N连接或O连接)如何,由于与每个位点(O或N)缔合的大量聚糖结构,存在蛋白质糖型的微异质性。

[0215] 所有N-聚糖都具有共同的核心糖序列:Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-

4GlcNAcβ1-Asn-X-Ser/Thr($Man_3GlcNAc_2Asn$)，并分类为以下三种类型之一：(A)高甘露糖(HM)或低聚甘露糖(OM)型，其由两个N-乙酰葡萄糖胺(GalNAc)部分和大量(例如，5、6、7、8或9个)甘露糖(Man)残基组成；(B)复合型，其包含超过两个GlcNAc部分和任何数量的其他糖类型；或(C)杂合型，其包含在分支的一侧的Man残基和在复合物分支的底部的GlcNAc。图1A(摘自Stanley等人，第8章：N-Glycans，Essentials of Glycobiology，第2版，Cold Spring Harbor Laboratory Press；2009)显示三种类型的N-聚糖。

[0216] N-连接聚糖通常包含半乳糖(Gal)、N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、半乳糖胺(GalN)、葡萄糖(GLc)、N-乙酰葡萄糖胺(ClcNAc)、葡萄糖胺(GlcN)、甘露糖(Man)、N-乙酰甘露糖胺(ManNAc)、甘露糖胺(ManN)、木糖(Xyl)、NO乙酰基神经氨酸(Neu5Ac)、N-羟乙酰基神经氨酸(Neu5Gc)、2-酮基-3-脱氧壬酸(2-keto-3-doxynononic acid)(Kdn)、岩藻糖(Fuc)、葡萄糖醛酸(GLcA)、艾杜糖醛酸(IdoA)、半乳糖醛酸(Gal A)、甘露糖醛酸(Man A)的一个或多个单糖。这种糖类的常用符号示于图29A中。

[0217] N-连接糖基化在内质网(ER)中开始，其中一系列复杂的反应导致核心聚糖结构的附接，所述核心聚糖结构主要由两个GlcNAc残基和三个Man残基组成。ER中形成的聚糖复合物通过高尔基体中酶的作用进行修饰。如果酶相对难以接近糖类，则糖类通常保持原始HM形式。如果酶可接近糖类，则许多Man残基被裂解，并且糖类被进一步修饰，从而形成复合型N-聚糖结构。例如，位于顺式高尔基体中的甘露糖苷酶-1可裂解或水解HM聚糖，而位于内侧高尔基体中的岩藻糖基转移酶FUT-8使聚糖岩藻糖基化(Hanrue Imai-Nishiya(2007)，BMC Biotechnology，7:84)。

[0218] 因此，糖组成和聚糖结构的结构的构型发生变化，这取决于ER和高尔基体中的糖基化机器、机器酶对聚糖结构的可及性、每种酶的作用顺序和蛋白质从糖基化机器中释放出来的阶段以及其他因素。

[0219] 在本公开的示例性实施方案中，抗原结合蛋白包含Fc多肽。如本文所用的术语“Fc多肽”包括源自抗体的Fc区的多肽的天然和突变蛋白形式。在示例性方面，当前公开的抗原结合蛋白的Fc多肽包含聚糖。在各种情况下，聚糖缺乏岩藻糖或无岩藻糖基化。在示例性方面，抗原结合蛋白包含无岩藻糖基化聚糖。如本文所用，术语“无岩藻糖基化聚糖”或“afuco聚糖”或“无岩藻糖基化糖型”或“Afuc”是指缺乏核心岩藻糖的糖型，例如，参与与N-糖基化位点的Asn酰胺键合的GlcNAc残基上的α1,6-连接的岩藻糖。无岩藻糖基化糖型包括但不限于A1G0、A2G0、A2G1a、A2G1b、A2G2和A1G1M5。另外的无岩藻糖基化聚糖包括例如A1G1a、G0[H3N4]、G0[H4N4]、G0[H5N4]、FO-N[H3N3]。参见例如，Reusch和Tejada，Glycobiology 25(12):1325-1334(2015)。

[0220] 本公开还提供了组合物，例如药物组合物，所述组合物包含抗原结合蛋白，所述抗原结合蛋白包含含有无岩藻糖基化聚糖的Fc多肽。在示例性方面，组合物中存在的至少或约25％的抗原结合蛋白是包含Fc多肽的抗原结合蛋白，所述Fc多肽包含无岩藻糖基化聚糖。在示例性方面，组合物中存在的至少或约25％的抗原结合蛋白无岩藻糖基化。任选地，组合物中存在的至少30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％或更多的抗原结合蛋白无岩藻糖基化。产生包含特定糖谱的抗原结合蛋白的组合物的方法是本领域已知的。在示例性实施方案中，抗原结合蛋白是在细胞中重组产生的，所述细胞经遗传修饰以改变从头途径或补救途径的酶的活性。这两种岩藻糖代谢途径示于图29B中。在示例性实施方案中，细胞

经遗传修饰以改变以下中的任何一者或多者的活性:岩藻糖基转移酶(FUT,例如,FUT1、FUT2、FUT3、FUT4、FUT5、FUT6、FUT7、FUT8、FUT9)、岩藻糖激酶、GDP-岩藻糖焦磷酸化酶、GDP-D-甘露糖-4,6-脱水酶(GMD)和GDP-酮基-6-脱氧甘露糖-3,5-差向异构酶、4-还原酶(FX)。在示例性实施方案中,细胞经遗传修饰以敲除编码FX的基因。参见例如,国际专利公布第WO2017/079165A1号;Kanda等人,J Biotechnol 130,2007,300-310;Yamane-Ohunuki等人,Biotechnol Bioeng 87,2004,614-622;Malphettes等人,Biotechnol Bioeng 106,2010,774-783。

[0221] 核酸

[0222] 本公开还提供了核酸,所述核酸包含编码本公开的抗原结合蛋白的核苷酸序列。如本文所用的"核酸"包括"多核苷酸"、"寡核苷酸"和"核酸分子",并且通常是指DNA或RNA的聚合物或其经修饰形式,其可以是单链或双链的、从天然来源合成或获得(例如,分离和/或纯化),其可含有天然、非天然或改变的核苷酸,并且其可含有天然、非天然或改变的核苷酸间键联,如氨基磷酸酯键或硫代磷酸酯键联,而不是在未修饰的寡核苷酸的核苷酸之间发现的磷酸二酯键。核酸可包含编码本公开的任何抗原结合蛋白的任何核苷酸序列。在各个方面,所述核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含(a)表A或A1中列出的重链(HC)互补决定区(CDR)1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、89、95、101、107、113、119、125、131、452、455、461、465和472,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%)序列同一性的变体序列;(b)表A或A1中列出的HC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、86、102、108、114、120、126、132、475、456、462、466、468和473,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%)序列同一性的变体序列;(c)表A或A1中列出的HC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、453、457、463、467、469和474,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%)序列同一性的变体序列;(d)表A或A1中列出的轻链(LC)CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:8、14、20、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122、128、449、476、458、464和470,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%)序列同一性的变体序列;(e)表A或A1中列出的LC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123、129、450、477、459和471,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%)序列同一性的变体序列;(f)表A中列出的LC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、88、94、100、106、112、118、124、130、451、454和460,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%)序列同一性的变体序列;或(g)(a)-(f)中的任何两者或更多者的组合。在各个方面,所述核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含表A或A1中

列出的LC CDR1氨基酸序列、LC CDR2氨基酸序列和LC CDR3氨基酸序列和表A或A1中列出的HC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。在各个方面，所述核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含表A或A1中列出的HC CDR1氨基酸序列、HC CDR2氨基酸序列和HC CDR3氨基酸序列和表A或A1中列出的LC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。在各种实施方案中，所述核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含(a)由表A或A1的单行中的SEQ ID NO:指定的氨基酸序列中的至少3、4或5个，(b)由表A或A1的单行的SEQ ID NO:指定的LC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A或A1的单行的SEQ ID NO:指定的HC CDR氨基酸序列中的至少1或2个，(c)由表A或A1的单行的SEQ ID NO:指定的HC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A或A1的单行的SEQ ID NO:指定的LC CDR氨基酸序列中的至少1或2个，(d)由表A的单行的SEQ ID NO:指定的所有6个CDR氨基酸序列，和/或(e)选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列：(a)SEQ ID NO:74-79；(b)SEQ ID NO:50-55；(c)SEQ ID NO:122-127；(d)SEQ ID NO:26-31；(e)SEQ ID NO:128-133；(f)SEQ ID NO:38-43；(g)SEQ ID NO:62-67；(h)SEQ ID NO:80-85；(i)SEQ ID NO:44-49；(j)SEQ ID NO:86-91；(k)SEQ ID NO:104-109；(l)SEQ ID NO:56-61；(m)SEQ ID NO:32-37；(n)SEQ ID NO:110-115；(o)SEQ ID NO:98-103；(p)SEQ ID NO:92-97；(q)SEQ ID NO:116-121；(r)SEQ ID NO:8-13；(s)SEQ ID NO:68-73；(t)SEQ ID NO:14-19；(u)SEQ ID NO:20-25；(v)SEQ ID NO:449-453和475；(w)SEQ ID NO:476-477、454-457；(x)SEQ ID NO:458-463；(y)SEQ ID NO:57、58、464-467；(z)SEQ ID NO:68-71和468-469；和(aa)SEQ ID NO:112和470-474。在各种实施方案中，所述核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含(a)表B或B1中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列：135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、478、480、482、484、486和488，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％(例如，至少或约80％、至少或约85％、至少或约90％、至少或约95％)序列同一性的变体序列；或(b)表B或B1中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列：134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、479、481、483、485、487和489，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％(例如，至少或约80％、至少或约85％、至少或约90％、至少或约95％)序列同一性的变体序列；或(c)(a)和(b)两者。在各种实施方案中，所述核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的一对氨基酸序列：(a)SEQ ID NO:156和157；(b)SEQ ID NO:148和149；(c)SEQ ID NO:172和173；(d)SEQ ID NO:140和141；(e)SEQ ID NO:174和175；(f)SEQ ID NO:144和145；(g)SEQ ID NO:152和153；(h)SEQ ID NO:158和159；(i)SEQ ID NO:146和147；(j)SEQ ID NO:160和161；(k)SEQ ID NO:166和167；(l)SEQ ID NO:150和151；(m)SEQ ID NO:142和143；(n)SEQ ID NO:168和169；(o)SEQ ID NO:164和165；(p)SEQ ID NO:162和163；(q)SEQ ID NO:170和171；(r)SEQ ID NO:134和135；(s)SEQ ID NO:154和155；(t)SEQ ID NO:136和137；和(u)SEQ ID NO:138和139。在各种实施方案中，所述核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含选自由表D中列出的对组成的组的一对氨基酸序列。在各个方面，所述核酸包含如下核苷酸序列，所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:208-375中的任何一个或多个的序列。在一些实施方案中，核酸不包含任何插入、缺失、倒位和/或取代。在其他实施方案中，核酸包含一个或多个插入、缺

失、倒位和/或取代。

[0223] 在各个方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白是在重链(HC)可变区中或在轻链(LC)可变区中或在两者中具有一个或多个(例如，2、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或35个)氨基酸取代的如表D中列出的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白是在HC可变区、LC可变区或两者中具有一个或多个氨基酸取代的AB1-11的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:379的具有1、2、3、4或5个氨基酸取代的HC。在示例性方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:504的HC CDR1、SEQ ID NO:505的HC CDR2、SEQ ID NO:506的HC CDR3或其组合。在示例性情况下，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:503的HC。在一些方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:496-501中的任一个的HC。在一些方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含在图22中标记为S7-S12的HC序列。在各种情况下，核酸包含编码轻链可变区的核苷酸序列，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:449的LC CDR1、SEQ ID NO:450的LC CDR2、SEQ ID NO:451的LC CDR3或其组合。在一些方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:380-383和479中的任一个的LC。在示例性情况下，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:383的LC。在一些方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含在图22中标记为S7-S12的LC序列。在示例性方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白是在HC可变区、LC可变区或两者中具有一个或多个氨基酸取代的AB3-7的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:387的具有1、2、3、4、5或6个氨基酸取代的HC。在示例性方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:507的HC CDR1、SEQ ID NO:508的HC CDR2、SEQ ID NO:509的HC CDR3或其组合。在示例性情况下，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:502的HC。在一些方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:490-495中的任一个的HC。在一些方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含在图22中标记为S1-S6的HC序列。在各种情况下，核酸包含编码轻链可变区的核苷酸序列，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:476的LC CDR1、SEQ ID NO:477的LC CDR2、SEQ ID NO:454的LC CDR3或其组合。在一些方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:388-390和481中的任一个的LC。在示例性情况下，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:389的LC。在一些方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包含在图22中标记为S1-S6的LC序列。

[0224] 在示例性方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白是在HC可变区、LC可变区或两者中具有一个或多个氨基酸取代的AB3的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面，核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列，所述抗原结合蛋白包

含SEQ ID NO:139的具有1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC。在一些方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:510中的任一个的HC。在一些方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:510的具有如图23所示的1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC序列。在示例性方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:138的具有1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC。在一些方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:511中的任一个的HC。在一些方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:511的具有如图24所示的1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC序列。在示例性方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白是在HC可变区、LC可变区或两者中具有一个或多个氨基酸取代的AB1的人源化抗原结合蛋白。在示例性方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:135的具有1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC。在一些方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:513中的任一个的HC。在一些方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:513的具有如图25所示的1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC序列。在示例性方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:134的具有1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC。在一些方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:512中的任一个的HC。在一些方面,核酸包含编码如下抗原结合蛋白的核苷酸序列,所述抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:512的具有如图26所示的1、2、3、4或5个(或更多个)氨基酸取代的HC序列。在一些实施方案中,核酸不包含任何插入、缺失、倒位和/或取代。在其他实施方案中,核酸包含一个或多个插入、缺失、倒位和/或取代。

[0225] 在一些方面,本公开的核酸是重组的。如本文所用,术语“重组”是指(i)通过将天然或合成核酸区段连接至可在活细胞中复制的核酸分子而在活细胞外构建的分子,或(ii)由以上(i)中描述的那些的复制产生的分子。出于本文的目的,复制可以是体外复制或体内复制。

[0226] 在一些方面,使用本领域中已知的程序基于化学合成和/或酶促连接反应构建核酸。参见例如,Sambrook等人,同上;和Ausubel等人,同上。例如,可使用天然存在的核苷酸或经设计以增加分子的生物稳定性或增加杂交后形成的双链体的物理稳定性的各种经修饰的核苷酸(例如硫代磷酸酯衍生物和吖啶取代的核苷酸)化学合成核酸。可用于产生核酸的经修饰核苷酸的实例包括但不限于5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧基羟甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基-2-硫尿苷、5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、β-D-半乳糖基辫苷、肌苷、N^6-异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N-取代的腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基辫苷、5’-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-N^6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、怀丁氧苷、假尿嘧啶(pseudouratil)、辫苷(queosine)、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿

嘧啶-5-氧乙酸甲酯、3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶和2,6-二氨基嘌呤。可替代地,本公开的一种或多种核酸可从公司购买,如Macromolecular Resources(Fort Collins,CO)和Synthegen(Houston,TX)。

[0227] 载体

[0228] 在一些方面,本公开的核酸被并入载体中。在此方面,本公开提供了包含当前公开的核酸中的任一者的载体。在各个方面,载体是重组表达载体。出于本文的目的,术语"重组表达载体"是指经遗传修饰的寡核苷酸或多核苷酸构建体,当所述构建体包含编码mRNA、蛋白质、多肽或肽的核苷酸序列并且使载体在足以在宿主细胞内表达所述mRNA、蛋白质、多肽或肽的条件下与所述细胞接触时,所述构建体允许宿主细胞表达mRNA、蛋白质、多肽或肽。本公开的载体整体上不是天然存在的。然而,载体的部分可以是天然存在的。当前公开的载体可包含任何类型的核苷酸,包括但不限于DNA和RNA,所述核苷酸可以是单链或双链的,合成的或部分从天然来源获得的,并且可含有天然的、非天然的或改变的核苷酸。载体可包含天然存在的或非天然存在的核苷酸间键联或两种类型的键联。在一些方面,改变的核苷酸或非天然存在的核苷酸间键联不阻碍载体的转录或复制。

[0229] 本公开的载体可以是任何合适的载体,并且可用于转导、转化或转染任何合适的宿主。合适的载体包括被设计用于繁殖和扩增或用于表达或用于两者的那些载体,诸如质粒和病毒。载体可以是基于质粒的表达载体。在各个方面,载体选自由以下组成的组:pUC系列(Fermentas Life Sciences)、pBluescript系列(Stratagene,LaJoIIa,CA)、pET系列(Novagen,Madison,WI)、pGEX系列(Pharmacia Biotech,Uppsala,Sweden)和pEX系列(Clontech,Palo Alto,CA)。也可使用噬菌体载体,如λGTIO、λGTl 1、λZapII(Stratagene)、λEMBL4和λNMl 149。植物表达载体的实例包括pBIOl、pBI101.2、pBI101.3、pBI121和pBIN19(Clontech)。动物表达载体的实例包括pEUK-Cl、pMAM和pMAMneo(Clontech)。在一些方面,载体是病毒载体,例如逆转录病毒载体。在各个方面,载体是腺病毒载体、腺相关病毒(AAV)载体、单纯疱疹病毒(HSV)载体、水疱性口炎病毒(VSV)载体、痘苗病毒载体或慢病毒载体。参见例如,Howarth等人,Cell Biol.Toxicol.26(1):1-20(2010)。在各个方面,载体是感染节肢动物例如昆虫的杆状病毒载体。在各个方面,杆状病毒载体是苜蓿银纹夜蛾多核型病毒(AcMNPV)或家蚕核型多角体病毒(BmNPV)。参见例如,Khan,Adv Pharm Bull 3(2):257-263(2013);Miller,Bioessays 11(4):91-96(1989);Atkinson等人,Pestic Sci 28:215-224(1990)。

[0230] 本公开的载体可使用描述于例如Sambrook等人,同上和Ausubel等人,同上中的标准重组DNA技术来制备。可制备环状或线性的表达载体的构建体以含有在原核或真核宿主细胞中起作用的复制系统。复制系统可源自例如CoIEl、2μ质粒、λ、SV40、牛乳头瘤病毒等。

[0231] 在一些方面,在适当情况下并且将载体是基于DNA还是基于RNA考虑在内,载体包含调控序列(如转录和翻译起始和终止密码子),所述调控序列对载体待引入其中的宿主的类型(例如细菌、真菌、植物或动物)具有特异性。

[0232] 载体可包含一种或多种标记基因,所述标记基因允许选择转化或转染的宿主。标记基因具有杀生物剂抗性(例如,对抗生素、重金属等的抗性),在营养缺陷型宿主中互补以提供原养型等等。用于当前公开的表达载体的合适的标记基因包括,例如新霉素/G418抗性基因、潮霉素抗性基因、组氨醇抗性基因、四环素抗性基因和氨苄青霉素抗性基因。

[0233] 载体可包含与编码多肽的核苷酸序列(包括其功能部分和功能变体)或与编码多肽的核苷酸序列互补或杂交的核苷酸序列可操作地连接的天然或标准启动子。启动子的选择(例如强的、弱的、诱导型的、组织特异性的和发育特异性的)在本领域技术人员的能力范围内。类似地,将核苷酸序列与启动子组合也在本领域技术人员的能力范围内。启动子可以是非病毒启动子或病毒启动子,例如巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子、RSV启动子和在鼠干细胞病毒的长末端重复序列中发现的启动子。

[0234] 宿主细胞

[0235] 本文提供了包含本公开的核酸或载体的宿主细胞。如本文所用,术语“宿主细胞”是指任何类型的细胞,所述细胞可含有本公开的载体并且能够产生由核酸(例如,mRNA、蛋白质)编码的表达产物。在一些方面,宿主细胞是贴壁细胞或悬浮细胞,即悬浮生长的细胞。在各个方面,宿主细胞是培养的细胞或原代细胞,即直接从生物体(例如人)分离的。宿主细胞可具有任何细胞类型,可源自任何类型的组织,并且可处于任何发育阶段。

[0236] 在各个方面,抗原结合蛋白是糖基化蛋白,并且宿主细胞是具有糖基化能力的细胞。在各个方面,有糖基化能力的细胞是真核细胞,包括但不限于酵母细胞、丝状真菌细胞、原生动物细胞、藻类细胞、昆虫细胞或哺乳动物细胞。此类宿主细胞在本领域中有描述。参见例如,Frenzel,等人,Front Immunol 4:217(2013)。在各个方面,真核细胞是哺乳动物细胞。在各个方面,哺乳动物细胞是非人哺乳动物细胞。在一些方面,细胞是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞及其衍生物(例如,CHO-K1、CHO pro-3)、小鼠骨髓瘤细胞(例如,NS0、GS-NS0、Sp2/0)、经工程改造而缺乏二氢叶酸还原酶(DHFR)活性的细胞(例如DUKX-X11、DG44)、人胚肾293(HEK293)细胞或其衍生物(例如HEK293T、HEK293-EBNA)、非洲绿猴肾细胞(例如,COS细胞、VERO细胞)、人宫颈癌细胞(例如,HeLa)、人骨骨肉瘤上皮细胞U2-OS、腺癌人肺泡基底上皮细胞A549、人纤维肉瘤细胞HT1080、小鼠脑肿瘤细胞CAD、胚胎性癌细胞P19、小鼠胚胎成纤维细胞NIH 3T3、小鼠成纤维细胞L929、小鼠成神经细胞瘤细胞N2a、人乳腺癌细胞MCF-7、成视网膜细胞瘤细胞Y79、人成视网膜细胞瘤细胞SO-Rb50、人肝癌细胞Hep G2、小鼠B骨髓瘤细胞J558L或幼仓鼠肾(BHK)细胞(Gaillet等人2007;Khan,Adv Pharm Bull 3(2):257-263(2013))。

[0237] 对于扩增或复制载体的目的,宿主细胞在一些方面是原核细胞,例如细菌细胞。

[0238] 本公开还提供了包含至少一种本文所述宿主细胞的细胞群体。在一些方面,细胞群体是异质群体,所述异质群体包含含有所描述的载体的宿主细胞,以及不包含任何载体的至少一种其他细胞。可替代地,在一些方面,细胞群体是基本上同质的群体,其中所述群体主要包含含有载体的宿主细胞(例如,基本上由其组成)。在一些方面,所述群体是细胞的克隆群体,其中所述群体的所有细胞是包含载体的单个宿主细胞的克隆,使得所述群体的所有细胞都包含载体。在本公开的各种实施方案中,细胞群体是包含宿主细胞的克隆群体,所述宿主细胞包含如本文所述的载体。

[0239] 制造方法

[0240] 本文还提供了产生结合至CLDN6的抗原结合蛋白的方法。在各种实施方案中,所述方法包括在细胞培养基中培养包含核酸的宿主细胞,所述核酸包含编码如本文所述的抗原结合蛋白的核苷酸序列;以及从所述细胞培养基中收获所述抗原结合蛋白。宿主细胞可以是本文所述的任何宿主细胞。在各个方面,宿主细胞选自由以下组成的组:CHO细胞、NS0细

胞、COS细胞、VERO细胞和BHK细胞。在各个方面，培养宿主细胞的步骤包括在生长培养基中培养所述宿主细胞以支持宿主细胞的生长和扩增。在各个方面，生长培养基以即时方式增加细胞密度、培养活力和生产力。在各个方面，生长培养基包含氨基酸、维生素、无机盐、葡萄糖和血清作为生长因子、激素和附着因子的来源。在各个方面，生长培养基是由氨基酸、维生素、微量元素、无机盐、脂质和胰岛素或胰岛素样生长因子组成的完全化学成分确定的培养基。除了营养之外，生长培养基还有助于维持pH值和渗透压。几种生长培养基是可商购的并且在本领域中有描述。参见例如，Arora，“Cell Culture Media:A Review”MATER METHODS 3:175(2013)。

[0241] 在各个方面，所述方法包括在补料培养基中培养宿主细胞。在各个方面，所述方法包括以补料分批模式在补料培养基中培养。重组蛋白生产方法是本领域中已知的。参见例如，Li等人，“Cell culture processes for monoclonal antibody production”MAbs 2(5):466-477(2010)。

[0242] 制备抗原结合蛋白的方法可包括用于从细胞培养物或其上清液中纯化蛋白质以及优选地回收纯化的蛋白质的一个或多个步骤。在各个方面，所述方法包括一个或多个色谱步骤，例如亲和色谱(例如蛋白A亲和色谱)、离子交换色谱、疏水相互作用色谱。在各个方面，所述方法包括使用蛋白A亲和色谱树脂纯化蛋白质。

[0243] 在各种实施方案中，所述方法还包括用于配制纯化的蛋白质等的步骤，从而获得包含所述纯化的蛋白质的制剂。此类步骤描述于Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing，Jameel和Hershenson编辑，John Wiley&Sons，Inc.(Hoboken，NJ)，2010中。

[0244] 在各个方面，连接至多肽和抗原结合蛋白的抗原结合蛋白是融合蛋白的一部分。因此，本公开进一步提供了产生包含结合至CLDN6的抗原结合蛋白的融合蛋白的方法。在各种实施方案中，所述方法包括在细胞培养基中培养包含核酸的宿主细胞，所述核酸包含编码如本文所述的融合蛋白的核苷酸序列；以及从所述细胞培养基中收获所述融合蛋白。

[0245] 缀合物

[0246] 本公开还提供附接、连接或缀合至第二部分(例如，异源部分、缀合物部分)的抗原结合蛋白。因此，本公开提供了包含抗原结合蛋白和异源部分的缀合物。如本文所用，术语“异源部分”与“缀合物部分”同义并且是指与本公开的抗原结合蛋白不同的任何分子(化学的或生物化学的、天然存在的或非编码的)。各种异源部分包括但不限于聚合物、碳水化合物、脂质、核酸、寡核苷酸、DNA或RNA、氨基酸、肽、多肽、蛋白质、治疗剂(例如，细胞毒性剂、细胞因子)或诊断剂。

[0247] 在一些实施方案中，异源部分是聚合物。聚合物可以是支化的或无支化的。聚合物可具有任何分子量。在一些实施方案中，聚合物具有介于约2kDa至约100kDa之间的平均分子量(术语“约”指示在水溶性聚合物的制剂中，一些分子将重于、一些分子将轻于所陈述的分子量)。在一些方面，聚合物的平均分子量介于约5kDa与约50kDa之间、介于约12kDa至约40kDa之间或介于约20kDa至约35kDa之间。

[0248] 在一些实施方案中，聚合物被改性为具有单个反应性基团，诸如用于酰化的活性酯或用于烷基化的醛，从而可控制聚合度。在一些实施方案中，聚合物是水溶性的，使得其所附接的蛋白质不会在诸如生理环境的水性环境中沉淀。在一些实施方案中，例如，当组合

物用于治疗用途时，聚合物是药学上可接受的。另外，在一些方面，聚合物是聚合物的混合物，例如共聚物、嵌段共聚物。

[0249] 在一些实施方案中，聚合物选自由以下组成的组：聚酰胺；聚碳酸酯；聚烯烃及其衍生物，包括聚亚烷基二醇、聚环氧烷、聚对苯二甲酸亚烷基酯；丙烯酸和甲基丙烯酸酯的聚合物，包括聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)和聚(丙烯酸十八酯)；聚乙烯聚合物，包括聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯酯、聚卤乙烯、聚(乙酸乙烯酯)和聚乙烯吡咯烷酮；聚乙交酯；聚硅氧烷；聚氨酯及其共聚物；纤维素，包括烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟基-丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、羧乙基纤维素、三乙酸纤维素和硫酸纤维素钠盐；聚丙烯；聚乙烯，包括聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)和聚(对苯二甲酸乙二醇酯)；以及聚苯乙烯。

[0250] 用于在本文中使用的特别优选的水溶性聚合物是聚乙二醇(PEG)。如本文所用，聚乙二醇是意图涵盖可用于衍生其它蛋白质的任何PEG形式，诸如单(C1-C10)烷氧基或芳氧基-聚乙二醇。PEG是线性或支化的中性聚醚，可以广泛范围的分子量获得，并且可溶于水和大多数有机溶剂中。

[0251] 在一些实施方案中，异源部分是碳水化合物。在一些实施方案中，碳水化合物是单糖(例如，葡萄糖、半乳糖、果糖)、二糖(例如，蔗糖、乳糖、麦芽糖)、寡糖(例如，棉子糖、水苏糖)、多糖(淀粉、淀粉酶、支链淀粉)、纤维素、几丁质、愈创葡聚糖(callose)、昆布多糖、木聚糖、甘露聚糖、岩藻依聚糖、半乳甘露聚糖。

[0252] 在一些实施方案中，异源部分是脂质。在一些实施方案中，脂质是脂肪酸、类花生酸、前列腺素、白三烯、血栓烷、N-酰基乙醇胺)、甘油脂质(例如，单、二、三取代的甘油)、甘油磷脂(例如，磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸)、鞘脂(例如鞘氨醇、神经酰胺)、固醇脂质(例如，类固醇、胆固醇)、异戊烯醇脂质、糖脂或聚酮化合物、油、蜡、胆固醇、固醇、脂溶性维生素、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯、磷脂。

[0253] 在一些实施方案中，异源部分是治疗剂。治疗剂可以是本领域中已知的任一种。本文考虑的治疗剂的实例包括但不限于天然酶、源自天然来源的蛋白质、重组蛋白质、天然肽、合成肽、环肽、抗体、受体激动剂、细胞毒性剂、免疫球蛋白、β-肾上腺素能阻滞剂、钙通道阻滞剂、冠状血管扩张剂、强心苷、抗心律失常药、心脏拟交感神经药、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、利尿剂、强心药、胆固醇和甘油三酯降低剂、胆汁酸螯合剂、贝特类、3-羟基-3-甲基戊二酰基(HMG)-CoA还原酶抑制剂、烟酸衍生物、抗肾上腺素能药、α-肾上腺素能阻滞剂、中枢作用的抗肾上腺素能药、血管扩张剂、保钾剂、噻嗪类药物和相关剂、血管紧张素II受体拮抗剂、外周血管扩张剂、抗雄激素、雌激素、抗生素、类视黄醇、胰岛素和类似物、α-葡糖苷酶抑制剂、双胍类药物、格列奈类药物、磺酰脲类药物、噻唑烷二酮类、雄激素、孕激素、骨代谢调控剂、垂体前叶激素、下丘脑激素、垂体后叶激素、促性腺激素、促性腺激素释放激素拮抗剂、排卵刺激剂、选择性雌激素受体调节剂、抗甲状腺剂、甲状腺激素、膨胀性泻剂(bulk forming agent)、泻药、逆蠕动剂、菌群调节剂、肠道吸附剂、肠道抗感染剂、抗厌食剂、抗恶病质剂、抗贪食症剂、食欲抑制剂、抗肥胖剂、抗酸剂、上消化道药物、抗胆碱能

药、氨基水杨酸衍生物、生物应答调节剂、皮质类固醇、解痉剂、5-HT_4部分激动剂、抗组胺药、大麻素、多巴胺拮抗剂、血清素拮抗剂、细胞保护剂、组胺H2受体拮抗剂、粘膜保护剂、质子泵抑制剂、幽门螺杆菌根除疗法、红细胞生成刺激剂、造血剂、贫血剂、肝素、抗纤维蛋白溶解剂、止血剂、凝血因子、二磷酸腺苷抑制剂、糖蛋白受体抑制剂、纤维蛋白原-血小板结合抑制剂、血栓烷-A_2抑制剂、纤溶酶原活化剂、抗血栓形成剂、糖皮质激素、盐皮质激素、皮质类固醇、选择性抗免疫抑制剂、抗真菌剂、参与预防性治疗的药物、AIDS相关感染、巨细胞病毒、非核苷逆转录酶抑制剂、核苷类似物逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、贫血、卡波济氏肉瘤、氨基糖苷类、碳青霉烯类、头孢菌素类、糖肽类、林可酰胺类、大环内酯类、噁唑烷酮类、青霉素类、链阳菌素类、磺胺类药物、甲氧苄啶及其衍生物、四环素类、驱虫药、抗阿米巴药、双胍类、金鸡纳属生物碱、叶酸拮抗剂、喹啉衍生物、卡氏肺孢子虫疗法、酰肼类、咪唑类、三唑类、硝基咪唑类、环胺类、神经酰胺酶抑制剂、核苷、磷酸盐结合剂、胆碱酯酶抑制剂、辅助治疗、巴比妥类药物和衍生物、苯二氮卓类药物、γ氨基丁酸衍生物、乙内酰脲衍生物、亚氨基芪衍生物、琥珀酰亚胺衍生物、抗惊厥药、麦角生物碱、抗偏头痛制剂、生物应答调节剂、氨基甲酸酯、三环衍生物、去极化剂、非去极化剂、神经肌肉麻痹剂、CNS刺激剂、多巴胺能试剂、单胺氧化酶抑制剂、COMT抑制剂、烷基磺酸盐、乙烯亚胺、咪唑四嗪、氮芥类似物、亚硝基脲、含铂化合物、抗代谢药、嘌呤类似物、嘧啶类似物、尿素衍生物、蒽环类药物、放线菌素D、喜树碱衍生物、表鬼臼毒素、紫杉烷、长春花生物碱和类似物、抗雄激素、抗雌激素、非类固醇芳香酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、抗肿瘤药、氮杂螺癸二酮衍生物、抗焦虑药、兴奋剂、单胺再摄取抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂、抗抑郁剂、苯并异噁唑衍生物、丁酰苯衍生物、二苯并二氮杂䓬衍生物、二苯并硫氮杂䓬衍生物、二苯基丁基哌啶衍生物、吩噻嗪、噻吩并苯并二氮杂䓬衍生物、噻吨衍生物、过敏原提取物、非类固醇药物、白三烯受体拮抗剂、黄嘌呤、内皮素受体拮抗剂、前列腺素、肺表面活性剂、粘液溶解剂、抗有丝分裂剂、排尿酸药、黄嘌呤氧化酶抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、乌洛托品(metheamine)盐、硝基呋喃衍生物、喹诺酮类、平滑肌松弛剂、拟副交感神经药、卤代烃、氨基苯甲酸酯、酰胺类(例如利多卡因、盐酸阿替卡因、盐酸布比卡因)、退热剂、催眠药和镇静剂、环吡咯酮类、吡唑并嘧啶类、非类固醇抗炎药、阿片类药物、对氨基苯酚衍生物、乙醇脱氢酶抑制剂、肝素拮抗剂、吸附剂、催吐剂、阿片类拮抗剂、胆碱酯酶再活化剂、尼古丁替代疗法、维生素A类似物和拮抗剂、维生素B类似物和拮抗剂、维生素C类似物和拮抗剂、维生素D类似物和拮抗剂、维生素E类似物和拮抗剂、维生素K类似物和拮抗剂。

[0254] 本公开的抗原结合蛋白可与一种或多种有效抑制肿瘤转移的细胞因子和生长因子缀合，并且其中所述细胞因子或生长因子已显示对至少一种细胞群体具有抗增殖作用。此类细胞因子、淋巴因子、生长因子或其他造血因子包括但不限于：M-CSF、GM-CSF、TNF、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IFN、TNFα、TNF1、TNF2、G-CSF、Meg-CSF、GM-CSF、血小板生成素、干细胞因子和红细胞生成素。用于在本文中使用的另外生长因子包括血管生成素、骨形态发生蛋白-1、骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-3、骨形态发生蛋白-4、骨形态发生蛋白-5、骨形态发生蛋白-6、骨形态发生蛋白-7、骨形态发生蛋白-8、骨形态发生蛋白-9、骨形态发生蛋白-10、骨形态发生蛋白-11、骨形态发生蛋白-12、骨形态发生蛋白-13、骨形态发生蛋白-14、骨形态发生蛋白-15、骨形态发生蛋白受体IA、骨形态发生蛋白受体IB、脑源性神经

营养因子、睫状神经营养因子、睫状神经营养因子受体α、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞趋化因子1、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞趋化因子2α、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞趋化因子2β、β内皮细胞生长因子、内皮素1、上皮细胞来源的嗜中性粒细胞引诱剂、神经胶质细胞系来源的嗜中性粒细胞受体α1、神经胶质细胞系来源的嗜中性粒细胞受体α2、生长相关蛋白、生长相关蛋白α、生长相关蛋白β、生长相关蛋白γ、肝素结合表皮生长因子、肝细胞生长因子、肝细胞生长因子受体、胰岛素样生长因子I、胰岛素样生长因子受体、胰岛素样生长因子II、胰岛素样生长因子结合蛋白、角质形成细胞生长因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受体α、神经生长因子、神经生长因子受体、神经营养因子-3、神经营养因子-4、前B细胞生长刺激因子、干细胞因子、干细胞因子受体、转化生长因子α、转化生长因子β、转化生长因子β1、转化生长因子β1.2、转化生长因子β2、转化生长因子β3、转化生长因子β5、潜在转化生长因子β1、转化生长因子β结合蛋白I、转化生长因子β结合蛋白II、转化生长因子受体β结合蛋白III、肿瘤坏死因子受体I型、肿瘤坏死因子受体II型、尿激酶型纤溶酶原活化剂受体、嵌合蛋白及其生物学或免疫学活性片段。

[0255] 在一些实施方案中，缀合物包含如本文所述的化合物和细胞毒性剂。细胞毒性剂是对细胞有毒性的任何分子(化学或生物化学)。在一些方面，当细胞毒性剂与本发明的化合物缀合时，获得的结果是协同的。也就是说，化合物和细胞毒性剂的组合疗法的有效性是协同的，即，有效性大于由各自的相加个体效应所预期的有效性。因此，可减少细胞毒性剂的剂量，并且因此同时降低毒性问题和其他副作用的风险。在一些实施方案中，细胞毒性剂是化学治疗剂。化学治疗剂是本领域中已知的并且包括但不限于铂配位化合物、拓扑异构酶抑制剂、抗生素、抗有丝分裂生物碱和二氟核苷，如美国专利第6,630,124号中所描述。

[0256] 在一些实施方案中，化学治疗剂是铂配位化合物。术语“铂配位化合物”是指以离子形式提供铂的任何抑制肿瘤细胞生长的铂配位化合物。在一些实施方案中，铂配位化合物是顺式二胺二水合铂(II)-离子；氯(二亚乙基三胺)-氯化铂(II)；二氯(乙二胺)-铂(II)；二氨(1,1-环丁烷二羧基)铂(II)(卡铂)；螺铂；异丙铂；二氨(2-乙基丙二酸)-铂(II)；乙二胺丙二酸铂(II)；水合(1,2-二氨基二环己烷)-硫酸根铂(II)；(1,2-二氨基环己烷)丙二酸铂(II)；(4-羧基邻苯二甲酸)(1,2-二氨基环己烷)铂(II)；(1,2-二氨基环己烷)-(异柠檬酸)铂(II)；(1,2-二氨基环己烷)顺式(丙酮酸)铂(II)；(1,2-二氨基环己烷)草酸铂(II)；奥马铂；和四铂。

[0257] 在一些实施方案中，顺铂是用于本发明的组合物和方法中的铂配位化合物。顺铂可从Bristol Myers-Squibb Corporation以名称PLATINOL™商购，并且可作为用于用水、无菌盐水或其他合适的媒介物复原的粉末获得。适用于本发明的其他铂配位化合物是已知的并且可商购和/或可通过常规技术制备。顺铂或顺式-二氯二氨铂II已成功用作治疗各种人实体恶性肿瘤的化学治疗剂许多年。最近，其他二氨基铂复合物也显示出作为治疗各种人实体恶性肿瘤的化学治疗剂的功效。这种二氨基-铂复合物包括但不限于螺铂和卡铂。尽管顺铂和其他二氨基-铂复合物已广泛用作人的化学治疗剂，但它们必须以高剂量水平递送，这可能导致毒性问题，如肾损伤。

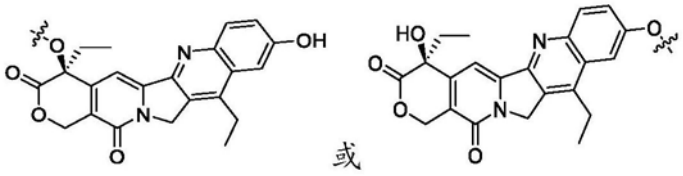
[0258] 在一些实施方案中，化学治疗剂是拓扑异构酶抑制剂。拓扑异构酶是能够改变真核细胞中的DNA拓扑结构的酶。它们对细胞功能和细胞增殖至关重要。一般而言，真核细胞中存在两类拓扑异构酶，I型和II型。拓扑异构酶I是大约100,000分子量的单体酶。所述酶

结合至DNA并引入瞬时单链断裂，使双螺旋展开(或允许其展开)，且随后在与DNA链解离之前使所述断裂重新密封。各种拓扑异构酶抑制剂最近在治疗患有卵巢癌、癌症、食道癌或非小细胞肺癌的人中显示出临床功效。

[0259] 在一些方面，拓扑异构酶抑制剂是喜树碱或喜树碱类似物。喜树碱是由中国本土的喜树(Camptotheca accuminata)和印度本土的青翠枝(Nothapodytes foetida)树产生的不溶于水的细胞毒性生物碱。喜树碱对多种肿瘤细胞表现出肿瘤细胞生长抑制活性。喜树碱类似物类化合物通常是DNA拓扑异构酶I的特异性抑制剂。术语“拓扑异构酶抑制剂”是指在结构上与喜树碱有关的任何肿瘤细胞生长抑制化合物。喜树碱类似物类化合物包括但不限于：拓扑替康、伊立替康和9-氨基喜树碱。

[0260] 在另外的实施方案中，细胞毒性剂是以下中要求保护或描述的任何肿瘤细胞生长抑制喜树碱类似物：1991年4月2日发布的美国专利第5,004,758号和在1989年6月21日公布为20’公布号EP 0 321 122的欧洲专利申请第88311366.4号；1986年8月5日发布的美国专利第4,604,463号和1985年4月17日公布的欧洲专利申请公布第EP 0 137 145号；1984年9月25日发布的美国专利第4,473,692号和1983年3月16日公布的欧洲专利申请公布第EP 0 074 256号；1985年10月8日发布的美国专利第4,545,880号和1983年3月16日公布的欧洲专利申请公布第EP 0 074 256号；1983年9月14日公布的欧洲专利申请公布第EP 0 088 642号；Wani等人，J.Med.Chem.，29，2358-2363(1986)；Nitta等人，Proc.14th International Congr.Chemotherapy，Kyoto，1985，Tokyo Press，Anticancer Section 1，第28-30页，特别是称为CPT-11的化合物。CPT-11是喜树碱类似物，其具有通过10-羟基-7-乙基喜树碱的C-10处的氨基甲酸酯键联连接的4-(哌啶基)-哌啶侧链。CPT-11目前正在进行人临床试验，并且也被称为伊立替康；Wani等人，J.Med.Chem.，23，554(1980)；Wani等人，J.Med.Chem.，30，1774(1987)；1982年8月3日发布的美国专利第4,342,776号；1990年9月13日提交的美国专利申请序列第581,916号和1991年3月20日公布的欧洲专利申请公布第EP 418 099号；1985年4月23日发布的美国专利第4,513,138号和1983年3月23日公布的欧洲专利申请公布第EP 0 074 770号；1983年8月16日发布的美国专利第4,399,276号和1982年7月28日公布的欧洲专利申请公布第0 056 692号；其各自的全部公开内容特此以引用的方式并入。喜树碱类似物类的所有上文列出的化合物均可商购和/或可通过包括上文列出的参考文献中描述的那些技术的常规技术制备。拓扑异构酶抑制剂可选自由以下组成的组：拓扑替康、伊立替康和9-氨基喜树碱。

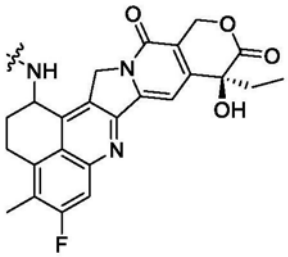
[0261] 在一些实施方案中，喜树碱类似物是伊立替康(CPT-11)的活性代谢物。在一些此类实施方案中，喜树碱类似物是7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)。作为代谢物，SN-38是通过羧酸酯酶水解伊立替康而形成的。在一些实施方案中，SN-38具有以下结构中的一种：

[0262] 

[0263] SN-38已描述于美国专利申请序列第7,999,083号；美国专利申请序列第8,080,250号；美国专利申请序列第8,759,496号；美国专利申请序列第8,999,344号；美国专利申请序列第10,195,288号；和美国专利申请序列第9,808,537号中。

[0264] 在一些实施方案中，喜树碱类似物是甲磺酸依沙替康。甲磺酸依沙替康是水溶性喜树碱(CPT)，与其他CPT类似物相比表现出更强的拓扑异构酶I抑制活性和抗肿瘤活性。此外，依沙替康对p-糖蛋白(P-gp)介导的多重耐药性细胞有效。

[0265] 在一些实施方案中，喜树碱类似物是德卢替康(Dxd)，它是依沙替康的有效衍生物，其拓扑异构酶I抑制效力是SN-38的10倍。在一些实施方案中，Dxd具有以下结构：

[0266] 

[0267] Dxd已描述于美国专利申请序列第6,407,115号；美国专利申请序列第10,195,288号；美国专利申请序列第9,808,537号；和美国专利申请序列第6,407,115号中。

[0268] 大量喜树碱类似物类化合物(包括其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物)的制备以及包含这种喜树碱类似物类化合物和惰性、药学上可接受的载剂或稀释剂的口服和胃肠外药物组合物的制备在1991年4月2日发布的美国专利第5,004,758号和1989年6月21日作为公布号EP 0 321 122公布的欧洲专利申请第88311366.4号中进行了广泛描述，所述专利的教义以引用的方式并入本文。

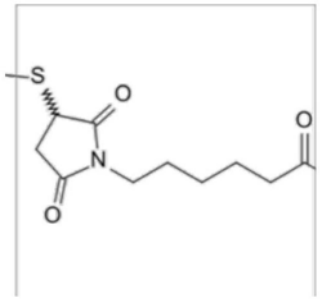
[0269] 在本发明的其他实施方案中，化学治疗剂是抗生素化合物。合适的抗生素包括但不限于阿霉素、丝裂霉素、博来霉素、柔红霉素和链脲菌素。

[0270] 在一些实施方案中，化学治疗剂是抗有丝分裂生物碱。一般来说，抗有丝分裂生物碱可从长春花(Cantharanthus roseus)中提取，并且已被证明是有效的抗癌化学治疗剂。已经在化学和药理学上研究了大量半合成衍生物(参见，O.Van Tellingen等人，Anticancer Research,12,1699-1716(1992))。本发明的抗有丝分裂生物碱包括但不限于长春碱、长春新碱、长春地辛、紫杉酚和长春瑞滨。后两种抗有丝分裂生物碱可分别从Eli Lilly and Company和Pierre Fabre Laboratories商购获得(参见美国专利第5,620,985号)。在一个实施方案中，抗有丝分裂生物碱是长春瑞滨。

[0271] 在本发明的其他实施方案中，化学治疗剂是二氟核苷。2'-脱氧-2',2'-二氟核苷在本领域中已知具有抗病毒活性。此类化合物在美国专利第4,526,988号和第4,808614号中公开和教导。欧洲专利申请公布184,365公开了这些相同的二氟核苷具有溶瘤活性。在某些方面，本发明的组合物和方法中使用的2'-脱氧-2',2'-二氟核苷是2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷盐酸盐，也称为吉西他滨盐酸盐。吉西他滨是可商购的，或者可如美国专利第4,526,988号、第4,808,614号和第5,223,608号中公开和教导以多步法合成，所述专利的教义以引用的方式并入本文。

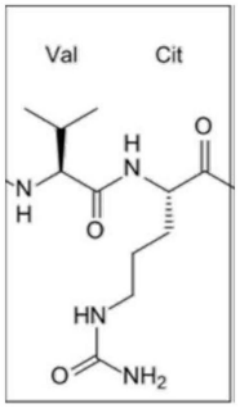
[0272] 在各个方面，化学治疗剂是通过阻断微管蛋白聚合而抑制细胞分裂的抗有丝分裂剂。使微管不稳定或改变微管动力学，例如美登木素生物碱或其衍生物(例如DM1或DM4)、奥瑞他汀或其衍生物。在各种情况下，化学治疗剂是奥瑞他汀。例如，在某些方面，奥瑞他汀是尾海兔素、单甲基奥瑞他汀E(MMAE)、单甲基奥瑞他汀E(MMAE)或PF-06380101。奥瑞他汀在本领域中有描述。参见例如Maderna,A.;等人.,Mol Pharmaceutics 12(6):1798-1812

(2015)。在各个方面,缀合物包含与MMAE组合的本公开的抗体。任选地,缀合物包含接头。在一些方面,接头包含可裂解的连接部分。在各种情况下,缀合物包含连接至附接基团的本公开的抗体,所述附接基团连接至组织蛋白酶可裂解接头,所述接头进而连接至与MMAE连接的间隔区。在一些方面,附接基团通过抗体Fc区的Cys残基附接至抗体。在示例性方面,附接基团包含式I的结构:

[0273] 

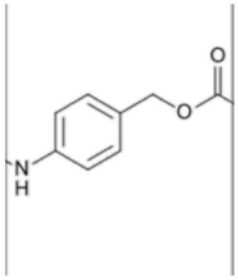
[式 I]

[0274] 在示例性方面,组织蛋白酶可裂解接头包含式II的结构:

[0275] 

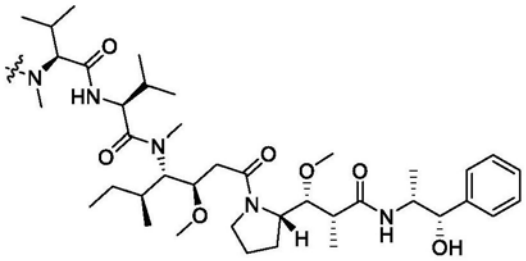
[式 II]。

[0276] 在示例性方面,间隔区包含式III的结构:

[0277] 

[式 III]。

[0278] 在一些实施方案中,MMAE具有以下结构:

[0279] 

[0280] 本公开还提供了包含与多肽连接的本公开的抗原结合蛋白的缀合物，使得所述缀合物是融合蛋白。因此，本公开提供了包含与多肽连接的本公开的抗原结合蛋白的融合蛋白。在各种实施方案中，多肽是诊断标记，例如荧光蛋白，如绿色荧光蛋白；或其他标签，例如Myc标签。在各个方面，多肽是上文列出的细胞因子、淋巴因子、生长因子或其他造血因子中的一者。

[0281] 接头

[0282] 在一些实施方案中，缀合物直接连接至异源部分。在替代实施方案中，缀合物包含将本公开的化合物连接至异源部分的接头。在一些方面，接头包含1至约60、或1至30个原子或更长、2至5个原子、2至10个原子、5至10个原子或10至20个原子长的原子链。在一些实施方案中，链原子都是碳原子。在一些实施方案中，接头的主链中的链原子选自由C、O、N和S组成的组。链原子和接头可根据它们的预期溶解度(亲水性)进行选择，以提供可溶性更高的缀合物。在一些实施方案中，接头提供了如下官能团，所述官能团经受酶或其他催化剂或在靶组织或器官或细胞中发现的水解条件的裂解。在一些实施方案中，接头的长度足够长以降低空间位阻的可能性。在一些实施方案中，接头是氨基酸或肽基接头。此类肽基接头可以是任何长度。各种接头的长度是约1至50个氨基酸，长度是5至50、3至5、5至10、5至15或10至30个氨基酸。

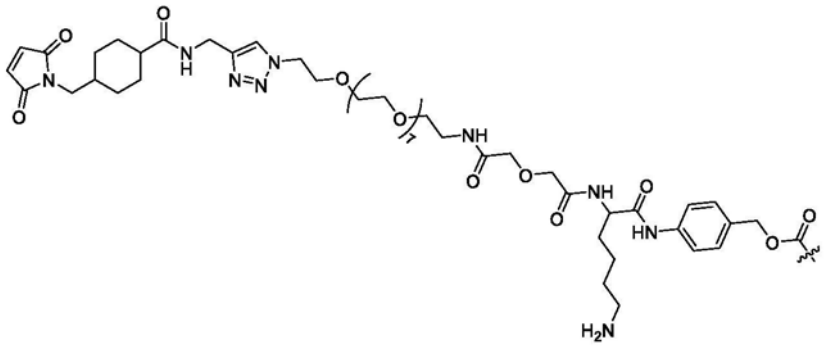
[0283] 多种合适的接头是本领域中已知的。接头可以是可裂解的(可裂解接头)，例如在生理条件下，例如在细胞内条件下，使得接头的裂解在细胞内环境中释放药物。可替代地，接头可在细胞外条件下裂解，例如在肿瘤细胞外或在肿瘤块附近，使得接头的裂解释放优先渗透到肿瘤细胞内部的药物。在其他实施方案中，接头是不可裂解的(不可裂解的接头)，并且例如通过抗体降解释放药物。

[0284] 接头可与抗体部分上的化学反应性基团键合，例如与游离氨基、亚氨基、羟基、硫醇或羧基键合(例如，与N或C端键合，与一个或多个赖氨酸残基的ε氨基键合，与一个或多个谷氨酸或天冬氨酸残基的游离羧酸基团键合，与一个或多个半胱氨酸残基的巯基键合，或与一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基的羟基键合)。接头结合的位点可以是抗体部分的氨基酸序列中的天然残基，或者可将所述位点引入抗体部分中，例如通过DNA重组技术(例如，通过在氨基酸序列中引入半胱氨酸或蛋白酶裂解位点)或通过蛋白质生物化学(例如，还原、pH调节或蛋白水解)。接头键合的位点也可以是非天然氨基酸。接头键合的位点也可以是抗体上的聚糖。

[0285] 通常，接头在其连接的两个基团连接的条件下基本上是惰性的。术语“双功能交联剂”、“双功能接头”或“交联剂”是指在接头的每一端具有两个反应性基团的修饰剂，使得一个反应性基团可首先与细胞毒性化合物反应以提供带有接头部分和第二反应性基团的化合物，所述化合物然后可与抗体反应。可替代地，双功能交联剂的一端可首先与抗体反应以提供带有接头部分和第二反应性基团的抗体，所述抗体然后可与细胞毒性化合物反应。连接部分可含有允许在特定位点释放细胞毒性部分的化学键。合适的化学键是本领域众所周知的，并且包括二硫键、硫醚键、酸不稳定键、光不稳定键、蛋白酶/肽酶不稳定键和酯酶不稳定键。参见例如，美国专利第5,208,020号；第5,475,092号；第6,441,163号；第6,716,821号；第6,913,748号；第7,276,497号；第7,276,499号；第7,368,565号；第7,388,026号和第7,414,073号。在一些实施方案中，键是二硫键、硫醚和/或蛋白酶/肽酶不稳定键。可用于本

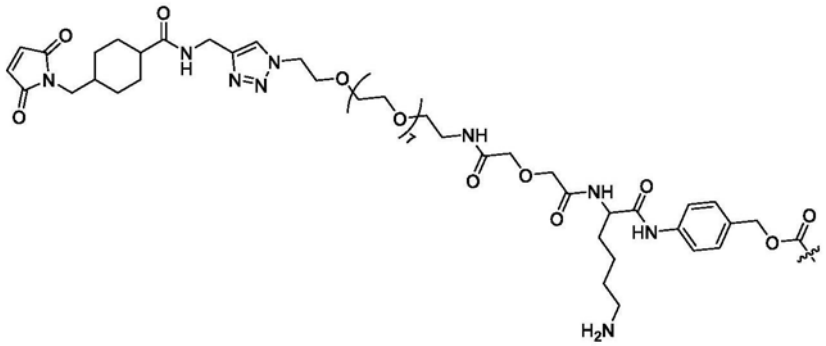
发明的其他接头包括不可裂解的接头，如在US 20050169933中详细描述的那些；带电接头或亲水性接头，如在US 2009/0274713、US 2010/0129314和WO 2009/134976中描述的那些，所述专利各自以引用的方式明确并入本文。

[0286] 在一些实施方案中，接头是赋予缀合物亲水性的亲水性接头。在一些实施方案中，亲水性接头包括聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中，亲水性接头是CLA2。在一些实施方案中，CLA2接头具有以下结构：

[0287] 

[0288] CLA2已在美国专利第8,080,250号；第8,759,496号；和第10,195,288号中进行了描述。

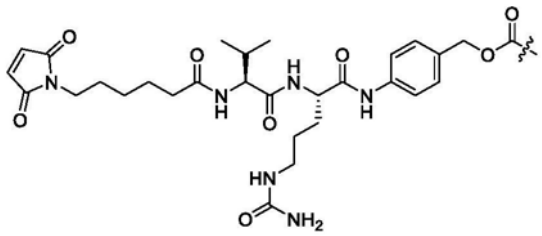
[0289] 在一些实施方案中，亲水性接头是CL2E。在一些实施方案中，CL2E具有以下结构：

[0290] 

[0291] CL2E已在美国专利第8,080,250号；第8,759,496号；和第10,195,288号中进行了描述。

[0292] 在一些实施方案中，通过在细胞内环境中(例如，溶酶体或核内体或质膜微囊(caveolea)内)存在的裂解剂，接头是可裂解的。接头可以是例如通过细胞内或细胞外肽酶或蛋白酶而裂解的肽接头，所述酶包括但不限于溶酶体或核内体蛋白酶。在一些实施方案中，肽接头包含至少两个、至少三个、至少四个或至少五个氨基酸长。

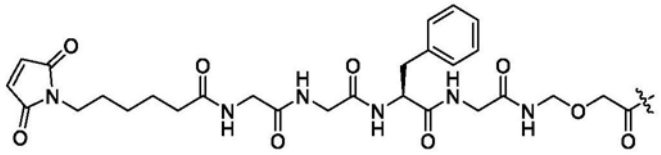
[0293] 在一些实施方案中，肽接头是MC-VC-PAB，包含缬氨酸和瓜氨酸残基。在一些实施方案中，MC-VC-PAB接头具有以下结构：

[0294] 

[0295] MC-VC-PAB已在美国专利第7,659,241号；第7,829,531号；第6,884,869号；第6,

214,345号;和第6,214,345号中进行了描述。

[0296] 在一些实施方案中,肽接头是马来酰亚胺基己酰基甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸(MC-GGFG)。在一些实施方案中,MC-GGFG接头具有以下结构:

[0297] 

[0298] MC-GGFG已在美国专利第9,808,537号和第10,195,288号中进行了描述。

[0299] 在其它的实施方案中,可裂解接头是pH敏感性的,即对某些pH值下的水解敏感。在一些实施方案中,pH敏感性接头在酸性条件下是可水解的。例如,可使用在溶酶体中可水解的酸不稳定接头(例如,腙、缩氨基脲、缩氨基硫脲、顺式-乌头酰胺、原酸酯、缩醛、缩酮等)(参见例如,美国专利第5,122,368号;第5,824,805号;第5,622,929号;Dubowchik和Walker,1999,Pharm.Therapeutics 83:67-123;Neville等人,1989,Biol.Chem.264:14653-14661)。此类接头在中性pH条件(如在血液中的那些)下是相对稳定的,但是在低于pH 5.5或5.0、接近溶酶体的pH下是不稳定的。在某些实施方案中,可水解的接头是硫醚接头(例如,经由酰基腙键附接至治疗剂的硫醚(参见,例如,美国专利第5,622,929号)。

[0300] 在其它实施方案中,在还原条件下,接头是可裂解的(例如,二硫化物接头)。能够通过二硫键将抗体与细胞毒性化合物连接的双功能交联剂包括但不限于N-琥珀酰亚胺基-4-(4-硝基吡啶基-2-二硫代)丁酸酯、N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫代)戊酸酯(SPP)、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫代)丁酸酯(SPDB)、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫代)-2-磺基丁酸酯(磺基-SPDB)。磺基-SPDB描述于例如美国专利8,236,319中,所述专利以引用的方式并入本文。可替代地,可使用引入硫醇基团的交联剂,如2-亚氨基硫杂环戊烷、同型半胱氨酸硫内酯或S-乙酰基琥珀酸酐。在其他实施方案中,接头可含有先前描述的肽、pH敏感性接头或二硫化物接头中的一者或多者的组合。

[0301] “异双官能交联剂”是具有两个不同反应性基团的双官能交联剂。含有胺反应性N-羟基琥珀酰亚胺基团(NHS基团)和羰基反应性肼基团的异双功能交联剂也可用于将细胞毒性化合物与抗体连接。这种可商购获得的异双官能交联剂的实例包括琥珀酰亚胺基6-肼基烟酰胺酰胺丙酮腙(SANH)、琥珀酰亚胺基4-肼基对苯二酸酯盐酸盐(SHTH)和琥珀酰亚胺基肼烟酸酯盐酸盐(SHNH)。带有酸不稳定键联的缀合物也可使用本发明的带有肼的苯并二氮杂䓬衍生物来制备。可使用的双官能交联剂的实例包括琥珀酰亚胺基-对-甲酰基苯甲酸酯(SFB)和琥珀酰亚胺基-对-甲酰基苯氧基乙酸酯(SFPA)。

[0302] 本文所述的接头可与本文所述的异源部分以任何组合使用。本文所述的所有上文列出的接头和异源部分均可商购和/或可通过包括上文列出的参考文献中描述的那些技术的常规技术制备。

[0303] 缀合

[0304] 异源部分与抗原结合蛋白的比率(HAR)表示每个抗原结合分子连接的异源部分的数量。在一些实施方案中,HAR在1至15、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2的范围内。在一些实施方案中,HAR在2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3的

范围内。在其他实施方案中，HAR是约2、约2.5、约3、约4、约5或约6。在一些实施方案中，HAR在约2至约4的范围内。HAR可通过常规手段表征，如质谱、UV/Vis光谱、ELISA测定和/或HPLC。

[0305] 在一些实施方案中，缀合物是异质缀合物(也称为“常规的”)，其中抗原结合蛋白缀合至不同数量的异源部分。在一些实施方案中，异质缀合物遵循缀合物的高斯分布或准高斯分布，其中分布集中在平均异源部分负载值上，其中一些抗原结合蛋白以高于平均值缀合，而一些抗原结合蛋白以低于平均值缀合。

[0306] 在一些实施方案中，缀合物是均质缀合物，其中相当大百分比的抗原结合蛋白缀合至确定数量的异源部分。在一些实施方案中，均质缀合物包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10的HAR。在一些实施方案中，均质缀合物包含2、4、6或8的HAR。在优选实施方案中，均质缀合物包含4的HAR。在其他优选实施方案中，均质缀合物包含2的HAR。在一些实施方案中，均质缀合物包含大于或等于70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％的具有限定HAR的缀合物。在一些实施方案中，均质缀合物包含约70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％的具有限定HAR的缀合物。在一些实施方案中，均质缀合物包含至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％的具有限定HAR的缀合物。在一些实施方案中，同质缀合物包含非高斯或准高斯分布的HAR分布。在一些实施方案中，均质缀合物的同质性通过色谱图确定，例如HPLC或任何合适的色谱。在一些实施方案中，色谱图是HIC色谱图。均质缀合物可通过位点特异性缀合产生。

[0307] 在一些实施方案中，异源部分以位点特异性方式与抗原结合蛋白(例如，抗体)缀合。各种位点特异性缀合方法是本领域已知的，例如，thiomab或TDC或在未配对的半胱氨酸残基处缀合(Junutula等人(2008)Nat.Biotechnol.26:925-932;Dimasi等人(2017)Mol.Pharm.14:1501-1516;Shen等人(2012)Nat.Biotechnol.30:184-9)；硫醇桥接头(Behrens等人(2015)Mol.Pharm.12:3986-98)；使用转谷氨酰胺酶在谷氨酰胺处缀合(Dennler等人(2013)Methods Mol.Bio.1045:205-15;Dennler等人(2014)Bioconjug Chem.25:569-78)；在工程改造的非天然氨基酸残基处缀合(Axup等人(2012)Proc Natl Acad Sci U.S.A.104-16101-6;Tian等人(2014)Proc Natl Acad Sci U.S.A.111:1766-71;VanBrunt等人(2015)Bioconjug Chem 26:2249-60;Zimmerman等人(2014)Bioconjug Chem 25:351-61)；硒代半胱氨酸结合(Li等人(2017)Cell Chem Biol 24:433-442)；聚糖介导的缀合(Okeley等人(2013)Bioconjug Chem 24:1650-5)；半乳糖或GalNAc类似物处的缀合(Ramakrishnan和Qasba(2002)J Biol Chem 277:20833-9;van Geel等人(2015)Bioconjug Chem 26:2233-42)；通过聚糖工程改造(Zhou等人(2014)Bioconjug Chem 25:510-20;Tang等人(2017)Nat Protoc 12:1702-1721)；通过短肽标签，如工程改造谷氨酰胺标签或分选酶A介导的转肽作用(Strop等人(2013)Chem Biol 20:161-7;Beerli等人(2015)PLoS One 10:e0131177)；以及通过醛标签(Wu等人(2009)Proc Natl Acad Sci U.S.A.106:3000-5)。

[0308] 缀合物(例如,ADC)的不可预测性

[0309] 仅基于抗体谱或药物有效负载谱,不可能提前预测哪些抗体-药物缀合物对于临床应用将是足够安全和有效的。例如,特定的药物有效负载当与针对一个靶标的抗体缀合时可发挥很好的作用,但当与针对不同靶标的抗体缀合或甚至与针对同一靶标的不同抗体缀合时,它的作用可能几乎没有。不同的抗体-药物缀合物在体内展现出不同的抗肿瘤活性的原因还没有得到充分的理解,以至于无法在新的抗体-药物缀合物的设计中进行准确预测。据推测,许多因素的不可预测的相互作用在起作用。这些因素可包括,例如,抗体-药物缀合物对靶抗原的结合亲和力、缀合物渗透实体瘤的能力以及在循环中适当暴露于肿瘤而不引起毒性的半衰期。

[0310] 仅抗体亲和力就很好地证明了复杂性和不可预测性。具有高亲和力的抗体或抗体-药物缀合物追踪具有更好的细胞摄取,从而导致细胞内释放出更高水平的细胞毒性有效负载。还已知较高的亲和力可增强抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。所有这些属性都有利于抗体-药物缀合物的细胞杀伤性质。然而,众所周知,抗体或抗体-药物缀合物的高亲和力可通过“抗原屏障效应”阻止有效的肿瘤渗透,从而表明为了在体内实现强大的抗肿瘤活性,抗体-药物缀合物的亲和力必须恰到好处:不要太高或太低。迄今为止,尚不清楚如何预测抗体-药物缀合物的最高效或最有效的亲和力水平。

[0311] 此外,仅通过接头和有效负载的机制无法预测体内抗肿瘤活性。例如,O.Ab等人,Mol.Cancer Ther.14(&):1605-1613(2015)证明,当在临床前癌症模型中进行测试时,通过不同接头与相同抗微管蛋白毒素缀合的相同抗体表现出截然不同的抗肿瘤活性。这一实例是特别出人意料的,因为两个接头的化学结构非常相似。此外,存在于高级缀合物中的接头含有亲水性部分。亲水性代谢物的膜渗透性通常较低,并且被认为从溶酶体(缀合物降解的位点)流出的速度较慢,从而导致释放的有效负载的抗微管蛋白活性延迟。这一发现支持有效负载递送的“理想”动力学,但迄今为止,还没有深入了解此类动力学的构成。增加这种复杂性的是悬而未决的问题,即有效负载递送的理想动力学(即使是针对特定细胞类型定义的)是否将适用于所有细胞类型。因此,仅从接头或有效负载的化学组成不可能预测最有效的体内抗肿瘤活性。

[0312] 组合物、药物组合物和制剂

[0313] 本文提供了包含如当前公开的抗原结合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或缀合物的组合物。在一些方面,所述组合物包含分离和/或纯化形式的抗原结合蛋白。在一些方面,所述组合物包含本公开的单一类型(例如,结构)的抗原结合蛋白或包含本公开的两种或更多种抗原结合蛋白的组合,其中所述组合包含两种或更多种不同类型(例如,结构)的抗原结合蛋白。

[0314] 在一些方面,所述组合物包含增强抗原结合蛋白的化学-物理特征的剂,例如通过在某些温度(例如室温)下稳定抗原结合蛋白、延长保质期、减少降解(例如氧化蛋白酶介导的降解)、增加抗原结合蛋白的半衰期等。在一些方面,所述组合物包含作为异源部分或缀合物部分的本文公开的任何剂,任选地与本公开的抗原结合蛋白混合或缀合至抗原结合蛋白。

[0315] 在本公开的各个方面,所述组合物另外包含药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在一些实施方案中,将如当前公开的抗原结合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或缀合物(下

文称为“活性剂”)配制成包含活性剂以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在此方面,本公开进一步提供了包含活性剂的药物组合物,所述药物组合物旨在施用于受试者,例如哺乳动物。

[0316] 在一些实施方案中,活性剂以适合施用于患者的纯度水平存在于药物组合物中。在一些实施方案中,活性剂具有至少约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%的纯度水平,以及药学上可接受的稀释剂、载剂或赋形剂。在一些实施方案中,所述组合物含有浓度为约0.001至约30.0mg/ml的活性剂。

[0317] 在各个方面,所述药物组合物包含药学上可接受的载剂。如本文所用,术语“药学上可接受的载剂”包括任何标准药物载剂,如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(如油/水或水油型乳液)以及各种类型的润湿剂。所述术语还包括美国联邦政府监管机构批准的或美国药典中列出的用于动物(包括人)的任何剂。

[0318] 药物组合物可包含任何药学上可接受的成分,包括例如酸化剂、添加剂、吸附剂、气溶胶推进剂、空气置换剂、碱化剂、抗结块剂、抗凝剂、抗微生物防腐剂、抗氧化剂、防腐剂、碱、粘合剂、缓冲剂、螯合剂、包衣剂、着色剂、干燥剂、洗涤剂、稀释剂、消毒剂、崩解剂、分散剂、溶解增强剂、染料、润肤剂、乳化剂、乳化稳定剂、填充剂、成膜剂、增味剂、调味剂、流动增强剂、胶凝剂、造粒剂、保湿剂、润滑剂、粘膜粘附剂、软膏基质、软膏、油质媒介物、有机基质、锭剂基质、颜料、增塑剂、抛光剂、防腐剂、螯合剂、皮肤渗透剂、增溶剂、溶剂、稳定剂、栓剂基质、表面活性剂(surface active agent)、表面活性剂(surfactant)、悬浮剂、甜味剂、治疗剂、增稠剂、张力剂、毒性剂、增粘剂、吸水剂、水混溶性助溶剂、水软化剂或润湿剂。参见例如,the Handbook of Pharmaceutical Excipients,第三版,A.H.Kibbe(Pharmaceutical Press,London,UK,2000),其以引用的方式整体并入。Remington’s Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980),其以引用的方式整体并入。

[0319] 在各个方面,药物组合物包含在所采用的剂量和浓度下对接受者无毒的配制材料。在具体实施方案中,药物组合物包含活性剂和一种或多种药学上可接受的盐;多元醇;表面活性剂;渗透平衡剂;张力剂;抗氧化剂;抗生素;抗真菌剂;填充剂;冻干保护剂;消泡剂;螯合剂;防腐剂;着色剂;镇痛剂;或另外的药剂。在各个方面,药物组合物包含一种或多种多元醇和/或一种或多种表面活性剂,任选地,除了一种或多种赋形剂外,包括但不限于药学上可接受的盐;渗透平衡剂(张力剂);抗氧化剂;抗生素;抗真菌剂;填充剂;冻干保护剂;消泡剂;螯合剂;防腐剂;着色剂;和镇痛剂。

[0320] 在某些实施方案中,药物组合物可含有用于调节、维持或保持例如组合物的pH、摩尔渗透压浓度、粘度、澄清度、颜色、等张性、气味、无菌性、稳定性、溶解或释放速率、吸收或渗透的配制材料。在此类实施方案中,合适的配制材料包括但不限于氨基酸(如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸);抗微生物剂;抗氧化剂(如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠);缓冲剂(如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其它有机酸);增积剂(如甘露糖醇或甘氨酸);螯合剂(如乙二胺四乙酸(EDTA));络合剂(如咖啡碱(caffeine)、聚乙烯吡咯烷酮、β-环糊精或羟丙基-β-环糊精);填充剂;单糖;双糖;和其它碳水化合物(如葡萄糖、甘露糖或糊精);蛋白质(如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白);着色剂、调味剂和稀释剂;乳化剂;亲水性聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮);低分子量多肽;成盐相对离子(如钠);

防腐剂(如氯化苯甲烃铵、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞(thimerosal)、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定(chlorhexidine)、山梨酸(sorbic acid)或过氧化氢);溶剂(如甘油、丙二醇或聚乙二醇);糖醇(如甘露糖醇或山梨糖醇);混悬剂;界面活性剂或湿润剂(如普洛尼克(pluronic)、PEG、脱水山梨醇酯、聚山梨醇酯(如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯)、曲通(triton)、缓血酸胺(tromethamine)、卵磷脂(lecithin)、胆固醇、泰洛沙泊(tyloxapal));稳定性增强剂(如蔗糖或山梨糖醇);张力增强剂(如碱金属卤化物(优选氯化钠或氯化钾)、甘露糖醇山梨糖醇);递送媒介物;稀释剂;赋形剂和/或药物佐剂。参见REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,第18版,(A.R.Genrmo编),1990,Mack Publishing Company。

[0321] 可配制药物组合物以达到生理相容的pH值。在一些实施方案中,药物组合物的pH可以是例如介于约4或约5与约8.0或约4.5和约7.5或约5.0至约7.5之间。在各种实施方案中,药物组合物的pH介于5.5与7.5之间。

[0322] 本公开提供了生产药物组合物的方法。在各个方面,所述方法包括将抗原结合蛋白、缀合物、融合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或其组合与药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂组合。

[0323] 施用途径

[0324] 关于本公开,活性剂或包含活性剂的药物组合物可通过任何合适的施用途径施用于受试者。例如,活性剂可通过胃肠外、经鼻、经口、肺部、局部、阴道或直肠施用而施用于受试者。提供以下关于施用途径的论述仅用于说明各种实施方案并且不应被解释为以任何方式限制范围。

[0325] 用于胃肠外施用的制剂包括水性和非水性等张无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和致使制剂与预定接受者的血液等张的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可包含悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂以及防腐剂。术语"胃肠外"是指不是通过消化道而是通过一些其他途径,如皮下、肌肉内、脊柱内或静脉内。本公开的活性剂可在药物载剂(诸如无菌液体或液体混合物)中与生理学上可接受的稀释剂一起施用,所述无菌液体或液体混合物包括水、盐水、水性右旋糖以及相关糖溶液、醇(诸如乙醇或十六烷醇)、二醇(诸如丙二醇或聚乙二醇)、二甲亚砜、甘油、缩酮如2,2-二甲基-153-二氧戊环-4-甲醇、醚、聚(乙二醇)400、油、脂肪酸、脂肪酸酯或甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯,其中添加或不添加药学上可接受的表面活性剂,诸如皂或洗涤剂、悬浮剂诸如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素或乳化剂和其他药物佐剂。

[0326] 可用于胃肠外制剂的油包括石油、动物油、植物油或合成油。油的具体实例包括花生、大豆、芝麻、棉籽、玉米、橄榄、凡士林和矿物。适用于胃肠外制剂的脂肪酸包括油酸、硬脂酸和异硬脂酸。油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯是合适的脂肪酸酯的实例。

[0327] 用于胃肠外制剂的合适的皂包括脂肪碱金属、铵和三乙醇胺盐,并且合适的洗涤剂包括(a)阳离子洗涤剂,诸如二甲基二烷基卤化铵和烷基吡啶鎓卤化物,(b)阴离子洗涤剂,例如像烷基、芳基和烯烃磺酸酯、烷基、烯烃、醚以及单酸甘油酯硫酸酯和磺基琥珀酸盐,(c)非离子洗涤剂,例如像脂肪胺氧化物、脂肪酸链烷醇酰胺和聚氧乙烯-聚丙烯共聚物,(d)两性洗涤剂,例如像烷基-β-氨基丙酸盐和2-烷基-咪唑啉季铵盐以及(e)它们的混合物。

[0328] 在一些实施方案中，胃肠外制剂在溶液中含有约0.5重量％至约25重量％的本公开的活性剂。可使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除注射部位的刺激，此类组合物可含有具有约12至约17的亲水-亲油平衡(HLB)的一种或多种非离子表面活性剂。此类制剂中的表面活性剂的量通常将在约5重量％至约15重量％的范围内。合适的表面活性剂包括聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯，诸如脱水山梨醇单油酸酯和环氧乙烷与疏水基质的高分子量加合物，通过环氧丙烷与丙二醇的缩合形成的。在一些方面，胃肠外制剂可以单位剂量或多剂量密封容器，如安瓿和小瓶形式呈现，并且可储存于冷冻干燥(冻干)条件下，仅需在使用前即刻添加无菌液体赋形剂(例如水)以供注射。在一些方面，临时注射溶液和悬浮液是由前述种类的无菌粉末、颗粒剂和片剂制备的。

[0329] 可注射制剂根据本公开。可注射组合物对有效药物载剂的要求是本领域普通技术人员众所周知的(参见例如，Pharmaceutics and Pharmacy Practice，J.B.Lippincott Company，Philadelphia，PA，Banker和Chalmers，编，第238-250页(1982)；以及ASHP Handbook on Injectable Drugs，Toissel，第4版，第622-630页(1986)。

[0330] 剂量

[0331] 据信本公开的活性剂可用于抑制肿瘤生长的方法以及如本文进一步描述的其他方法(包括治疗或预防癌症的方法)中。出于本公开的目的，所施用的活性剂的量或剂量应足以在合理的时间范围内在受试者或动物中实现例如治疗性或预防性应答。例如，本公开的活性剂的剂量应足以从施用时起约1至4分钟、1至4小时或1至4周或更长时间，例如5至20周或更多周的时间段内治疗如本文所述的癌症。在某些实施方案中，所述时间段甚至可更长。剂量将由特定活性剂的功效和动物(例如人)的状况以及待治疗的动物(例如人)的体重决定。

[0332] 用于确定施用剂量的许多测定是本领域已知的。出于本文的目的，包括以下方面的测定可用于确定待施用于哺乳动物的起始剂量：比较在向一组哺乳动物中的哺乳动物施用给定剂量的本公开的活性剂后癌症治疗的程度，其中每组被给予不同剂量的活性剂。施用特定剂量后治疗癌症的程度可由例如在小鼠异种移植物模型中使用活性剂实现的肿瘤消退程度来表示。测定肿瘤消退的方法是本领域已知的并且在本文的实施例中进行了描述。

[0333] 本公开的活性剂的剂量也将由可能伴随本公开的特定活性剂的施用的任何不利副作用的存在、性质和程度来确定。通常，主治医师将决定用于治疗每个个体患者的本公开的活性剂的剂量，考虑多种因素，如年龄、体重、一般健康、饮食、性别、所施用的本公开的活性剂、施用途径和所治疗疾患的严重程度。举例来说且不旨在限制本公开，本公开的活性剂的剂量可以是约0.0001至约1g/kg所治疗受试者的体重/天、约0.0001至约0.001g/kg体重/天或约0.01mg至约1g/kg体重/天。

[0334] 控制释放制剂

[0335] 在一些实施方案中，本文所述的活性剂可被修饰成贮库形式，使得本公开的活性剂释放到其被施用的身体中的方式关于时间和体内的位置进行控制(参见例如，美国专利第4,450,150号)。本公开的活性剂的贮库形式可以是例如包含活性剂和多孔或无孔材料(例如聚合物)的可植入组合物，其中活性剂被材料包封或扩散到材料中和/或无孔材料的降解。然后将贮库植入受治疗者体内的所需位置，并且活性剂以预定速率从植入物释放。

[0336] 在某些方面，包含活性剂的药物组合物被修饰以具有任何类型的体内释放特征。在一些方面，药物组合物是立即释放、受控释放、持续释放、延长释放、延迟释放或双相释放制剂。配制用于受控释放的肽的方法是本领域已知的。参见例如，Qian等人，J Pharm 374:46-52(2009)和国际专利申请公布号WO 2008/130158；WO2004/033036；WO2000/032218；和WO 1999/040942。

[0337] 本发明组合物还可包含例如微胶粒或脂质体或一些其它包封形式，或者可以延迟释放的方式施用以提供持久储存和/或递送效果。

[0338] 用途

[0339] 本公开的抗原结合蛋白可用于抑制肿瘤生长。不受特定理论的束缚，本文提供的抗原结合蛋白的抑制作用允许此类实体可用于治疗癌症的方法中。

[0340] 因此，本文提供了抑制受试者的肿瘤生长的方法和减小受试者的肿瘤大小的方法。在各种实施方案中，所述方法包括向所述受试者施用有效抑制受试者的肿瘤生长或减小肿瘤大小的量的本公开的药物组合物。在各个方面，卵巢肿瘤、黑素瘤肿瘤、膀胱肿瘤或子宫内膜肿瘤的生长受到抑制。在各个方面，卵巢肿瘤、黑素瘤肿瘤、膀胱肿瘤或子宫内膜肿瘤的大小减小。

[0341] 如本文所用，术语“抑制”或“减少”以及源自其的词可能不是100％或完全抑制或减小。而是，存在不同程度的抑制或减小，本领域的普通技术人员认为其具有潜在的益处或治疗效果。在此方面，本公开的抗原结合蛋白可抑制肿瘤生长或将肿瘤大小减小至任何量或水平。在各种实施方案中，本公开的方法所提供的抑制是至少或约10％抑制(例如，至少或约20％抑制、至少或约30％抑制、至少或约40％抑制、至少或约50％抑制、至少或约60％抑制、至少或约70％抑制、至少或约80％抑制、至少或约90％抑制、至少或约95％抑制、至少或约98％抑制)。在各种实施方案中，本公开的方法所提供的减小是至少或约10％减小(例如，至少或约20％减小、至少或约30％减小、至少或约40％减小、至少或约50％减小、至少或约60％减小、至少或约70％减小、至少或约80％减小、至少或约90％减小、至少或约95％减小、至少或约98％减小)。

[0342] 本文另外提供了治疗患有癌症(例如表达CLDN6的癌症)的受试者的方法。在各种实施方案中，所述方法包括向所述受试者施用有效治疗所述受试者的癌症的量的本公开的药物组合物。

[0343] 出于本文的目的，本文公开的方法的癌症可以是任何癌症，例如由异常和不受控制的细胞分裂引起的任何恶性生长或肿瘤，所述恶性生长或肿瘤可通过淋巴系统或血流扩散至身体的其他部位。在一些方面，癌症是选自由以下组成的组的癌症：急性淋巴细胞癌、急性骨髓性白血病、肺泡横纹肌肉瘤、骨癌、脑癌、乳腺癌、肛门癌、肛管癌或肛门直肠癌、眼癌、肝内胆管癌、关节癌、颈癌、胆囊癌或胸膜癌、鼻癌、鼻腔癌或中耳癌、口腔癌、外阴癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性癌症、结肠癌、食道癌、宫颈癌、胃肠类癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、恶性间皮瘤、黑素瘤、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、胰腺癌、腹膜癌、网膜癌和肠系膜癌、咽癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌(例如，肾细胞癌(RCC))、小肠癌、软组织癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、输尿管癌和膀胱癌。在特定方面，癌症选自由以下组成的组：头颈癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和食道癌、胰腺癌、胃肠癌、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌和结肠直肠癌、肝细胞癌、成胶质细胞瘤、膀胱癌、肺癌(例如，非小

细胞肺癌(NSCLC))、细支气管肺泡癌。在各个方面,癌症是卵巢癌、黑素瘤、膀胱癌、肺癌、肝癌、子宫内膜癌。在各个方面,癌症是以CLDN6的中度至高度表达为特征的任何癌症。参见例如,图1-图3。在各个方面,癌症是急性骨髓性白血病、大B细胞淋巴瘤、胃癌、前列腺癌、黑素瘤、结肠癌、直肠癌、膀胱癌、宫颈癌、肝癌、乳腺癌、肾透明细胞癌、头颈癌、肉瘤、肾嫌色细胞癌、低级别胶质瘤、肾上腺皮质癌、成胶质细胞瘤、肾乳头状细胞癌、肺鳞状细胞癌、甲状腺癌、肺腺癌、胰腺癌、子宫内膜癌、子宫癌肉瘤或卵巢癌。在各个方面,癌症选自卵巢癌、子宫内膜样癌、子宫癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、宫颈癌和膀胱癌。

[0344] 如本文所用,术语"治疗"以及与其有关的词语不一定意味着100%或完全治疗。而是,存在不同程度的治疗,本领域普通技术人员认为所述治疗具有潜在益处或治疗效果。在此方面,本公开的治疗癌症的方法可提供任何量或任何水平的治疗。此外,由本公开的方法提供的治疗可包括治疗一种或多种正在治疗的癌症的疾患或症状或体征。此外,由本公开的方法提供的治疗可包括减缓癌症的进展。例如,所述方法可通过增强T细胞活性或针对癌症的免疫应答、减少肿瘤或癌症生长、减少肿瘤细胞的转移、增加肿瘤或癌细胞的细胞死亡等来治疗癌症。在各个方面,所述方法通过将癌症的发作或复发延迟至少1天、2天、4天、6天、8天、10天、15天、30天、两个月、3个月、4个月、6个月、1年、2年、3年、4年或更长时间来治疗。在各个方面,所述方法通过增加受试者的存活来治疗。

[0345] 本公开的抗原结合蛋白还可用于检测样品中的CLDN6或诊断CLDN6阳性癌症。因此,本公开提供了检测样品中的密封蛋白6(CLDN6)的方法。在各种实施方案中,所述方法包括使样品与如本文所述的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白接触,以及测定包含与CLDN6结合的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。本公开还提供了诊断受试者中的密封蛋白6(CLDN6)阳性癌症的方法。在各种实施方案中,所述方法包括使包含从受试者获得的细胞或组织的生物样品与如本文所述的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白接触,以及测定包含与CLDN6结合的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。

[0346] 受试者

[0347] 在本公开的一些实施方案中,受试者是哺乳动物,包括但不限于啮齿目哺乳动物,如小鼠和仓鼠;和兔形目哺乳动物,如兔;食肉目哺乳动物,包括猫科动物(猫)和犬科动物(狗);偶蹄目哺乳动物,包括牛科动物(牛)和猪科动物(猪);或奇蹄目哺乳动物,包括马科动物(马)。在一些方面,哺乳动物是灵长目、直翅目(Ceboid)或类猴目(猴)或类人猿目(人和猿)。在一些方面,哺乳动物是人。

[0348] 药盒

[0349] 在一些实施方案中,将本公开的抗原结合蛋白提供在药盒中。在各个方面,药盒包含作为单位剂量的抗原结合蛋白。出于本文的目的,"单位剂量"是指分散在合适载剂中的离散量。在各个方面,单位剂量是足以向受试者提供所需效果(例如抑制肿瘤生长、减小肿瘤大小、治疗癌症)的量。因此,本文提供了包含任选地以单位剂量提供的本公开的抗原结合蛋白的药盒。在各个方面,药盒包含若干单位剂量,例如一周或一个月供应的单位剂量,任选地,每个单位剂量单独包装或以其他方式与其他单位剂量分开。在一些实施方案中,药盒/单位剂量的组分与施用于患者的说明书一起包装。在一些实施方案中,药盒包含一个或多个用于向患者施用的装置,例如针头和注射器等。在一些方面,将本公开的抗原结合蛋白、其药学上可接受的盐、包含抗原结合蛋白的缀合物、或包含抗原结合蛋白的多聚体或二

聚体预先包装在即用型形式(例如注射器、静脉内袋等)中。在一些方面,药盒还包含其他治疗剂或诊断剂或药学上可接受的载剂(例如溶剂、缓冲剂、稀释剂等),包括本文所述的那些中的任一种。在特定方面,药盒包含本公开的抗原结合蛋白以及用于化学疗法或放射疗法的剂(例如治疗剂)。

[0350] 各种实施方案

[0351] 在本公开的各种实施方案中,抗原结合蛋白结合至人密封蛋白6(CLDN6)蛋白(SEQ ID NO:200),其中(a)所述抗原结合蛋白结合至CLDN6的细胞外结构域(ECD)的细胞外环2(EL2),并且不结合至CLDN6的ECD的细胞外环1(EL1);或(b)不结合至密封蛋白3(CLDN3)、密封蛋白4(CLDN4)和密封蛋白9(CLDN9)中的任一者,并且以小于约1200nM抑制参考抗体与由OVCA429细胞内源性表达的CLDN6的结合;或(c)它们的组合。在各种情况下,抗原结合蛋白结合至氨基酸序列WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL(SEQ ID NO:2)内的表位,或结合至CLDN 6的氨基酸序列TAHAIIRDFYNPL(SEQ ID NO:3)或LVAEAQKREL(SEQ ID NO:4)。在各个方面,抗原结合蛋白不结合至密封蛋白3(CLDN3)、密封蛋白4(CLDN4)和密封蛋白9(CLDN9)中的任何一者或多者。在各种情况下,抗原结合蛋白不结合至CLDN3。在各种情况下,抗原结合蛋白结合至CLDN6、CLDN4和CLDN9,但不结合至CLDN3。在各种情况下,抗原结合蛋白结合至CLDN6和CLDN4,但不结合至CLDN3或CLDN9。在各个方面,抗原结合蛋白结合至CLDN6和CLDN9,但不结合至CLDN3或CLDN4。

[0352] 在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白以小于约1200nM抑制参考抗体与由OVCA429细胞内源性表达的CLDN6的结合,并且所述参考抗体包含SEQ ID NO:181的轻链可变序列和SEQ ID NO:182的重链可变序列或SEQ ID NO:185的轻链可变序列和SEQ ID NO:186的重链可变序列。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白以小于约1000nM或小于750nM(例如,小于约500nM、小于约250nM、小于约100nM)抑制参考抗体与由OVCA429细胞内源性表达的CLDN6的结合,并且所述参考抗体包含SEQ ID NO:181的轻链可变序列和SEQ ID NO:182的重链可变序列或SEQ ID NO:185的轻链可变序列和SEQ ID NO:186的重链可变序列。

[0353] 在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含(a)表A或A1中列出的重链CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、89、95、101、107、113、119、125、131、452、455、461、465和472,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约85%、至少或约90%)序列同一性的变体序列;(b)表A或A1中列出的重链CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、86、102、108、114、120、126、132、475、456、462、466、468和473,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约85%、至少或约90%)序列同一性的变体序列;(c)表A或A1中列出的重链CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、453、457、463、467、469和474,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约85%、至少或约90%)序列同一性的变体序列;(d)表A或A1中列出的轻链CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:8、14、20、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122、128、449、476、458、464和470,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约85%、至少或约90%)序列同一性的变体序列;(e)表A或A1中列出的轻链CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序

列:SEQ ID NO:9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123、129、450、477、459和471,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约85%、至少或约90%)序列同一性的变体序列;(f)表A或A1中列出的轻链CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、88、94、100、106、112、118、124、130、451、454和460,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约85%、至少或约90%)序列同一性的变体序列;(g)(a)-(f)中的任何两者或更多者的组合。

[0354] 在各个方面,抗原结合蛋白包含表A或A1中列出的轻链CDR1氨基酸序列、轻链CDR2氨基酸序列和轻链CDR3氨基酸序列以及表A或A1中列出的重链CDR氨基酸序列中的1或2个。在一些情况下,抗原结合蛋白包含表A或A1中列出的重链CDR1氨基酸序列、重链CDR2氨基酸序列和重链CDR3氨基酸序列以及表A或A1中列出的轻链CDR氨基酸序列中的1或2个。在各个方面,抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列:(a)SEQ ID NO:74-79;(b)SEQ ID NO:50-55;(c)SEQ ID NO:122-127;(d)SEQ ID NO:26-31;(e)SEQ ID NO:128-133;(f)SEQ ID NO:38-43;(g)SEQ ID NO:62-67;(h)SEQ ID NO:80-85;(i)SEQ ID NO:44-49;(j)SEQ ID NO:86-91;(k)SEQ ID NO:104-109;(l)SEQ ID NO:56-61;(m)SEQ ID NO:32-37;(n)SEQ ID NO:110-115;(o)SEQ ID NO:98-103;(p)SEQ ID NO:92-97;(q)SEQ ID NO:116-121;(r)SEQ ID NO:8-13;(t)SEQ ID NO:68-73;(u)SEQ ID NO:14-19;(v)SEQ ID NO:20-25;(v)SEQ ID NO:449-453和475;(w)SEQ ID NO:476-477、454-457;(x)SEQ ID NO:458-463;(y)SEQ ID NO:57、58、464-467;(z)SEQ ID NO:68-71和468-469;以及(aa)SEQ ID NO:112和470-474。在各个方面,抗原结合蛋白包含(a)表B中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173和175,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约85%、至少或约90%)序列同一性的变体序列;或(b)表B中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174和176,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少或约85%、至少或约90%)序列同一性的变体序列;或(a)和(b)两者。在各个方面,抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的一对氨基酸序列:(a)SEQ ID NO:156和157;(b)SEQ ID NO:148和149;(c)SEQ ID NO:172和173;(d)SEQ ID NO:140和141;(e)SEQ ID NO:174和175;(f)SEQ ID NO:144和145;(g)SEQ ID NO:152和153;(h)SEQ ID NO:158和159;(i)SEQ ID NO:146和147;(j)SEQ ID NO:160和161;(k)SEQ ID NO:166和167;(l)SEQ ID NO:150和151;(m)SEQ ID NO:142和143;(n)SEQ ID NO:168和169;(o)SEQ ID NO:164和165;(p)SEQ ID NO:162和163;(q)SEQ ID NO:170和171;(r)SEQ ID NO:134和135;(s)SEQ ID NO:154和155;(t)SEQ ID NO:136和137;和(u)SEQ ID NO:138和139。

[0355] 在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含(a)表B1或C中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:376-379、384-387、391-396、403-408、412、413、416-419、422-427、478、480、482、484、486和488,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%、或约80%、或约90%、或约95%序列同一性的变体序列;或(b)表B1或C中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:380-383、388-390、

397-402、409-411、414、415、420、421和479、481、483、485、487和489，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％、或约80％、或约90％、或约95％序列同一性的变体序列；或(c)(a)和(b)两者。在各个方面，抗原结合蛋白包含如表D中所列的一对氨基酸序列。

[0356] 本公开提供了一种抗原结合蛋白，所述双特异性抗原结合蛋白包含：(A)HC CDR1，所述HC CDR1包含氨基酸序列YTFTXYT，其中X是T、V、D或S(SEQ ID NO:452)，任选地，包含氨基酸序列YTFTTYT(SEQ ID NO:11)；(B)HC CDR2，所述HC CDR2包含氨基酸序列IXPSSGYT，其中X是Q、S、A或N(SEQ ID NO:475)，任选地，包含氨基酸序列INPSSGYT(SEQ ID NO:12)；(C)HC CDR3，所述HC CDR3包含氨基酸序列AXGDYYVAY，其中X是N、Q、H或D(SEQ ID NO:453)，任选地，包含氨基酸序列ANGDYYVAY(SEQ ID NO:13)；(D)LC CDR1，所述LC CDR1包含氨基酸序列SSVSSXY，其中X是T、V、F或D(SEQ ID NO:449)，任选地，包含氨基酸序列SSVSSTY(SEQ ID NO:8)；(E)LC CDR2，所述LC CDR2包含氨基酸序列XTX，其中位置1的X是S、T、Q或A，并且位置3的X是S、T、D或Q(SEQ ID NO:450)，任选地，包含氨基酸序列STS(SEQ ID NO:9)；以及(F)LC CDR3，所述LC CDR3包含氨基酸序列HXYXRSPLT，其中位置2的X是Q、H或S，并且位置4的X是H、Y、Q或S(SEQ ID NO:451)，任选地，包含氨基酸序列HQYHRSPLT(SEQ ID NO:10)。

[0357] 一种抗原结合蛋白，包含：(A)HC CDR1，所述HC CDR1包含氨基酸序列FTFSXYX，其中位置5的X是N、S、R、Q或A，并且位置7的X是W、H、Y、F(SEQ ID NO:455)，任选地，包含氨基酸序列FTFSNYW(SEQ ID NO:23)；(B)HC CDR2，所述HC CDR2包含氨基酸序列IRLKXDXYAT，其中位置5的X是S、N、A或T，并且位置7的X是Q、S、A、N(SEQ ID NO:456)，任选地，包含氨基酸序列IRLKSDNYAT(SEQ ID NO:24)；(C)HC CDR3，所述HC CDR3包含氨基酸序列XDGPPSGX，其中位置1的X是N、D或T，并且位置8的X是S、T、A、C或Y(SEQ ID NO:457)，任选地，包含氨基酸序列NDGPPSGC(SEQ ID NO:25)；(D)LC CDR1，所述LC CDR1包含氨基酸序列EXIYSY，其中X是Q、S、A、D或N(SEQ ID NO:476)，任选地，包含氨基酸序列ENIYSY(SEQ ID NO:20)；(E)LC CDR2，所述LC CDR2包含氨基酸序列XAK，其中位置1的X是Q、S、A、D或N(SEQ ID NO:477)，任选地包含氨基酸序列NAK(SEQ ID NO:21)；以及(F)LC CDR3，所述LC CDR3包含氨基酸序列QXHYXVPWT，其中位置2的X是H、Q、S或T，并且位置5的X是T、S、N或G(SEQ ID NO:454)，任选地，包含氨基酸序列QHHYTVPWT(SEQ ID NO:22)。

[0358] 一种抗原结合蛋白，包含：(A)HC CDR1，所述HC CDR1包含氨基酸序列YTXTXYT，其中位置3的X是F、Y、S或T，并且位置5的X是S、T、Y或D(SEQ ID NO:461)，任选地，包含氨基酸序列YTFTSYT(SEQ ID NO:29)；(B)HC CDR2，所述HC CDR2包含氨基酸序列IXPSSXYT，其中位置2的X是Q、S、A或N，并且位置6的X是T、S、V、D或G(SEQ ID NO:462)，任选地，包含氨基酸序列INPSSTYT(SEQ ID NO:30)；(C)HC CDR3，所述HC CDR3包含氨基酸序列XRGEXGGFAY，其中位置1的X是S、A、T或V，并且位置5的X是L、V或F(SEQ ID NO:463)，任选地，包含氨基酸序列SRGELGGFAY(SEQ ID NO:31)；(D)LC CDR1，所述LC CDR1包含氨基酸序列QSLVHSXGXTY，其中位置7的X是D、N、E、Q、S或A，并且位置9的X是Q、S、A、D或N(SEQ ID NO:458)，任选地，包含氨基酸序列QSLVHSDGNTY(SEQ ID NO:26)；(E)LC CDR2，所述LC CDR2包含氨基酸序列XVX，其中位置1的X是K、Q或R，并且位置3的X是S、T或V(SEQ ID NO:459)，任选地，包含氨基酸序列KVS(SEQ ID NO:27)；以及(F)LC CDR3，所述LC CDR3包含氨基酸序列SXXTHVPYT，其中位置2的X是Q、H或T，并且位置3的X是S、G、T或D(SEQ ID NO:460)，任选地，包含氨基酸序列SQSTHVPYT(SEQ ID NO:28)。

[0359] 在各种实施方案中,抗原结合蛋白包含:

[0360] (a)SEQ ID NO:504或SEQ ID NO:507的重链CDR1氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

[0361] (b)SEQ ID NO:505或SEQ ID NO:508的重链CDR2氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

[0362] (c)SEQ ID NO:506或SEQ ID NO:509的重链CDR3氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

[0363] (d)SEQ ID NO:449或SEQ ID NO:476的轻链CDR1氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

[0364] (e)SEQ ID NO:450或SEQ ID NO:477的轻链CDR2氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

[0365] (f)SEQ ID NO:451或SEQ ID NO:454的轻链CDR3氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;

[0366] (g)(a)-(f)中的任何两者或更多者的组合。

[0367] 任选地,变体序列具有至少约80%、至少或约85%、至少或约90%或至少或约95%序列同一性。

[0368] 在示例性方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:449的轻链CDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:450的轻链CDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:451的轻链CDR3氨基酸序列,以及SEQ ID NO:504的重链CDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:505的重链CDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:506的重链CDR3氨基酸序列中的一个或两个。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:476的轻链CDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:477的轻链CDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:454的轻链CDR3氨基酸序列,以及SEQ ID NO:507的重链CDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:508的重链CDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:509的重链CDR3氨基酸序列中的一个或两个。任选地,抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列:SEQ ID NO:449-451和504-506;以及SEQ ID NO:476、477、454和507-509。

[0369] 在示例性方面,抗原结合蛋白包含:(a)SEQ ID NO:490-503中的任一个的重链可变区氨基酸序列,或在图22中标记为S1-S12的重链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;(b)SEQ ID NO:380-383、388-390、479和481中的任一个的轻链可变区氨基酸序列,或在图22中标记为S1-S12的轻链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%序列同一性的变体序列;或(c)(a)和(b)两者。在一些方面,变体序列具有至少约80%或至少约85%序列同一性,或者变体序列具有至少约90%或至少约95%序列同一性。

[0370] 在示例性情况下,抗原结合蛋白包含一对氨基酸序列:

[0371] SEQ ID NO:389和490;

[0372] SEQ ID NO:389和491;

[0373] SEQ ID NO:389和492;

[0374] SEQ ID NO:389和493;

[0375] SEQ ID NO:389和494;

[0376] SEQ ID NO:389和495;

[0377] SEQ ID NO:383和496；

[0378] SEQ ID NO:383和497；

[0379] SEQ ID NO:383和498；

[0380] SEQ ID NO:383和499；

[0381] SEQ ID NO:383和500；

[0382] SEQ ID NO:383和501；

[0383] SEQ ID NO:383和503；

[0384] SEQ ID NO:389和502；

[0385] 在图22中标记为S1的重链可变区序列和在图22中标记为S1的轻链可变区序列；

[0386] 在图22中标记为S2的重链可变区序列和在图22中标记为S2的轻链可变区序列；

[0387] 在图22中标记为S3的重链可变区序列和在图22中标记为S3的轻链可变区序列；

[0388] 在图22中标记为S4的重链可变区序列和在图22中标记为S4的轻链可变区序列；

[0389] 在图22中标记为S5的重链可变区序列和在图22中标记为S5的轻链可变区序列；

[0390] 在图22中标记为S6的重链可变区序列和在图22中标记为S6的轻链可变区序列；

[0391] 在图22中标记为S7的重链可变区序列和在图22中标记为S7的轻链可变区序列；

[0392] 在图22中标记为S78的重链可变区序列和在图22中标记为S8的轻链可变区序列；

[0393] 在图22中标记为S89的重链可变区序列和在图22中标记为S9的轻链可变区序列；

[0394] 在图22中标记为S910的重链可变区序列和在图22中标记为S10的轻链可变区序列；

[0395] 在图22中标记为S11的重链可变区序列和在图22中标记为S11的轻链可变区序列；或

[0396] 在图22中标记为S12的重链可变区序列和在图22中标记为S12的轻链可变区序列。

[0397] 在一些方面，抗原结合蛋白是抗体，例如单克隆抗体。在各个方面，抗体是IgG。任选地，抗原结合蛋白在软琼脂3D增殖测定中抑制至少约50％的集落生长，抑制注射有人癌细胞的异种移植小鼠中的肿瘤生长，抑制注射有卵巢癌细胞、黑素瘤癌细胞、膀胱癌细胞或子宫内膜癌细胞的异种移植小鼠中的肿瘤生长，或抑制注射有卵巢癌细胞、膀胱癌细胞或子宫内膜癌细胞的异种移植小鼠中的至少50％的肿瘤生长。

[0398] 因此，各种实施方案，本公开提供了一种抗原结合蛋白，所述抗原结合蛋白包含

[0399] (a)SEQ ID NO:504或SEQ ID NO:507的重链CDR1氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

[0400] (b)SEQ ID NO:505或SEQ ID NO:508的重链CDR2氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

[0401] (c)SEQ ID NO:506或SEQ ID NO:509的重链CDR3氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

[0402] (d)SEQ ID NO:449或SEQ ID NO:476的轻链CDR1氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

[0403] (e)SEQ ID NO:450或SEQ ID NO:477的轻链CDR2氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；

[0404] (f)SEQ ID NO:451或SEQ ID NO:454的轻链CDR3氨基酸序列，或其仅相差一个或

两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列;或

[0405] (g)(a)-(f)中的任何两者或更多者的组合。

[0406] 还提供了一种抗原结合蛋白,所述双特异性抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列:SEQ ID NO:449-451和504-506;以及SEQ ID NO:476、477、454和507-509。

[0407] 本公开提供了一种抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包含:

[0408] (a)SEQ ID NO:490-503中的任一个的重链可变区氨基酸序列,或在图22中标记为S1-S12的重链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列;或

[0409] (b)SEQ ID NO:380-383、388-390、479和481中的任一个的轻链可变区氨基酸序列,或在图22中标记为S1-S12的轻链可变区氨基酸序列,或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列;或

[0410] (c)(a)和(b)两者。

[0411] 在各个方面,变体序列具有至少约85％序列同一性或约90％或约95％序列同一性。

[0412] 本公开还提供了一种抗原结合蛋白,所述双特异性抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的一对氨基酸序列:

[0413] SEQ ID NO:389和490;

[0414] SEQ ID NO:389和491;

[0415] SEQ ID NO:389和492;

[0416] SEQ ID NO:389和493;

[0417] SEQ ID NO:389和494;

[0418] SEQ ID NO:389和495;

[0419] SEQ ID NO:383和496;

[0420] SEQ ID NO:383和497;

[0421] SEQ ID NO:383和498;

[0422] SEQ ID NO:383和499;

[0423] SEQ ID NO:383和500;

[0424] SEQ ID NO:383和501;

[0425] SEQ ID NO:383和503;

[0426] SEQ ID NO:389和502;

[0427] 在图22中标记为S1的重链可变区序列和在图22中标记为S1的轻链可变区序列;

[0428] 在图22中标记为S2的重链可变区序列和在图22中标记为S2的轻链可变区序列;

[0429] 在图22中标记为S3的重链可变区序列和在图22中标记为S3的轻链可变区序列;

[0430] 在图22中标记为S4的重链可变区序列和在图22中标记为S4的轻链可变区序列;

[0431] 在图22中标记为S5的重链可变区序列和在图22中标记为S5的轻链可变区序列;

[0432] 在图22中标记为S6的重链可变区序列和在图22中标记为S6的轻链可变区序列;

[0433] 在图22中标记为S7的重链可变区序列和在图22中标记为S7的轻链可变区序列;

[0434] 在图22中标记为S78的重链可变区序列和在图22中标记为S8的轻链可变区序列;

[0435] 在图22中标记为S89的重链可变区序列和在图22中标记为S9的轻链可变区序列；

[0436] 在图22中标记为S910的重链可变区序列和在图22中标记为S10的轻链可变区序列；

[0437] 在图22中标记为S11的重链可变区序列和在图22中标记为S11的轻链可变区序列；或

[0438] 在图22中标记为S12的重链可变区序列和在图22中标记为S12的轻链可变区序列。

[0439] 本文提供了一种抗原结合蛋白，所述抗原结合蛋白包含：

[0440] (a)如SEQ ID NO:510或513或图23或图25中所列的重链可变区氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；或

[0441] (b)如SEQ ID NO:511或512或图24或图26中所列的轻链可变区氨基酸序列，或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；或

[0442] (c)(a)和(b)两者。

[0443] 本公开还提供了一种抗原结合蛋白，所述抗原结合蛋白包含一对氨基酸序列，其中所述对包含

[0444] (a)如SEQ ID NO:510所列的重链可变区氨基酸序列和如SEQ ID NO:511所列的轻链可变区氨基酸序列，或其仅相差1-5个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；任选地，其中所述不同的1-5个氨基酸对于重链如图23中所示或对于轻链如图24中所示，或

[0445] (b)如SEQ ID NO:513所列的重链可变区氨基酸序列和如SEQ ID NO:512所列的轻链可变区氨基酸序列，或其仅相差1-5个氨基酸或具有至少或约70％序列同一性的变体序列；或任选地，其中所述不同的1-5个氨基酸对于重链如图25中所示或对于轻链如图26中所示。

[0446] 在各个方面，当前公开的抗原结合蛋白包含Fc多肽，所述Fc多肽包含无岩藻糖基化聚糖。

[0447] 在各个方面，本公开的抗原结合蛋白是抗体，例如单克隆抗体。在各种情况下，抗原结合蛋白是IgG。在各个方面，抗原结合蛋白在软琼脂3D增殖测定中抑制至少约50％的集落生长，或抑制注射有人癌细胞的异种移植小鼠中的肿瘤生长。在各个方面，抗原结合蛋白抑制注射有卵巢癌细胞、黑素瘤癌细胞、膀胱癌细胞或子宫内膜癌细胞的异种移植小鼠中的肿瘤生长。在各种情况下，抗原结合蛋白抑制注射有卵巢癌细胞、膀胱癌细胞或子宫内膜癌细胞的异种移植小鼠中的至少50％的肿瘤生长。

[0448] 本公开提供了包含本文所述的抗原结合蛋白和异源部分的缀合物。在示例性方面，所述缀合物包含细胞毒性剂或化学治疗剂，例如本文所述的那些中的任一种。在各个方面，化学治疗剂是通过阻断微管蛋白聚合而抑制细胞分裂的抗有丝分裂剂。在一些情况下，抗有丝分裂剂是奥瑞他汀，任选地，MMAE。

[0449] 本公开还提供了包含本文所述的抗原结合蛋白的融合蛋白。本公开进一步提供了核酸，所述核酸包含编码本公开的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的核苷酸序列。本公开提供了包含核酸的载体，所述核酸包含编码本公开的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的核苷酸序列。本公开另外提供了包含本公开的核酸或载体的宿主细胞。

[0450] 本公开提供了一种产生结合至密封蛋白6(CLDN6)蛋白的抗原结合蛋白的方法，所

述方法包括(i)在细胞培养基中培养本公开的宿主细胞,其中所述宿主细胞包含核酸,所述核酸包含编码前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白的核苷酸序列,和(ii)从所述细胞培养基中收获所述抗原结合蛋白。此外,提供了一种产生融合蛋白的方法,所述融合蛋白包含结合至密封蛋白6(CLDN6)蛋白的抗原结合蛋白,所述方法包括(i)在细胞培养基中培养本公开的宿主细胞,其中所述宿主细胞包含核酸,所述核酸包含编码本公开的融合蛋白的核苷酸序列,和(ii)从所述细胞培养基中收获所述融合蛋白。

[0451] 本公开还提供了一种产生药物组合物的方法,所述方法包括将本公开的抗原结合蛋白、缀合物、融合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或其组合组合与药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂组合。还提供了药物组合物,所述药物组合物包含本公开的抗原结合蛋白、缀合物、融合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或其组合,以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。

[0452] 本文提供了一种治疗患有表达CLDN6的癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效治疗所述癌症的量的本文所述的药物组合物。还提供了一种抑制受试者中的肿瘤生长的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效抑制肿瘤生长的量的本文所述的药物组合物。本公开提供了一种减小受试者中的肿瘤大小的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效减小肿瘤大小的量的本文所述的药物组合物。进一步提供了一种预防受试者的癌症复发的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效预防癌症复发的量的本文所述的药物组合物。

[0453] 本公开提供了一种检测样品中的密封蛋白6(CLDN6)的方法,所述方法包括使所述样品与本公开的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白接触,以及测定包含与CLDN6结合的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。本文还提供了一种诊断受试者的密封蛋白6(CLDN6)阳性癌症的方法,所述方法包括使包含从所述受试者获得的细胞或组织的生物样品与本公开的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白接触,以及测定包含与CLDN6结合的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。

[0454] 本公开还提供了一种治疗被诊断为CLDN6的低过表达者的受试者的癌症的方法。在各种实施方案中,所述方法包括向所述受试者施用有效预防癌症复发的量的当前公开的药物组合物。在一些方面,施用诱导肿瘤细胞的细胞凋亡,任选地,施用诱导表达CLDN6的细胞的细胞凋亡。在各个方面,受试者患有肿瘤并且所述肿瘤被半定量地分类为四个组中的一个:高表达者、中度表达者、低表达者和非表达者。在各种情况下,高表达者被定义为CLDN6 RNA大于12log片段/千碱基百万(FPKM),其中所述CLDN6 RNA通过RNASeq测量,或者如通过免疫组织化学(IHC)所测量CLDN6蛋白水平大于3+。在各种情况下,中度表达者被定义为CLDN6 RNA大于10log FPKM,其中所述CLDN6 RNA通过RNASeq测量,或者如通过IHC所测量CLDN6蛋白水平大于2+。在各种情况下,低表达者被定义为CLDN6 RNA大于6log FPKM,其中所述CLDN6 RNA通过RNASeq测量,或者如通过IHC所测量CLDN6蛋白水平大于1+。在各种情况下,非表达者被定义为CLDN6 RNA小于6log FPKM,其中所述CLDN6 RNA通过RNASeq测量,或者CLDN6蛋白水平低于IHC检测限。在各个方面,患有所述肿瘤的受试者类似地被描述为CLDN6的高表达者、中度表达者、低表达者或非表达者。

[0455] 给出以下实施例仅用于说明本公开,并且不以任何方式限制其范围。

[0456] 实施例

[0457] 实施例1

[0458] 此实施例展示对不同细胞和组织来源中的CLDN6 RNA水平的分析。

[0459] 为了建立不同来源材料中CLDN6表达的基线，测定了由转化肿瘤学研究实验室(TORL)创建的患者样品、正常组织和细胞系中的CLDN6表达的表达水平。

[0460] 使用国家癌症研究所(NCI)管理的癌症基因组图谱(TCGA)数据库中包含的信息测量患者样品中的CLDN6 RNA的水平。使用共同基金维护的基因型-组织表达(GTEX)数据库中的信息测量正常组织中的CLDN6水平。对来自GTEX数据库的组织的分析表明，CLDN6可在不同部位检测到，包括脑、垂体、胰腺、肾、肺、甲状腺和子宫颈以及其他组织(图1)。

[0461] 使用Agilent 44K微阵列(4x44K阵列芯片，Agilent Technologies，Santa Clara，CA)和RNA测序(RNA-Seq)测定来测量TORL癌细胞系中的CLDN6表达水平。RNASeq由BGI Americas(Cambridge，MA)使用他们的“RNASeq for quantification”服务进行。如图2和图3所示，卵巢癌、头颈癌、肺癌和膀胱癌细胞表达最高水平的CLDN6，但是在乳腺癌、肾癌、结肠癌、肉瘤和肝癌细胞中可检测到CLDN6表达水平。

[0462] 实施例2

[0463] 此实施例展示经工程改造以过表达CLDN6的细胞的产生。

[0464] 生成了经工程改造以过表达CLDN6的模型。这些模型用于确定实施例5中描述的CLDN6抗体的功效。简言之，将编码CLDN6的核苷酸序列工程改造到具有CMV启动子和脑心肌炎病毒(EMCV)的减毒内部核糖体进入位点(IRES)的双顺反子载体中。IRES位于目标基因(GOI)cDNA(CLDN6)与嘌呤霉素cDNA之间。土拨鼠转录后调控元件(WPRE)位于嘌呤霉素cDNA的下游。所述载体还表达了GFP标记物序列或MycDDK标签。含有GFP的表达载体的序列在本文中提供为SEQ ID NO:189。

[0465] 将表达载体病毒转导到HEK293T细胞(用于筛选目的)和NIH3T3细胞(用于免疫)中。基于在含有嘌呤霉素(1μg/ml)的培养基中的存活选择阳性转导细胞。将阳性细胞亚克隆以获得稳定、均一的CLDN6过表达细胞的克隆群体。

[0466] 使用参考CLDN6单克隆抗体(mAb)在BD Biosciences Accuri™流式细胞仪(San Jose，CA)上通过流式细胞术确认亚克隆CLDN6表达。二抗和缀合物：Alexa Fluor®647山羊抗小鼠IgG(最小x反应性)抗体(Biolegend，San Diego，CA；目录号405322)用于检测参考CLDN6 mAb与由亚克隆表达的CLDN6之间的结合活性。

[0467] CLDN6的细胞定位通过荧光显微术使用Cellavista®成像系统(Synentec(Mountain View，CA)和表达CLDN6-绿色荧光蛋白(GFP)融合蛋白的细胞进行测定。如图4所示，在细胞膜中检测到GFP的荧光，从而证明CLDN6定位于细胞膜。

[0468] 实施例3

[0469] 此实施例展示参考抗体和对照抗体的产生。

[0470] 基准(参考)CLDN6特异性抗体和对照抗体是通过将抗体重链和轻链可变区克隆到ExpiCHO™表达系统(ThermoFisher Scientific，Waltham，MA)中以产生重组小鼠IgG2A嵌合抗体而制备。将这些抗体与实施例5中描述的新产生的CLDN6特异性抗体一起进行测试。

[0471] 简言之，根据制造商的方案，使用ExpiCHO™表达系统(目录号：A29133，ThermoFisher Scientific，USA)转染含有对照和基准抗体序列的质粒。将细胞在第1天在37℃和8％CO_2下培养，然后在转染后在试剂盒中提供的培养基中在32℃和5％CO_2下培养。通过以1，000g离心10分钟，然后以5，000g离心30分钟澄清ExpiCHO™培养基来纯化抗体。然后

使用0.45μm过滤器、随后0.22μm过滤器过滤上清液。随后，根据制造商的方案，使用蛋白A/G树脂(Life Technologies,Carlsbad,CA;目录号20424)对上清液进行亲和纯化。在ELISA纯化之前，粗略确定培养基中的抗体滴度，以确保负载的培养基的量占据树脂结合能力的小于80％。孵育后，将树脂用PBS洗涤并用洗脱缓冲液(Life Technologies,目录号21004)洗脱。通过添加Tris缓冲液(pH8.0)将洗脱级分立即调节至生理pH。随后使用Amicon Ultra-15离心过滤单元(Life Technologies,目录号UFC900324)在PBS缓冲液中对纯化的抗体进行缓冲液交换和蛋白质浓缩。抗体浓度通过BCA蛋白测定确定。进行SDS-PAGE和考马斯染色以测试抗体纯度。将纯化的蛋白质等分并在-80℃下长期储存或在4℃下保存以供立即使用。

[0472] 抗体的完整性通过SDS-PAGE，然后在非还原对比还原条件下进行考马斯染色来验证;在非还原条件下，150kDa左右有一条主要带，而在还原条件下，观察到两条带，50kDa和25kDa。

[0473] 对具有序列相似性的其他CLDN家族成员(图5)，即CLDN3、CLDN4和CLDN9具有特异性的抗体以基本相同的方式产生，例外是质粒中包含的抗体序列是对CLDN3、CLDN4或CLDN9具有特异性的抗体序列。

[0474] 实施例4

[0475] 此实施例展示具有高内源性CLDN6表达的细胞系的表征。

[0476] 通过FACS和蛋白质印迹分析一组癌细胞系的CLDN6内源性表达。简言之，使用过表达CLDN6的细胞(例如，过表达CLDN6的HEK293T细胞，如实施例2中所述)和以高或低水平内源性表达CLDN6的细胞系(如实施例1中所确定的)通过FACS验证抗体与靶标的结合。将表达CLDN6的细胞与参考或对照抗体(如实施例3中所描述)一起在冰上孵育30分钟，并且在洗涤后，与Alexa Fluor®647缀合的山羊抗小鼠IgG(最小x反应性)抗体Biolegend目录号405322一起在冰上孵育30分钟。荧光由BD Biosciences Accuri™流式细胞仪(San Jose,CA)读取。

[0477] 使用参考和对照抗体对硝酸纤维素进行蛋白质印迹。简言之，将来自细胞裂解物的样品煮沸以使蛋白质内容物变性。SDS-PAGE(SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳)用于根据多肽的长度分离变性的蛋白质。然后将分离的蛋白质从丙烯酰胺凝胶转移至硝酸纤维素膜上。使用2％牛血清白蛋白(BSA)溶液来封闭膜，从而使非特异性抗体结合最小化。将膜与参考或对照抗体一起孵育。将膜用辣根过氧化物酶(HRP)缀合的二抗染色，所述二抗识别参考或对照抗体，并且二抗的检测是通过化学发光进行的。

[0478] 过表达的细胞系用于验证对照和参考抗体，并且一旦验证，就将对照和参考抗体用于表征内源性细胞系。在这些测定中，过表达CLDN6的细胞被包括作为阳性对照。

[0479] FACS测定显示，除了子宫内膜癌细胞系、膀胱癌细胞系、肺癌细胞系和上消化道癌细胞系外，四种卵巢癌细胞系也在表面以高水平表达CLDN6。蛋白质印迹也检测到高水平的CLDN6表达。另外两种卵巢癌细胞系、另一种肝癌细胞系、另外的肺癌细胞系和另外的上消化道癌细胞系显示在表面上表达中等水平的CLDN6，如通过蛋白质印迹所检测。子宫内膜肿瘤细胞和膀胱肿瘤细胞也在体内表达高水平的CLDN6作为异种移植物。表2总结了测试癌细胞系的CLDN6的内源性表达水平。

[0480] 表2

[0481]

细胞_系_名称	主要组织学	CLDN6 RNASeq	组	通过FACS测定的表面表达	通过WB测定的蛋白质表达(细胞系)	通过WB测定的蛋白质表达(异种移植物)	致瘤性子Q	致瘤性IP(裸)	致瘤性IP(SCID)
OVCA429	卵巢	393.99	阳性对照	++++	++++		否	缓慢	TBD
ARK2	子宫内膜	335.06	阳性对照	++++	++++	+++	是		
OAW28	卵巢	273.78	阳性对照	++++	++++		否	TBD	TBD
UMUC-4	膀胱	242.93	阳性对照	++++	++++	++	是	缓慢	TBD
PEO14	卵巢	196.63	阳性对照	++++	+++		否	TBD	TBD
OV177	卵巢	195.53	阳性对照	++++	+		否	TBD	TBD
H1693	肺	184.12	阳性对照	++++	+++		TBD		
MKN7	上消化道	118.6	阳性对照	+++	++		TBD		
OV-90	卵巢	108.23	阳性对照	++	++	+	是		
HUH-7	肝脏	93.52	阳性对照	++	+		是		
JHOS-4	卵巢	69.3	阳性对照	++	+		否	TBD	TBD
H1435	肺	42.8	阳性对照	++	+/-		TBD		
NUGC 3	上消化道	41.11	阳性对照	++	++	+	是		

[0482]

RMG-1	卵巢	0.63	阴性对照	-	-	-	是	TBD	TBD
COLO704	卵巢	0.44	阴性对照	-	-	-	是	TBD	TBD
MCF-7	乳腺	0	阴性对照	-	-	-	是		
LS513	结肠	0	阴性对照	-	-	-	是		
M202	黑素瘤	0	阴性对照	-	-	-	是		
M275	黑素瘤	0	阴性对照	-	-		是		
KOC-7C	卵巢	0	阴性对照	-	-	-	是	是	TBD

[0483] 实施例5

[0484] 此实施例展示为产生CLDN6特异性抗体而对小鼠进行免疫。

[0485] CLDN6特异性抗体通过遵循Fred Hutchinson癌症研究中心的技术,用三种不同肽免疫原的混合物对Balb/c和CD1小鼠进行免疫而产生。所述三种肽跨越CLDN6细胞外结构域中的第二个环(即EL2)。这些肽包括全长的EL2、跨越EL2的第一(N端)一半的肽和跨越EL2的第二(C端)一半的肽。表3提供了三种肽的序列。

[0486] 表3

[0487]

肽免疫原	EL2	SEQ ID NO:
Ac-CWTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL-酰胺	全长EL2	2
Ac-CTAHAIIRDFYNPL-酰胺	N端一半	3
Ac-LVAEAQKRELGC-酰胺	C端一半	4

[0488] 还使用包含人CLDN6-myc-DDK表达载体的质粒,用过表达全长CLDN6的3T3细胞对小鼠进行了免疫。

[0489] 从经免疫的小鼠收获脾细胞,并通过BTX电融合(BTX,Holliston,MA)与骨髓瘤系融合以产生杂交瘤。在384孔板中产生并培养了7680个原代杂交瘤培养物。使用表达三种不同肽靶标的珠粒,通过珠粒阵列评估抗体结合肽的能力。1920种潜在阳性抗体被重新排列到96孔板中,通过流式细胞术针对内源性和人工细胞系模型进一步筛选。

[0490] 然后通过流式细胞术针对与目标区域具有序列相似性的蛋白质(例如,其他CLDN蛋白质)的内源性和人工模型对阳性杂交瘤上清液进行反筛选。从二次筛选和反筛选中,选择了约20种CLDN6特异性抗体进行额外研究。对这些抗体进行亚克隆并确定可变重链和轻链序列。参见表B和序列表。

[0491] CLDN6抗体被格式化为使用ExpiCHO™表达的全长IgG抗体。将抗体的重链和轻链可变区克隆到抗体表达载体中,将所述载体在实验室中基于 pcDNA™3.4-TOPO® 载体(目录号:A14697,ThermoFisher Scientific,USA)进行工程改造并转染到CHO细胞中(根据试剂

盒中提供的方案(ExpiCHO™表达系统,目录号:A29133,ThermoFisher Scientific,USA))。将抗体纯化,并通过FACS测定抗体与CLDN6的细胞表面结合和抗体IC50,其中按照制造商的方案将CLDN6抗体直接与Alexa Fluor® 647NHS酯(琥珀酰亚胺酯),目录号A20106(ThermoFisher Scientific)缀合。将CLDN6抗体在50μl体积中使用150,000个细胞系统从0.32nM至1000nM(连续稀释1:5,6个点)进行测试。

[0492] CLDN6表达细胞用于FACS测定以确定CLDN6抗体结合至细胞表面上的CLDN6以及与其他CLDN家族成员交叉反应的能力。将经工程改造以表达与GFP融合的人CLDN6、与GFP融合的小鼠CLDN6、CLDN9-GFP、CLDN4-GFP或CLDN3-GFP或单独GFP(无CLDN6)的HEK293 T细胞用作CLDN6表达的人工模型。ARK2、OVCA429、LS513和MCF7细胞用作CLDN6表达的内源模型,以及CLDN3/4表达的模型。

[0493] 对于测试的每种类型的细胞和每种mAb,通过EDTA(而不是胰蛋白酶)将细胞从培养瓶表面脱离以保护细胞表面蛋白质。然后将脱离的细胞与Alexa Fluor®标记的CLDN6 mAb一起在冰上在黑暗中以预定浓度孵育30分钟。将CLDN6mAb直接用Alexa Fluor® 647NHS酯(琥珀酰亚胺酯)标记。洗涤后,通过BD Accuri™流式细胞仪C6读取细胞以检测通道FL4H中的抗体-抗原蛋白结合。以不同浓度测试每种抗体以建立剂量-荧光曲线。使用在线提供的非常简单的IC50工具包,抗体的EC50/IC50(基于FL4H的值(在活的单细胞群中设门)计算最大值的一半时的抗体浓度),所述工具包允许绘制生物剂量反应数据并拟合至曲线类型以给出EC50/IC50。最大值是荧光最大时的最低抗体浓度。还筛选了抗体与其他CLDN蛋白(例如CLDN9、CLDN3和CLDN4)交叉反应的能力。这些值用于确定所测试的抗体组中每种抗体的相对亲和力。使用类似方法,但使用具有CLDN6、CLDN3、CLDN4和CLDN9的不同表达谱的细胞获得交叉反应性数据。

[0494] 将以这种方式确定的相对亲和力数据和交叉反应性数据列于表4和5中。

[0495] 表4

[0496]

AB#	排序	HEK293T-CLDN6-mGFP 人工 CLDN6+	HEK293T-CLDN6-mGFP 人工 CLDN6+ (小鼠)	HEK293T CLDN9-mGFP 人工 CLDN9+	HEK293T CLDN4-mGFP 人工 CLDN4+	HEK293T CLDN3-mGFP 人工 CLDN3+	HEK293T-mGFP 亲本

[0497]

1	1	109	72	2765	5000	5000	5000
2	2	182	5000	5000	5000	5000	5000
3	3	604	2487	5000	5000	5000	5000
4	4	17	5000	1860	739	5000	5000
5	5	10	11	25	5000	5000	5000
6	6	1427	2222	2769	26	5000	5000
7	7	579	1548	1938	2088	5000	5000
8	8	1918	5000	2769	5000	5000	5000
9	9	2671	5000	5000	5000	5000	5000
10	10	2757	5000	246	5000	5000	5000
11	11	1696.29	2375	5000	2238	5000	5000
12	阴性	5000	5000	2468	2087	5000	5000
13	阴性	5000	5000	5000	5000	5000	5000
14	阴性	5000	5000	5000	5000	5000	5000
16	阴性	5000	5000	5000	5000	5000	5000
17	阴性	2,645.95	5000	5000	5000	5000	5000
18	阴性	5000	5000	5000	5000	5000	5000
15	阴性	5000	5000	5000	5000	5000	5000
19	阴性	5000	5000	5000	5000	5000	5000
参考Ab2	0	122	46	5000	5000	5000	5000
参考Ab1	0	57	651	2943	5000	5000	5000

[0498] AB#对应于表A和B中所列的AB#。

[0499] 表5

[0500]

AB#	ARK2 内源性 CLDN6+	OVCA429 内源性 CLDN6+	LS513 内源性 CLDN3/4+	MCF7 内源性 CLDN3/4+
1	105	84	5000	5000
2	1365	912	5000	5000
3	1653	1096	5000	5000
4	48	168	730	653
5	8	5	781	1485
6	765	394	133	1135
7	353	531	635	979
8	1136	1090	1126	1063
9	1140	1165	1040	5000

[0501]

10	2143	2473	1947	5000
11	362.81	834.65	492.567	427.031
12	1297	2294	2266	5000
13	1147	2287	1594	5000
14	1304	1661	1161	546
16	5000	5000	5000	5000
17	5000	5000	5000	5000
18	1,354.80	2,435.18	5000	5000
15	5000	5000	5000	5000
19	5000	5000	5000	5000
参考 Ab2	1115	1283	2222	5000
参考 Ab1	162	62	5000	5000

[0502] AB#对应于表A和B中所列的AB#。

[0503] 实施例6

[0504] 此实施例展示嵌合小鼠IgG mAb的表征。

[0505] 进行软琼脂3D增殖测定和异种移植物结合测定以进一步表征实施例5中描述的mAb。简言之，对于48孔板的每个孔，将1x RPMI培养基中的0.6％SeaPlaque琼脂糖中含有10,000个细胞的250μL顶层混合物涂铺在1x RPMI培养基中的0.6％SeaPlaque琼脂糖的固化的250uL底部层的顶部上。将含有1x RPMI培养基的250uL液体进料层置于固化的顶层上方。软琼脂测定的所有三个层均使用或不使用曲妥珠单抗、Cldn6 mAb或小鼠IgG2a对照制备，以150ng/mL(1uM)开始且以1.5ng/mL结束，1:10稀释。每个测试条件一式两份进行。在用0.05％中性红染色之前，使细胞形成集落3周，并在EVOS XL倒置光学显微镜上成像。与对照相比，经处理中的集落数量减少≥20％的细胞系被认为是敏感的。

[0506] 如表6所示，当用所指示的抗体处理时，许多细胞系表现出集落数量的减少。

[0507] 表6

[0508]

	体外活性 3D
参考 Ab1**	70%
参考 Ab2**	50%
AB1	50%
AB2	50%
AB3	50%
AB4	70%
AB5	70%
AB6	70%
AB7	50%

[0509]

AB8	0%
AB9	0%
AB10	50%
AB11	50%
AB12	0%
AB13	50%
AB14	0%
AB19	50%
AB16	25%
AB17	0%
AB18	0%
AB19	0%

[0510] 在注射有人癌细胞系的异种移植小鼠中进行了体内结合研究。简言之，在六周龄的CD-1无胸腺裸鼠(Charles River Laboratories)中建立了人癌细胞系的异种移植物模型。每个细胞系的皮下注射遵循以下条件:ARK2 0.75×10^7、UMUC4 1.0×10^7、OV90 1.0×10^7和M202 0.5×10^7个细胞，全部含有50％基质胶(BD Biosciences)。注射足够数量的小鼠以达到每个治疗组8只小鼠。当肿瘤达到150至300mm^3的平均大小时，将小鼠随机分到治疗组中。对于治疗，将每种治疗性抗体(AB3、AB2、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab 3(曲妥珠单抗)和非靶向IgG2对照在无菌盐水中稀释至1mg/ml的工作浓度，用于静脉内尾静脉(IV)注射。对于M202研究，曲美替尼(DMSO溶剂合物，MedChem Express)在第一个每周周期的5天服用，2天停用计划中以1.0mg/kg(10％Cremaphor，10％PEG400)通过PO给药，然后对于剩余的两周给药减至0.5mg/kg。将肿瘤异种移植物每周用卡尺测量三次，并且肿瘤体积(mm^3)由高度×宽度×长度相乘确定。对小鼠治疗2-7周。在研究结束时，对动物实施安乐死，并切除肿瘤组织并分开保存为速冻或福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织以用于生物标志物分析。所有动物工作均根据IACUC和加州大学洛杉矶分校动物研究委员会批准的方案进行。使用来自StudyDirector(San Francisco,CA)的StudyLog软件分析数据。结果呈现为每组的平均值体积。误差条表示平均值的标准误差(SE)。

[0511] 异种移植物测定的结果显示于图6-图10中。如图6A和图6B所示，在第14天，相对于对照IgG2抗体，在携带子宫内膜肿瘤的小鼠中，AB2和AB3中的每一者都引起了肿瘤体积的显著平均变化。如图7A和图7B所示，相对于对照IgG2抗体，在携带膀胱肿瘤的小鼠中，AB3在第35天引起肿瘤体积的显著平均变化。图8A和图8B示出相对于对照IgG2抗体，在携带卵巢肿瘤的小鼠中，AB2和AB3中的每一者在第20天引起了肿瘤体积的显著平均变化。图9A和图9B展示AB3以CLDN特异性方式起作用，因为图9A和图9B中使用的模型不表达CLDN6、CLDN3、CLDN4和CLDN9中的任一者，并且因此用作阴性对照。图9A和图9B的数据还表明AB3的脱靶活性低于参考Ab1和参考Ab2。图10A总结图6-图9的结果。如图10A所示，AB3显著降低了携带子宫内膜肿瘤、膀胱肿瘤和卵巢肿瘤的小鼠中的肿瘤生长，所述肿瘤中的每一种都表达CLDN6，但不减少携带不表达CLDN6的黑素瘤小鼠的肿瘤生长(图10B)。如图11所示，治疗期间小鼠体重的平均链没有实质性变化，从而表明治疗的安全性。

[0512] 第二组实验在人卵巢癌细胞系OV90的异种移植模型中进行。向小鼠注射实施例5中描述的10种mAb中的一种或对照抗体(小鼠IgG2a抗体,参考CLDN6ab)或PBS媒介物对照。每组8只小鼠,并且每4天向每只动物静脉内注射10mg/kg抗体。如图12A和图12B所示,实施例5中描述的几种抗体减小了携带卵巢肿瘤的小鼠的肿瘤体积。表现最好的是AB3、AB4、AB7和AB10,尽管相对于媒介物对照,所有测试的抗体都减小了肿瘤体积。如图13所示,用AB3、AB4、AB7或AB10治疗的动物的体重没有显著变化,从而表明它们的安全性。

[0513] 实施例7

[0514] 此实施例展示嵌合小鼠IgG mAb的进一步表征。

[0515] 进行了内化定量测定。简言之,由参考Ab1、AB3或AB4结合触发的CLDN6蛋白内化的研究是用阳性对照普遍表达的转铁蛋白受体(TfR)进行的,所述受体是在抗体结合后内化的已知细胞表面受体。

[0516] 将TfR和CLDN6抗体用Texas Red™-X、琥珀酰亚胺酯、混合异构体、目录号T6134(ThermoFisher Scientific)标记。在抗体治疗前一天,将细胞接种在μ-载玻片8孔室(目录号80826,ibidi Cells In Focus Inc.)中,以允许细胞附着和生长。将细胞与标记的抗体一起在黑暗中在冰上孵育30分钟。然后通过Echo实验室荧光显微镜读取含有CLDN6或TfR标记细胞的腔室,以采集内化之前的图像。然后将腔室在37℃下孵育40分钟以进行内化过程,并通过Echo实验室荧光显微镜再次采集图像。与参考Ab1所引起的CLDN6内化相比,AB3和AB4引起了更大程度的CLDN6内化(数据未示出)。

[0517] 实施例8

[0518] 此实施例展示嵌合小鼠IgG mAb的进一步表征。

[0519] 二维(2D)增殖测定用实施例5中描述的选择抗体如下进行:将细胞以每孔5,000至20,000个细胞一式两份接种在24孔板中。第二天,将细胞用六种1-5稀释的mAb(以100nM的曲妥珠单抗、Cldn6 mAb或小鼠IgG2A对照开始)和固定浓度的1ng/μL单甲基奥瑞他汀E(MMAE)缀合的抗小鼠二抗(Moradec,LLC)进行处理以生成剂量反应曲线。在第1天、抗体处理当天和稍后在第6天对未处理的细胞孔进行定量以确定细胞生长的范围。在第6天对用mAb处理的孔进行定量,并将每种处理条件下的生长确定为相对于未处理的细胞的生长的归一化百分比。在Z1粒子计数器(Beckman Coulter,Inc)上进行定量。

[0520] 结果在图14中示出。AB2、AB3、AB4和AB5在抑制增殖方面展示最大的功效。这些抗体中的每一种的IC50介于0.1nM与1nM之间。AB7、AB10、AB11和AB15中的每一个也展示在此测定中抑制增殖的能力,但程度低于AB2、AB3、AB4和AB5。

[0521] 实施例9

[0522] 此实施例展示本公开的抗体的人源化。

[0523] 选择表A中列出的抗体的子集进行人源化分析。将AB1、AB3、AB4、AB9、AB11和AB18抗体的重链可变(VH)和轻链可变(VL)序列与来自人VH基因和人VLκ基因的已知人种系序列的文库(IMGT® the international ImMunoGeneTics information system® www.imgt.org;创始人和董事:Marie-Paule Lefranc,Montpellier,France)进行比较;所使用的数据库是IMGT人VH基因(F+ORF,273个种系序列)和IMGT人VLκ基因(F+ORF,74个种系序列)。受体人种系选自序列与亲本抗体最接近的那些。

[0524] 对于每种抗体的每个VH和VL,表7提供了关于选择作为受体序列的人种系序列和

选择的人重链连接区(J基因)的信息。连接区(J基因)选自*IMGT®* the international ImMunoGeneTics information*system®*www.imgt.org(创始人和董事:Marie-Paule Lefranc,Montpellier,France)编译的人连接区序列。

[0525] 表7

[0526]

	人HC种系	人HC连接区(J基因)	人LC种系	人LC连接区(J基因)
AB1	IGHV1-46(等位基因1)	IGHJ4(等位基因1)	IGLV1-39(等位基因1)	IGKJ2(等位基因1)
AB3	IGHV3-23(等位基因1)	IGHJ4(等位基因1)	IGLV1-39(等位基因1)	IGKJ2(等位基因1)
AB4	IGHV1-46(等位基因1)	IGHJ4(等位基因1)	IGLV2-30(等位基因1)	IGKJ2(等位基因1)
AB9	IGHV1-46(等位基因1)	IGHJ4(等位基因1)	IGLV1-39(等位基因1)	IGKJ2(等位基因1)
AB11	IGHV3-48(等位基因1)	IGHJ4(等位基因1)	IGLV4-1(等位基因1)	IGKJ2(等位基因1)
AB18	IGHV1-46(等位基因1)	IGHJ4(等位基因1)	IGLV4-1(等位基因1)	IGKJ2(等位基因1)

[0527] CDR根据AbM定义而定义(关于比较CDR定义的表,参见Dr.Andrew C.R.Martin的网站www.bioinf.org.uk/abs/)。

[0528] 可能需要将人种系框架(即VH和VL中的非CDR残基)位置改变为相应的亲本鼠类序列以优化人源化抗体的结合。人源化抗体的型式的序列提供为SEQ ID NO:376-421。

[0529] 对于AB1,基于序列和构象,HC的CDR2的Asn52(顺序编号)和LC中CDR2的Asn54中的每一个被确定为具有低脱酰胺潜力。

[0530] 对于AB3,基于序列和构象,HC的CDR1的Asn31(顺序编号)、HC的CDR2的Asn57、LC的CDR1的Asn 28和LC的CDR2的Asn50中的每一个被确定为具有低脱酰胺潜力。HC的CDR1的Trp33被确定为可能暴露于溶剂并具有氧化潜力,尤其是在应力条件下。在HC的CDR3中,确定在CDR内存在游离Cys106,其在制造抗体时可能出现问题,因为它可能暴露于溶剂。建议将此Cys残基改变为Tyr、Ser或Ala。对这些改变的抗体的结合的维持进行测试。LC的CDR2的Ile53被确定为暴露于溶剂并可能导致非特异性结合。建议将此Ile残基改变为Ser。对这种改变的抗体的结合的维持进行测试。

[0531] 对于AB4,基于序列和构象,HC的CDR2的Asn52(顺序编号)和LC的CDR2的Asn58中的每一个被确定为具有低脱酰胺潜力。LC的CDR1中的序列DGNT被确定为有问题,因为它被确定为具有高异天冬氨酸形成潜力(在序列DG处)以及脱酰胺潜力(在序列NT处)。此序列被建议改变。

[0532] 对于AB9,基于序列和构象,HC的CDR1中的Asn33(顺序编号)以及HC的CDR2中的Asn52和Asn59被确定为具有低脱酰胺潜力。基于序列和构象,Asn54被确定为具有中等脱酰胺潜力。HC的CDR2中的NGG序列被确定为具有高/中等脱酰胺潜力,随后是异天冬氨酸形成。

因此,建议改变此氨基酸序列。在制造抗体时,HC的CDR3中的游离Cys106可能是有问题的,因为它被确定为可能暴露于溶剂。建议将此Cys残基改变为Tyr、Ser或Ala。对这些改变的抗体的结合的维持进行测试。HC的CDR1中的Arg28在人抗体中并不常见。此残基被改变为Thr,并测试了结合的维持。对于AB 9,LC的CDR1中的Trp32(顺序编号)被确定为可能暴露于溶剂并且可能发生氧化,尤其是在应力条件下。相同CDR的Leu24在人抗体中并不常见。此残基被改变为Arg并测试结合的维持。

[0533] 对于AB11,HC的CDR2中的Asp54-Ser55(顺序编号)被确定为具有低异天冬氨酸形成潜力。基于序列和构象,LC的CDR2中的Asn57被确定为具有低脱酰胺潜力。

[0534] 对于AB18,基于序列和构象,HC的CDR1中的Asn33和CDR-H2 Asn50(顺序编号)被确定为具有低脱酰胺潜力。在HC的CDR2中,Asp-Pro(DP)序列被确定为具有在酸性条件下发生片段化的潜力。在VL结构域中,基于序列和构象,LC的CDR1中的Asn34和Asn37被确定为具有低脱酰胺潜力。在LC的CDR3中,Trp56被确定为可能暴露于溶剂并且可能发生氧化,尤其是在应力条件下。

[0535] 表8显示组合人源化VH和VL的方案。如果没有人源化型式与嵌合mAb等效。优选对以粗体下划线文本显示。

[0536] 表8

[0537]

亲本	人源化 Ab #	VH (SEQ ID NO:)	VL (SEQ ID NO:)
AB1	AB1-1	376	380
	AB1-2	377	380
	AB1-3	377	**381**
	AB1-4	377	**382**
	AB1-5	377	**383**
	AB1-6	**378**	**381**
AB3	AB3-1	384	h21G5-L1 (任选的)
	AB3-2	**385**	**388**
	AB3-3	**385**	**389**
	AB3-4	**386**	**388**
	AB3-5	**386**	**389**
	AB3-6	387	388
	AB3-7 (也称为 AB23)	387	389
AB4	AB4-1	391	397
	AB4-2	392	397
	AB4-3	**392**	**398**
	AB4-4	**393**	**398**
	AB4-5	**394**	**398**
	AB4-6	395	**398**
	AB4-7	396	**398**
AB9	AB9-1	403	409
	AB9-2	404	409
	AB9-3	**405**	**410**
	AB9-4	**405**	**411**
	AB9-5	406	410
	AB9-6	406	411
	AB9-7	407	410
	AB9-8	407	411
	AB9-9	408	410
	AB9-10	408	411
AB11	AB11-1	412	414
	AB11-2	**413**	**414**
	AB11-3	**413**	**415**
AB18	AB18-1	416	420

[0538]

	AB18-2	417	420
	AB18-3	417	420
	AB18-4	417	421
	AB18-5	418	420
	AB18-6	418	421
	AB18-7	419	420

[0539] 表8中描述的人源化抗体的构建和表达基本上如实施例5中所述。FACS测定基本上如实施例5中所述进行以确定人源化抗体的相对抗原结合强度。测试了两种剂量(1.5μg或0.3μg)的人源化抗体与人CLDN6或鼠CLDN6的结合,所述蛋白质由工程改造的293T克隆表达。测定的结果提供于表9中。

[0540] 表9

[0541]

人源化 Ab 名称	人 CLDN6 (1.5μg Ab)	人 CLDN6 (0.3μg Ab)	小鼠 CLDN6
仅二抗	768.07	768.07	1061.72
64A-chim	224297.77	124463.44	170906.13
h64A	233932.53	93415.06	188577.77
SC27-108-chim	320381.33	150854.98	284326.77
AB1-Chim	364416.49	311923.02	513665.18
AB1-3	142182.2	141773.57	89292.21
AB1-4	197142.08	101763.71	75860.6
AB1-5	213233.57	137828.05	128498.45
AB1-6	227152.34	119699.97	77561.34
AB1-7	207009.91	79207.94	99740.72
AB1-8	209971.67	98785.97	121717.49
AB1-11	112923.25	64892.04	101386.62
AB3-chim	459373.03	267327.83	67927.47
AB3-2	395813.97	309318.89	31741.02
AB3-3	339510.79	250519.45	23038.44
AB3-4	55845.14	11641.7	1521.79
AB3-5	48550.83	13335.93	783.28
AB3-7	169209.42	105881.93	56071.82
AB3-8	151519.51	108419.64	21509.63
AB4-chim	326603.58	176289.63	3639.29
AB4-3	47760.08	14309.78	671.08
AB4-4	48975.26	14081.47	741.03
AB4-5	43385.34	16765.44	2003.95

[0542]

AB4-6	29243.78	10841.68	14205.6
AB4-7	33342.17	19215.28	6635.91
AB4-8	77642.77	49310.15	4703.98
AB4-9	56854.11	37231.13	1778.41
AB4-10	77159.9	50809.2	2647.29
AB4-11	61204.92	37798.69	1227.86
AB4-12	86189.87	71121.12	1133.16
AB18-chim	135142.76	73775.39	57373.94
AB18-3	58948.59	30357.27	2512.77
AB18-4	54378.24	32424.7	4294.94
AB18-5	51871.17	29448.66	8191.13
AB18-6	58464.54	26883.47	3680.42
AB9-chim	72036.29	46694.71	6745.58
AB9-3	24649.43	9504.6	3175.17
AB9-4	34309.83	15331.51	1709.25
AB11-chim	3491.4	1671.35	5490.52
AB11-2	2557.3	1289.17	7160.15
AB11-3	2364.44	1009.7	5521.52

[0543] 还进行了FACS测定以确定人源化抗体(1.5μg或0.3μg)与如所指示癌细胞系表达的CLDN6结合的相对抗原结合强度。测定的结果提供于表10中。仅将二抗用作阴性对照。64A-chim、h64A和SC27-108-chim用作参考抗体。相应的亲本抗体(人源化之前的抗体)用作对照并指定为“chim”。

[0544] 表10

[0545]

人源化 Ab 名称	OVCA429 1.5μg	ARK2 1.5μg	ARK2 0.3μg	M202 1.5μg	M202 0.3μg
仅二抗	885.77	1351.21	1351.21	638.83	638.83
64A-chim	140378.55	80449.93	66518.52	1456.2	628.72
h64A	161168.87	69118.48	90346.66	3093.69	2467.63
SC27-108-chim	54987.78	25522.86	62410.85	2293.1	742.74
AB1-Chim	176836.16	51913.52	58762.01	23377.33	9426.64
AB1-3	27535.69	10776.6	2829.25	1225.78	694.08
AB1-4	34551.99	10039.46	3641.11	970.7	697.98
AB1-5	54331.07	22353.67	7494.86	869.06	684.3
AB1-6	29949.91	7743.19	2816.15	880.4	1423.53
AB1-7	44711.89	11224.28	4443.54	876.24	611.15
AB1-8	65974.83	17642.9	5805.35	583.54	1886.84

[0546]

AB1-11	未测试	97659.62	53926.71	5079.26	978.76
AB3-chim	138190.1	29114.68	17055.33	1120.39	843.5
AB3-2	85941.69	33618.84	14656.49	1483.17	727.98
AB3-3	88679.61	54901.39	1156.25	801.56	749.95
AB3-4	2955.8	1459.46	1315.36	839.75	563.41
AB3-5	2951.18	2909.74	1275.51	713.46	611.66
AB3-7	未测试	90420.04	35995.73	7841	1742.34
AB3-8	未测试	23259.52	11856.48	1903.05	952.71
AB4-chim	64796.15	38447.83	19142.38	1343.31	1007.71
AB4-3	1155.95	1522.98	1192.96	708.25	984.95
AB4-4	1203.16	1398.82	1048.05	899.25	618.43
AB4-5	1351.27	1198.66	966.62	1203.98	653.41
AB4-6	未测试	9842.52	3303.34	2520.88	1281.68
AB4-7	未测试	7563.59	2765.93	3322.65	1444.19
AB4-8	未测试	7313.46	3118.74	1495.74	974.83
AB4-9	未测试	7787.35	3058.96	1179.5	825.33
AB4-10	未测试	20227.28	7212.1	1392.45	546.63
AB4-11	未测试	9167.61	6392.04	895.77	549.19
AB4-12	未测试	24221.65	9690.02	2015.4	1506.93
AB18-chim	25521.37	9149.19	3442.7	1048.6	895.4
AB18-3	2703.41	1210.4	1079.32	684.33	592.8
AB18-4	3220.08	1379.11	1134.22	1231.31	762.51
AB18-5	4273.83	1330.44	1313.83	1001.99	594.43
AB18-6	6753.92	1936.48	1393.53	914.2	865.43
AB9-chim	3569.69	4487.55	3508.75	1331.44	680.03
AB9-3	1257.3	1471.97	1139.54	1659.76	1111.31
AB9-4	1110.93	1553.6	1116.78	1149.55	625.38
AB11-chim	2440.63	1260.97	1315.28	973.48	610.05
AB11-2	2694.81	1937.51	1400.43	1766.07	872.68
AB11-3	2201.32	1541.47	1320.38	1134.3	940.92

[0547] “chim”是抗体的前人源化形式。

[0548] 基于体外抗原结合数据，选择了三种人源化抗体进行进一步的测试和开发。抗体来源于AB1、AB3和AB4。

[0549] 在注射有膀胱癌细胞系UMUC4的异种移植小鼠中进行了AB1、AB3和AB4的人源化型式的体内结合研究，基本上如实施例6中所述。简言之，在6周龄CD-1无胸腺裸鼠中建立UMUC4的异种移植物模型(Charles River Laboratories)。在肿瘤达到150至300mm^{3}的平均大小时，将小鼠随机分为治疗组。将人源化抗体在无菌盐水中稀释至1mg/ml的工作浓度以用于静脉内尾静脉(IV)注射。将肿瘤异种移植物每周用卡尺测量三次，并且肿瘤体积(mm^3)

由高度×宽度×长度相乘确定。对小鼠治疗2-7周。在研究结束时，对动物实施安乐死，并切除肿瘤组织并分开保存为速冻或福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织以用于生物标志物分析。

[0550] 异种移植物测定的结果显示于图15-图21中。图15示出两种人源化AB3型式(AB3-2和AB3-4)的异种移植物测定结果，其中治疗涉及Q4D施用的10mg/kg。对照包括媒介物对照(PBS)、人IgG(10mg/kg Q4D)和鼠AB3型式(10mg/kg Q4D)。如此图所示，人源化AB3-4在35天治疗期间显示出肿瘤体积的减小。图16示出与图15中所示的实验相同的治疗的异种移植物测定结果，例外是进行了两种额外的对照(64A MSE及其嵌合型式(64A-CHIM))。与图15中一样，图16示出用人源化AB3-4治疗后肿瘤体积的显著减小。

[0551] 图17示出人源化AB1-5的异种移植物测定结果。对照包括媒介物对照(PBS)、人IgG(10mg/kg Q4D)和鼠AB1型式(10mg/kg Q4D)。如图17所示，用人源化AB1-5治疗的小鼠展示肿瘤体积的显著减小。

[0552] 图18示出人源化AB4-3的异种移植物测定结果。对照包括媒介物对照(PBS)、人IgG(10mg/kg Q4D)和鼠AB4型式(10mg/kg Q4D)。用人源化AB4-3治疗的小鼠没有展示肿瘤体积的显著减小。

[0553] 图19-图21展示异种移植物测定的结果，其中对图15-图18的所有4种人源化抗体进行了测试。参考CLDN6抗体的小鼠和嵌合型式用作对照。如图19所示，用人源化AB3-4和AB1-5治疗的小鼠展示肿瘤体积减小。图20展示到第55天的时间过程中的肿瘤体积。测定中小鼠的体重显示在图21中。

[0554] 实施例10

[0555] 用不同的AB1、AB3和AB4序列进行了计算机分析。特别地，对每种抗体的(a)原始亲本克隆、(b)最接近的小鼠种系序列、(c)最接近的人种系序列和(d)人源化序列的序列进行了比对。将被认为已经经历亲和力成熟的氨基酸用星号标记，而根据抗体数据库信息与所述位置处的氨基酸不同的氨基酸用主题标签标记。将每个序列的CDR加框。基于此分析，将制备具有表10中所列的序列的几种人源化抗体。

[0556] 表10

[0557]

亲本克隆	共有序列HC	共有序列LC
AB1	422	423
AB3	424	425
AB4	426	427

[0558] 具有由这些共有序列定义的序列的多种抗体基本上如实施例5中所述制备并在体外通过FACS测试抗原结合(基本上如实施例5中描述)和在体内测试减小小鼠的肿瘤体积的能力(基本上如实施例6中描述)。

[0559] 实施例11

[0560] 此实施例描述本公开的CLDN6抗体的下一代测序(NGS)分析。

[0561] 对AB1和AB3的序列进行NGS分析，以鉴定每种抗体的重链和轻链的体细胞超突变(SHM)相关变体。NGS分析鉴定了每种抗体的重链和轻链序列中的SHM的点。分析揭示对于AB3有1452个不同的重链序列和326个不同的轻链序列，并且对于AB1有372个不同的重链序列和3081个不同的轻链序列。示例性结果显示在图23-图26中。图23和图24分别示出变体

AB3的重链和轻链的鉴定的变化，而图25和图26分别示出变体AB1的重链和轻链的鉴定的变化。每个图的底部提供了以Chothia编号的突变。

[0562] 基于结合参与的可能性选择了在重链中具有NGS鉴定的SHM的抗体。基于人源化AB3-7(AB S1-S6)制造了六种抗体，并且基于人源化AB1-11(AB S7-S12)制造了六种抗体，并且随后针对表型进行评估。图22是亲本和与轻链序列配对的12个变体重链序列的列表。12种抗体(AB S1-S12)的FACS结合研究基本上如本文所述进行，并且结果示于图27中。

[0563] 还用不同量的AB S1-S12进行了FACS结合测定。在此有限稀释测定中测试的抗体浓度是0.32nM、1.6nM、8nM、40nM、200nM和1000nM，并且使用了表达CLDN6的不同细胞系。结果在图28中示出。

[0564] 这些数据支持新鉴定的抗体(S1-S12)展示相对于相应的亲本人源化抗体增加的结合。

[0565] 实施例12

[0566] 此实施例展示本文所述的人源化抗体的体内分析。

[0567] 体内研究在注射有人癌细胞系的异种移植小鼠中进行，基本上如实施例6所述。在此研究中，使用了UMUC4细胞系、强烈表达CLDN6的膀胱癌细胞系和OV-90细胞系(一种表达CLDN6的卵巢癌细胞系)的细胞。当向小鼠皮下施用时，两种细胞系都具有致瘤性。简言之，在六周龄的CD-1无胸腺裸鼠(Charles River Laboratories)中建立了人癌细胞系的异种移植物模型。对于每个细胞系的皮下注射遵循以下条件:UMUC4 1.0×10^7和OV90 1.0×10^7，全部含有50％基质胶(BD Biosciences)。将CD-1裸鼠(每组8只小鼠)在右侧腹皮下注射UMUC4或OV-90细胞系。当肿瘤达到150至300mm^3的平均大小时，将小鼠随机分到治疗组中。对于治疗，将每种治疗性抗体(人源化AB1-11、人源化AB3-7)和人IgG对照抗体在无菌盐水中稀释，并通过静脉内尾静脉(IV)注射以10mg/kg每4天一次每天(Q4D-图30)或每周一次(QW-图31)施用。将肿瘤异种移植物每周用卡尺测量三次，并且肿瘤体积(mm^3)由高度×宽度×长度相乘确定。将小鼠进行治疗21-36天。在研究结束时，对动物实施安乐死，并切除肿瘤组织并分开保存为速冻或福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织以用于生物标志物分析。所有动物工作均根据IACUC和加州大学洛杉矶分校动物研究委员会批准的方案进行。使用来自StudyDirector(San Francisco,CA)的StudyLog软件分析数据。结果呈现为每组的平均值体积。误差条表示平均值的标准误差(SE)。

[0568] 异种移植物测定的结果显示于图30和图31中。如图30所示，相对于对照治疗的小鼠，用AB1-11或AB3-7进行的Q4D治疗导致肿瘤体积或UMUC4肿瘤显著减小。到研究期结束时，两种人源化抗体都实现了肿瘤体积相对于对照小鼠的60％减小。

[0569] 如图31所示，用任一人源化抗体治疗的小鼠的OV-90肿瘤体积小于对照治疗小鼠的肿瘤体积。到研究结束时，AB1-11实现了肿瘤体积相对于对照小鼠的33％减小，而AB3-7实现了16％减小。

[0570] 这些数据支持人源化抗体维持首先在相应的小鼠抗体情况下观察到的治疗功效。

[0571] 实施例13

[0572] 此实施例展示体内测试的抗体药物缀合物。

[0573] 制备了包含MMAE和人源化AB1-11的缀合物并使用注射有表达CLDN6的OV-90卵巢癌细胞系的异种移植小鼠进行了体内测试，基本上如实施例6中所述。在此实验中，将OV-90

细胞皮下注射CD-1裸鼠(每组8只小鼠)右侧腹中。当肿瘤达到150至300mm^{3}的平均大小时，将小鼠随机分到治疗组中。对于治疗，对小鼠每周一次通过尾静脉注射施用(1)10mg/kg人源化AB1-11抗体，(2)10mg/kg人IgG对照抗体，(3)5mg/kg包含MMAE的非靶向缀合物(不含AB1-11)，和(4)10mg/kg包含MMAE和AB1-11的靶向抗体药物缀合物(ADC)。非靶向缀合物包含缀合至非靶向人IgG对照抗体的MMAE。将肿瘤异种移植物每周用卡尺测量三次，并且肿瘤体积(mm^3)由高度×宽度×长度相乘确定。将小鼠进行治疗20-36天。在研究结束时，对动物实施安乐死，并切除肿瘤组织并分开保存为速冻或福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织以用于生物标志物分析。所有动物工作均根据IACUC和加州大学洛杉矶分校动物研究委员会批准的方案进行。使用来自StudyDirector(San Francisco,CA)的StudyLog软件分析数据。结果呈现为每组的平均值体积。误差条表示平均值的标准误差(SE)。

[0574] 如图32所示，靶向ADC的施用导致肿瘤体积显著减小。到研究结束时，相对于对照治疗的小鼠，用靶向ADC治疗的小鼠的肿瘤体积表现出大于70％减小。

[0575] 用皮下注射UMUC4膀胱癌细胞而不是OV-90细胞的小鼠进行了相同的体内分析，并通过尾静脉注射每周一次施用治疗：(1)10mg/kg人源化AB1-11抗体，(2)10mg/kg人IgG对照抗体，(3)5mg/kg包含MMAE的非靶向缀合物(不含AB1-11)，和(4)10mg/kg包含MMAE和AB1-11的靶向抗体药物缀合物(ADC)。非靶向缀合物包含缀合至非靶向人IgG对照抗体的MMAE。靶向缀合物总共给予3次，而其他治疗每周施用一次，总共5次。如上所述进行肿瘤体积测量，但对靶向ADC治疗的小鼠的测量持续长达80天。

[0576] 如图33所示，靶向ADC的施用展示肿瘤体积从几乎200mm^{3}减小至几乎0mm^3。效果持续到研究的80天或最后一次ADC治疗后超过约60天。

[0577] 这些数据支持包含本公开的抗体的抗体药物缀合物有效减小肿瘤大小和治疗癌症。

[0578] 实施例14

[0579] 此实施例展示CLDN6 ADC的体外表征。

[0580] 包含各种接头-药物组合的ADC是用人源化AB3-7抗体(也称为AB23，参见例如表8)制备的：(a)VC-PAB-MMAE，(b)GGFG-MMAE，(c)CL2A-SN38，(d)GGFG-Dxd和(e)VC-PAB-Dxd。ADC在WuXi Biologics(上海，中国)制备。

[0581] 图34A-图34H示出包含AB3-7的CLDN6 ADC的生物化学表征。图34A是总结包含AB3-7的七种CLDN6 ADC的生物化学性质的表。标记为D4的ADC是指基本均质的缀合物，所述缀合物包含大量抗体，所述抗体为每种抗体缀合至4种药物(D4技术，WuXi Biologics的一项技术)。标记为CTRL的ADC是指包含每种抗体的药物数量的高斯分布的常规异质缀合物(常规)。所述ADC包含低百分比的未缀合抗体、高分子量(HMW)种类和未缀合游离药物。所述ADC还包含低水平的内毒素，从而使其适用于体内研究。图34B-图34H表示HIC-HPLC色谱图，其示出对于每种ADC，与不同数量的药物缀合的抗体的相对丰度。例如，D0下的峰面积表示未缀合的AB3-7的相对丰度。类似地，D1、D2、D3…D8下的峰面积表示每种抗体缀合至1、2、3…8种药物的AB3-7抗体的相对丰度。

[0582] 图35示出包含AB3-7的CLDN6 ADC的分子完整性未因缀合而改变。CLDN6 ADC和未缀合的AB3-7抗体的分子完整性通过NativePAGE(NativePAGE 4-16％Bis-Tris蛋白凝胶(目录号BN1002BOX，ThermoFisher)评估。天然PAGE根据蛋白质天然结构的净电荷、大小和

形状来分离蛋白质。在天然条件下，与未缀合的AB3-7抗体相比，所有7种CLDN6 ADC在结构上都保持完整，并且确实表现出任何降解迹象。因此，缀合不会改变AB3-7抗体的分子完整性。

[0583] 图36示出缀合不影响AB3-7抗体的结合亲和力。流式细胞术显示包含AB3-7的CLDN6 ADC保留了对CLDN6的特异性和高结合亲和力。通过流式细胞术分析三种细胞系的ADC结合活性：(a)UMUC4膀胱癌细胞系(天然表达CLDN6)，(b)HEK293T CLDN6-mGFP A11(经工程改造以人工过表达(OE)CLDN6)，和(c)M202黑素瘤细胞系(CLDN6阴性细胞)。具体而言，将ADC与约150,000个细胞在50μl 2%FBS/PBS中在4℃下孵育30分钟，然后用2%FBS/PBS洗涤。然后将ADC与来自Biolegend(409320)的Alexa Fluor®647抗人IgG Fc抗体在4℃下孵育30分钟。通过BD Accuri™C6流式细胞仪测量结合。与它们的未缀合的抗体AB3-7相比，七种不同的CLDN6 ADC通过流式细胞术显示出与CLDN6阳性细胞系(UMUC4细胞和HEK293T CLDN6-mGFP A11)相似的结合亲和力，而显示对CLDN6阴性细胞系(M202)没有结合。

[0584] 图37进一步示出缀合不影响AB3-7抗体的结合亲和力。解离常数(KD)的测量表明，包含AB3-7的CLDN6 ADC保留了对CLDN6的特异性和高结合亲和力。CLDN6 ADC的基于细胞的抗体亲和力(KD)通过KinExA 4000(Sapidyne Instrument,Boise,Idaho)进行测量。简言之，使用versene使HEK293T CLDN6-mGFP A11细胞脱离，并在4℃下在2%FBS/DMEM中与500pM或10nM抗体一起平衡过夜。细胞浓度从$5x10^6$个细胞开始，并进行2倍系列稀释直至10个点。第二天，将细胞以1500rpm离心10分钟，并保存上清液。将PMMA珠粒(Sapidye Instrument，目录号440176)用山羊抗人IgG(Jackson ImmunoResearch Labs(目录号109-005-003)以30μg/ml进行预包被。将荧光二抗Alexa Fluor®647AffiniPure山羊抗人IgG(Jackson ImmunoResearch Labs，目录号109-605-088)以0.5μg/ml在1%BSA/PBS中稀释。测量中还包括仅抗体溶液(信号100%)和非特异性结合(NSB，仅缓冲剂)对照。使用通过n曲线分析而分析的两条抗体曲线计算KD。如图37所示，所有ADC和未缀合的AB3-7的结合亲和力(KD)相似。因此，与各种接头-药物组合的缀合不会改变对HEK293T CLDN6-mGFP A11细胞上表达的CLDN6的抗体结合亲和力。

[0585] 图38示出包含AB3-7的CLDN6 ADC被癌细胞有效内化，这是ADC活化的重要步骤。具体地，ARK2细胞(表达CLDN6的子宫癌肉瘤)被细胞核(蓝色)、溶酶体(绿色)和CLDN6 ADC(红色)染色。上图上的图像在早期阶段(ADC/抗体染色后30分钟内)拍摄，并且下图上的那些图像在稍后阶段(ADC/抗体染色后5-6小时内)拍摄，以显示与ADC复合的CLDN6或未缀合的抗体的内化。如图38所示，与其未缀合的抗体AB3-7相比，缀合没有改变抗体内化率。

[0586] 实施例15

[0587] 此实施例展示CLDN6 ADC针对癌细胞的体外抗癌活性。

[0588] 图39A-图39G示出包含AB3-7的不同CLDN6 ADC对癌细胞的2D抗增殖作用。针对四种癌细胞系测试了CLDN6 ADC的抗增殖活性：CLDN6阳性细胞系(UMUC4、OV90)和CLDN6阴性细胞系(MCF7、M202)。将每种细胞系均匀地接种到48孔板的孔中，每孔300-1000个细胞。48小时后，测量每种细胞系每孔的细胞数量的基线测量值。将剩余的细胞孔用6种药物浓度的1:5连续稀释液处理，最终处理浓度在200nM(30ng/mL)至0.064nm(0.0096ng/mL)的范围内。7天后，通过比较经处理的对比未处理的对照中的细胞计数来评估抗增殖活性。

[0589] 如图39A-图39G所示，包含MC-VC-PAB-MMAE(常规)和MC-VC-PAB-MMAE(D4技术)的

CLDN6 ADC在针对CLDN6阳性细胞(UMUC4)表现出最大抗增殖效力和特异性方面是可比的。包含CL2A-SN38(常规)和CL2A-SN38(D4技术)的CLDN6 ADC表现出同样相似的抗增殖效力，但是非特异性的，在CLDN6阳性细胞和CLDN6阴性细胞之间不加区分地杀伤。包含MC-GGFG-MMAE的CLDN6 ADC针对CLDN6阳性细胞(UMUC4)显示具有特异性的低抗增殖效力。包含MC-GGFG-DXD和MC-VC-PAB-DXD的CLDN6ADC针对任何细胞系均不显示抗增殖作用。

[0590] 图39H-图39N示出包含与VC-PAB-MMAE(ADC-11)缀合的AB1-11的CLDN6针对各种细胞系的2D抗增殖作用。具体地，测试了四种细胞系:CLDN6阳性细胞系(ARK2、OVCA429、H841、OV90、H1693)和CLDN6阴性细胞系(MCF7、M202)。将每种细胞系均匀地接种到48孔板的孔中，每孔300-1000个细胞。48小时后，测量每种细胞系每孔的细胞数量的基线测量值。将剩余的细胞孔用以下各项的1:5连续稀释液处理:(a)CLDN6靶向ADC-11，(b)对照ADC(与VC-PAB-MMAE缀合的非靶向IgG)，(c)未缀合的非靶向IgG，和(d)未缀合的AB1-11，最终处理浓度在1000nM(150ng/mL)至0.32nM(0.0048ng/mL)的范围内。7天后，通过比较经处理的对比未处理的对照中的细胞计数来评估抗增殖活性。

[0591] 如图39H-图39N中所示，ADC-11针对CLDN6阳性细胞系(ARK2、OVCA429、H841、OV90、H1693)表现出稳健的抗增殖活性，而对CLDN6阴性细胞系(M202和MCF7)没有活性。

[0592] 实施例16

[0593] 此实施例显示CLDN6 ADC针对癌细胞系异种移植物的体内抗癌功效。

[0594] 对于所有体内实验，将肿瘤异种移植物用卡尺测量3次/周，并且肿瘤体积(mm^3)由高度x宽度x长度相乘确定。所有动物工作均根据IACUC和UCLA动物研究委员会批准的方案进行。使用来自StudyDirector(San Francisco,CA)的StudyLog软件分析数据。

[0595] 图40示出CLDN6 ADC针对CLDN6阳性卵巢癌细胞系(OV90)异种移植物的抗癌功效。本文测试的CLDN6 ADC包含与VC-PAB-MMAE(ADC-11;常规)缀合的人源化AB1-11。OV90卵巢癌细胞系异种移植物是在6周龄CD-1无胸腺裸鼠(Charles River Laboratories)中通过将1.0×10^7个细胞与50％基质胶(BD Biosciences)皮下注射到动物的右后侧腹中而建立的。当肿瘤达到100-200mm^3的平均大小时，将小鼠(n＝8)随机分到以下任一治疗组:1)非靶向人IgG1对照抗体，10mg/kg QW IV 4周;2)人源化CLDN6-AB1-11(HU-11)，10mg/kg QW IV(静脉内注射)，持续4周;3)ADC-11，5mg/kg QW IV，持续3周;以及4)非靶向对照ADC，5mg/kg QW IV，持续3周。给药后跟踪异种移植物直至肿瘤进展。用CLDN6 ADC治疗导致异种移植物肿瘤消退。CLDN6 ADC的活性优于使用未缀合的CLDN6 mAb或非靶向对照ADC观察到的活性。

[0596] 图41A-图41B示出CLDN6 ADC-11(常规)针对CLDN6阴性黑素瘤癌细胞系(M202)异种移植物没有抗癌活性。ADC-11在不表达CLDN6的M202细胞系异种移植物中没有显示任何抗癌活性。M202黑素瘤癌细胞系异种移植物是在6周龄CD-1无胸腺裸鼠(Charles River Laboratories)中通过将1.0×10^7个细胞与50％基质胶(BD Biosciences)皮下注射到动物的右后侧腹中而建立的。当肿瘤达到100-300mm^3的平均大小时，将小鼠(n＝8)随机分到以下任一治疗组:1)非靶向人IgG1对照抗体，10mg/kg QW IV 4周;或2)ADC-11，5mg/kg QW IV，持续3周。CLDN6 ADC针对CLDN6阴性异种移植物的抗癌活性缺乏证明了CLDN6 ADC活性的特异性。

[0597] 图42A-图42B示出CLDN6 ADC-23针对癌细胞系异种移植物的体内抗癌功效。本文测试的CLDN6 ADC包含与VC-PAB-MMAE(ADC-23;常规)缀合的人源化AB3-7。图42A示出CLDN6

ADC-23针对CLDN6阳性膀胱细胞系(UMUC4)异种移植物有效。具体地,UMUC4膀胱癌细胞系异种移植物是在6周龄CD-1无胸腺裸鼠(Charles River Laboratories)中通过将1.0×10^7个细胞与50%基质胶(BD Biosciences)皮下注射到动物的右后侧腹中而建立的。当肿瘤达到100-200mm^3的平均大小时,将小鼠(n=8)随机分到以下任一治疗组:1)非靶向人IgG1(Hu-IgG1)对照抗体,10mg/kg每周一次(QW IV),持续4周;2)人源化CLDN6 AB3-7抗体(Hu23),10mg/kg QW IV,持续4周;3)ADC-23,5mg/kg QW IV,持续3周。在给药后追踪异种移植物直至肿瘤进展或治疗开始后60天。图42B示出在用Hu-IgG1对照抗体或5mg/kg ADC-23治疗后的所指示时间点收集的异种移植物组织的苏木精和曙红(H&E)染色。对研究期间收集的异种移植物组织的组织病理学分析表明,ADC-23治疗的小鼠中上皮-肿瘤细胞含量损失(图42B)。

[0598] 用CLDN6 ADC-23治疗导致UMUC4 CLDN6阳性细胞系异种移植物中的异种移植物肿瘤消退。图42A-图42B中呈现的数据和上文呈现的那些数据证明CLDN6 ADC(ADC-11和ADC-23)在靶向CLDN6阳性细胞系异种移植物方面是有效的。

[0599] 实施例17

[0600] 此实施例显示了CLDN6 ADC-23针对患者来源的异种移植物(PDX)的体内抗癌活性。

[0601] 图43A-图43E示出CLDN6 ADC-23(常规)针对卵巢癌PDX模型的体内抗癌功效。具体地,通过蛋白质印迹分析筛选一组卵巢PDX样品的CLDN6蛋白表达(图43A)。为所述研究选择了两个CLDN6阳性(DF189和DF181)和一个CLDN6阴性(DF20)样品。将来自每个PDX的卵巢癌细胞在注射到免疫功能低下小鼠(NSG)的腹腔内之前用荧光素酶转染(图43B)。图43C-图43E示出在用以下各项治疗的小鼠中每周测量一次的荧光素酶活性输出:(1)非靶向Hu-IgG1对照抗体,10mg/kg QW IV 4周;(2)人源化CLDN6 AB3-7,10mg/kg QW IV持续4周;或(3)ADC-23,5mg/kg QW IV,持续3周。用Hu-IgG1对照或CLDN6 AB3-7 mAb治疗的小鼠显示腹腔内肿瘤负荷持续增加,直到对于每个测试的PDX模型,在植入癌细胞后大约50天小鼠不得不进行安乐死。然而,用ADC-23治疗的小鼠显示肿瘤负荷的显著降低以及总体存活率的显著提高。这些反应仅限于注射有CLDN6阳性卵巢癌细胞的小鼠(图43C和图43D)。DF20 CLDN6阴性模型仅显示治疗的有限益处,而对总体存活没有影响(图43E)。

[0602] 实施例18

[0603] 此实施例显示CLDN6 ADC-23的剂量依赖性活性。

[0604] 图44A-图44C显示CLDN6 ADC-23(D4技术)针对CLDN6阳性卵巢癌细胞系(OV90)异种移植物的剂量依赖性抗癌活性。OV90卵巢癌细胞系异种移植物是在6周龄CD-1无胸腺裸鼠(Charles River Laboratories)中通过将1.0×10^7个细胞与50%基质胶(BD Biosciences)皮下注射到动物的右后侧腹中而建立的。当肿瘤达到约200mm^3的平均大小时,将小鼠(n=6)随机分到治疗组。将具有OV90异种移植物的小鼠以0.1mg/kg至2.5mg/kg IV QW范围内的不同剂量治疗3周。随着给药浓度降低,观察到抗肿瘤活性降低。用2.5mg/kg的CLDN6 ADC-23治疗诱导均匀的异种移植物消退(图44A和图44B)。没有观察到响应于用任何给予剂量的CLDN6 ADC-23治疗的对小鼠体重的影响(图44C)。因此,在CLDN6阳性卵巢癌细胞系异种移植物中证实了新型CLDN6 ADC-23的选择性和剂量依赖性活性。

[0605] 图45A-图45C示出在CLDN6阴性黑素瘤癌细胞系(M202)异种移植物中没有CLDN6

ADC-23(D4技术)的脱靶活性。M202黑素瘤癌细胞系异种移植物是在6周龄CD-1无胸腺裸鼠(Charles River Laboratories)中通过将1.0×10^7个细胞与50％基质胶(BD Biosciences)皮下注射到动物的右后侧腹中而建立的。当肿瘤达到约200mm^3的平均大小时,将小鼠(n＝6)随机分到治疗组。将携带M202黑素瘤异种移植物的小鼠以0.1mg/kg至2.5mg/kg IV QW范围内的不同剂量治疗3周。在任何给予的剂量下均未观察到CLDN6 ADC针对CLDN6阴性M202异种移植物的抗癌活性(图45A-图45B)。没有观察到响应于用任何给予剂量的CLDN6 ADC治疗的对小鼠体重的影响(图45C)。

[0606] 本文所引用的所有参考文献(包括出版物、专利申请和专利)据此以引用的方式并入,其程度等同于每个参考文献单独地且具体地被表示为以引用的方式并入本文并且整体在本文得以陈述。

[0607] 在描述本公开的上下文中(尤其在随附权利要求书的上下文中)使用术语“一个/种(a/an)”和“所述”以及类似的提及物应解释为涵盖单数和复数,除非本文中另外指明或与上下文明显相矛盾。除非另外指出,否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应解释为开放式术语(即意指“包括但不限于”)。

[0608] 除非在本文中另外指示,否则对本文中值范围的叙述仅意图充当个别提及属于所述范围和每个端点内的每一单独值的速记方法,并且每一单独值和端点并入本说明书中,如同在本文中个别地叙述一般。

[0609] 除非在本文另外指示或以其他方式与上下文明显相矛盾,否则本文所描述的所有方法可按任何合适的顺序进行。除非另外要求,否则使用的任何和所有实例,或本文所提供的各种语言(例如,“如”)仅意图更好地说明本发明并且并不对本发明的范围造成限制。本说明书中的任何语言都不应被解释为指示实践本公开所必需的任何未要求的要素。

[0610] 本文描述了本公开的某些实施方案,包括为本发明人所知用于实施本发明的最佳方式。阅读上述说明书后那些优选实施方案的变型对于本领域普通技术人员可变得明显。本发明人希望技术人员适当地采用此类变化,并且本发明人意图以本文具体描述的方式之外的方式来实践本公开。因此,本公开包括在随附的适用法律允许的权利要求中叙述的主题的所有修改和等效物。此外,除非本文另有指示或与上下文明显矛盾,否则在其所有可能变化形式的上述要素的任何组合都涵盖在本公开内。

序列表

<110> 加利福尼亚州立大学董事会(THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)

<120> 密封蛋白-6抗体和药物缀合物

<130> 32424/54086P1

<160> 513

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 220

<212> PRT

<213> 智人(homo sapiens)

<300>

<308> NCBI / NP_067018.2

<309> 2017-06-04

<313> (1)..(220)

<400> 1

Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
1 5 10 15
Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
20 25 30
Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
35 40 45
Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
50 55 60
Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
65 70 75 80
Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu
85 90 95
Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
100 105 110
Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
115 120 125
Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile
130 135 140
Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
145 150 155 160
Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
180 185 190
Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
195 200 205
Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
210 215 220
<210> 2
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人(homo sapiens)
<400> 2
Trp Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala
1 5 10 15
Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
20
<210> 3
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(homo sapiens)
<400> 3
Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu
1 5 10
<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(homo sapiens)
<400> 4
Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
1 5 10
<210> 5
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人(homo sapiens)
<300>
<308> NCBI / NP_001297.1
<309> 2017-07-10
<313> (1)..(220)
<400> 5
Met Ser Met Gly Leu Glu Ile Thr Gly Thr Ala Leu Ala Val Leu Gly

1 5 10 15
Trp Leu Gly Thr Ile Val Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val Ser
20 25 30
Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Ile Thr Ser Gln Asn Ile Trp Glu Gly
35 40 45
Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys Lys
50 55 60
Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala Arg
65 70 75 80
Ala Leu Ile Val Val Ala Ile Leu Leu Ala Ala Phe Gly Leu Leu Val
85 90 95
Ala Leu Val Gly Ala Gln Cys Thr Asn Cys Val Gln Asp Asp Thr Ala
100 105 110
Lys Ala Lys Ile Thr Ile Val Ala Gly Val Leu Phe Leu Leu Ala Ala
115 120 125
Leu Leu Thr Leu Val Pro Val Ser Trp Ser Ala Asn Thr Ile Ile Arg
130 135 140
Asp Phe Tyr Asn Pro Val Val Pro Glu Ala Gln Lys Arg Glu Met Gly
145 150 155 160
Ala Gly Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Gln Leu Leu Gly
165 170 175
Gly Ala Leu Leu Cys Cys Ser Cys Pro Pro Arg Glu Lys Lys Tyr Thr
180 185 190
Ala Thr Lys Val Val Tyr Ser Ala Pro Arg Ser Thr Gly Pro Gly Ala
195 200 205
Ser Leu Gly Thr Gly Tyr Asp Arg Lys Asp Tyr Val
210 215 220

<210> 6
<211> 209
<212> PRT
<213> 智人(homo sapiens)
<300>
<308> NCBI / NP_001296.1
<309> 2017-07-10
<313> (1)..(209)
<400> 6

Met Ala Ser Met Gly Leu Gln Val Met Gly Ile Ala Leu Ala Val Leu
1 5 10 15
Gly Trp Leu Ala Val Met Leu Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val

20 25 30
Thr Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Val Thr Ser Gln Thr Ile Trp Glu
35 40 45
Gly Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
50 55 60
Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
65 70 75 80
Arg Ala Leu Val Ile Ile Ser Ile Ile Val Ala Ala Leu Gly Val Leu
85 90 95
Leu Ser Val Val Gly Gly Lys Cys Thr Asn Cys Leu Glu Asp Glu Ser
100 105 110
Ala Lys Ala Lys Thr Met Ile Val Ala Gly Val Val Phe Leu Leu Ala
115 120 125
Gly Leu Met Val Ile Val Pro Val Ser Trp Thr Ala His Asn Ile Ile
130 135 140
Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Ser Gly Gln Lys Arg Glu Met
145 150 155 160
Gly Ala Ser Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
165 170 175
Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Asn Cys Pro Pro Arg Thr Asp Lys Pro
180 185 190
Tyr Ser Ala Lys Tyr Ser Ala Ala Arg Ser Ala Ala Ala Ser Asn Tyr
195 200 205
Val

<210> 7
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人(homo sapiens)
<300>
<308> NCBI / NP_066192.1
<309> 2017-04-15
<313> (1)..(217)
<400> 7
Met Ala Ser Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Met Thr Leu Ala Val Leu
1 5 10 15
Gly Trp Leu Gly Thr Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Leu Trp Lys Val
20 25 30
Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
50 55 60
Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
65 70 75 80
Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Leu Leu
85 90 95
Val Ala Ile Thr Gly Ala Gln Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Glu Gly
100 105 110
Ala Lys Ala Arg Ile Val Leu Thr Ala Gly Val Ile Leu Leu Leu Ala
115 120 125
Gly Ile Leu Val Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile
130 135 140
Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Leu Lys Arg Glu Leu
145 150 155 160
Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Leu Met Leu
165 170 175
Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Pro Pro Gln Val Glu Arg
180 185 190
Pro Arg Gly Pro Arg Leu Gly Tyr Ser Ile Pro Ser Arg Ser Gly Ala
195 200 205
Ser Gly Leu Asp Lys Arg Asp Tyr Val
210 215

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 8
Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr
1 5

<210> 9
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 9
Ser Thr Ser

1

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 10

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 12

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 13

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr

1 5

<210> 14

<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 14
Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
1 5
<210> 15
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 15
Asn Ala Lys
1
<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 16
Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 17
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp
1 5
<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 18
Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr
1 5 10
<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 19
Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys
1 5
<210> 20
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 20
Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
1 5
<210> 21
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 21
Asn Ala Lys
1
<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 22
Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 23

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp

1 5

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 24

Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 25

Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys

1 5

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 26

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 3

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 27
Lys Val Ser
1
<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 28
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr
1 5
<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 29
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr
1 5
<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 30
Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr
1 5
<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 31
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 32
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 32
Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 33
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 33
Lys Val Ser
1
<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 34
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr
1 5
<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 35
Gly Tyr Ile Phe Thr His Tyr Ile

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 36

Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr

1 5

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 37

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Tyr Ser Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 38

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 39

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 39

Trp Ala Ser

1

<210> 40

<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 40
Lys Gln Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr
1 5
<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 41
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr
1 5
<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 42
Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ile
1 5
<210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 43
Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 44
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 45
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 45
Ser Thr Ser
1
<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 46
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr
1 5
<210> 47
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 47
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
1 5
<210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 48
Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 49

Ala Arg Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr

1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 50

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 51

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 51

Lys Val Ser

1

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 52

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 53
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr
1 5
<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 54
Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Ser
1 5
<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 55
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 56
Gln Thr Ile Gly Thr Trp
1 5
<210> 57
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 57
Ala Ala Ala
1
<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 58
Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg Thr
1 5
<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 59
Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr Asn
1 5
<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 60
Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr
1 5
<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 61
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys

1 5 10

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 62

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 63

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 63

Lys Val Ser

1

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 64

Ser Gln Ile Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 65

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 65

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser

1 5

<210> 66

<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 66
Ile Ser Thr Glu Thr Gly Glu Pro
1 5
<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 67
Thr Arg Gly Leu Trp Ser Ser Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 68
Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr
1 5 10
<210> 69
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 69
Leu Ala Ser
1
<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 70
Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu Thr
1 5
<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 71
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
1 5
<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 72
Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile
1 5
<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 73
Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr
1 5 10
<210> 74
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 74
Gln Asp Ile Gly Gly Asn

1 5

<210> 75

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 75

Ser Thr Ser

1

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 76

Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 77

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 78

Ile Arg Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 79

<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 79
Ala Lys Val Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 80
Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr
1 5
<210> 81
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 81
Arg Thr Ser
1
<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 82
Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro Leu Thr
1 5
<210> 83
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 83
Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Tyr Leu
1 5
<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 84
Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr
1 5
<210> 85
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 85
Ala Arg Ser Tyr Phe Gly Arg Ser Tyr Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 86
Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr
1 5 10
<210> 87
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 87
Ala Ala Ser

1

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 88

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 89

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala

1 5

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 90

Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 91

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 91

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 92

<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 92
Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 93
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 93
Trp Ala Ser
1
<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 94
His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
1 5
<210> 95
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 95
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
1 5
<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 96
Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile
1 5
<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 97
Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr
1 5 10
<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 98
Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe
1 5 10
<210> 99
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 99
Ala Ala Ser
1
<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 100
Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 101

Gly Phe Pro Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 102

Ile Asn Ser Asp Gly Asn Thr

1 5

<210> 103

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 103

Thr Arg Asn Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Glu Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 104

Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 105

<211> 3

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 105
Ser Thr Ser
1
<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 106
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr
1 5
<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 107
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp
1 5
<210> 108
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 108
Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr
1 5
<210> 109
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 109
Ala Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Leu Val Asp Tyr
1 5 10
<210> 110
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 110
Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 111
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 111
Trp Ala Ser
1
<210> 112
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 112
His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
1 5
<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 113
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn

1 5

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 114

Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser

1 5

<210> 115

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 115

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

1 5 10

<210> 116

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 116

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 117

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 117

Trp Ala Ser

1

<210> 118

<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 118
His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
1 5
<210> 119
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 119
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
1 5
<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 120
Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr
1 5
<210> 121
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 121
Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 122
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 123
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 123
Lys Val Ser
1
<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 124
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr
1 5
<210> 125
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 125
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr
1 5
<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 126
Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr

1 5

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 127

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 128

Gln Gly Ile Arg Gly Asn

1 5

<210> 129

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 129

Ser Thr Ser

1

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 130

Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 131

<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 131
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala
1 5
<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 132
Ile Arg Ser Gly Gly Ile Thr
1 5
<210> 133
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 133
Ala Arg Val Ser Thr Ala Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 134
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 134
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Arg Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Ala Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

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

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 135
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 135

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 136

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 137
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 137

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Ser
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr
85 90 95
Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Ile Val Ser Ser
115

<210> 138
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成肽
<400> 138

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 139
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 139

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Ser
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr
85 90 95
Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Ile Val Ser Ser

115

<210> 140
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 140

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Arg Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 141
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 141

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 142
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 142

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Pro Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 143
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 143

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr His Tyr
20 25 30
Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Cys Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 144
Ala Ile Val Met Phe Gln Ser Pro Ser Ser Leu Val Val Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 145
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 145

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Ser Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Lys Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 146

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 147
<211> 119

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 147

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 148
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 148

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 149
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 149
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Asn Thr Leu Thr Ser Glu Asp Ser Lys Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 150
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Arg Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 151
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 151
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asn Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 152
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ile
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 153
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 153

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Ala Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Gly Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Asp Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Ser Ile Asn Asn Leu Thr Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Leu Trp Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 154
<211> 111
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 154

```
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
                85                  90                  95
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105                 110
```

<210> 155
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 155

```
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Arg Gly
1               5                  10                  15
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Thr Asn Thr Leu Phe
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
```

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 156

Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Gly Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 157
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 157

Glu Val Lys Leu Met Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Arg Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80
Arg Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Lys Val Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 158
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 158
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105
<210> 159
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 159
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ser Asn Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Phe Gly Arg Ser Tyr Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 160
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 160

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30
Gly Asp Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Val Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 161
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽

<400> 161

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

<210> 162

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 162

Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 163

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 163

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Arg Gly
1 5 10 15
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Thr Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 164
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 164

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 165
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 165

Glu Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Met Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Asn Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Arg Asn Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 166
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 166

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

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

Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 167

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 167

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

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

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

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 168

Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 169
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 169

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 170
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 170

Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 171
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 171

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Lys Arg Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Leu Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr

100 105 110

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

<210> 172
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 172

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Arg Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 173
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 173

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 174
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 174

Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Gly Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Thr Ser Ile Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 175
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 175

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Met Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30
Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Arg Ser Gly Gly Ile Thr Tyr His Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Arg Val Ser Thr Ala Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 176
<211> 219
<212> PRT
<213> 小家鼠(Mus musculus)
<300>
<308> NCBI / NP_061247.1
<309> 2017-08-07
<313> (1)..(219)
<400> 176
Met Ala Ser Thr Gly Leu Gln Ile Leu Gly Ile Val Leu Thr Leu Leu
1 5 10 15
Gly Trp Val Asn Ala Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
20 25 30
Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Met Val Trp Glu
35 40 45
Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
50 55 60
Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
65 70 75 80
Arg Ala Leu Cys Val Val Thr Leu Leu Ile Val Leu Leu Gly Leu Leu
85 90 95
Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Arg Asn
100 105 110
Ser Lys Ser Arg Leu Val Leu Ile Ser Gly Ile Ile Phe Val Ile Ser
115 120 125
Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ser Ile Ile

130 135 140

Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Asp Ala Gln Lys Arg Glu Leu
145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Ala Cys Ser Ser Gly Gly Thr Gln Gly
180 185 190

Pro Arg His Tyr Met Ala Cys Tyr Ser Thr Ser Val Pro His Ser Arg
195 200 205

Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
210 215

<210> 177
<211> 80
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 177

Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
65 70 75 80

<210> 178
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 178

Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
35 40 45
Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
50 55 60
Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
65 70 75 80
Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu
85 90 95
Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
100 105 110
Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
115 120 125
Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Val Ile
130 135 140
Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
145 150 155 160
Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
165 170 175
Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
180 185 190
Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
195 200 205
Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
210 215 220

<210> 179
<211> 322
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 179

Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys
1 5 10 15
Ala Gly Ala Gly Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr
20 25 30
Gly Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys
35 40 45
Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala
50 55 60

Cys Ala Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly
65 70 75 80
Cys Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Thr Gly
85 90 95
Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala
100 105 110
Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys
115 120 125
Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys
130 135 140
Thr Cys Thr Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly
145 150 155 160
Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Cys
165 170 175
Ala Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Cys Gly Gly
180 185 190
Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Thr Cys Ala Thr
195 200 205
Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys
210 215 220
Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly
225 230 235 240
Gly Ala Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala Cys Thr
245 250 255
Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Cys
260 265 270
Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly
275 280 285
Ala Cys Ala Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala
290 295 300
Cys Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Thr Thr Ala Ala
305 310 315 320
Gly Cys

<210> 180
<211> 351
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽

<400> 180

Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15
Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr
20 25 30
Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys
35 40 45
Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr
50 55 60
Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Ala
65 70 75 80
Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Thr Ala Thr
85 90 95
Ala Cys Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Ala
100 105 110
Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala
115 120 125
Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys
130 135 140
Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr
145 150 155 160
Ala Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr
165 170 175
Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr
180 185 190
Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys
195 200 205
Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly
210 215 220
Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys
225 230 235 240
Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys
245 250 255
Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys
260 265 270
Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys
275 280 285
Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Thr
290 295 300

Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly
305 310 315 320
Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala
325 330 335
Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys
340 345 350

<210> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 181
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ile Met Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Cys Ile Tyr
35 40 45
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Arg
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Ala Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 182
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 182
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 183
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 183
gaaattgtgc tcacccagtc tccagcactc atggctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atcacctgca gtgtcagctc aagtataagt tccagcaact tgcactggta ccagcagaag 120
tcaggaacct cccccaaact ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtccct 180
gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag caacatggag 240
gctgaagatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttacccaca cacgttcgga 300
gggggggacca agctggaaat aaaa 324
<210> 184
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 184
caggtccaaa tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60
tcctgcaagg cttctggata cgccttcact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg 120
cctggacagg gccttgagtg gattggactg attaatcctg gaagtggtgg tactaattac 180
aatgagaagt tcaagggcaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccac cactgcctac 240
atgcagctca gcagcctgac atctgatgac tctgcggttt atttctgtgc aagacggtcc 300
cctctaggga gttggatcta ctatgcttac gacggtgttg cttactgggg ccaagggact 360
ctggtcactg tctctgca 378
<210> 185

<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 185

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 186
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 186

Gln Val Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Pro Leu Gly Ser Trp Ile Tyr Tyr Ala Tyr Asp Gly
100 105 110
Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120 125

<210> 187
<211> 645
<212> DNA
<213> 小家鼠(Mus musculus)
<400> 187
gatattgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaaa tagcgtcagt 60
ctttcctgca gggccagcca aagtattggc ggtaacctac actggtatca acaaaaatca 120
catgagtctc caaggcttct catcaagtat gcttcccagt ccatctctgg gatcccctcc 180
aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttcactctca gtatcaacag tgtggagact 240
gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agtaacagct ggccttacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggcagat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 188
<211> 1335
<212> DNA
<213> 小家鼠(Mus musculus)
<400> 188
gacgtgcagc ttcaggagtc aggacctagc ctcgtgaaac cttctcagac tctgtccctc 60
acctgttctg tcactggcga ctccatcacc agtgattact ggagctggat ccggaaattc 120
ccagggaata gacttgagta catggggtac gtaagctaca gtggtagcac ttactacaat 180
ccatctctca aaagtcgaat ctccatcacc cgagacacat ccaagaacca gtactacctg 240
gatttgaatt ctgtgactac tgaggacaca gccacatatt actgtgcaaa ctgggacggt 300
gattactggg gccaagggac tctggtcact gtctcttcag cagctaaaac aacagcccca 360
tcggtctatc cactggcccc tgtgtgtgga gatacaactg gctcctcggt gactctagga 420
tgcctggtca agggttattt ccctgagcca gtgaccttga cctggaactc tggatccctg 480
tccagtggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac cctcagcagc 540
tcagtgactg taacctcgag cacctggccc agccagtcca tcacctgcaa tgtggcccac 600
ccggcaagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgagccca gagggcccac aatcaagccc 660
tgtcctccat gcaaatgccc agcacctaac ctcttgggtg gaccatccgt cttcatcttc 720
cctccaaaga tcaaggatgt actcatgatc tccctgagcc ccatagtcac atgtgtggtg 780
gtggatgtga gcgaggatga cccagatgtc cagatcagct ggtttgtgaa caacgtggaa 840

gtacacacag ctcagacaca aacccataga gaggattaca acagtactct ccgggtggtc 900
agtgccctcc ccatccagca ccaggactgg atgagtggca aggagttcaa atgcaaggtc 960
aacaacaaag acctcccagc gcccatcgag agaaccatct caaaacccaa agggtcagta 1020
agagctccac aggtatatgt cttgcctcca ccagaagaag agatgactaa gaaacaggtc 1080
actctgacct gcatggtcac agacttcatg cctgaagaca tttacgtgga gtggaccaac 1140
aacgggaaaa cagagctaaa ctacaagaac actgaaccag tcctggactc tgatggttct 1200
tacttcatgt acagcaagct gagagtggaa aagaagaact gggtggaaag aaatagctac 1260
tcctgttcag tggtccacga gggtctgcac aatcaccaca cgactaagag cttctcccgg 1320
actccgggta aatga 1335

<210> 189
<211> 8806
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 189

aatgtagtct tatgcaatac tcttgtagtc ttgcaacatg gtaacgatga gttagcaaca 60
tgccttacaa ggagagaaaa agcaccgtgc atgccgattg gtggaagtaa ggtggtacga 120
tcgtgcctta ttaggaaggc aacagacggg tctgacatgg attggacgaa ccactgaatt 180
gccgcattgc agagatattg tatttaagtg cctagctcga tacataaacg ggtctctctg 240
gttagaccag atctgagcct gggagctctc tggctaacta gggaacccac tgcttaagcc 300
tcaataaagc ttgccttgag tgcttcaagt agtgtgtgcc cgtctgttgt gtgactctgg 360
taactagaga tccctcagac ccttttagtc agtgtggaaa atctctagca gtggcgcccg 420
aacagggact tgaaagcgaa agggaaacca gaggagctct ctcgacgcag gactcggctt 480
gctgaagcgc gcacggcaag aggcgagggg cggcgactgg tgagtacgcc aaaaattttg 540
actagcggag gctagaagga gagagatggg tgcgagagcg tcagtattaa gcgggggaga 600
attagatcgc gatgggaaaa aattcggtta aggccagggg gaaagaaaaa atataaatta 660
aaacatatag tatgggcaag cagggagcta gaacgattcg cagttaatcc tggcctgtta 720
gaaacatcag aaggctgtag acaaatactg ggacagctac aaccatccct tcagacagga 780
tcagaagaac ttagatcatt atataataca gtagcaaccc tctattgtgt gcatcaaagg 840
atagagataa aagacaccaa ggaagcttta gacaagatag aggaagagca aaacaaaagt 900
aagaccaccg cacagcaagc ggccgctgat cttcagacct ggaggaggag atatgaggga 960
caattggaga agtgaattat ataaatataa agtagtaaaa attgaaccat taggagtagc 1020
acccaccaag gcaaagagaa gagtggtgca gagagaaaaa agagcagtgg gaataggagc 1080
tttgttcctt gggttcttgg gagcagcagg aagcactatg ggcgcagcgt caatgacgct 1140
gacggtacag gccagacaat tattgtctgg tatagtgcag cagcagaaca atttgctgag 1200
ggctattgag gcgcaacagc atctgttgca actcacagtc tggggcatca agcagctcca 1260
ggcaagaatc ctggctgtgg aaagatacct aaaggatcaa cagctcctgg ggatttgggg 1320
ttgctctgga aaactcattt gcaccactgc tgtgccttgg aatgctagtt ggagtaataa 1380

atctctggaa cagatttgga atcacacgac ctggatggag tgggacagag aaattaacaa 1440
ttacacaagc ttaatacact ccttaattga agaatcgcaa aaccagcaag aaaagaatga 1500
acaagaatta ttggaattag ataaatgggc aagtttgtgg aattggttta acataacaaa 1560
ttggctgtgg tatataaaat tattcataat gatagtagga ggcttggtag gtttaagaat 1620
agtttttgct gtactttcta tagtgaatag agttaggcag ggatattcac cattatcgtt 1680
tcagacccac ctcccaaccc cgaggggacc cgacaggccc gaaggaatag aagaagaagg 1740
tggagagaga gacagagaca gatccattcg attagtgaac ggatctcgac ggtatcggtt 1800
aacttttaaa agaaaagggg ggattggggg gtacagtgca ggggaaagaa tagtagacat 1860
aatagcaaca gacatacaaa ctaaagaatt acaaaaacaa attacaaaaa ttcaaaattt 1920
tccgataagc ttgggagttc cgcgttacat aacttacggt aaatggcccg cctggctgac 1980
cgcccaacga cccccgccca ttgacgtcaa taatgacgta tgttcccata gtaacgccaa 2040
tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg agtatttacg gtaaactgcc cacttggcag 2100
tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc cccctattga cgtcaatgac ggtaaatggc 2160
ccgcctggca ttatgcccag tacatgacct tatgggactt tcctacttgg cagtacatct 2220
acgtattagt catcgctatt accatggtga tgcggttttg gcagtacatc aatgggcgtg 2280
gatagcggtt tgactcacgg ggatttccaa gtctccaccc cattgacgtc aatgggagtt 2340
tgttttggca ccaaaatcaa cgggactttc caaaatgtcg taacaactcc gccccattga 2400
cgcaaatggg cggtaggcgt gtacggtggg aggtctatat aagcagagct cgtttagtga 2460
accgtcagat cgcctggaga cgccatccac gctgttttga cctccataga agacaccgac 2520
tctagaacta gtggatcccc cgggctgcag gaattcgtcg actggatccg gtaccgagga 2580
gatctgccgc cgcgatcgcc ggcgcgccag atctcaagct taactagtta gcggaccgac 2640
gcgtacgcgg ccgctcgaga tgagcggggg cgaggagctg ttcgccggca tcgtgcccgt 2700
gctgatcgag ctggacggcg acgtgcacgg ccacaagttc agcgtgcgcg gcgagggcga 2760
gggcgacgcc gactacggca agctggagat caagttcatc tgcaccaccg gcaagctgcc 2820
cgtgccctgg cccaccctgg tgaccaccct ctgctacggc atccagtgct tcgcccgcta 2880
ccccgagcac atgaagatga acgacttctt caagagcgcc atgcccgagg gctacatcca 2940
ggagcgcacc atccagttcc aggacgacgg caagtacaag acccgcggcg aggtgaagtt 3000
cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc aaggacttca aggaggacgg 3060
caacatcctg ggccacaagc tggagtacag cttcaacagc cacaacgtgt acatccgccc 3120
cgacaaggcc aacaacggcc tggaggctaa cttcaagacc cgccacaaca tcgagggcgg 3180
cggcgtgcag ctggccgacc actaccagac caacgtgccc ctgggcgacg gccccgtgct 3240
gatccccatc aaccactacc tgagcactca gaccaagatc agcaaggacc gcaacgaggc 3300
ccgcgaccac atggtgctcc tggagtcctt cagcgcctgc tgccacaccc acggcatgga 3360
cgagctgtac aggtccggac tcagataagt ttaaacccga tatcatcatc tagggcggcc 3420
aattccgccc ctctcccccc ccctaacgtt actggccgaa gccgcttgga ataaggccgg 3480
tgtgcgtttg tctatatgtt attttccacc atattgccgt cttttggcaa tgtgagggcc 3540
cggaaacctg gccctgtctt cttgacgagc attcctaggg gtctttcccc tctcgccaaa 3600
ggaatgcaag gtctgttgaa tgtcgtgaag gaagcagttc ctctggaagc ttcttgaaga 3660
caaacaacgt ctgtagcgac cctttgcagg cagcggaacc ccccacctgg cgacaggtgc 3720

ctctgcggcc aaaagccacg tgtataagat acacctgcaa aggcggcaca accccagtgc 3780
cacgttgtga gttggatagt tgtggaaaga gtcaaatggc tctcctcaag cgtattcaac 3840
aaggggctga aggatgccca gaaggtaccc cattgtatgg gatctgatct ggggcctcgg 3900
tgcacatgct ttacatgtgt ttagtcgagg ttaaaaaaac gtctaggccc cccgaaccac 3960
ggggacgtgg ttttcctttg aaaaacacga tgataagctt gccacaaccc acaaggagac 4020
gaccttccat gaccgagtac aagcccacgg tgcgcctcgc cacccgcgac gacgtccccc 4080
gggccgtacg caccctcgcc gccgcgttcg ccgactaccc cgccacgcgc cacaccgtcg 4140
acccggaccg ccacatcgag cgggtcaccg agctgcaaga actcttcctc acgcgcgtcg 4200
ggctcgacat cggcaaggtg tgggtcgcgg acgacggcgc cgcggtggcg gtctggacca 4260
cgccggagag cgtcgaagcg ggggcggtgt tcgccgagat cggcccgcgc atggccgagt 4320
tgagcggttc ccggctggcc gcgcagcaac agatggaagg cctcctggcg ccgcaccggc 4380
ccaaggagcc cgcgtggttc ctggccaccg tcggcgtctc gcccgaccac cagggcaagg 4440
gtctgggcag cgccgtcgtg ctccccggag tggaggcggc cgagcgcgcc ggggtgcccg 4500
ccttcctgga gacctccgcg ccccgcaacc tccccttcta cgagcggctc ggcttcaccg 4560
tcaccgccga cgtcgaggtg cccgaaggac cgcgcacctg gtgcatgacc cgcaagcccg 4620
gtgcctgaaa ttagatcgat accgtcgaca atcaacctct ggattacaaa atttgtgaaa 4680
gattgactgg tattcttaac tatgttgctc cttttacgct atgtggatac gctgctttaa 4740
tgcctttgta tcatgctatt gcttcccgta tggctttcat tttctcctcc ttgtataaat 4800
cctggttgct gtctctttat gaggagttgt ggcccgttgt caggcaacgt ggcgtggtgt 4860
gcactgtgtt tgctgacgca acccccactg gttggggcat tgccaccacc tgtcagctcc 4920
tttccgggac tttcgctttc cccctcccta ttgccacggc ggaactcatc gccgcctgcc 4980
ttgcccgctg ctggacaggg gctcggctgt tgggcactga caattccgtg gtgttgtcgg 5040
ggaagctgac gtcctttcca tggctgctcg cctgtgttgc cacctggatt ctgcgcggga 5100
cgtccttctg ctacgtccct tcggccctca atccagcgga ccttccttcc cgcggcctgc 5160
tgccggctct gcggcctctt ccgcgtcttc gccttcgccc tcagacgagt cggatctccc 5220
tttgggccgc ctccccgcct gaatacgagc tcggtacctt taagaccaat gacttacaag 5280
gcagctgtag atcttagcca ctttttaaaa gaaaaggggg gactggaagg gctaattcac 5340
tcccaacgaa gacaagatct gcttttgct tgtactgggt ctctctggtt agaccagatc 5400
tgagcctggg agctctctgg ctaactaggg aacccactgc ttaagcctca ataaagcttg 5460
ccttgagtgc ttcaagtagt gtgtgcccgt ctgttgtgtg actctggtaa ctagagatcc 5520
ctcagaccct tttagtcagt gtggaaaatc tctagcagta gtagttcatg tcatcttatt 5580
attcagtatt tataacttgc aaagaaatga atatcagaga gtgagaggaa cttgtttatt 5640
gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa taaagcattt 5700
ttttcactgc attctagttg tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta tcatgtctgg 5760
ctctagctat cccgccccta actccgccca tcccgcccct aactccgccc agttccgccc 5820
attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag gccgcctcgg 5880
cctctgagct attccagaag tagtgaggag gctttttttgg aggcctaggg acgtacccaa 5940
ttcgccctat agtgagtcgt attacgcgcg ctcactggcc gtcgttttac aacgtcgtga 6000
ctgggaaaac cctggcgtta cccaacttaa tcgccttgca gcacatcccc ctttcgccag 6060

ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc caacagttgc gcagcctgaa 6120
tggcgaatgg gacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg 6180
cagcgtgacc gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc 6240
ctttctcgcc acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg 6300
gttccgattt agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc 6360
acgtagtggg ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt 6420
ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aaccctatct cggtctattc 6480
ttttgattta taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta 6540
acaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaatttccc aggtggcact 6600
tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg 6660
tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt 6720
atgagtattc aacatttccg tgtcgccctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttcct 6780
gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 6840
cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc 6900
gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagttctgc tatgtggcgc ggtattatcc 6960
cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggt cgccgcatac actattctca gaatgacttg 7020
gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 7080
tgcagtgctg ccataaccat gagtgataac actgcggcca acttacttct gacaacgatc 7140
ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt 7200
gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg 7260
cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 7320
tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc 7380
tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 7440
cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac 7500
acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgctga gataggtgcc 7560
tcactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat 7620
ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg 7680
accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc 7740
aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa 7800
ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag 7860
gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtgta gccgtagtta 7920
ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 7980
ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag 8040
ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggggtt cgtgcacaca gcccagcttg 8100
gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg 8160
cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag 8220
cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc 8280
cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa 8340
aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 8400

ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct 8460
gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcgagt cagtgagcga ggaagcggaa 8520
gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg 8580
cacgacaggt ttcccgactg gaaagcgggc agtgagcgca acgcaattaa tgtgagttag 8640
ctcactcatt aggcacccca ggctttacac tttatgcttc cggctcgtat gttgtgtgga 8700
attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagctatg accatgatta cgccaagcgc 8760
gcaattaacc ctcactaaag ggaacaaaag ctggagctgc aagctt 8806

<210> 190
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (143)..(143)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 190

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

165 170 175
Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
180 185 190
Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
195 200 205
Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
210 215 220

<210> 191
<211> 68
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 191
cagaaactca tctcagaaga ggatctggca gcaaatgata tcctggatta caaggatgac 60
gacgataa 68
<210> 192
<211> 683
<212> DNA
<213> 智人(homo sapiens)
<300>
<308> NCBI / NM_021195.4
<309> 2017-06-04
<313> (1)..(683)
<400> 192
ccgcgatcgc catggcctct gccggaatgc agatcctggg agtcgtcctg acactgctgg 60
gctgggtgaa tggcctggtc tcctgtgccc tgcccatgtg gaaggtgacc gctttcatcg 120
gcaacagcat cgtggtggcc caggtggtgt gggagggcct gtggatgtcc tgcgtggtgc 180
agagcaccgg ccagatgcag tgcaaggtgt acgactcact gctggcgctg ccacaggacc 240
tgcaggctgc acgtgccctc tgtgtcatcg ccctccttgt ggccctgttc ggcttgctgg 300
tctaccttgc tggggccaag tgtaccacct gtgtggagga gaaggattcc aaggcccgcc 360
tggtgctcac ctctgggatt gtctttgtca tctcaggggt cctgacgcta atccccgtgt 420
gctggacggc gcatgccgtc atccgggact tctataaccc cctggtggct gaggcccaaa 480
agcgggagct gggggcctcc ctctacttgg gctgggcggc ctcaggcctt ttgttgctgg 540
gtggggggtt gctgtgctgc acttgcccct cgggggggtc ccagggcccc agccattaca 600
tggcccgcta ctcaacatct gcccctgcca tctctcgggg gccctctgag taccctacca 660
agaattacgt cacgcgtacg cgg 683
<210> 193
<211> 677

<212> DNA
<213> 小家鼠(Mus musculas)
<300>
<308> NCBI / NM_018777.4
<309> 2017-08-07
<313> (1)..(677)
<400> 193
gccgcgatcg ccatggcctc tactggtctg caaatcttgg ggatcgtcct gaccctgctt 60
ggctgggtca acgccctggt gtcctgtgcc ctgcccatgt ggaaggtgac cgccttcatc 120
ggcaacagca tcgtcgtggc ccagatggtg tgggaggggc tgtggatgtc ctgtgtggtt 180
cagagcactg gccagatgca gtgcaaggtg tatgactcac tgttggcgct gccccaggac 240
ctgcaggctg ccagagccct ctgtgttgtc accctcctca ttgtcctgct tggcctgctc 300
gtgtacctgg ctggagccaa gtgcactacc tgtgtggaag ataggaactc caagtctcgt 360
ctggtgctca tctctggcat catctttgtc atttctgggg tcctgacgct cattcctgtc 420
tgctggactg cccactctat catccaggac ttctacaacc ccttggtggc tgatgctcaa 480
aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggctgggcag cctcaggcct tttgctgctg 540
ggtggagggc tactatgctg cgcctgctct tctggaggga cccagggacc cagacattac 600
atggcctgct attctacatc tgtcccacat tctcggggac cctccgaata tcccaccaag 660
aattatgtga cgcgtac 677
<210> 194
<211> 683
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 194
cgcgatcgcc atggcctctg ccggaatgca gatcctggga gtcgtcctga cactgctggg 60
ctgggtgaat ggcctggtct cctgtgccct gcccatgtgg aaggtgaccg ctttcatcgg 120
caacagcatc gtggtggccc aggtggtgtg ggagggcctg tggatgtcct gcgtggtgca 180
gagcaccggc cagatgcagt gcaaggtgta cgactcactg ctggcgctgc cacaggacct 240
gcaggctgca cgtgccctct gtgtcatcgc cctccttgtg gccctgttcg gcttgctggt 300
ctaccttgct ggggccaagt gtaccacctg tgtggaggag aaggattcca aggcccgcct 360
ggtgctcacc tctgggattg tctttgtcat ctcaggggtc ctgacgctaa tccccgtgtg 420
ctggacggcg catgccatca tccgggactt ctataacccc ctggtggctg aggcccaaaa 480
gcgggagctg ggggcctccc tctacttggg ctgggcggcc tcaggccttt tgttgctggg 540
tgggggttg ctgtgctgca cttgcccctc gggggggtcc cagggcccca gccattacat 600
ggcccgctac tcaacatctg cccctgccat ctctcggggg ccctctgagt accctaccaa 660
gaattacgtc acgcgtacgc ggc 683
<210> 195

<211> 672
<212> DNA
<213> 智人(homo sapiens)
<300>
<308> NCBI / NM_020982.3
<309> 2017-04-15
<313> (1)..(672)
<400> 195
gccgcgatcg ccatggcttc gaccggctta gaactgctgg gcatgaccct ggctgtgctg 60
ggctggctgg ggaccctggt gtcctgcgcc ctgcccctgt ggaaggtgac cgccttcatc 120
ggcaacagca tcgtggtggc ccaggtggtg tgggagggcc tgtggatgtc ctgcgtggtg 180
cagagcacgg gccagatgca gtgcaaggtg tacgactcac tgctggctct gccgcaggac 240
ctgcaggccg cacgtgccct ctgtgtcatt gccctcctgc tggccctgct tggcctcctg 300
gtggccatca caggtgccca gtgtaccacg tgtgtggagg acgaaggtgc caaggcccgt 360
atcgtgctca ccgcgggggt catcctcctc ctcgccggca tcctggtgct catccctgtg 420
tgctggacgg cgcacgccat catccaggac ttctacaacc ccctggtggc tgaggccctc 480
aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggctgggcgg cggctgcact gcttatgctg 540
ggcgggggggc tcctctgctg cacgtgcccc ccgccccagg tcgagcggcc ccgcggacct 600
cggctgggct actccatccc ctcccgctcg ggtgcatctg gactggacaa gagggactac 660
gtgacgcgta cg 672
<210> 196
<211> 651
<212> DNA
<213> 智人(homo sapiens)
<300>
<308> NCBI / NM_001305.4
<309> 2017-07-10
<313> (1)..(651)
<400> 196
ccgcgatcgc catggcctcc atggggctac aggtaatggg catcgcgctg gccgtcctgg 60
gctggctggc cgtcatgctg tgctgcgcgc tgcccatgtg gcgcgtgacg gccttcatcg 120
gcagcaacat tgtcacctcg cagaccatct gggagggcct atggatgaac tgcgtggtgc 180
agagcaccgg ccagatgcag tgcaaggtgt acgactcgct gctggcactg ccgcaggacc 240
tgcaggcggc ccgcgccctc gtcatcatca gcatcatcgt ggctgctctg ggcgtgctgc 300
tgtccgtggt ggggggcaag tgtaccaact gcctggagga tgaaagcgcc aaggccaaga 360
ccatgatcgt ggcgggcgtg gtgttcctgt tggccggcct tatggtgata gtgccggtgt 420
cctggacggc ccacaacatc atccaagact tctacaatcc gctggtggcc tccgggcaga 480
agcgggagat gggtgcctcg ctctacgtcg gctgggccgc ctccggcctg ctgctccttg 540
gcgggggggct gctttgctgc aactgtccac cccgcacaga caagccttac tccgccaagt 600

attctgctgc ccgctctgct gctgccagca actacgtgac gcgtacgcgg c 651

<210> 197

<211> 680

<212> DNA

<213> 智人(homo sapiens)

<300>

<308> NCBI / NM_001306.3

<309> 2017-07-10

<313> (1)..(680)

<400> 197

gccgcgatcg ccatgtccat gggcctggag atcacgggca ccgcgctggc cgtgctgggc 60
tggctgggca ccatcgtgtg ctgcgcgttg cccatgtggc gcgtgtcggc cttcatcggc 120
agcaacatca tcacgtcgca gaacatctgg gagggcctgt ggatgaactg cgtggtgcag 180
agcaccggcc agatgcagtg caaggtgtac gactcgctgc tggcactgcc acaggacctt 240
caggcggccc gcgccctcat cgtggtggcc atcctgctgg ccgccttcgg gctgctagtg 300
gcgctggtgg gcgcccagtg caccaactgc gtgcaggacg acacggccaa ggccaagatc 360
accatcgtgg caggcgtgct gttccttctc gccgccctgc tcaccctcgt gccggtgtcc 420
tggtcggcca acaccattat ccgggacttc tacaaccccg tggtgcccga ggcgcagaag 480
cgcgagatgg gcgcgggcct gtacgtgggc tgggcggccg cggcgctgca gctgctgggg 540
ggcgcgctgc tctgctgctc gtgtccccca cgcgagaaga agtacacggc caccaaggtc 600
gtctactccg cgccgcgctc caccggcccg ggagccagcc tgggcacagg ctacgaccgc 660
aaggactacg tcacgcgtac 680

<210> 198

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 198

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Asn Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gly Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Thr
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 199
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 199
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Arg Leu Glu Tyr Met
35 40 45
Gly Tyr Val Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80
Asp Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Asn Trp Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val
115 120 125
Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140
Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu
145 150 155 160
Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr
165 170 175
Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln
180 185 190
Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys
210 215 220
Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile
260 265 270
Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr
275 280 285
His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro
290 295 300
Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro
325 330 335
Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp
355 360 365
Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr
370 375 380
Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu
405 410 415
Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His

420 425 430

His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440

<210> 200
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (143)..(143)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 200

Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
1 5 10 15
Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
20 25 30
Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
35 40 45
Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
50 55 60
Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
65 70 75 80
Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu
85 90 95
Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
100 105 110
Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
115 120 125
Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile
130 135 140
Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
145 150 155 160
Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
165 170 175
Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
180 185 190
Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser

195 200 205

Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
210 215 220

<210> 201
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (143)..(143)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 201

Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
1 5 10 15
Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
20 25 30
Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
35 40 45
Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
50 55 60
Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
65 70 75 80
Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu
85 90 95
Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
100 105 110
Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
115 120 125
Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile
130 135 140
Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
145 150 155 160
Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
165 170 175
Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
180 185 190
Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser

195 200 205

Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val

210 215 220

<210> 202

<400> 202

000

<210> 203

<400> 203

000

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400> 207

000

<210> 208

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 208

tccagtgtaa gttccactta c 21

<210> 209

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 209

agcacatcc 9

<210> 210

<211> 27

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 210
caccagtatc atcgttcccc gctcacg 27
<210> 211
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 211
ggctacacct ttactaccta cacg 24
<210> 212
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 212
attaatccta gcagtggata tact 24
<210> 213
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 213
gcaaacgggg attactacgt cgcttac 27
<210> 214
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 214
gagaatattt acagttat 18
<210> 215

<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 215
aatgcaaaa 9
<210> 216
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 216
caacatcatt atactgttcc gtggacg 27
<210> 217
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 217
ggtttcactt tcagtgatta ctgg 24
<210> 218
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 218
attagattga aatctgataa ttatgcaaca 30
<210> 219
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 219
aatgatggcc ccccctcggg gtgt 24

<210> 220
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 220
gagaatattt acagttat 18
<210> 221
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 221
aatgcaaaa 9
<210> 222
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 222
caacatcatt atactgttcc gtggacg 27
<210> 223
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 223
ggattcactt tcagtaatta ctgg 24
<210> 224
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 224

attagattga aatctgataa ttatgcaaca 30

<210> 225

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 225

aatgatggcc ccccctcggg gtgt 24

<210> 226

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 226

cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33

<210> 227

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 227

aaagtttcc 9

<210> 228

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 228

tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27

<210> 229

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 229
ggctacacct ttactagcta cacg 24
<210> 230
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 230
attaatccta gcagtactta tact 24
<210> 231
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 231
tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30
<210> 232
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 232
cagagcattg tacatagtaa tggaaacacc tat 33
<210> 233
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 233
aaagtttcc 9
<210> 234
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成多核苷酸
<400> 234
tttcaaggtt cacatgttcc attcacg 27
<210> 235
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 235
ggatacatat tcactcacta tatt 24
<210> 236
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 236
attaatcctt acaatgatgg tact 24
<210> 237
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 237
gcaagatact acggctaccc ttactattct atggactac 39
<210> 238
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 238
cagagtctgc tcaacagtag aacccgaaag aactac 36
<210> 239
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 239
tgggcatcc 9
<210> 240
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 240
aagcaatctt attatctgta cacg 24
<210> 241
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 241
ggctactcca tcaccagtgg ttattac 27
<210> 242
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 242
atcagctacg atggtggcat t 21
<210> 243
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 243
gcaagatttg gtaaggggc tatggactac 30
<210> 244
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 244
tcaagtgtaa gttccagtta c 21
<210> 245
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 245
agcacatcc 9
<210> 246
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 246
caccagtatc atcgttcccc acccacg 27
<210> 247
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 247
ggttactcat tcactggcta cacc 24
<210> 248
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 248
attaatcctt acaatggtgg tact 24
<210> 249
<211> 36

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 249
gcaagagggg tctatgatta cgacggattt acttac 36
<210> 250
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 250
cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33
<210> 251
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 251
aaagtttcc 9
<210> 252
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 252
tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27
<210> 253
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 253
ggctacacct ttactaccta cacg 24
<210> 254

<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 254
attaatcctc gcagtggtta tagt 24
<210> 255
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 255
tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30
<210> 256
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 256
cagaccattg gtacatgg 18
<210> 257
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 257
gctgcagcc 9
<210> 258
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 258
caacaacttt acagtattcc tcggacg 27

<210> 259
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 259
ggatacagat tcactgacta caac 24
<210> 260
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 260
attaacccta acaatggtgg tact 24
<210> 261
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 261
gcaagagatt acttgtactt ctttgactgc 30
<210> 262
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 262
cagagccttg tacacagtaa tggaaacacc tat 33
<210> 263
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 263

aaagtttcc 9

<210> 264

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 264

tctcaaatta cacatgttcc gtacacg 27

<210> 265

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 265

ggttatacct tcacagacta ttca 24

<210> 266

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 266

ataagcactg agactggtga gcca 24

<210> 267

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 267

actagaggtc tatggtcctc gtttgcttac 30

<210> 268

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 268
aaaagtgtca gtacatctgg ctatagttat 30
<210> 269
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 269
cttgcatcc 9
<210> 270
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 270
cagcacagta gggagcttcc gctcacg 27
<210> 271
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 271
ggattcactt tcagtagctt tgga 24
<210> 272
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 272
attagtagtg acagtaggac catc 24
<210> 273
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成多核苷酸
<400> 273
gcaagagact acggtagaac ctacgaggct tac 33
<210> 274
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 274
caggacattg gaggaaat 18
<210> 275
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 275
tccacatcc 9
<210> 276
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 276
ctacagcgta atgcgtatcc gctcact 27
<210> 277
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 277
ggattcactt tcagtagtta tgcc 24
<210> 278
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 278
attagaagtg gtggtaccac c 21
<210> 279
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 279
gcaaaagtgg gcggtaaccc ctatcctatg gactac 36
<210> 280
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 280
tcaagtataa gttccaatta c 21
<210> 281
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 281
aggacatcc 9
<210> 282
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 282
cagcagggta gtagtatacc gctcacg 27
<210> 283
<211> 24
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 283
ggatacgcct tcagtaatta cttg 24
<210> 284
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 284
attaatcctg gaagtggtgg tact 24
<210> 285
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 285
gcaagatcat acttcggtag aagctacccc tatactatgg actac 45
<210> 286
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 286
caaagtgttg attatgatgg tgataattat 30
<210> 287
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 287
gctgcatcc 9
<210> 288
<211> 27

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 288
cagcaaagta atgaggatcc attcacg 27
<210> 289
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 289
ggctacacat tcactgatta tgct 24
<210> 290
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 290
attagtacat actctggtaa taca 24
<210> 291
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 291
gcaagaaggg gcgattacag cctctatgct atggactac 39
<210> 292
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 292
caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36
<210> 293

<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 293
tgggcatcc 9
<210> 294
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 294
catcaatacc tctcctcgcg cacg 24
<210> 295
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 295
ggattcactt tcagtagctt tgga 24
<210> 296
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 296
attagtagtg acagtaggac catc 24
<210> 297
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 297
gcaagagact acggtagaac ctacgaggct tac 33

<210> 298
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 298
gaaagtgttg ataattatgg cattagtttt 30
<210> 299
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 299
gctgcatcc 9
<210> 300
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 300
cagcaaagta aggaggttcc gctcacg 27
<210> 301
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 301
ggattccctt tcagtagctc tgcc 24
<210> 302
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 302

attaatagtg atggtaacac c 21

<210> 303

<211> 39

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 303

acaagaaacg gggactatag gtacgacgag tttgcttac 39

<210> 304

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 304

tcaagtgtaa gttccagtta c 21

<210> 305

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 305

agcacatcc 9

<210> 306

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 306

caccagtatc atcgttcccc acccacg 27

<210> 307

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 307
ggctacacct ttactggcta ctgg 24
<210> 308
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 308
attaatccta gcactggtta tact 24
<210> 309
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 309
gcaagagagg ggattactac tgtgctggtt gactac 36
<210> 310
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 310
caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36
<210> 311
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 311
tgggcatcc 9
<210> 312
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成多核苷酸
<400> 312
catcaatacc tctcctcgcg cacg 24
<210> 313
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 313
ggttactctt tcactggcta caat 24
<210> 314
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 314
attgatcctt actatggtgg ttct 24
<210> 315
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 315
gcaagagaga ggtcgggcta cgttttctct gctatggact ac 42
<210> 316
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 316
caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36
<210> 317
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 317
tgggcatcc 9
<210> 318
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 318
catcaatacc tctcctcgcg cacg 24
<210> 319
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 319
ggttactcat tcactggcta cacc 24
<210> 320
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 320
attaatcctt acaatggtgt tact 24
<210> 321
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 321
acaagagatc ccctttacta cggctacagg gactctacta tggactac 48
<210> 322
<211> 33
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 322
cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33
<210> 323
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 323
aaagtttcc 9
<210> 324
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 324
tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27
<210> 325
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 325
ggctacacct ttactagcta cacg 24
<210> 326
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 326
attaatccta gcagtacgta tact 24
<210> 327
<211> 30

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 327
tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30
<210> 328
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 328
cagggcatta gaggtaat 18
<210> 329
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 329
tccacatcc 9
<210> 330
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 330
ctacagcgta atgcgtatcc tctcacg 27
<210> 331
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 331
ggattcactt tcagtagttt tgcc 24
<210> 332

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 332
attagaagtg gtggtattac c 21
<210> 333
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 333
gcaagagtta gtacggctac gtactatggt atggactac 39
<210> 334
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 334
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60
atgacctgca ctgccagctc cagtgtaagt tccacttact ttcactggta ccaacagaag 120
ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180
cgtcgcttca gtggcagtgc gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaagatg ctgccactta ttattgccac cagtatcatc gttccccgct cacgttcggt 300
gctgggacca agctggagct gaaac 325
<210> 335
<211> 349
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 335
caggtccagc tgcagcagtc tgcagctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact acctacacga tgcactgggt aaaacagagg 120
cctggacagg gtctggaatg gattggattc attaatccta gcagtggata tactgactac 180
aatcagaagt tcaaggacag gaccacattg actgcagaca aatcctccag cacagtctac 240

atgcaactga gtagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aaacggggat 300
tactacgtcg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgcag 349
<210> 336
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 336
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
atcacatgtc gaataagcga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcggtgga 300
ggcaccaaac tggaaatcaa ac 322
<210> 337
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 337
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60
tcctgtgttg cctctggttt cactttcagt gattactgga tgaactgggt ccgccagtct 120
ccagagaagg ggcttgaatg ggttgctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca 180
cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt 240
gtctacctgc aaatgaacaa cttaagggct gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat 300
ggcccccccct cggggtgttg gggccaaggc accactctca tagtctcctc ag 352
<210> 338
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 338
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
atcacatgtc gaataagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcggtgga 300
ggcaccaaac tggaaatcaa ac 322
<210> 339
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 339
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60
tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aattactgga tgaactgggt ccgccagtct 120
ccagagaagg ggcttgaatg ggttgctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca 180
cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt 240
gtctacctgc aaatgaacaa cttaagggct gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat 300
ggcccccccct cggggtgttg gggccaaggc accactctca tagtctcctc ag 352
<210> 340
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 340
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttaaattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgtttt 180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
aggagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337
<210> 341
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 341
caggtccagt tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agctacacga tgcactggat aaaacagaga 120
cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaatccta gcagtactta tactcattac 180
attaagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300
ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352
<210> 342
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 342
gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaaccctcc 60
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagattgg 120
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcca 300
ttcacgttcg gctcggggac aaggttggaa ataaaac 337
<210> 343
<211> 361
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 343
gaagtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata catattcact cactatatta tgcactgggt gaagcagaag 120
cctgggcagg gccttgagtg gattggatgt attaatcctt acaatgatgg tactaagtac 180
aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240
atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatactac 300
ggctaccctt actattctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360
g 361
<210> 344
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 344
gccattgtga tgttccagtc tccatcctcc ctggttgtgt cagcaggaga gaaggtcact 60
atgagctgca aatccagtca gagtctgctc aacagtagaa cccgaaagaa ctacttggct 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gcaagcaatc ttattatctg 300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337
<210> 345
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 345
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctggc ctcgtgaaat cttctcagtc tctgtctctc 60
acctgctctg tcactggcta ctccatcacc agtggttatt actggaaatg gatccggcag 120
tttccaggaa acaaactgga atggatgggc tacatcagct acgatggtgg cattaactac 180
aacccatctc tcaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240
ctgaagttga attctgtgac tactgaggac acagccaaat attactgtgc aagatttggt 300
aaggggggcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc ag 352
<210> 346
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 346
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctgggggga ccgggtcacc 60
atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120
ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcggc 300
tcggggacaa agttggaaat aaaac 325
<210> 347
<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 347
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagata 60
tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctacacca tgaactgggt gaagcagagc 120
catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatggtgg tactaactac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240
atggagctcc tcagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggggtc 300
tatgattacg acggatttac ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcag 358

<210> 348
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 348

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttatattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

<210> 349
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 349

caggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact acctacacga tgcactggtt aaaacagagg 120
cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatcctc gcagtggtta tagtaattac 180
aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca agtcctccaa cacagcctac 240
atgcaactga acaccctgac atctgaggac tctaaagtct attactgttc aagaggggaa 300
ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352

<210> 350
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 350

gacattcaga tgacccagtc tcctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60
atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 120
gggaaatctc ctcagctcct gatttatgct gcagccagct tggcagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gtagtggatc tggcacaaga ttttctttca agatcagcag cctacaggct 240
gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacagta ttcctcggac gttcggtgga 300
ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322
<210> 351
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 351
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cagattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagagc 120
catggaaaga gccttgagtg gattggatat attaacccta acaatggtgg tactaactac 180
aaccaaaact tcaagggcaa ggccacattg actgtgaaca agtcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atcggaggat tctgcagcct attactgtgc aagagattac 300
ttgtacttct ttgactgctg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag 352
<210> 352
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 352
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
atctcttgca gagctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120
ttcctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcacgga cagatttcac actcaagatc 240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaattac acatgttccg 300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337
<210> 353
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 353
caaatccagt tggtgcagtc tggacctgcg ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
tcctgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactggat aaagcaggct 120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataagcactg agactggtga gccaacatat 180

gcagatggct tcaagggacg gtttgacttc tctttggaaa cctctgccga cactgcctat 240
ttgtccatca acaacctcac aaatgaggac acggctacat atttctgtac tagaggtcta 300
tggtcctcgt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352
<210> 354
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 354
gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60
atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat acactggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctagaatct 180
ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgctc 300
acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334
<210> 355
<211> 355
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 355
gatgtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctagagggtc ccggaaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg acagtaggac catctattat 180
gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240
ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300
ggtagaacct acgaggctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgcag 355
<210> 356
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 356
gacatccaga tgattcagtc tccatcgtcc atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60
ctctcttgtc gggctagtca ggacattgga ggaaatttag actggtatca gcagaaacca 120
ggtggaacta ttaaactcct gatctactcc acatccaatt taaattctgg tgtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctggagtct 240
gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atccgctcac tttcggtgct 300
gggaccaagc tggagctgaa ac 322
<210> 357
<211> 355
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 357
gaagtgaaac tgatggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agttatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120
ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcgtcc attagaagtg gtggtaccac ctactatcca 180
gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccaggaacat cctgtacctg 240
cgaatgagta gtctgaggtc tgaggacacg gccatatatt actgtgcaaa agtgggcggt 300
aaccctatc ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcag 355
<210> 358
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 358
gaaattgtgc tcacccagtc tccaaccacc atggctgcat ctcccgggga gaagatcact 60
atcacctgca gtgccagctc aagtataagt tccaattact tgcattggta tcagcagaag 120
ccaggattct cccctaaact cttgatttat aggacatcca atctggcttc tggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaattgg caccatggag 240
gctgaagatg ttgccactta ctactgccag cagggtagta gtataccgct cacgttcggt 300
gctgggacca agctggagct gaaac 325
<210> 359
<211> 367
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 359
caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60
tcctgcaagg cttctggata cgccttcagt aattacttga tagagtgggt taagcagagg 120
cctggacagg gccttgagtg gattggagtg attaatcctg gaagtggtgg tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggcaacaatg actgcagaca aatcctccag cactgcctac 240
atgcacctca gcaacctgac atctgaggac tctgtggtct atttctgtgc aagatcatac 300
ttcggtagaa gctaccccta tactatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360
tcctcag 367

<210> 360
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 360

gatattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg ataattatgt gaactggtac 120
caacagaaag taggacagcc acccaaactc ctcatctctg ctgcatccaa tctagaatct 180
gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccattc 300
acgttcggct cggggacaaa gttggaaata aaac 334

<210> 361
<211> 361
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 361

caggtccagc tgcagcagtc tgggcctgag ctggtgaggc ctggggtctc agtgaagatt 60
tcctgcaagg gttccggcta cacattcact gattatgcta tgcactgggt gaagcagagt 120
catgcaaaga gtctagagtg gattggagtt attagtacat actctggtaa tacaaactac 180
aaccagaagt ttcaggacaa ggccaccatg actgtagaca aatcctccag cacagcctat 240
atggcacttg ccagattgac atctgacgat tctgccatct attactgtgc aagaaggggc 300
gattacagcc tctatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360
g 361

<210> 362
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 362

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60

atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180
gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240
atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcatcaata cctctcctcg 300
cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 363
<211> 355
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 363
gatgtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctagagggtc ccggaaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg acagtaggac catctattat 180
gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240
ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300
ggtagaacct acgaggctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgcag 355

<210> 364
<211> 334
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 364
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctctgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 120
caacagaaac ccggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggatcc 180
ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240
cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgctc 300
acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334

<210> 365
<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 365
gaagtgaggc tggtggagtc tgggggaggc ttgatgcagc ctggagggtc cctgaaactc 60

ccctgtgcag cctctggatt ccctttcagt agctctgcca tgtcttgggt tcgccagact 120
ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attaatagtg atggtaacac ctactatccc 180
gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagatagtg ccaggaacat cctgtacctc 240
caaatgagca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtacaag aaacggggac 300
tataggtacg acgagtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcag 358

<210> 366
<211> 325
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 366
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60
atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120
ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcgga 300
gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 367
<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 367
caggtccagc ttcagcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact ggctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120
cctggacagg gtctggaatg gcttggatac attaatccta gcactggtta tactgagtcc 180
aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccac cacagcctac 240
atgcaactga gaagcctgac acctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagggg 300
attactactg tgctggttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctcag 358

<210> 368
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 368
aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60

atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180
gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240
atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcatcaata cctctcctcg 300
cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 369
<211> 364
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 369

caggtgcagc tgaagcagtc tggacctgag ctggagaagc ctggcgcttc agtgaagata 60
tcctgcaagg cttctggtta ctctttcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagagc 120
aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt actatggtgg ttctacctac 180
aaccagaagt tcacgggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtgt attactgtgc aagagagagg 300
tcgggctacg ttttctctgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tcag 364

<210> 370
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 370

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60
atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180
gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240
atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcatcaata cctctcctcg 300
cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 371
<211> 370
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 371

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggaggttc aatgaagata 60
tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctacacca tgaactgggt gaagcggagc 120
catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatggtgt tactacctac 180
aaccagaact tcaagggcaa ggccacatta gctgtagaca agtcatccag cacagcctac 240
atggagctcc tcggtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagagatccc 300
ctttactacg gctacaggga ctctactatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 372
<211> 337
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 372
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttaaattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgtttt 180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
aggagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

<210> 373
<211> 352
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 373
gaggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agctacacga tgcactggat aaaacagaga 120
cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaatccta gcagtacgta tactcattac 180
attaagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300
ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352

<210> 374
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 374
gacatccaga tgattcagtc tccatcgtcc atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60
ctctcttgtc gggctagtca gggcattaga ggtaatttag actggtatca gcagaaacca 120
ggtggaacta ttaaactcct gatctactcc acatccattt taaattctgg tgtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctagagtct 240
gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atcctctcac gttcggttct 300
gggaccaagc tggagctgaa ac 322
<210> 375
<211> 358
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 375
gaagtgaagt tggtggagtc tgggggaggc ttaatgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
tcctgtgcgg cctctggatt cactttcagt agttttgcct tgtcttgggt tcgccagact 120
ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attagaagtg gtggtattac ctaccatgca 180
gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccgggaacat cctgtacctg 240
caaatgaaca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt tctgtgcaag agttagtacg 300
gctacgtact atggtatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctcag 358
<210> 376
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 376

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25				30			
Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Phe	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Asp	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 377
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 377

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 378
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 378

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 379
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 379
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 380
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成肽
<400> 380

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 381
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 381

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 382
<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 382

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
            20                  25                  30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
                85                  90                  95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 383
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 383

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
            20                  25                  30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
                85                  90                  95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
```

100 105

<210> 384
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 384

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Lys Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 385
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 385

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 386
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 386

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 387
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 387

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 388
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 388

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 389
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 389

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
        35                  40                  45
Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 390
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 390

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
        35                  40                  45
Tyr Asn Ala Lys Ser Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 391
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 391

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 392
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 392

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 393
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 393
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 394
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 394
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 395
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 395
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 396
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 396

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 397
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 397

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser

85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 398
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 398
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 399
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 399
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Glu Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 400
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 400

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 401
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 401

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Glu Gly Ser Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

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

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

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

<210> 402
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 402

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

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

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

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

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

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

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

<210> 403
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 403

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 404
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 404

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 405
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 405

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 406
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 406

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115
<210> 407
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 407
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asn Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115
<210> 408
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 408
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asn Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 409
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 409

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 410
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽

<400> 410

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 411

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<400> 411

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 412

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 412

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 413
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 413

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 414
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 414

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 415
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 415

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

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

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

<210> 416
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 416

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 417
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 417

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 418
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 418

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 419
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 419

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 420
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 420

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
            20                  25                  30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
```

85 90 95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 421
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 421
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 422
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 422
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 423
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 423

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 424
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 424

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 425
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 425
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 426

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 426

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 427
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 427

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 428
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (55)..(55)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (57)..(57)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (59)..(59)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (65)..(68)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (70)..(70)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(72)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (74)..(76)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(80)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (82)..(82)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (87)..(87)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (90)..(91)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (98)..(98)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (101)..(101)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (116)..(116)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 428

Gln Val Gln Leu Xaa Gln Ser Xaa Ala Glu Xaa Xaa Xaa Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30
Xaa Met Xaa Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
35 40 45
Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Gln Lys Phe
50 55 60
Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Xaa
65 70 75 80
Met Xaa Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Xaa Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Xaa Gly Asp Xaa Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Xaa
115

<210> 429
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (59)..(59)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (67)..(67)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (74)..(74)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (98)..(98)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (101)..(101)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 429

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
            20                  25                  30
Thr Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
        35                  40                  45
Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe
```

50 55 60

Gln Gly Xaa Val Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Xaa Gly Asp Xaa Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 430
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(44)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (51)..(56)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (67)..(67)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (71)..(73)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(81)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (90)..(91)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(96)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (101)..(101)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (107)..(107)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 430

Xaa Ile Xaa Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Xaa Ser Ala Ser Xaa Gly
1 5 10 15
Xaa Arg Val Thr Xaa Thr Cys Xaa Ala Ser Xaa Ser Xaa Ser Ser Xaa
20 25 30
Tyr Xaa Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Xaa Xaa Pro Lys Leu Xaa
35 40 45
Ile Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Xaa Xaa Xaa Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Xaa

65 70 75 80

Xaa Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys

100 105

<210> 431

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (51)..(51)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (53)..(53)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (67)..(67)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (91)..(91)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(93)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 431

Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa
20 25 30
Tyr Xaa His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa
35 40 45
Ile Tyr Xaa Thr Xaa Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 432
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (49)..(50)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (52)..(59)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (64)..(64)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (76)..(76)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(81)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (87)..(87)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (94)..(95)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (99)..(99)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (106)..(106)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (112)..(112)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (114)..(114)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 432

Glu Val Xaa Leu Xaa Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Xaa Xaa Leu Ser Cys Xaa Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr
20 25 30
Xaa Met Xaa Trp Val Arg Gln Xaa Pro Xaa Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Ala Xaa
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Xaa Ser Lys Xaa Xaa
65 70 75 80
Xaa Tyr Leu Gln Met Asn Xaa Leu Arg Ala Glu Asp Thr Xaa Xaa Tyr
85 90 95
Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Xaa
100 105 110
Leu Xaa Val Ser Ser
115

<210> 433
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (55)..(55)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (99)..(99)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (106)..(106)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 433

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Xaa Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Xaa Thr
65                  70                  75                  80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
```

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 434
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (52)..(53)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (55)..(56)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(72)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (74)..(74)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (76)..(76)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (84)..(85)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (90)..(91)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(94)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (97)..(97)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (100)..(100)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 434

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Arg Xaa Ser Xaa Xaa Ile Xaa Ser Tyr
20 25 30
Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Xaa
35 40 45
Tyr Xaa Ala Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Leu Xaa Ile Xaa Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Trp
85 90 95
Xaa Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 435
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (53)..(53)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (55)..(55)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(85)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (90)..(90)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(93)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 435

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Xaa Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Xaa
        35                  40                  45
```

Tyr Asn Ala Lys Xaa Leu Xaa Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 436
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (37)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (55)..(57)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (59)..(59)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(62)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (65)..(68)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(72)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (74)..(74)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (76)..(76)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (82)..(82)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (87)..(87)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (91)..(91)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (97)..(97)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (101)..(101)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (117)..(117)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 436

Gln Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr
20 25 30
Xaa Met His Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa
35 40 45
Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe
50 55 60
Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
65 70 75 80
Met Xaa Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Xaa
115

<210> 437
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (56)..(56)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (59)..(59)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(62)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (65)..(66)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (68)..(68)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (74)..(74)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (97)..(97)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (101)..(101)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 437

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Xaa Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe
    50                  55                  60
Xaa Xaa Arg Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Xaa Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 438
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(42)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(51)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (55)..(55)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (57)..(57)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (81)..(81)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (88)..(88)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (92)..(92)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (94)..(96)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (99)..(100)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (105)..(105)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 438

Asp Val Val Met Thr Gln Xaa Pro Leu Ser Leu Pro Val Xaa Leu Gly
1 5 10 15
Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Xaa Ser
20 25 30
Xaa Gly Asn Thr Tyr Leu Xaa Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Xaa Xaa Asn Pro Ser Xaa Thr Xaa Thr His Tyr Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Xaa Gly Val Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Thr His Xaa Xaa Tyr Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 439
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (55)..(55)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (57)..(57)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (81)..(81)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (95)..(96)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 439

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Xaa Gly Asn Thr Tyr Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Val Xaa Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Xaa Xaa
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 440
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(41)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(44)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (65)..(65)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (67)..(68)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(72)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (74)..(74)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (76)..(76)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (82)..(82)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (87)..(87)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (91)..(91)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (116)..(116)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 440

Gln Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Xaa Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp Xaa
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Xaa Gln Lys Phe
50 55 60
Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
65 70 75 80
Met Xaa Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Xaa Val Thr Val Ser
115 120

<210> 441
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (68)..(68)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 441

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Xaa Thr Xaa Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 442
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (49)..(49)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (51)..(51)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (69)..(69)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (78)..(78)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(93)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (105)..(105)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (111)..(111)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 442

```
Xaa Ile Xaa Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ala Val Ser Xaa Gly
1               5                  10                  15
Glu Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
            20                  25                  30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
```

Pro Asp Arg Phe Xaa Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Xaa Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Xaa Cys His Gln
85 90 95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
100 105 110

<210> 443
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 443

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Xaa Thr Xaa Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 444
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(41)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(44)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (63)..(63)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (65)..(65)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (67)..(67)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (69)..(70)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(74)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (76)..(76)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (87)..(87)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (91)..(91)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(93)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (112)..(113)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 444

Xaa Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Xaa Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp Xaa
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Xaa Gln Xaa Phe
50 55 60
Xaa Gly Xaa Val Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Xaa
100 105 110
Xaa Thr Val Ser Ser
115

<210> 445
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(74)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (80)..(80)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(85)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (100)..(100)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 445

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Xaa Ser Ala Ser Xaa Gly
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ser Leu Gln Xaa
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 446
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (49)..(49)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (63)..(63)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (75)..(76)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (78)..(78)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (80)..(80)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (84)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (88)..(88)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(93)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 446

Xaa Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Xaa Gly
1 5 10 15
Ser Xaa Xaa Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Xaa Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Xaa Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Xaa Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Xaa Xaa Asn Xaa Leu Xaa

65 70 75 80

Leu Gln Met Xaa Ser Leu Arg Xaa Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr

100 105

<210> 447

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (78)..(78)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (80)..(84)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (87)..(87)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (89)..(89)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (104)..(104)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (110)..(110)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 447

```
Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
Xaa Arg Ala Thr Ile Xaa Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Xaa
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Xaa Ile Xaa
65                  70                  75                  80
Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
                85                  90                  95
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
            100                 105                 110
```

<210> 448
<211> 111

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (82)..(82)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (110)..(110)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 448

```
Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80
Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
                85                  90                  95
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
            100                 105                 110
```

<210> 449
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
<223> Xaa是T、V、F或D
<400> 449
Ser Ser Val Ser Ser Xaa Tyr
1 5
<210> 450
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是S、T、Q或 A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa是S、T、D或Q
<400> 450
Xaa Thr Xaa
1
<210> 451
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是Q、H或S
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa是H、Y、Q或S
<400> 451
His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 452
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa是T、V、D或S
<400> 452
Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr Thr
1 5
<210> 453
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是N、Q、H、D、S、R或A
<400> 453
Ala Xaa Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr
1 5
<210> 454
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是H、Q、S或T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)

<223> Xaa是T、S、N或G
<400> 454
Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 455
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa是N、S、R、q、s或a
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是w、h、y或f
<400> 455
Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Xaa
1 5
<210> 456
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa是S、N、A或T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Q、S、A或N
<400> 456
Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr
1 5 10
<210> 457

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是N、D、A或T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是S、T、A、C、Y
<400> 457
Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa
1 5
<210> 458
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是D、N、E、Q、S或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa是Q、S、A、D或N
<400> 458
Gln Ser Leu Val His Ser Xaa Gly Xaa Thr Tyr
1 5 10
<210> 459
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是K、Q或R
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa是S、T或V
<400> 459
Xaa Val Xaa
1
<210> 460
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是Q、H或T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa是S、G、T或D
<400> 460
Ser Xaa Xaa Thr His Val Pro Tyr Thr
1 5
<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa是F、Y、S或T
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa是S、T、Y 或D
<400> 461
Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr Thr Met His
1 5
<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是Q、S、A或N
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa是T、S、V、D或G
<400> 462
Ile Xaa Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr
1 5
<210> 463
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是S、A、T或V
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa是L、V或F
<400> 463
Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 464

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa是W、H、Y或F

<400> 464

Gln Thr Ile Gly Tyr Xaa

1 5

<210> 465

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa是R或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是N、Q、S或A

<400> 465

Gly Tyr Xaa Phe Thr Asp Tyr Xaa

1 5

<210> 466

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
<223> Xaa是N、Q、S或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa是N、Q、S或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa是N、Q、S或A
<400> 466
Ile Xaa Pro Xaa Xaa Gly Gly Thr
1 5
<210> 467
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是C、Y、S或A
<400> 467
Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Xaa
1 5
<210> 468
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa是D、E、S或A
<400> 468
Ile Ser Ser Xaa Ser Arg Thr Ile
1 5

<210> 469
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 469
Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr
1 5
<210> 470
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是Q、S、A、D或N
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa是Q、S、A、D或N
<400> 470
Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Xaa Gln Lys Xaa Tyr
1 5 10
<210> 471
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是H、Y、F或W
<400> 471
Xaa Ala Ser
1

<210> 472
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是N、Q、S或A
<400> 472
Gly Tyr Ser Phe Thr Phe Tyr Xaa
1 5
<210> 473
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是A、S、E或D
<400> 473
Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser
1 5
<210> 474
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<400> 474
Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 475
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是Q、S、A或N
<400> 475
Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr
1 5
<210> 476
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa是Q、S、A、D或N
<400> 476
Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr
1 5
<210> 477
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是Q、S、A、D或N
<400> 477
Xaa Ala Lys
1
<210> 478
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa是M或V
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Xaa是T、V、D或S
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (48)..(48)
<223> Xaa是I或M
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (52)..(52)
<223> Xaa是Q、S、A或N
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (70)..(70)
<223> Xaa是L或M
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (74)..(74)
<223> Xaa是T或K
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (98)..(98)
<223> Xaa是N、Q、H、D、S、R或A
<400> 478

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
        35                  40                  45
Gly Phe Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
```

Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Xaa Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 479
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa是L或M
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Xaa是M或I
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Xaa是T、V、F或D
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (48)..(48)
<223> Xaa是W或L
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (51)..(51)
<223> Xaa是S、t、Q或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (53)..(53)
<223> Xaa是S、T、D或Q
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (79)..(79)
<223> Xaa是M或L
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (84)..(84)
<223> Xaa是A或F
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (91)..(91)
<223> Xaa是Q、H或S
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (93)..(93)
<223> Xaa是H、Y、Q或S
<400> 479

Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa
20 25 30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa
35 40 45
Ile Tyr Xaa Thr Xaa Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 480
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)

<223> Xaa是N、S、R、Q或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> Xaa是W、H、Y或F
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (55)..(55)
<223> Xaa是S、N、A或T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (57)..(57)
<223> Xaa是Q、S、A或N
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (99)..(99)
<223> Xaa是N、D或T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (106)..(106)
<223> Xaa是S、T、A、C或Y
<400> 480

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr
20 25 30
Xaa Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 481

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa是Q、S、A、D或N
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (48)..(48)
<223> Xaa是V或I
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (50)..(50)
<223> Xaa是S、T、Q或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (84)..(84)
<223> Xaa是G或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (90)..(90)
<223> Xaa是H、Q、S或T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (93)..(93)
<223> Xaa是T、S、N或G
<400> 481

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Xaa
        35                  40                  45
Tyr Xaa Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
```

65 70 75 80

Glu Asp Phe Xaa Thr Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 482

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa是M或V

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa是F、Y、S或T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> Xaa是S、T、Y或D

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (37)..(37)

<223> Xaa是I或V

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> Xaa是Q或L

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa是I或M

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (52)..(52)

<223> Xaa是Q、S、A或N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (56)..(56)
<223> Xaa是T、S、V、D或G
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (61)..(61)
<223> Xaa是I或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (62)..(62)
<223> Xaa是K或Q
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (65)..(65)
<223> Xaa是K或Q
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (66)..(66)
<223> Xaa是D或G
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (68)..(68)
<223> Xaa是A或V
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (70)..(70)
<223> Xaa是L或M
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (74)..(74)
<223> Xaa是T或K
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (79)..(79)
<223> Xaa是A或V
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (97)..(97)

<223> Xaa是S、A、T或V
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (101)..(97)
<223> Xaa是L、V或F
<220>
<221> misc_feature
<222> (101)..(101)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 482

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Xaa Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Xaa Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr His Tyr Xaa Xaa Lys Phe
    50                  55                  60
Xaa Xaa Arg Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 483
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> Xaa是D、N、E、Q、S或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)

<223> Xaa是Q、S、A、D或N
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (55)..(55)
<223> Xaa是K、Q或R
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (57)..(57)
<223> Xaa是S、T或V
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (95)..(95)
<223> Xaa是Q、H或T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (96)..(96)
<223> Xaa是S、G、T或D
<400> 483

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asp Gly Xaa Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Val Xaa Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Xaa Xaa
                85                  90                  95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 484
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa是I或V
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> Xaa是N、Q、S或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (48)..(48)
<223> Xaa是I或M
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (52)..(52)
<223> Xaa是A、S、E或D
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (68)..(68)
<223> Xaa是A或V
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (70)..(70)
<223> Xaa是L或M
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (79)..(79)
<223> Xaa是A或V
<400> 484

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30
Xaa Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
        35                  40                  45
Gly Asn Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Xaa Thr Xaa Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
```

85 90 95
Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 485
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa是V或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Xaa是M或I
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa是Q、S、A、D或N
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (37)..(37)
<223> Xaa是Q、S、A、D或N
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (56)..(56)
<223> Xaa是H、Y、F或W
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (84)..(84)
<223> Xaa是V或L
<400> 485
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Xaa Thr Xaa Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30
Ser Xaa Gln Lys Xaa Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Xaa Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 486
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (54)..(54)
<223> Xaa是D、E、S或A
<400> 486
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Xaa Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 487

<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa是M或L
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (82)..(82)
<223> Xaa是V或L
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (110)..(110)
<223> Xaa是I或L
<400> 487

```
Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80
Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
                85                  90                  95
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 488
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa是R或T
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> Xaa是N、Q、S或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (52)..(52)
<223> Xaa是N、Q、S或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (54)..(54)
<223> Xaa是N、Q、S或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (55)..(55)
<223> Xaa是N、Q、S或A
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (106)..(106)
<223> Xaa是C、Y、S或A
<400> 488

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Xaa Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Xaa Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Xaa Pro Xaa Xaa Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Leu Thr Val Ser Ser
```

115

<210> 489
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa是L或R
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Xaa是W、H、Y或F
<400> 489

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Xaa
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 490
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 490

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

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Thr Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ser Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 491
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 491

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ser Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 492
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 492

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Val Thr His Tyr Thr Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ser Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 493
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 493

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Thr Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr

85 90 95
Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115
<210> 494
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 494
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Thr Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ser Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115
<210> 495
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 495
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Val Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr
85 90 95
Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 496
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 496

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 497
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多肽
<400> 497

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 498
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 498

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 499
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 499

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 500
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 500

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 501
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 501
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 502
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (48)..(48)
<223> Xaa是任何脂肪族氨基酸,任选地是Ile或Leu
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (59)..(59)
<223> Xaa是任何脂肪族氨基酸,任选地是Ala或Val
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (63)..(63)
<223> Xaa是任何脂肪族或具有极性侧链的任何氨基酸,
任选地是Ala或Thr
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (79)..(79)
<223> XXaa是任何碱性氨基酸或具有极性侧链的任何氨基酸,任选地是Arg或Ser
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (95)..(95)
<223> Xaa是任何脂肪族氨基酸或具有极性侧链的任何氨基酸,任选地是Thr或Ile
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (99)..(99)
<223> Xaa是任何酸性氨基酸或具有极性侧链的任何氨基酸,任选地是Ser或Asn
<400> 502

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Xaa
        35                  40                  45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Xaa Thr His Tyr Xaa Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Xaa Thr
65                  70                  75                  80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Xaa Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
```

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 503
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Xaa是任何脂肪族氨基酸或包含含硫侧链的任何氨基酸;任选地是Ile或Met
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (50)..(50)
<223> Xaa是任何脂肪族氨基酸或任何芳香族氨基酸,
任选地是Phe或Val
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (59)..(59)
<223> Xaa是任何酸性氨基酸、任选地是Glu或Asp
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (95)..(95)
<223> Xaa是任何芳香族氨基酸,任选地是Phe或Tyr
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (104)..(104)
<223> Xaa是任何脂肪族氨基酸,任选地是Gly或Ala
<400> 503

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Thr Xaa His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Xaa Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Xaa Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 504
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 504
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr
1 5

<210> 505
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 505
Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 506
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是任何脂肪族氨基酸,任选地是Gly或Ala
<400> 506
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Xaa Tyr
1 5

<210> 507
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 507
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp
1 5
<210> 508
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa是任何脂肪族氨基酸,任选地是Ala或Val
<400> 508
Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Xaa Thr
1 5 10
<210> 509
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa是任何酸性氨基酸或具有极性侧链的任何氨基酸,任选地是Ser或Asn
<400> 509
Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser
1 5
<210> 510
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多肽
<400> 510

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95
Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 511
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 511

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 512
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 512

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 513
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 513

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ala
115

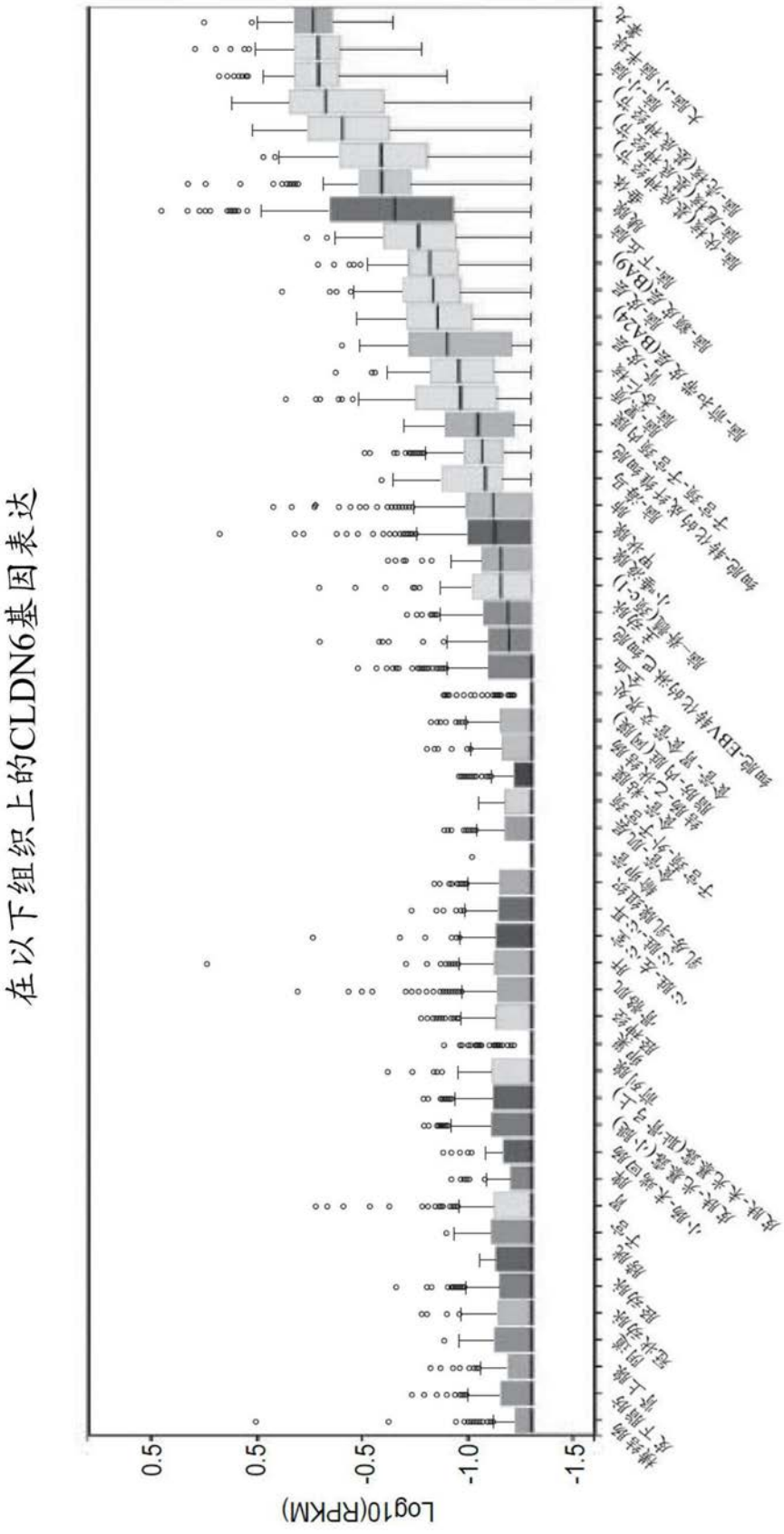


图1

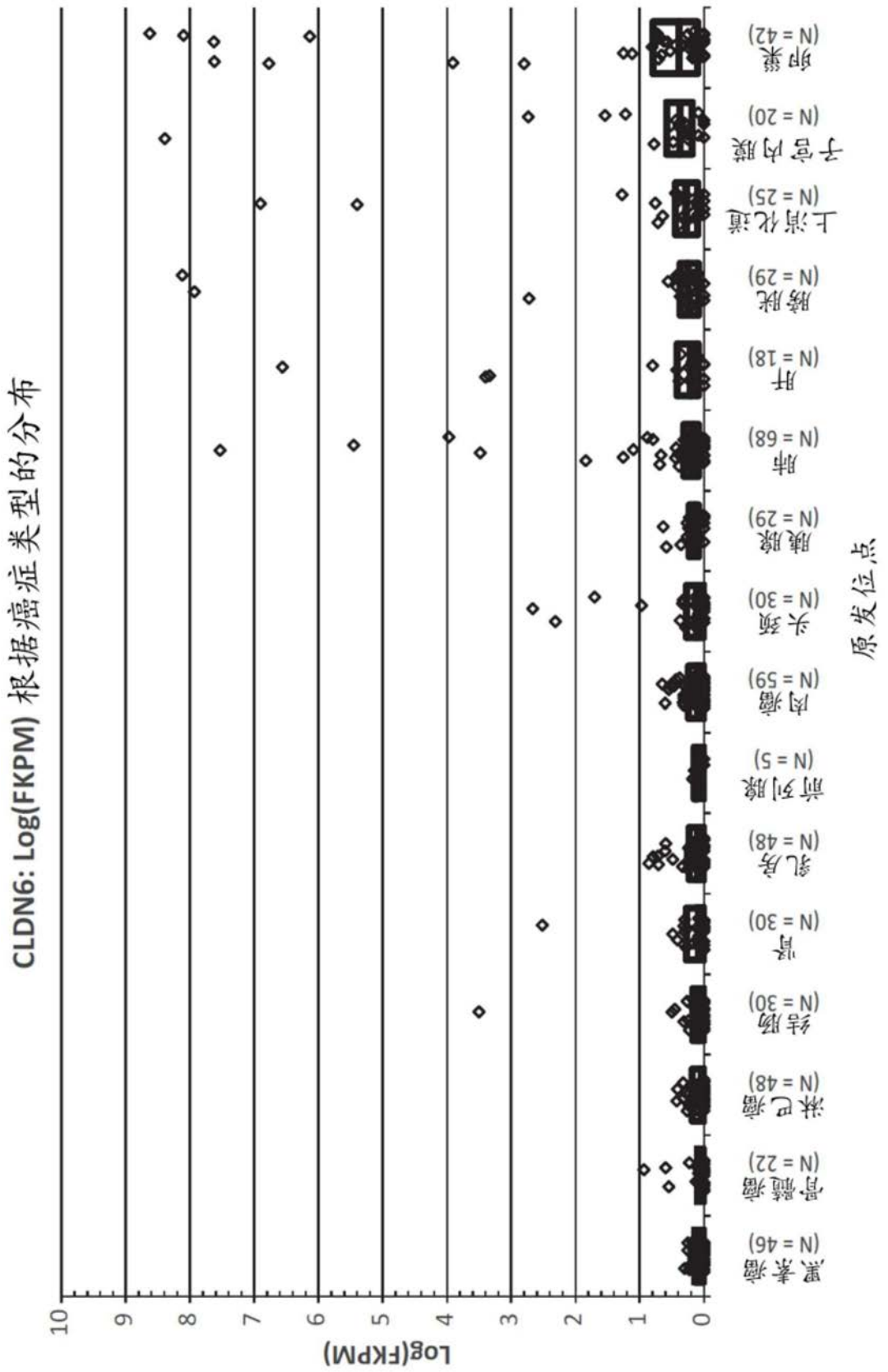

CLDN6: Log(FKPM) 根据癌症类型的分布
Log(FKPM)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
黑素瘤 (N = 46)
骨髓瘤 (N = 22)
淋巴瘤 (N = 48)
结肠 (N = 30)
胃 (N = 30)
乳房 (N = 48)
前列腺 (N = 5)
肉瘤 (N = 59)
头颈 (N = 30)
胰腺 (N = 29)
肺 (N = 68)
肝 (N = 18)
膀胱 (N = 29)
上消化道 (N = 25)
子宫内膜 (N = 20)
卵巢 (N = 42)
原发位点

图2

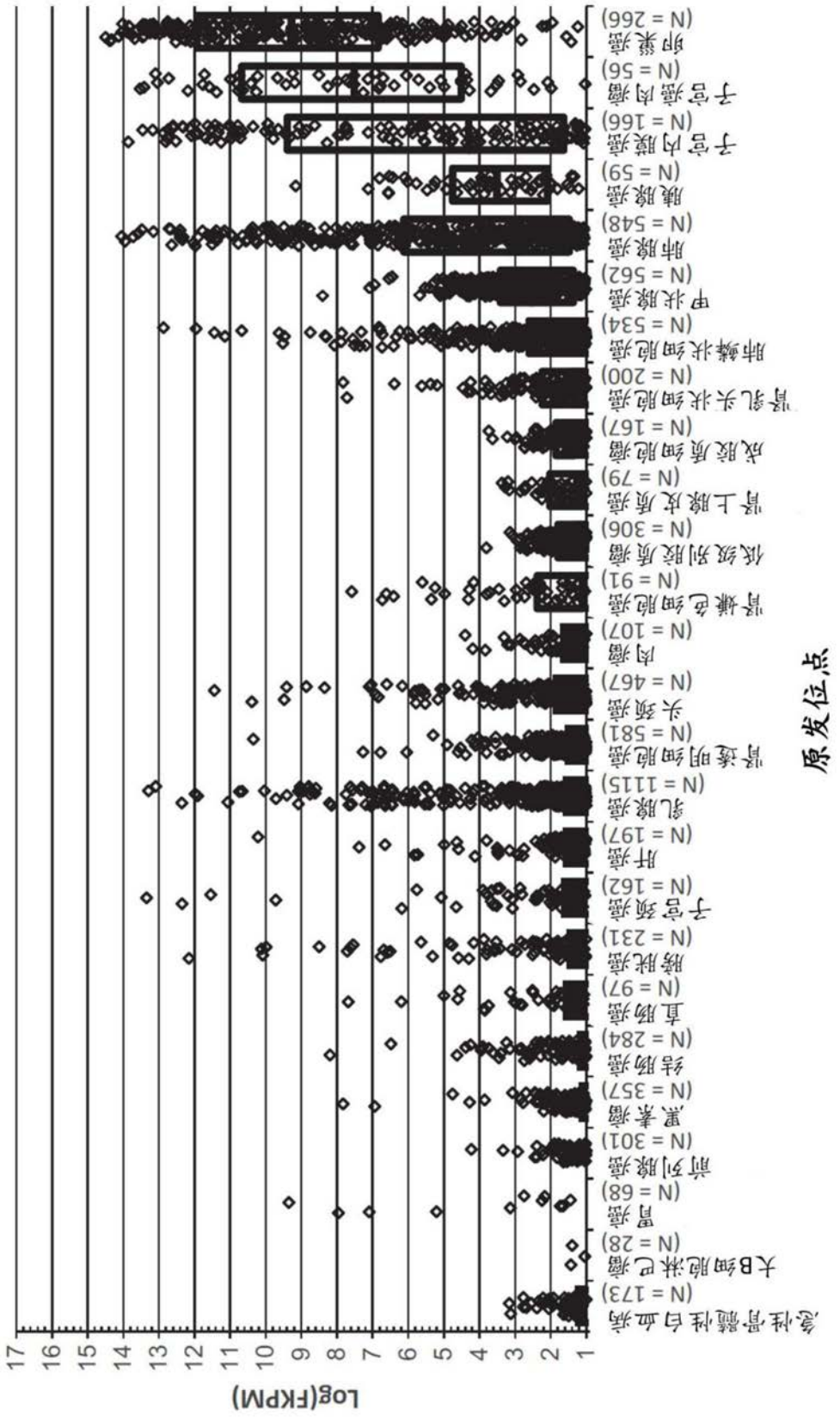

Log(FKPM)
原发位点
急性骨髓性白血病 (N = 173)
大B细胞淋巴瘤 (N = 28)
胃癌 (N = 68)
前列腺癌 (N = 301)
黑素瘤 (N = 357)
结肠癌 (N = 284)
直肠癌 (N = 97)
胰脏癌 (N = 231)
子宫颈癌 (N = 162)
肝癌 (N = 197)
乳腺癌 (N = 1115)
肾透明细胞癌 (N = 581)
头颈癌 (N = 467)
肉瘤 (N = 107)
肾嫌色细胞癌 (N = 91)
低级别胶质瘤 (N = 306)
肾上腺皮质癌 (N = 79)
成胶质细胞瘤 (N = 167)
肾乳头状细胞癌 (N = 200)
肺鳞状细胞癌 (N = 534)
甲状腺癌 (N = 562)
肺腺癌 (N = 548)
胰腺癌 (N = 59)
子宫内膜癌 (N = 166)
子宫癌肉瘤 (N = 56)
卵巢癌 (N = 266)

图3

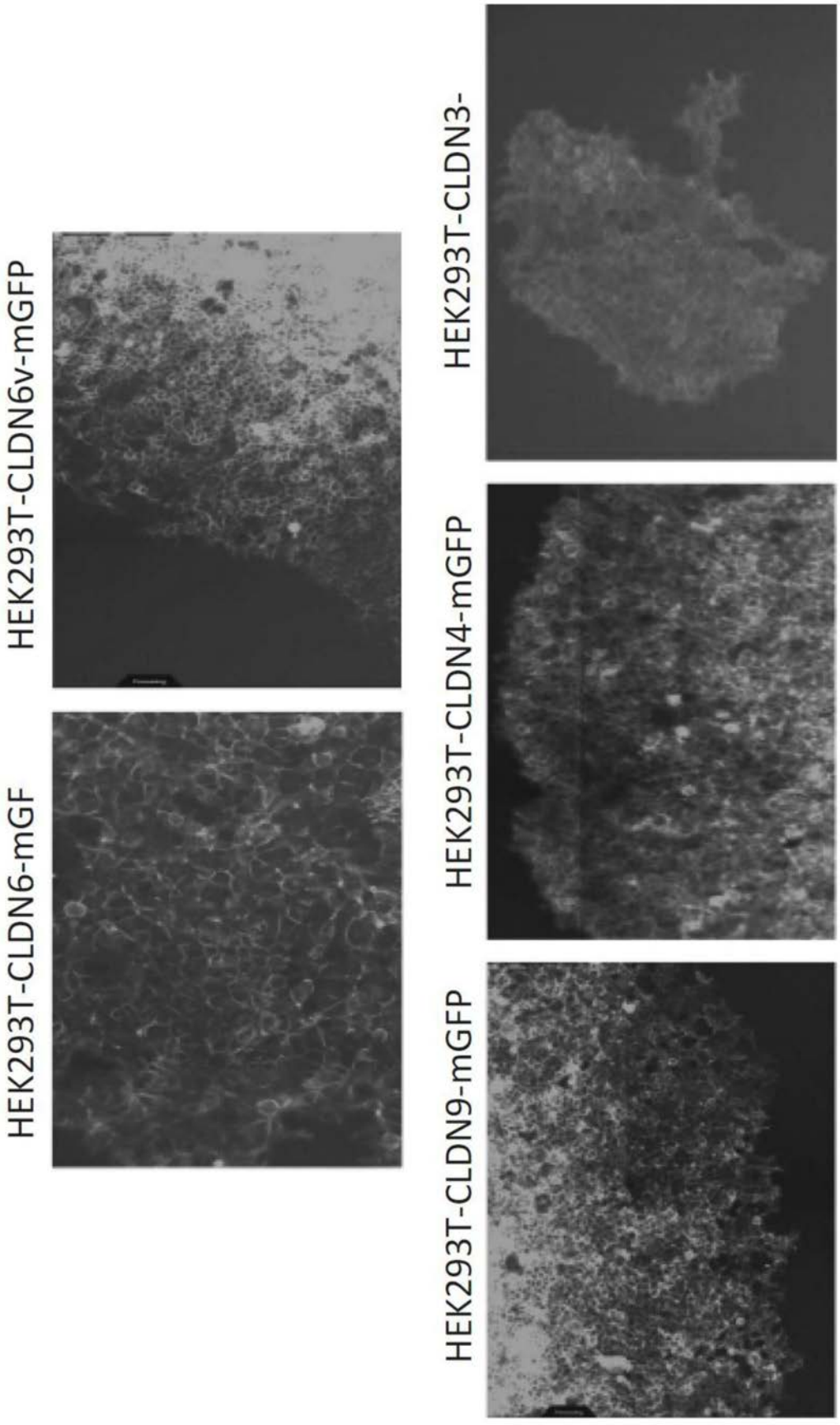

HEK293T-CLDN6v-mGFP
HEK293T-CLDN6-mGF
HEK293T-CLDN3-
HEK293T-CLDN4-mGFP
HEK293T-CLDN9-mGFP

图4


CLUSTAL O(1.2.1) 多序列比对
SP|P56747|CLD6_人 MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTG 60
SP|O15551|CLD3_人 -MSMGLEITGTALAVLGWLGTIVCCALPMWRVSAFIGSNIITSQNIWEGLWMNCVVQSTG 59
SP|O14493|CLD4_人 MASMGLQVMGIALAVLGWLAVMLCCALPMWRVTAFIGSNIVTSQTIWEGLWMNCVVQSTG 60
SP|O95484|CLD9_人 MASTGLELLGMTLAVLGWLGTLVSCALPLWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTG 60
SP|Q9Z262|CLD6_小鼠 MASTGLQILGIVLTLLGWVNALVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQMVWEGLWMSCVVQSTG 60
SP|P56747|CLD6_人 QMQCKVYDSLLALPQDLQAARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLT 120
SP|O15551|CLD3_人 QMQCKVYDSLLALPQDLQAARALIVVAILLAAFGLLVALVGAQCTNCVQDDTAKAKITIV 119
SP|O14493|CLD4_人 QMQCKVYDSLLALPQDLQAARALVIISIIVAALGVLLSVVGGKCTNCLEDESAKAKTMIV 120
SP|O95484|CLD9_人 QMQCKVYDSLLALPQDLQAARALCVIALLLALLGLLVAITGAQCTTCVEDEGAKARIVLT 120
SP|Q9Z262|CLD6_小鼠 QMQCKVYDSLLALPQDLQAARALCVVTLLIVLLGLLVYLAGAKCTTCVEDRNSKSRLVLI 120
SP|P56747|CLD6_人 SGIVFVISGVLTLIPVCWTAHAIIRDFYNPLVAEAQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGL 180
SP|O15551|CLD3_人 AGVLFLLAALLTLVPVSWSANTIIRDFYNPVVPEAQKREMGAGLYVGWAAAALQLLGGAL 179
SP|O14493|CLD4_人 AGVVFLLAGLMVIVPVSWTAHNIIQDFYNPLVASGQKREMGASLYVGWAASGLLLLGGGL 180
SP|O95484|CLD9_人 AGVILLLAGILVLIPVCWTAHAIIQDFYNPLVAEALKRELGASLYLGWAAAALLMLGGGL 180
SP|Q9Z262|CLD6_小鼠 SGIIFVISGVLTLIPVCWTAHSIIQDFYNPLVADAQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGL 180
SP|P56747|CLD6_人 LCCTCPSGGSQGPSHYMARYSTSAPA--ISRGPSEYPTKNYV 220
SP|O15551|CLD3_人 LCCSCPPREKK-YTATKVVYSAPRSTGPGASLGTGYDRKDYV 220
SP|O14493|CLD4_人 LCCNCPPRTDK-PYSAK--YSAARSAAASN----------YV 209
SP|O95484|CLD9_人 LCCTCPPPQVERPRGPRLGYSIPS-----RSGASGLDKRDYV 217
SP|Q9Z262|CLD6_小鼠 LCCACSSGGTQGPRHYMACYSTSVPH---SRGPSEYPTKNYV 219
ECD 环 1 SEQ ID NO:177
ECD 环 2 SEQ ID NO:2
CLD6_人 =SEQ ID NO:1
CLD3_人 =SEQ ID NO:5
CLD4_人 =SEQ ID NO:6
CLD9_人 =SEQ ID NO:7
CLD6_小鼠 =SEQ ID NO:176

图5

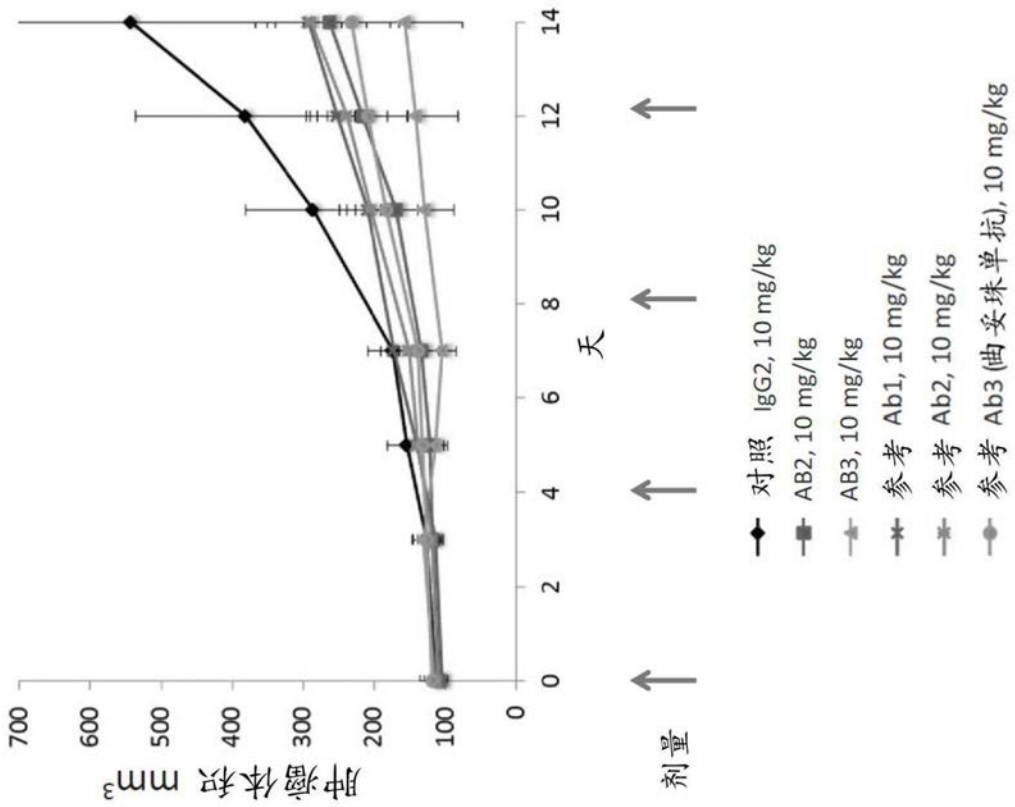

肿瘤体积 mm3
700
600
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
12
14
天
剂量
对照 IgG2, 10 mg/kg
AB2, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
参考 Ab1, 10 mg/kg
参考 Ab2, 10 mg/kg
参考 Ab3 (曲安珠单抗), 10 mg/kg

图6A

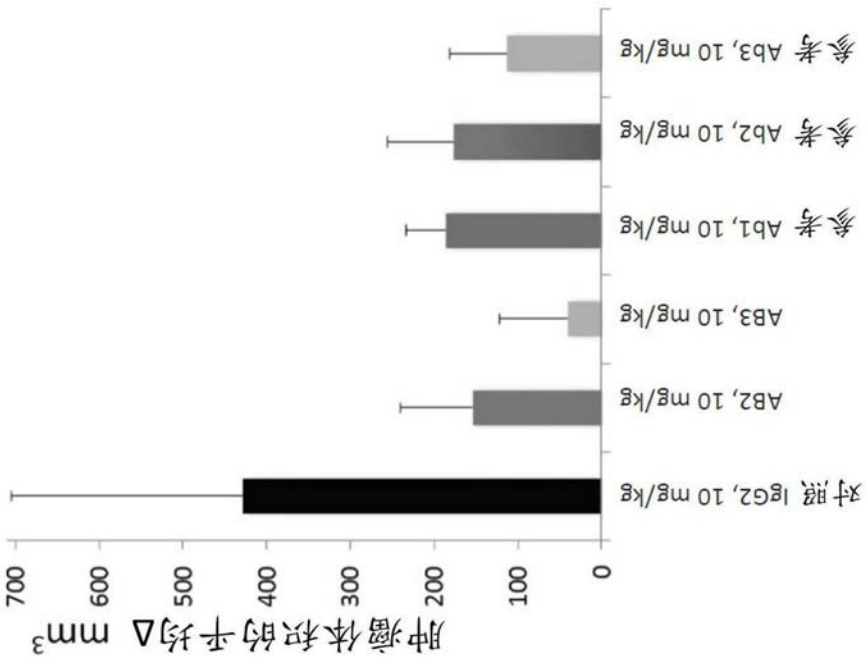

肿瘤体积的平均Δ mm3
700
600
500
400
300
200
100
0
对照 IgG2, 10 mg/kg
AB2, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
参考 Ab1, 10 mg/kg
参考 Ab2, 10 mg/kg
参考 Ab3, 10 mg/kg

图6B

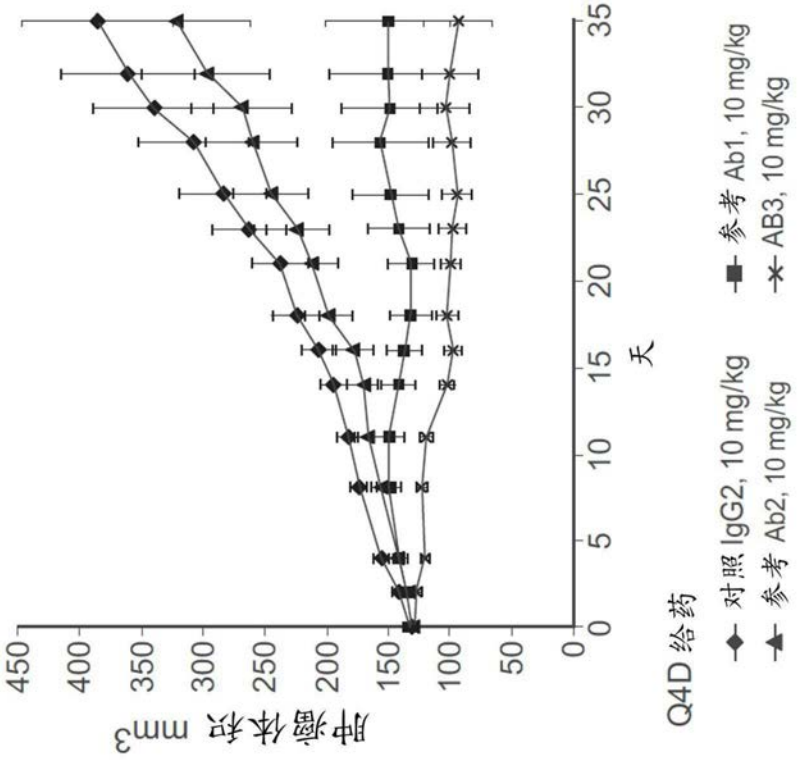

肿瘤体积 mm3
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
30
35
天
Q4D 给药
对照 IgG2, 10 mg/kg
参考 Ab2, 10 mg/kg
参考 Ab1, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg

图7A

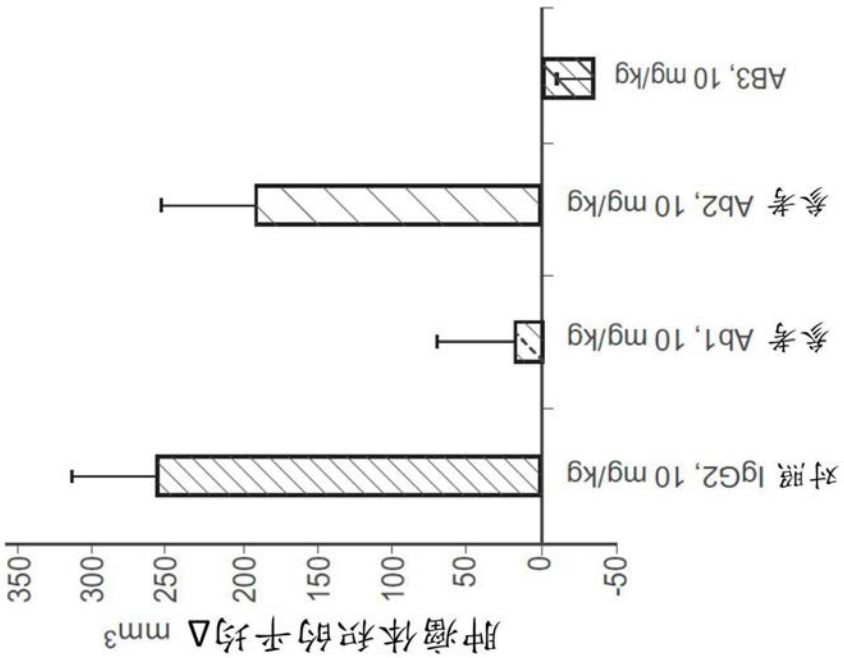

肿瘤体积的平均Δ mm3
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
对照 IgG2, 10 mg/kg
参考 Ab1, 10 mg/kg
参考 Ab2, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg

图7B

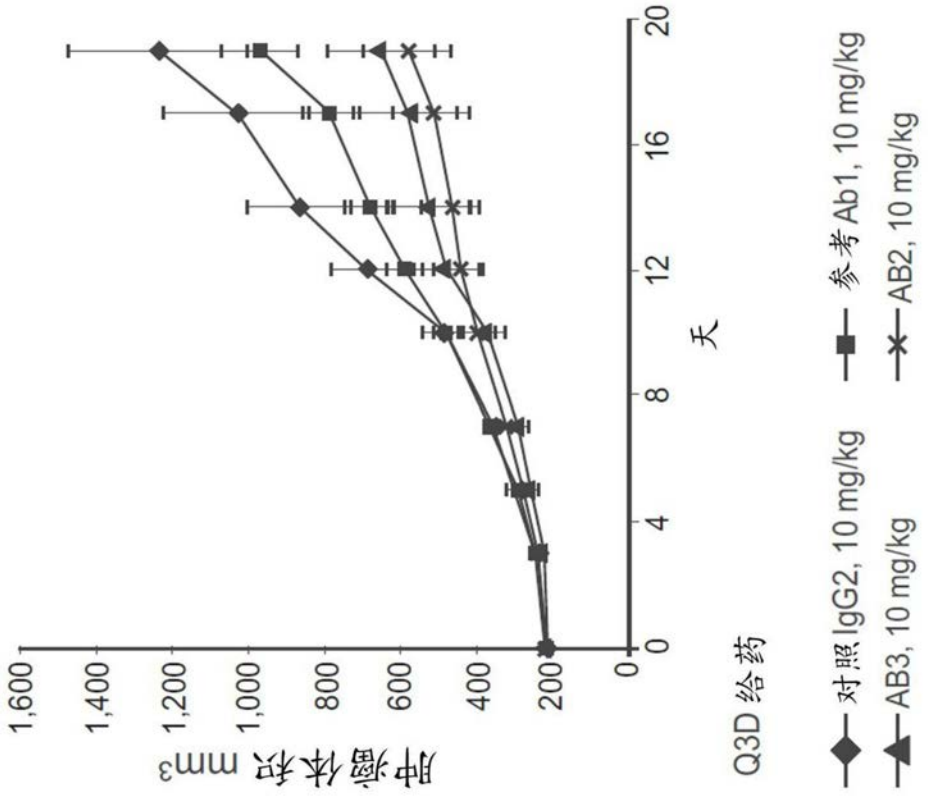

肿瘤体积 mm3
1,600
1,400
1,200
1,000
800
600
400
200
0
0
4
8
12
16
20
天
Q3D 给药
对照 IgG2, 10 mg/kg
参考 Ab1, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
AB2, 10 mg/kg

图8A

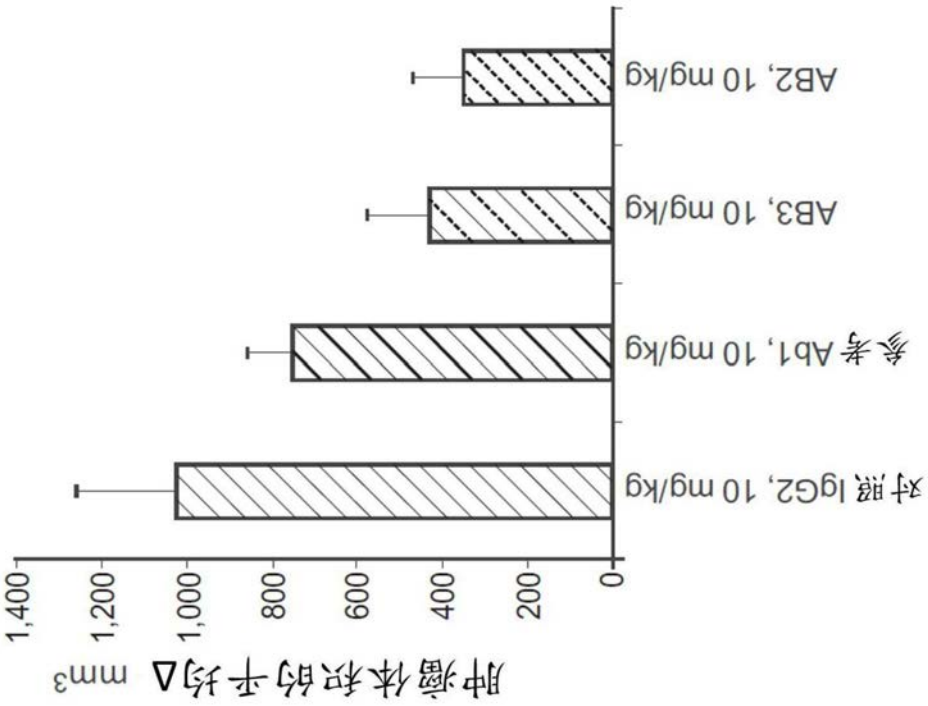

肿瘤体积的平均Δ mm3
1,400
1,200
1,000
800
600
400
200
0
对照 IgG2, 10 mg/kg
参考 Ab1, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
AB2, 10 mg/kg

图8B

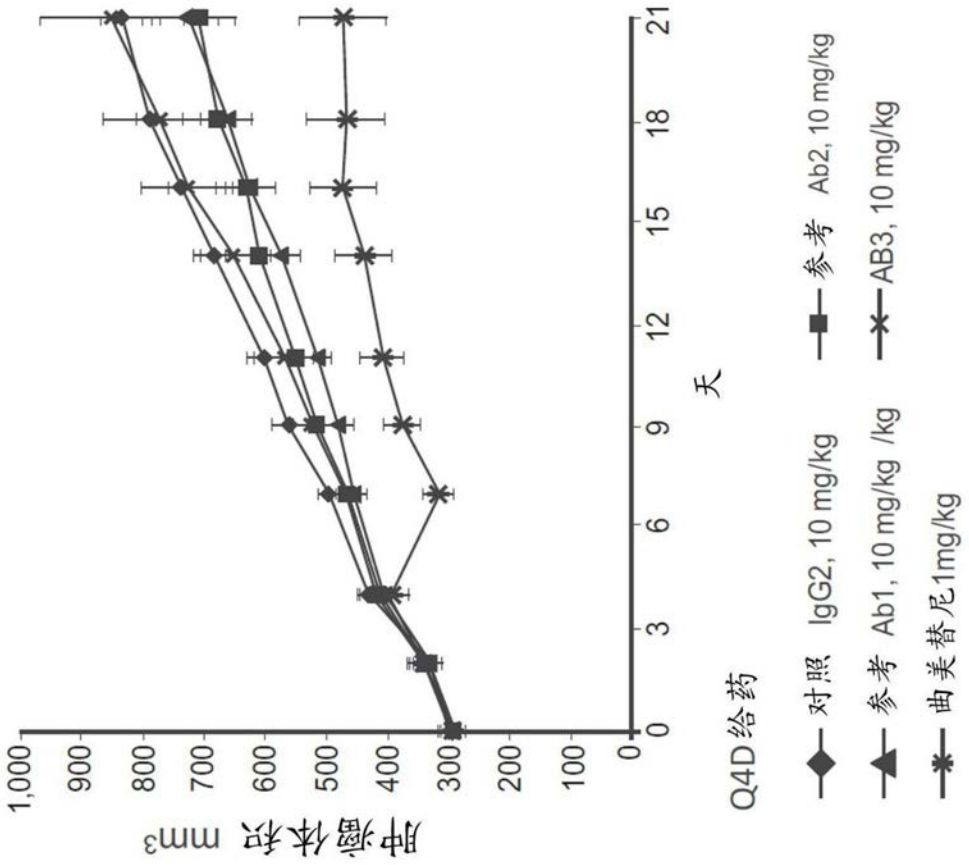

肿瘤体积 mm3
1,000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
3
6
9
12
15
18
21
天
Q4D给药
对照 IgG2, 10 mg/kg
参考 Ab1, 10 mg/kg /kg
曲美替尼1mg/kg
参考 Ab2, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg

图9A

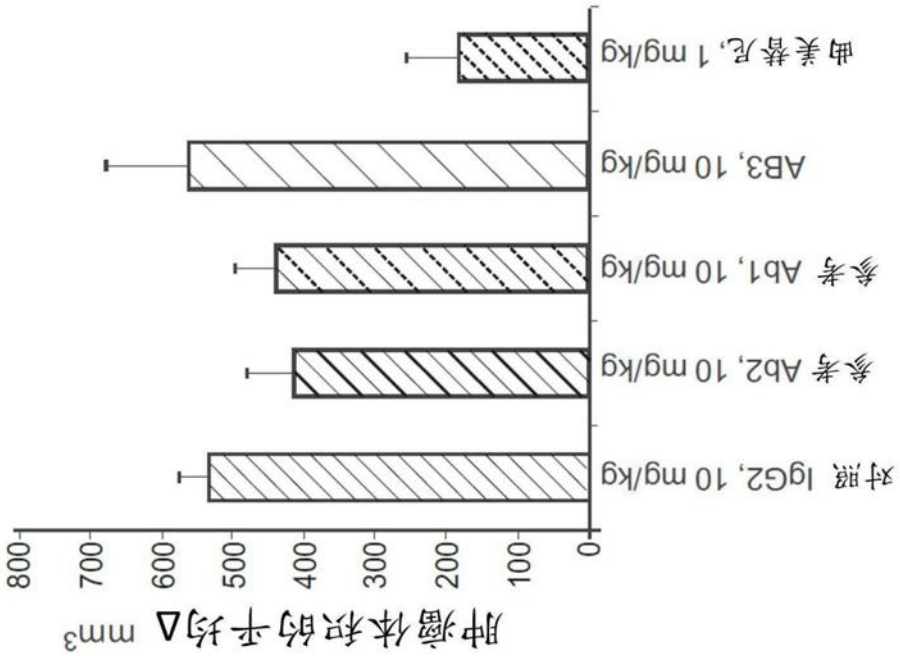

肿瘤体积的平均Δ mm3
800
700
600
500
400
300
200
100
0
对照 IgG2, 10 mg/kg
参考 Ab2, 10 mg/kg
参考 Ab1, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
曲美替尼, 1 mg/kg

图9B

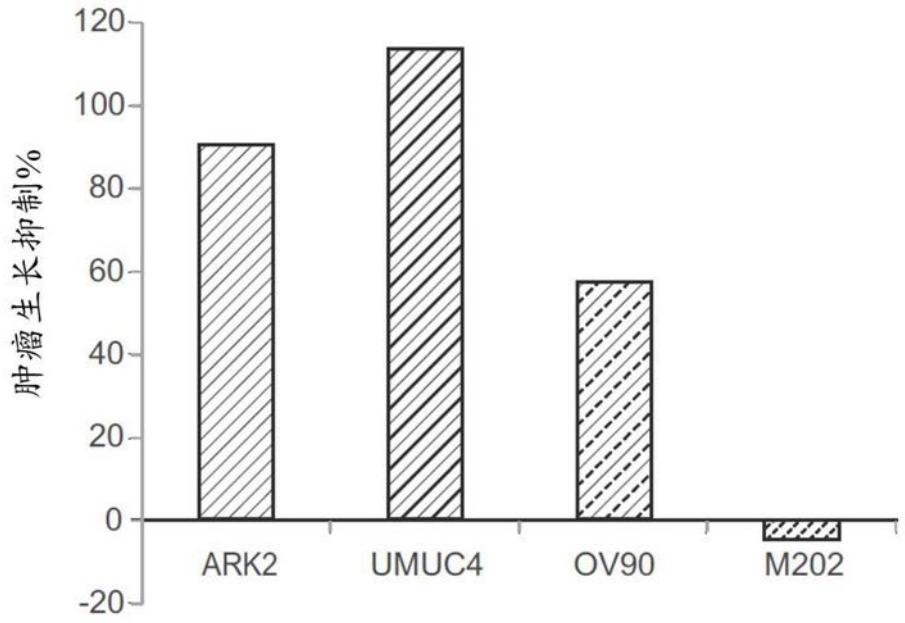

肿瘤生长抑制%
120
100
80
60
40
20
0
-20
ARK2
UMUC4
OV90
M202

图10A

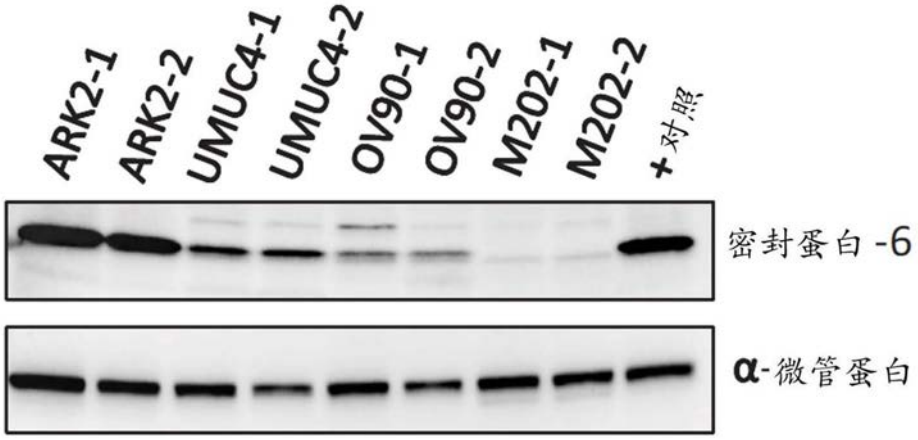

ARK2-1
ARK2-2
UMUC4-1
UMUC4-2
OV90-1
OV90-2
M202-1
M202-2
+对照
密封蛋白-6
α-微管蛋白

图10B

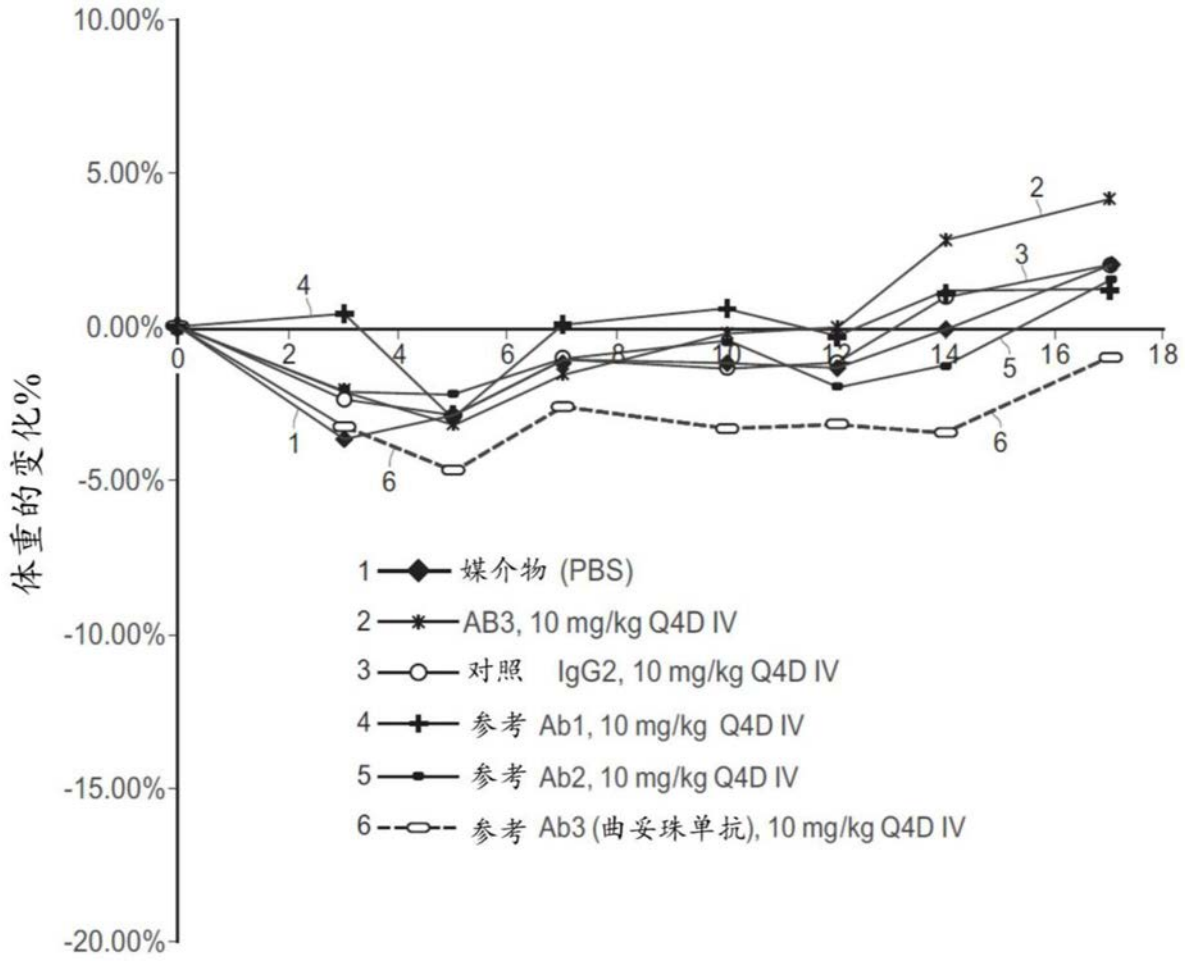

10.00%
5.00%
0.00%
-5.00%
-10.00%
-15.00%
-20.00%
体重的变化%
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
1
2
3
4
5
6
1 媒介物 (PBS)
2 AB3, 10 mg/kg Q4D IV
3 对照 IgG2, 10 mg/kg Q4D IV
4 参考 Ab1, 10 mg/kg Q4D IV
5 参考 Ab2, 10 mg/kg Q4D IV
6 参考 Ab3 (曲妥珠单抗), 10 mg/kg Q4D IV

图11

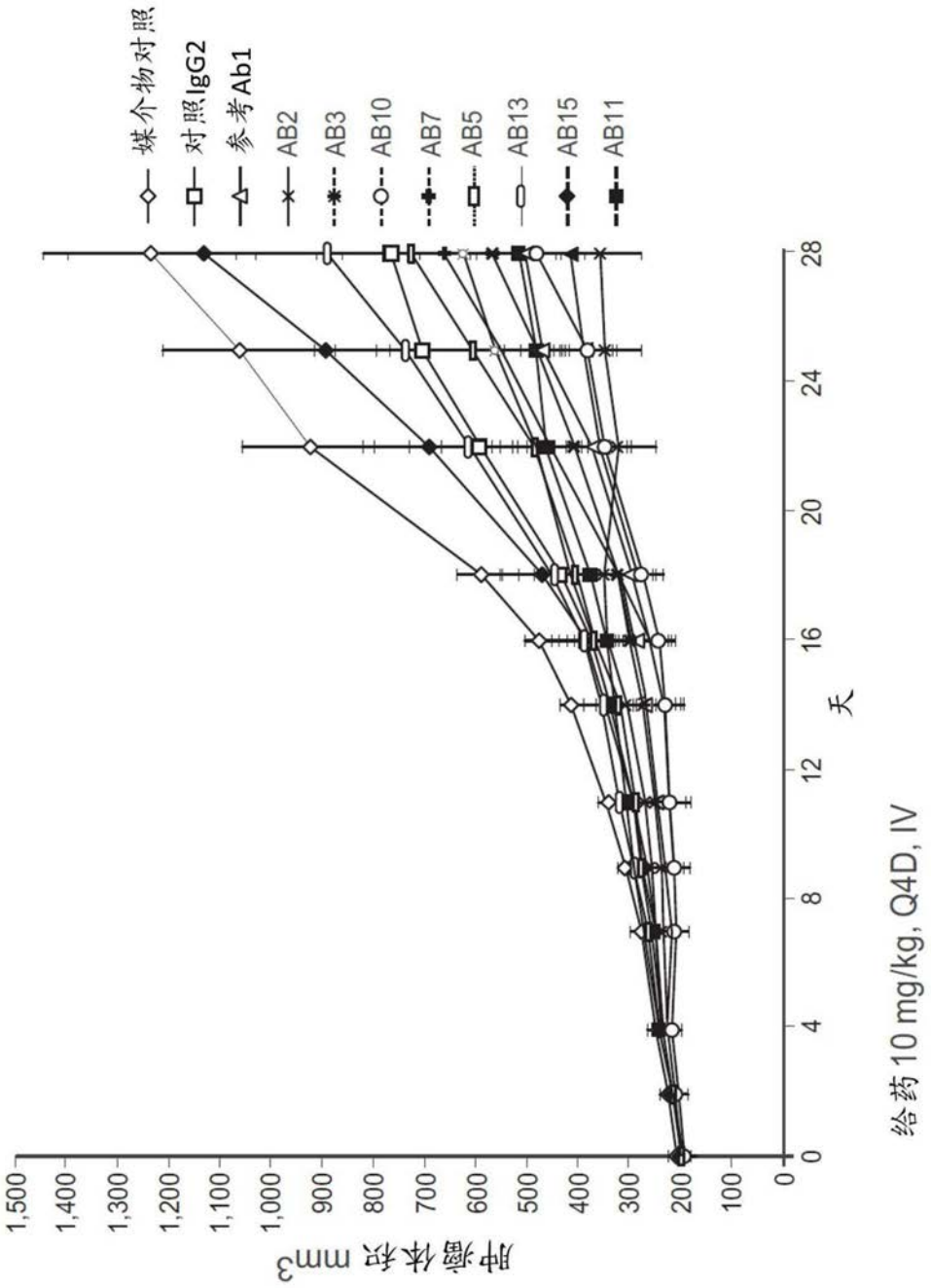

媒介物对照
对照IgG2
参考Ab1
AB2
AB3
AB10
AB7
AB5
AB13
AB15
AB11
肿瘤体积 mm3
1,500
1,400
1,300
1,200
1,100
1,000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
28
天
给药10 mg/kg, Q4D, IV

图12A

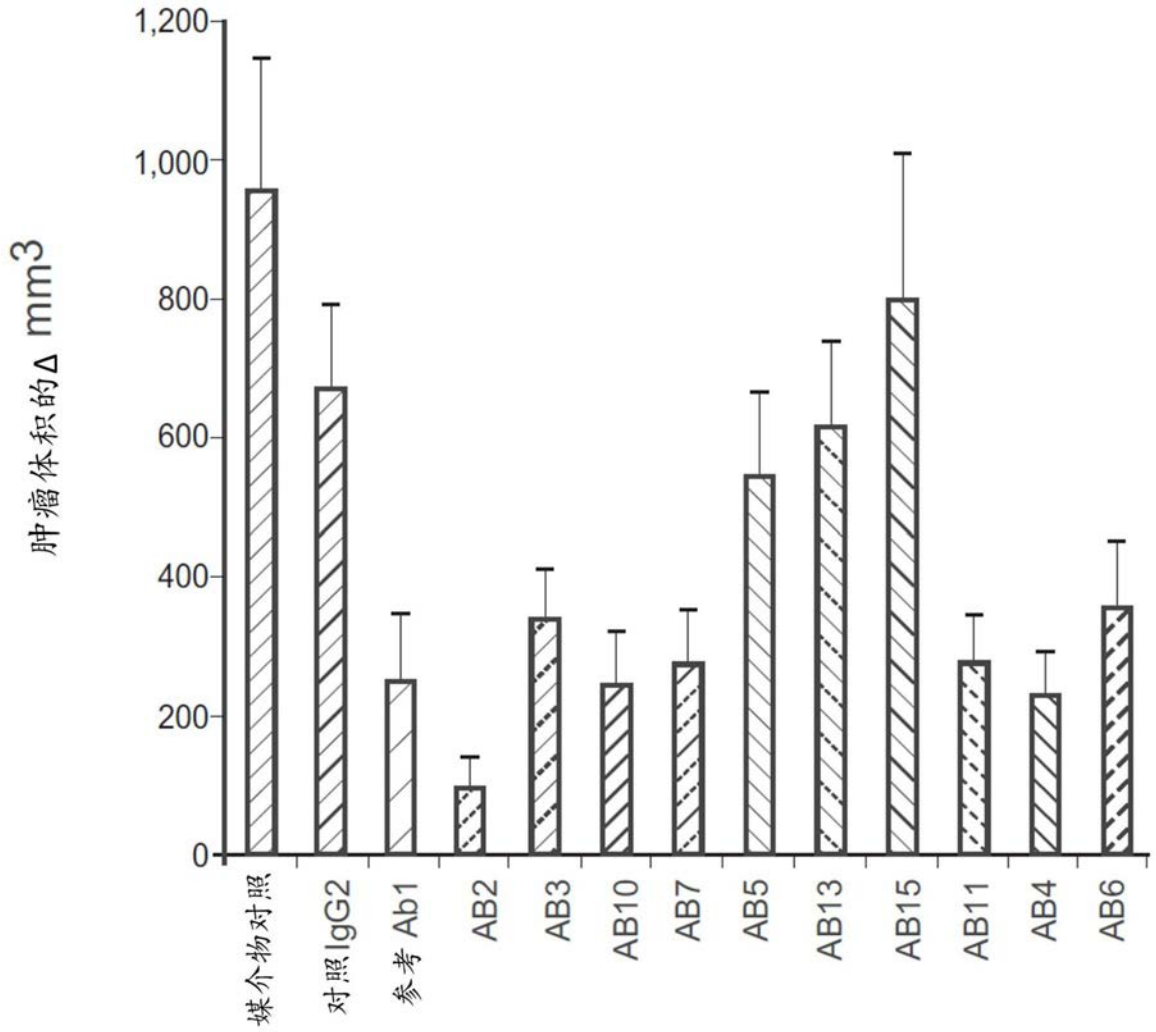

肿瘤体积的Δ mm3
1,200
1,000
800
600
400
200
0
媒介物对照
对照IgG2
参考 Ab1
AB2
AB3
AB10
AB7
AB5
AB13
AB15
AB11
AB4
AB6

图12B

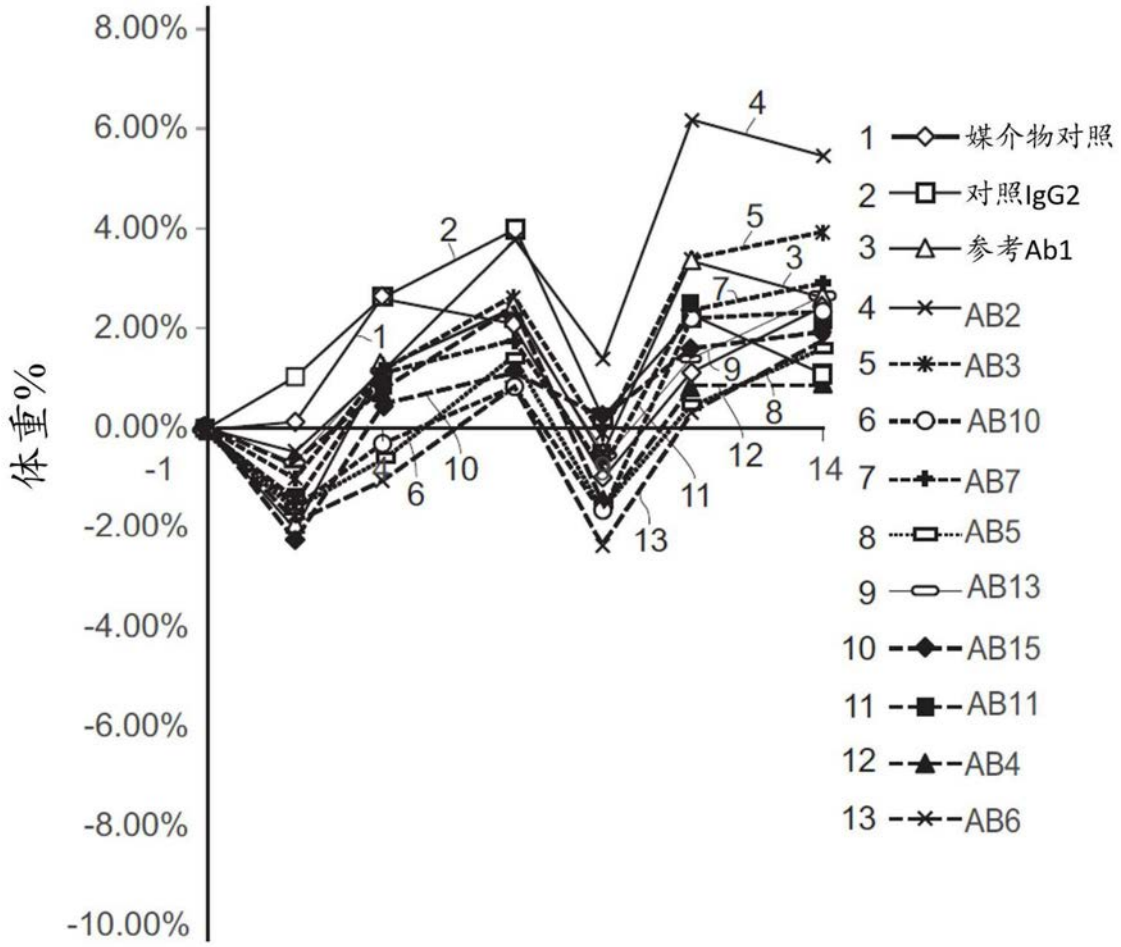

8.00%
6.00%
4.00%
2.00%
0.00%
-1
-2.00%
-4.00%
-6.00%
-8.00%
-10.00%
体重%
1 媒介物对照
2 对照IgG2
3 参考Ab1
4 AB2
5 AB3
6 AB10
7 AB7
8 AB5
9 AB13
10 AB15
11 AB11
12 AB4
13 AB6
14

图13

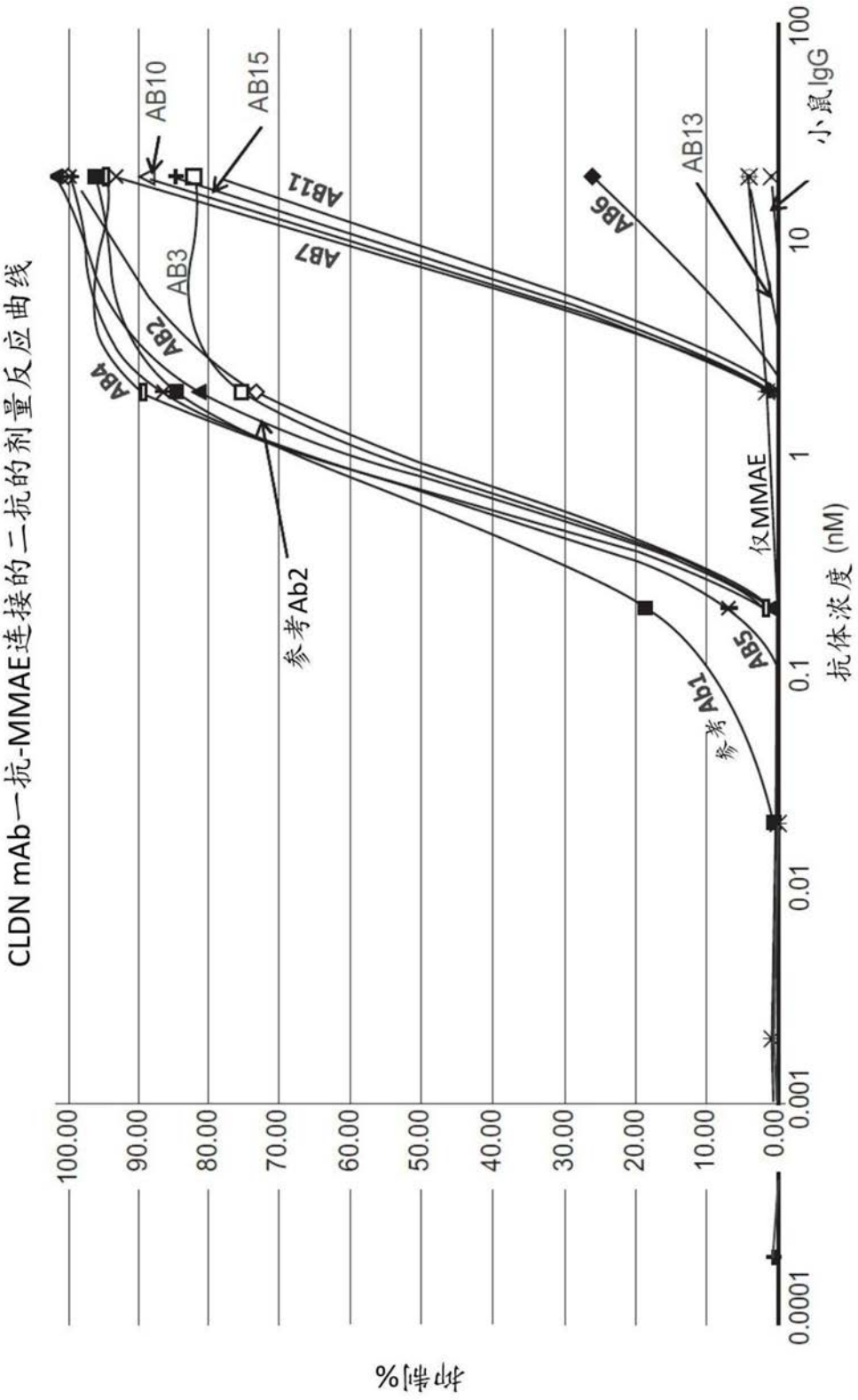

CLDN mAb一抗-MMAE连接的二抗的剂量反应曲线
抑制%
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体浓度 (nM)
小鼠IgG
AB10
AB15
AB11
AB7
AB6
AB13
AB3
AB2
AB4
参考Ab2
仅MMAE
AB5
参考Ab1

图14

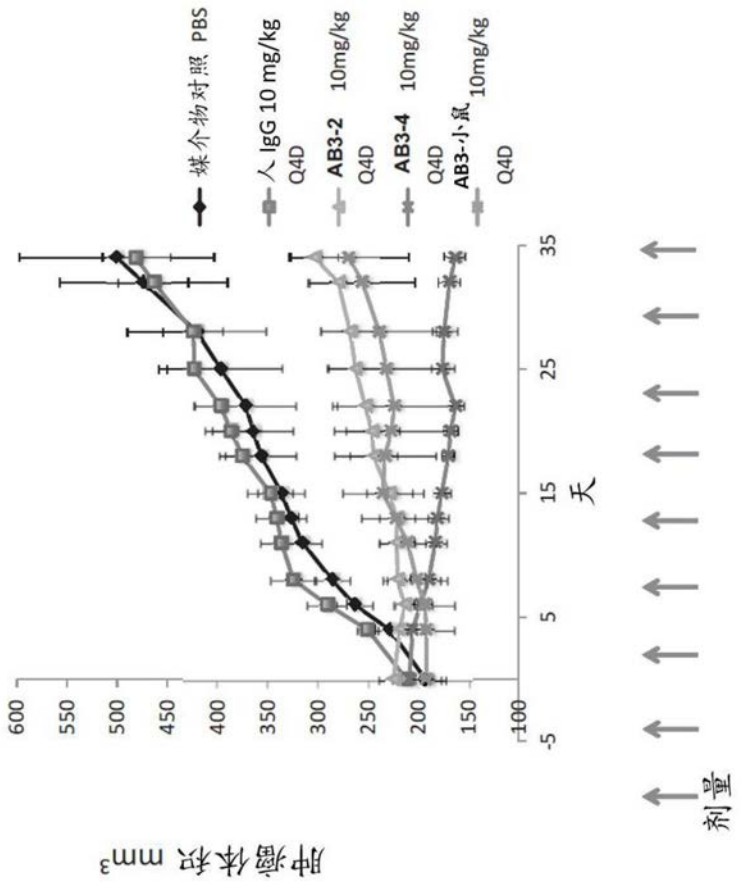

媒介物对照 PBS
人 IgG 10 mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-小鼠 10mg/kg Q4D
肿瘤体积 mm3
天
剂量
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
-5
5
15
25
35

图15A

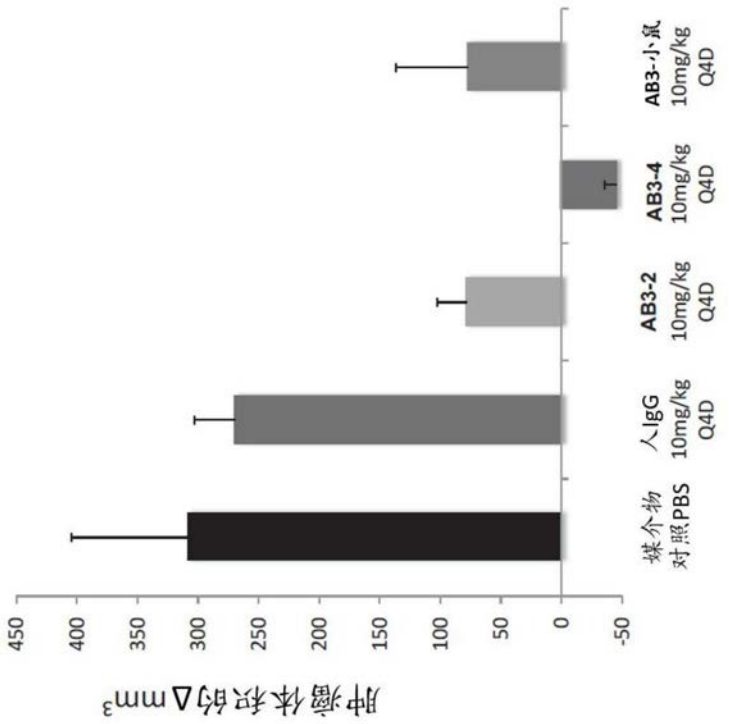

肿瘤体积的Δmm3
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
媒介物
对照PBS
人IgG
10mg/kg
Q4D
AB3-2
10mg/kg
Q4D
AB3-4
10mg/kg
Q4D
AB3-小鼠
10mg/kg
Q4D

图15B

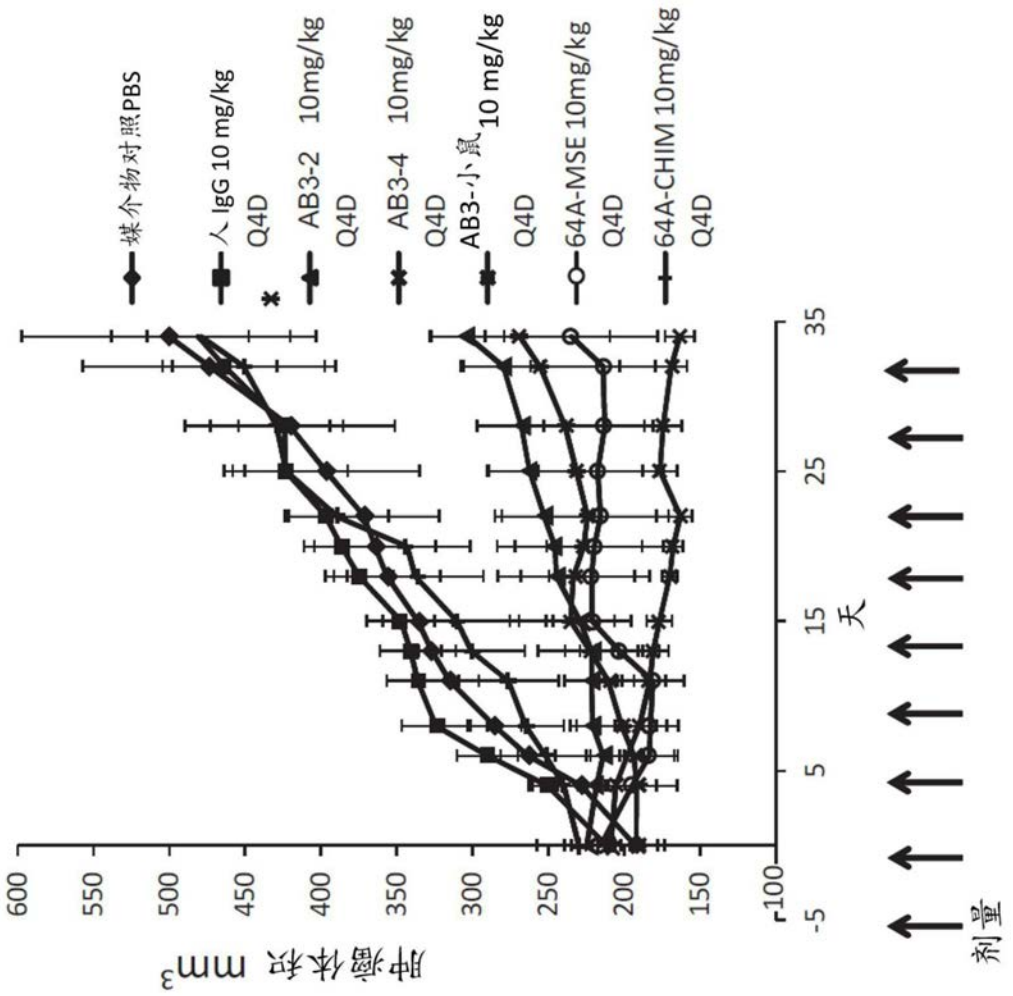

媒介物对照PBS
人 IgG 10 mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-小鼠 10 mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D
肿瘤体积 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
-5
5
15
25
35
天
剂量

图16A

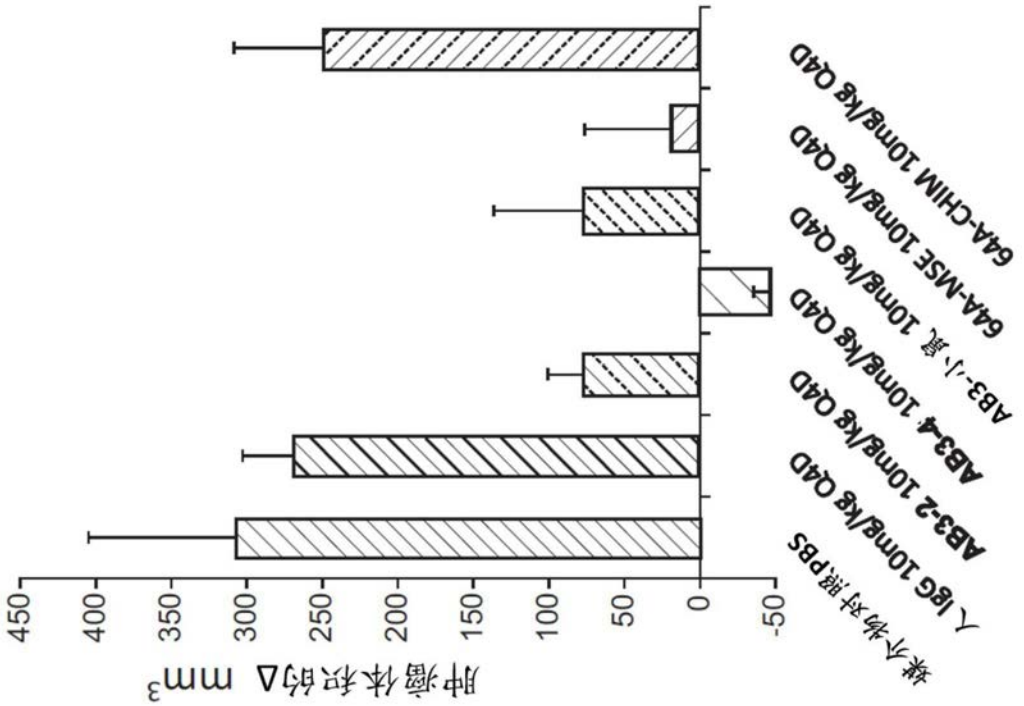

媒介物对照PBS
人 IgG 10mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-小鼠 10mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
肿瘤体积的Δ mm3

图16B

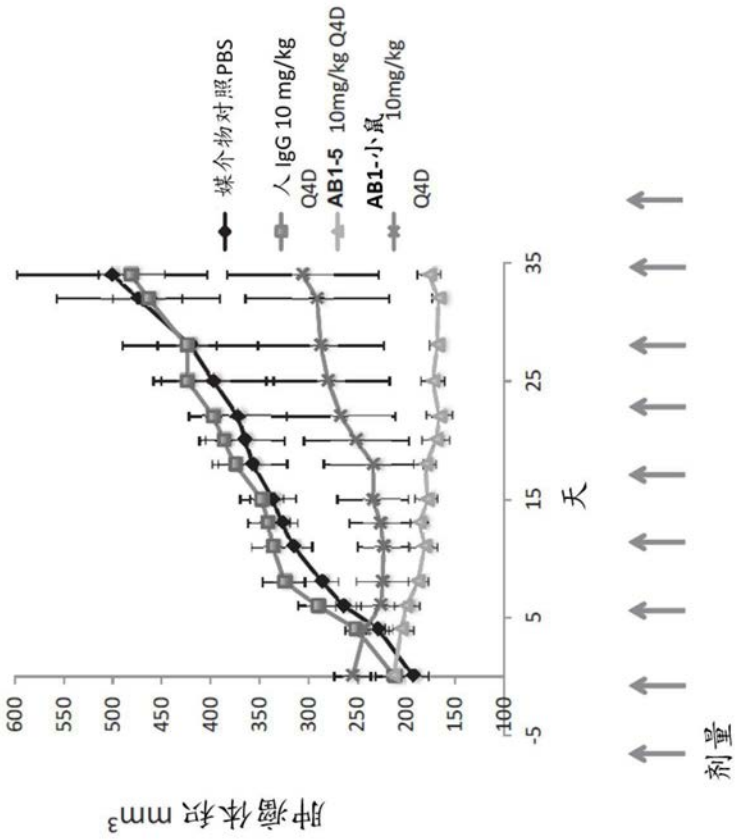

媒介物对照PBS
人 IgG 10 mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-小鼠 10mg/kg Q4D
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
-5
5
15
25
35
天
剂量
肿瘤体积 mm3

图17A

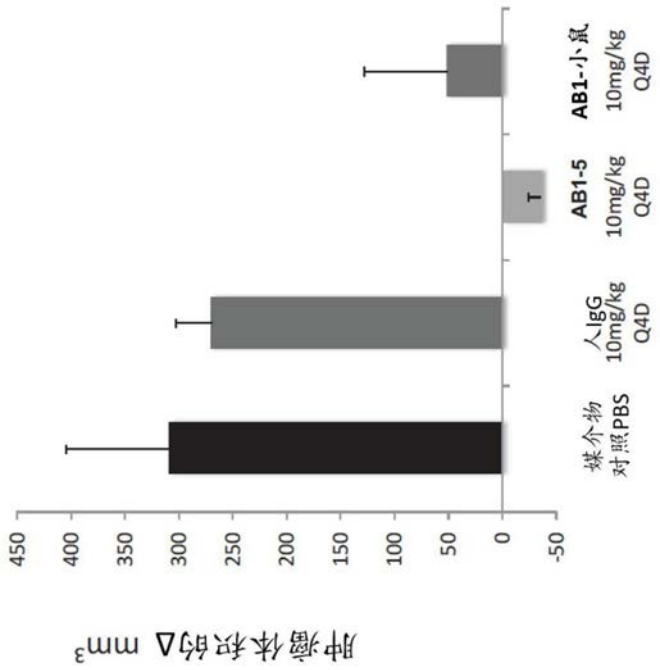

肿瘤体积的Δ mm³
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
媒介物
对照PBS
人IgG
10mg/kg
Q4D
T
AB1-5
10mg/kg
Q4D
AB1-小鼠
10mg/kg
Q4D

图17B

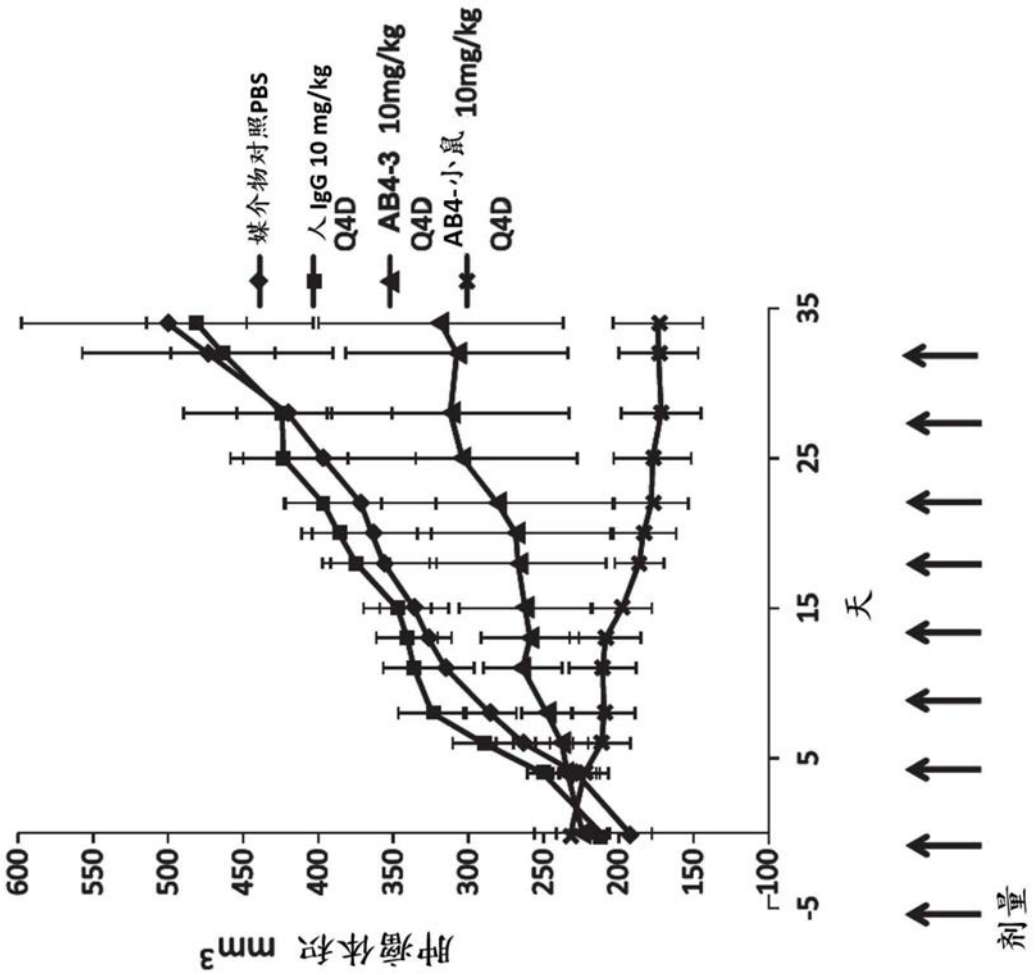

媒介物对照PBS
人 IgG 10 mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D
AB4-小鼠 10mg/kg Q4D
肿瘤体积 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
-5
5
15
25
35
天
剂量

图18A

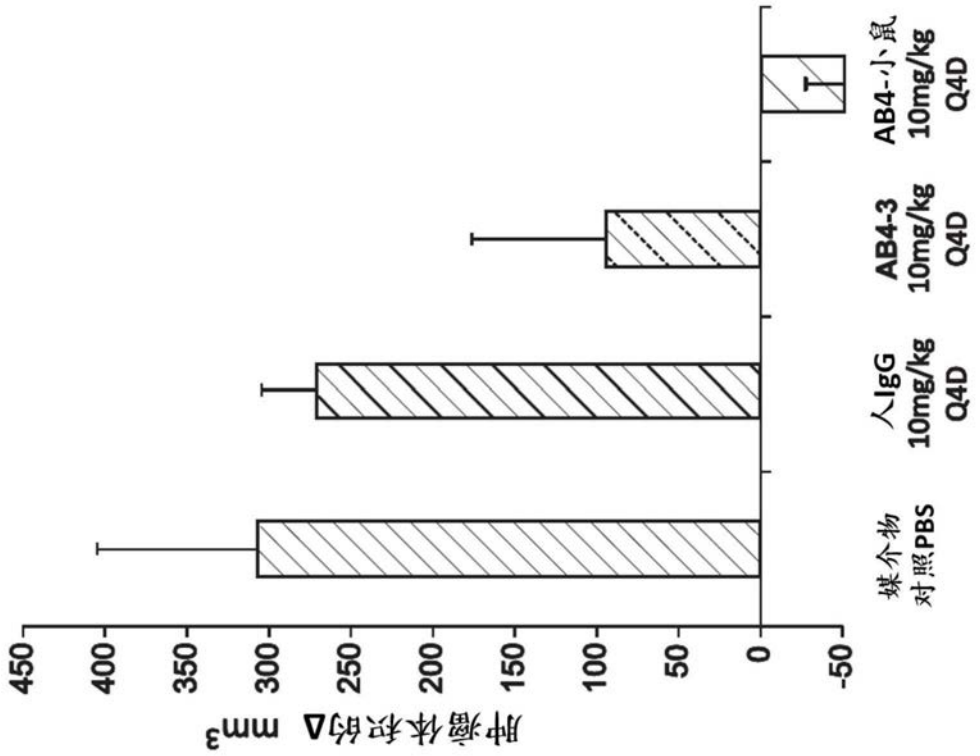

肿瘤体积的Δ mm3
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
媒介物
对照PBS
人IgG
10mg/kg
Q4D
AB4-3
10mg/kg
Q4D
AB4-小鼠
10mg/kg
Q4D

图18B

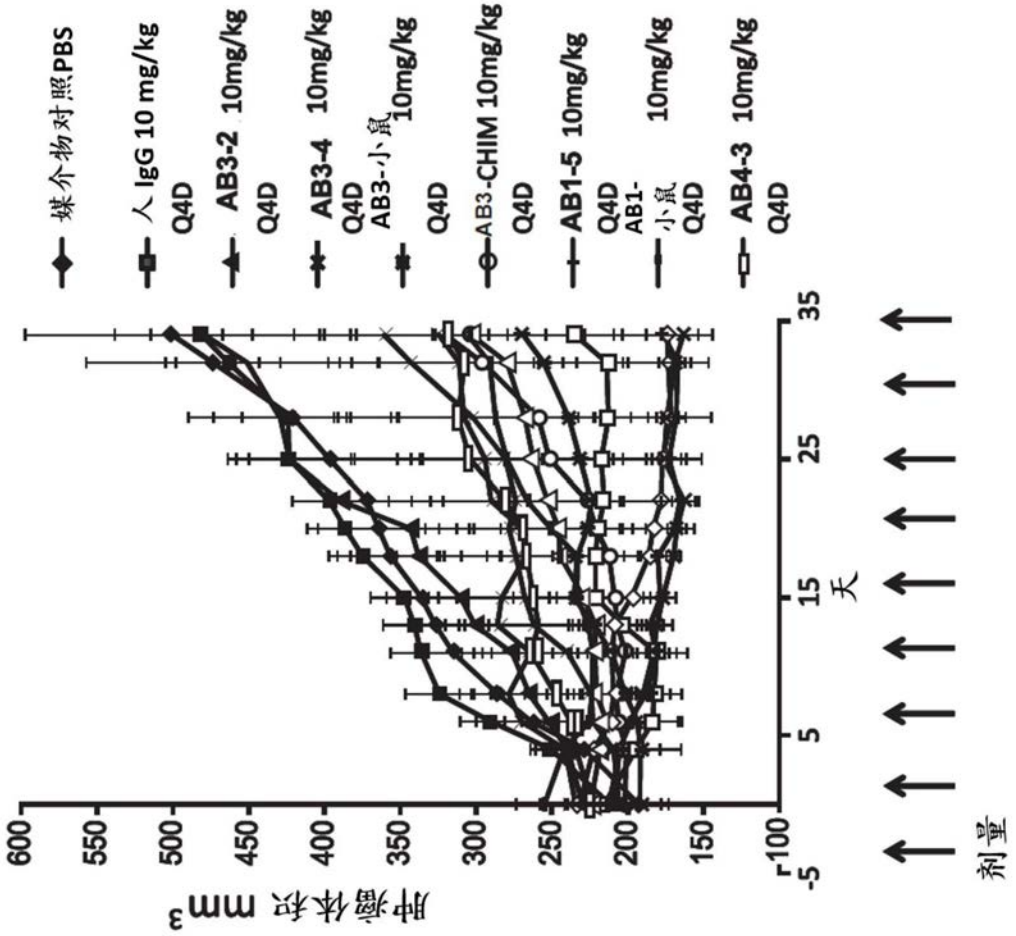

媒介物对照PBS
人 IgG 10 mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-小鼠 10mg/kg Q4D
AB3-CHIM 10mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-小鼠 10mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D
肿瘤体积 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
-5
5
15
25
35
天
剂量

图19A

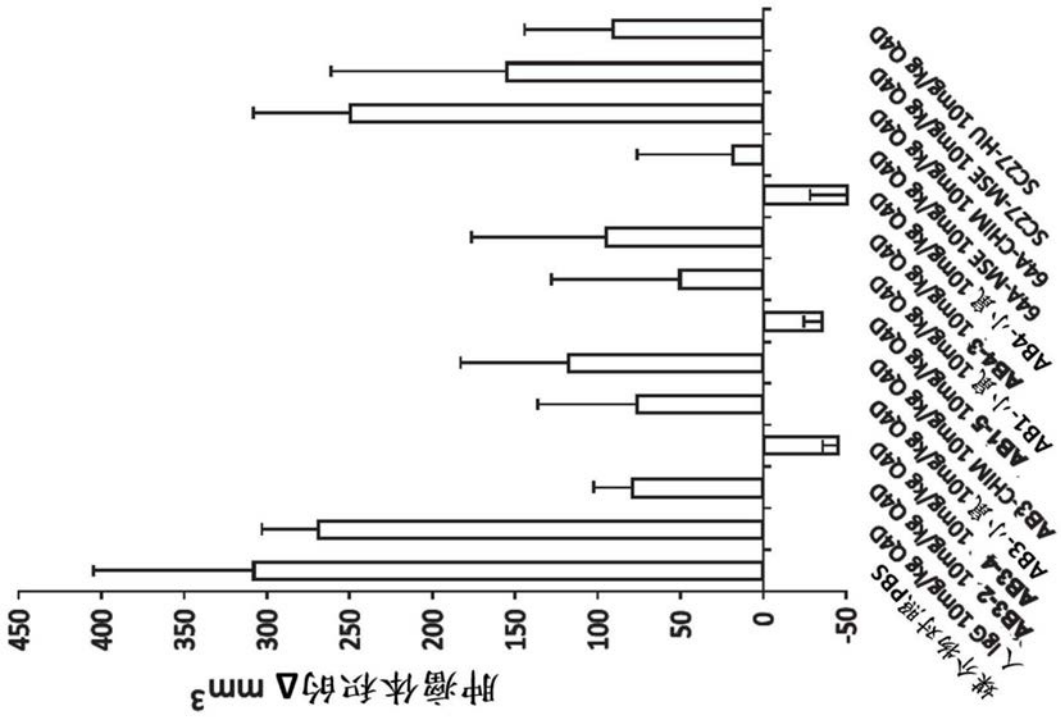

肿瘤体积的Δ mm3
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
媒介物对照PBS
人IgG 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-小鼠 10mg/kg Q4D
AB3-CHIM 10mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-小鼠 10mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D
AB4-小鼠 10mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D
SC27-MSE 10mg/kg Q4D
SC27-HU 10mg/kg Q4D

图19B

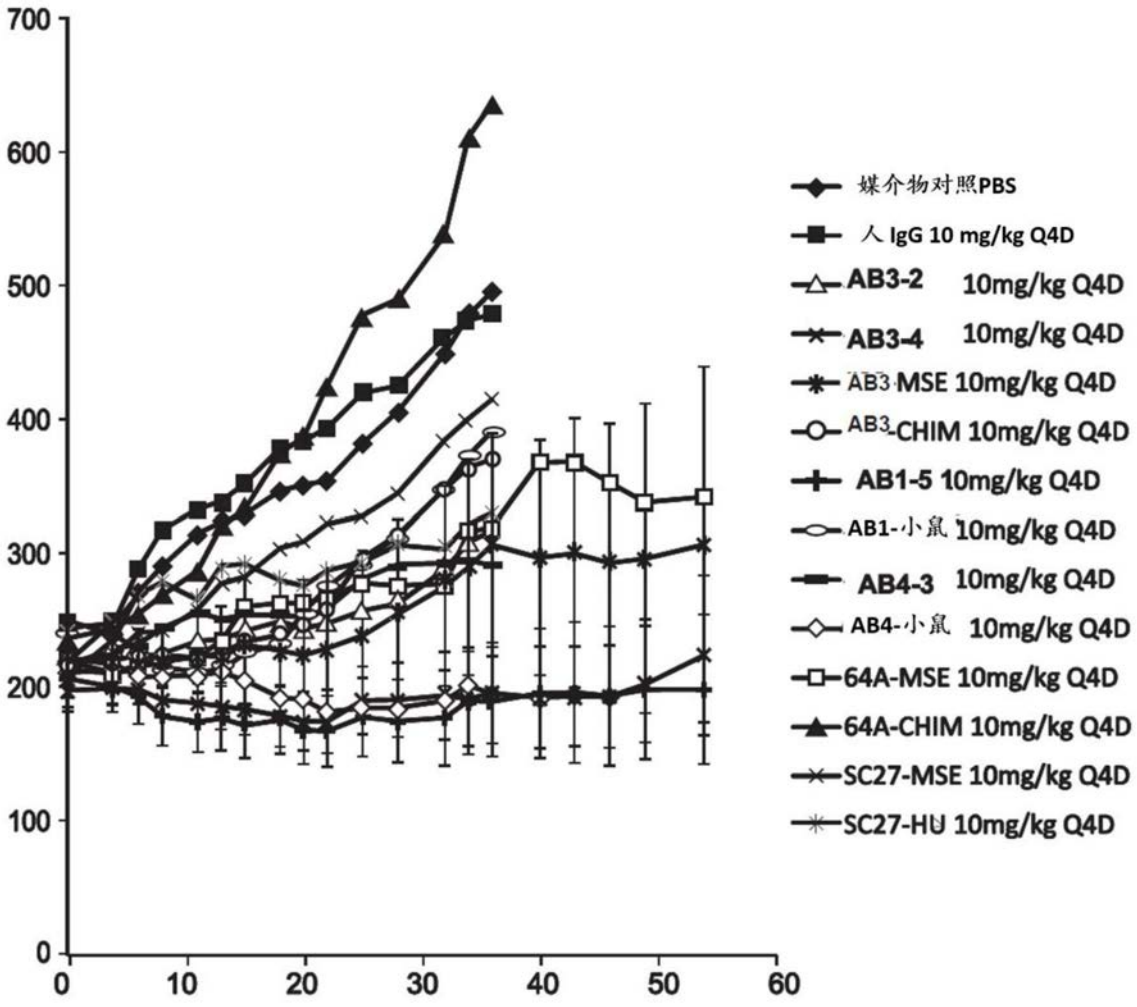

700
600
500
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
50
60
媒介物对照PBS
人 IgG 10 mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3 MSE 10mg/kg Q4D
AB3-CHIM 10mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-小鼠 10mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D
AB4-小鼠 10mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D
SC27-MSE 10mg/kg Q4D
SC27-HU 10mg/kg Q4D

图20

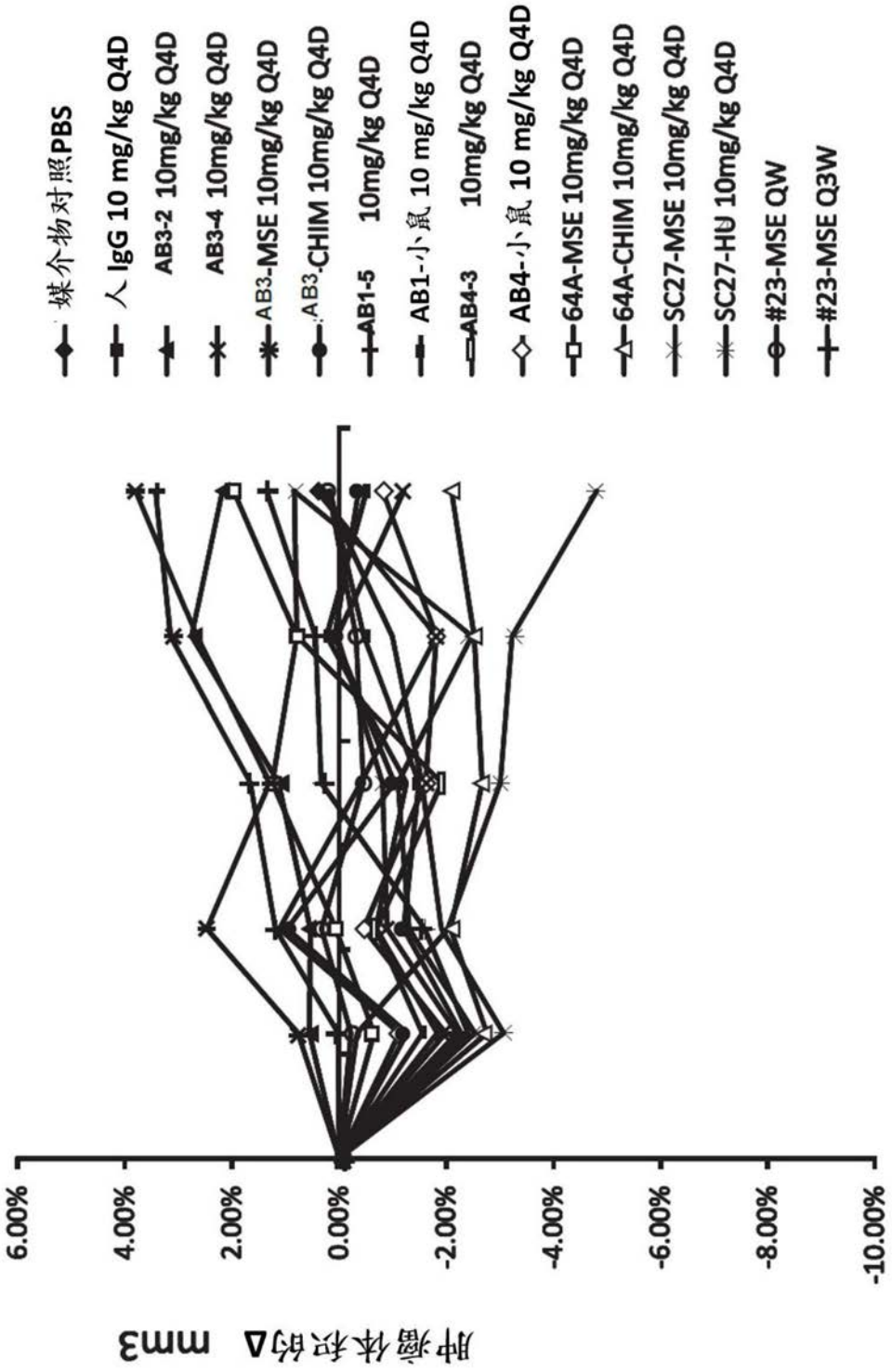
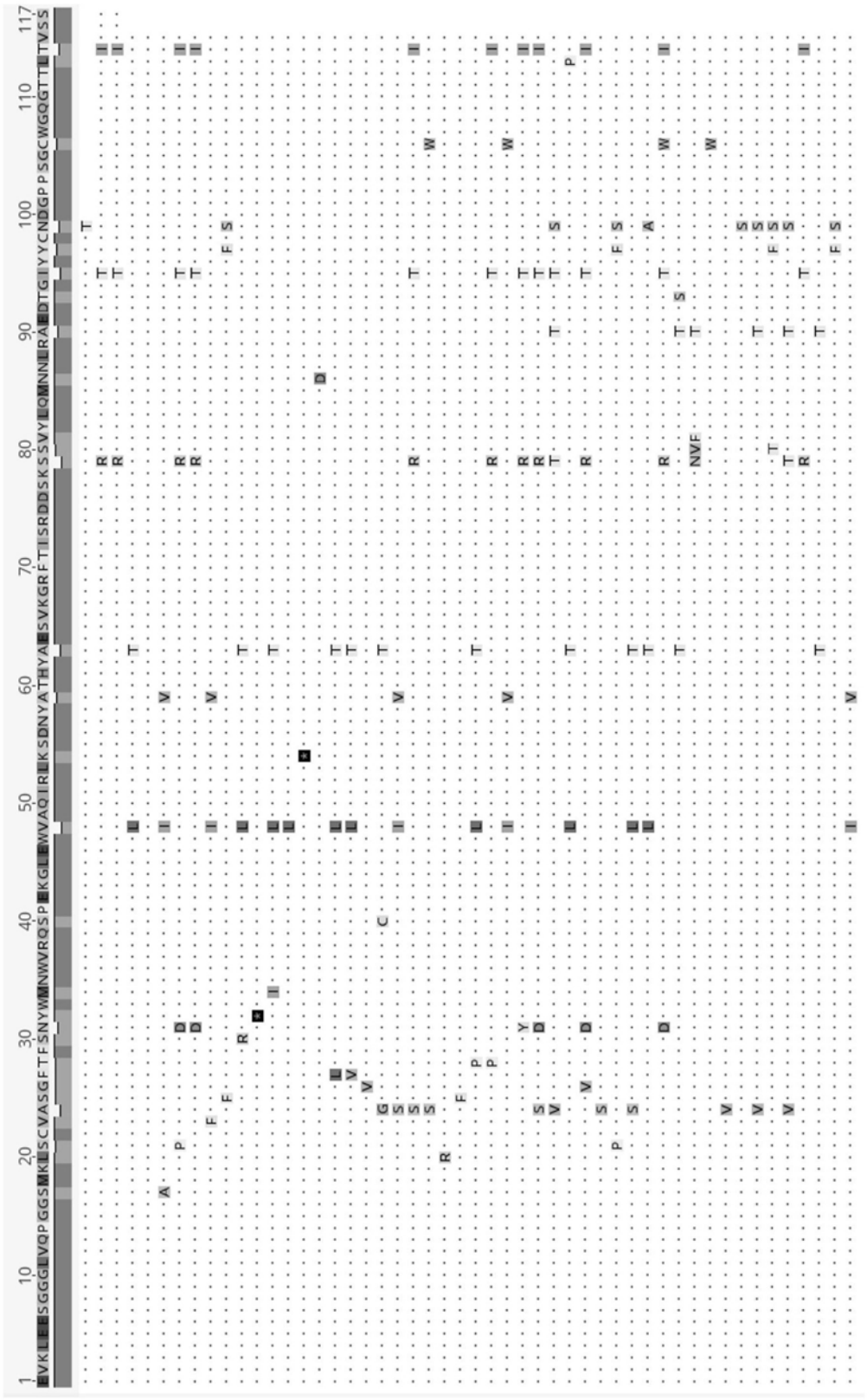

媒介物对照PBS
人 IgG 10 mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-MSE 10mg/kg Q4D
AB3-CHIM 10mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-小鼠 10 mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D
AB4-小鼠 10 mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D
SC27-MSE 10mg/kg Q4D
SC27-HU 10mg/kg Q4D
#23-MSE QW
#23-MSE Q3W
6.00%
4.00%
2.00%
0.00%
-2.00%
-4.00%
-6.00%
-8.00%
-10.00%
肿瘤体积的Δ mm3

图21


重链可变区(VH)
轻链可变区(VL)
hAB3
S1
S2
S3
S4
S5
S6
hAB1
S7
S8
S9
S10
S11
S12
EVQLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAQIRLKSDNYATH YADSVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTGVYYCNDGPPSGSWGQGTLLTVSS
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRISENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKIL VEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYYCQHHYTVPWTFGQGTKLEIK
EVQLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWIAQIRLKSDNYATH YTDSVKGRFTISRDDSKKTVYLQMNSLRAEDTGTYYCSDGPPSGSWGQGTLLTVSS
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRISENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKIL VEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYYCQHHYTVPWTFGQGTKLEIK
EVQLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWIAQIRLKSDNYATH YADSVKGRFTISRDDSKRTVYLQMNSLRAEDTGTYYCSDGPPSGSWGQGTLLTVSS
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRISENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKIL VEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYYCQHHYTVPWTFGQGTKLEIK
EVQLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWIAQIRLKSDNYATH YTDSVKGRFTISRDDSKRTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSDGPPSGSWGQGTLLTVSS
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRISENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKIL VEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYYCQHHYTVPWTFGQGTKLEIK
EVQLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWLAQIRLKSDNYATH YTDSVKGRFTISRDDSKKTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSDGPPSGSWGQGTLLTVSS
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRISENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKIL VEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYYCQHHYTVPWTFGQGTKLEIK
EVQLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWLAQIRLKSDNYVTH YADSVKGRFTISRDDSKRTVYLQMNSLRAEDTGIYYCSDGPPSGSWGQGTLLTVSS
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCTASSSVSSTYFHWYQQKPGKAPKLWIYSTSN QKFQGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCANGDYYVAYWGQGTLVTVSS
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCTASSSVSSTYFHWYQQKPGKAPKLWIYSTSN LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDAATYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTTYTMHWVRQAPGQGLEWIGFINPSSGYTDYA QKFQGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCANGDYYVAYWGQGTLVTVSS
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCTASSSVSSTYFHWYQQKPGKAPKLWIYSTSN LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDAATYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTTYTIHWVRQAPGQGLEWIGFINPSSGYTEYA QKFQGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCANGDYYVAYWGQGTLVTVSS
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCTASSSVSSTYFHWYQQKPGKAPKLWIYSTSN LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDAATYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTTYTMHWVRQAPGQGLEWIGFINPSSGYTEYA QKFQGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCANGDYYVAYWGQGTLVTVSS
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCTASSSVSSTYFHWYQQKPGKAPKLWIYSTSN LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDAATYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTTYTIHWVRQAPGQGLEWIGVINPSSGYTDYA QKFQGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCANGDYYVAYWGQGTLVTVSS
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCTASSSVSSTYFHWYQQKPGKAPKLWIYSTSN LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDAATYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTTYTMHWVRQAPGQGLEWIGVINPSSGYTEYA QKFQGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCANGDYYVAYWGQGTLVTVSS
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCTASSSVSSTYFHWYQQKPGKAPKLWIYSTSN LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDAATYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTTYTMHWVRQAPGQGLEWIGFINPSSGYTEYA QKFQGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCANGDYYVAYWGQGTLVTVSS
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMTCTASSSVSSTYFHWYQQKPGKAPKLWIYSTSN LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDAATYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK

图22



AB3 重链：A(H24)SV, G(H26)V, N(H31)D, V(H48)IL, A(H56)V, A(H60)T, S(N76)RK, A(H84)T, I(H89)T, Y(H91)F, A(H93)S, C(H102)W

图23

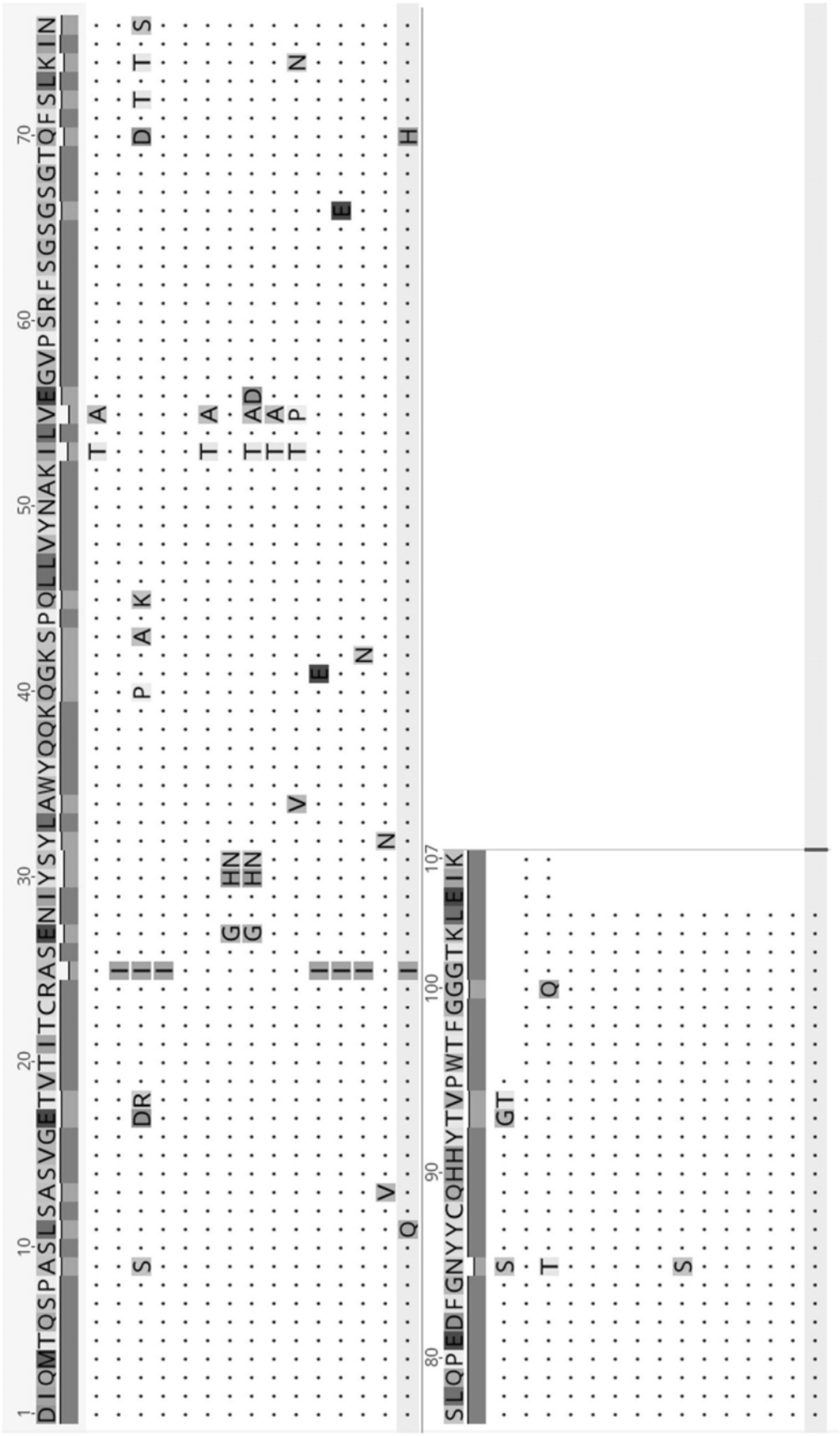
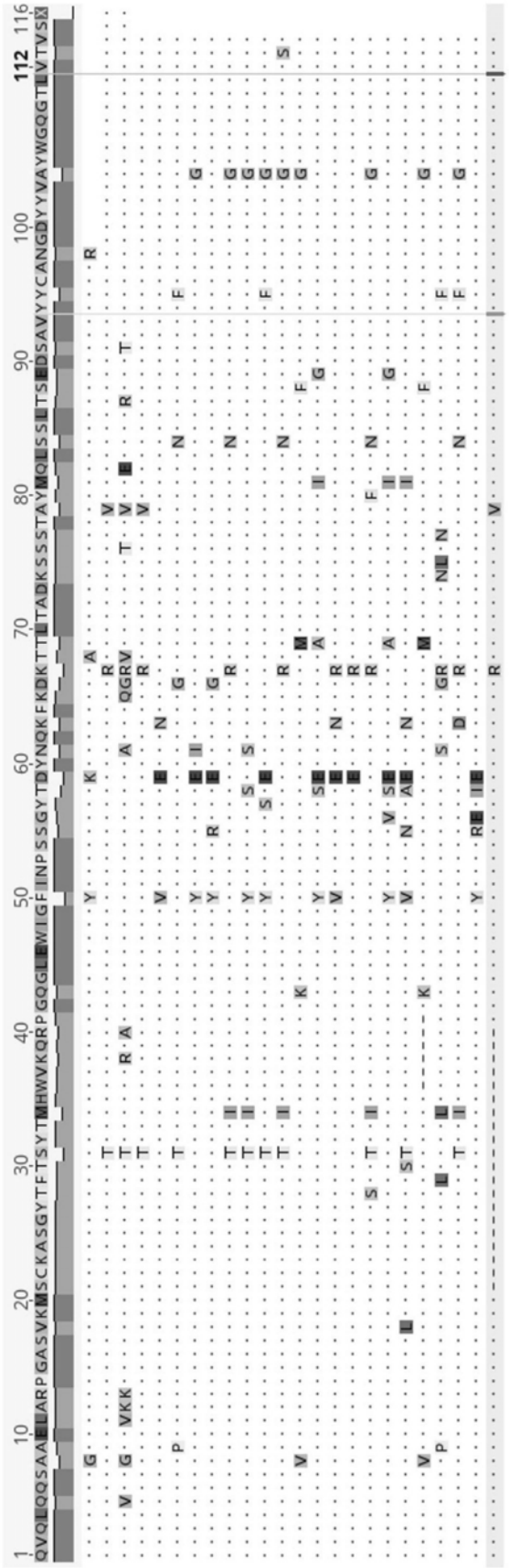


图24



AB1重链: S(H31)T, M(H34)IL, Y(H50)FV, T(H57)S, D(H58)E, K(H62)N, D(H72)G, K(H73)R, A(H78)V, S(H82a)N, Y(H98)F, A(H101)G

图25

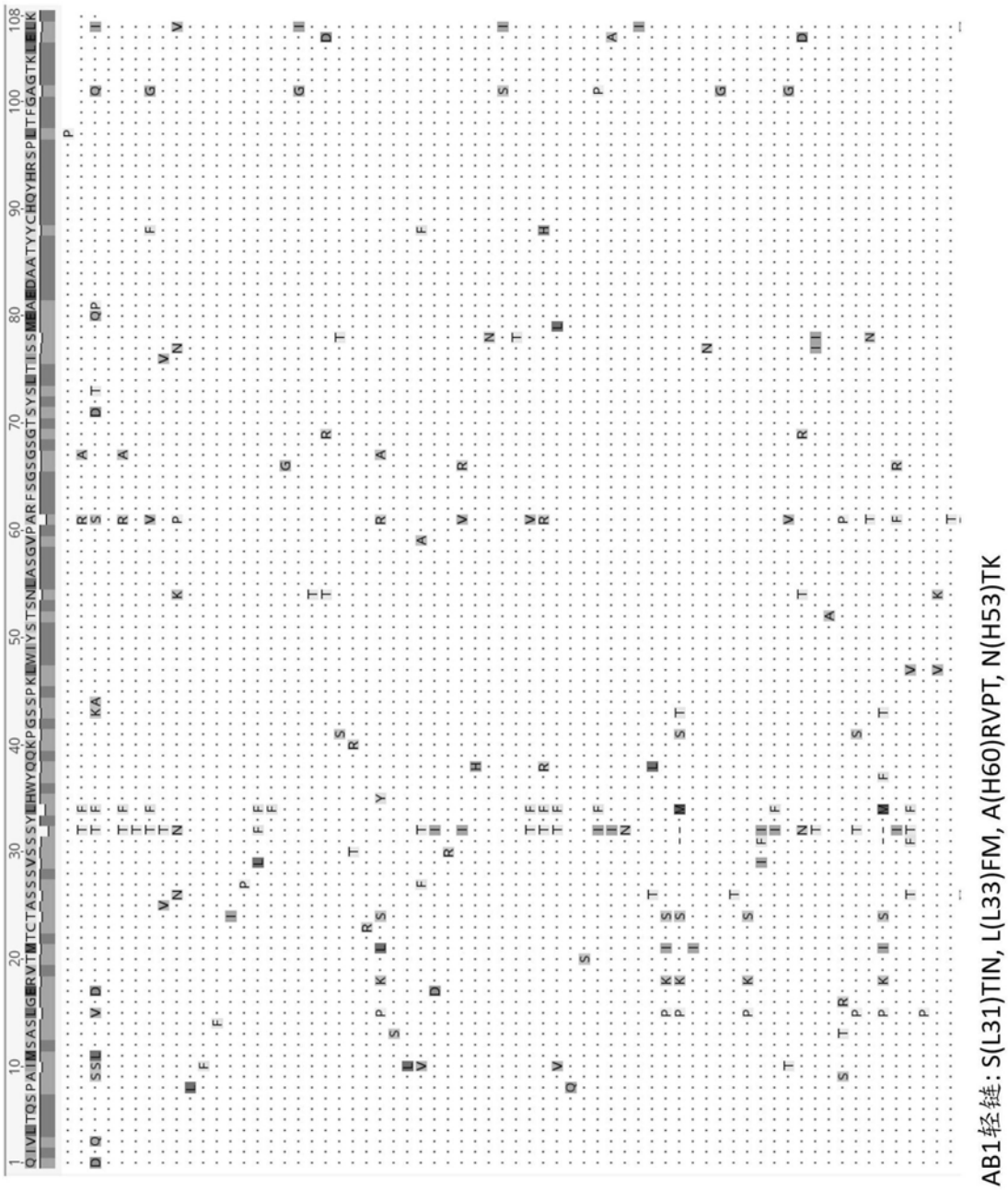


图26

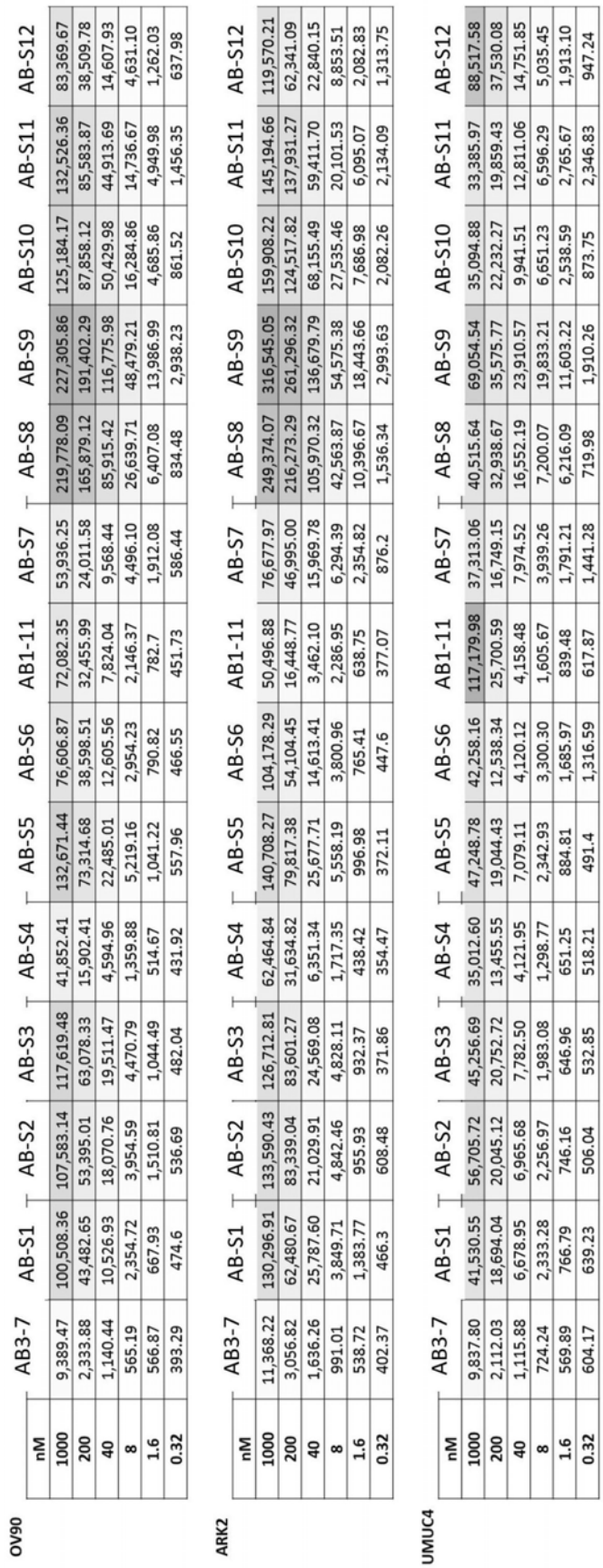
	D	E	F	G	H	I	J	K	L	N	O	P	Q
1	浓度(mg/ml)	纯度SDS-PAGE(%)	调整的浓度(mg/ml)	4.5 μg抗体在μl中	PBS以达到45 μl	HEK293T亲本1.0ug	HEK293T CLDN6克隆A11 1.0ug	M2O2-1.0μg	ARK2-1.0μg	HEK293T亲本1.0ug GFP	HEK293T CLDN6克隆A11 1.0ug GFP	M2O2-1.0μg GFP	ARK2-1.0μg GFP
2	4.04	95	3.84	1.17	43.83	790.77	159,670.35	1,577.77	26,871.38	1,987.72	265,609.72	3,129.07	2,547.29
3	4.86	95	4.62	0.97	44.03	775.16	162,035.52	1,031.60	38,481.74	2,000.32	255,311.20	3,132.12	3,099.45
4	4.19	90	3.77	1.19	43.81	1,012.63	179,399.08	1,766.40	40,340.11	2,035.44	268,949.57	3,125.73	3,264.88
5	4.04	90	3.64	1.24	43.76	871.63	103,300.51	1,126.11	13,041.68	2,099.52	256,942.66	3,199.44	3,037.91
6	4.6	90	4.14	1.09	43.91	1,182.99	172,763.22	1,619.41	45,508.76	2,247.94	218,014.63	3,097.02	3,138.87
7	3.87	90	3.48	1.29	43.71	1,776.60	137,752.47	1,911.32	30,006.33	2,313.18	247,752.35	3,077.88	2,883.57
8	10	100	10.00	0.45	44.55	588.33	107,697.75	711.13	11,164.56	2,342.33	231,265.77	3,195.62	3,260.58
9	7.57	95	7.19	0.63	44.37	760.56	140,464.50	859.31	30,749.09	2,641.52	444,449.47	2,500.27	3,185.14
10	9.03	95	8.58	0.52	44.48	1,032.63	142,324.71	4,291.82	157,421.48	2,865.74	454,885.34	4,413.56	2,906.09
11	3.56	95	3.38	1.33	43.67	996.33	148,768.61	1,359.04	133,707.53	2,806.37	468,890.24	2,415.04	3,467.41
12	9.27	90	8.34	0.54	44.46	731.67	148,025.10	1,122.48	81,039.93	2,882.36	466,422.96	2,450.33	2,685.77
13	3.82	95	3.63	1.24	43.76	738.75	141,975.03	813.74	109,817.51	2,637.38	459,943.61	2,514.71	2,695.76
14	1.58	95	1.50	3.00	42.00	979.19	157,476.89	1,208.61	110,696.17	2,814.89	448,763.33	2,551.39	3,612.99
15	10	100	10.00	0.45	44.55	1,049.34	158,381.25	4,056.15	61,308.34	2,877.20	443,566.10	4,653.58	2,849.07

第 1行: AB-S1
第 2行: AB-S2
第 3行: AB-S3
第 4行: AB-S4
第 5行: AB-S5
第 6行: AB-S6
第 8行: 人源化 AB3-7

第 9行: AB-S7
第 10行: AB-S8
第 11行: AB-S9
第 12行: AB-S10
第 13行: AB-S11
第 14行: AB-S12
第 15行:人源化AB1-11

第 L列:人工过表达CLDN6的细胞系
第 K列: 无CLDN6表达的细胞系
第 L列: 具有CLDN6的高内源性表达的细胞系

图27



OV90

nM	AB3-7	AB-S1	AB-S2	AB-S3	AB-S4	AB-S5	AB-S6	AB1-11	AB-S7	AB-S8	AB-S9	AB-S10	AB-S11	AB-S12
1000	9,389.47	100,508.36	107,583.14	117,619.48	41,852.41	132,671.44	76,606.87	72,082.35	53,936.25	219,778.09	227,305.86	125,184.17	132,526.36	83,369.67
200	2,333.88	43,482.65	53,395.01	63,078.33	15,902.41	73,314.68	38,598.51	32,455.99	24,011.58	165,879.12	191,402.29	87,858.12	85,583.87	38,509.78
40	1,140.44	10,526.93	18,070.76	19,511.47	4,594.96	22,485.01	12,605.56	7,824.04	9,568.44	85,915.42	116,775.98	50,429.98	44,913.69	14,607.93
8	565.19	2,354.72	3,954.59	4,470.79	1,359.88	5,219.16	2,954.23	2,146.37	4,496.10	26,639.71	48,479.21	16,284.86	14,736.67	4,631.10
1.6	566.87	667.93	1,510.81	1,044.49	514.67	1,041.22	790.82	782.7	1,912.08	6,407.08	13,986.99	4,685.86	4,949.98	1,262.03
0.32	393.29	474.6	536.69	482.04	431.92	557.96	466.55	451.73	586.44	834.48	2,938.23	861.52	1,456.35	637.98

ARK2

nM	AB3-7	AB-S1	AB-S2	AB-S3	AB-S4	AB-S5	AB-S6	AB1-11	AB-S7	AB-S8	AB-S9	AB-S10	AB-S11	AB-S12
1000	11,368.22	130,296.91	133,590.43	126,712.81	62,464.84	140,708.27	104,178.29	50,496.88	76,677.97	249,374.07	316,545.05	159,908.22	145,194.66	119,570.21
200	3,056.82	62,480.67	83,339.04	83,601.27	31,634.82	79,817.38	54,104.45	16,448.77	46,995.00	216,273.29	261,296.32	124,517.82	137,931.27	62,341.09
40	1,636.26	25,787.60	21,029.91	24,569.08	6,351.34	25,677.71	14,613.41	3,462.10	15,969.78	105,970.32	136,679.79	68,155.49	59,411.70	22,840.15
8	991.01	3,849.71	4,842.46	4,828.11	1,717.35	5,558.19	3,800.96	2,286.95	6,294.39	42,563.87	54,575.38	27,535.46	20,101.53	8,853.51
1.6	538.72	1,383.77	955.93	932.37	438.42	996.98	765.41	638.75	2,354.82	10,396.67	18,443.66	7,686.98	6,095.07	2,082.83
0.32	402.37	466.3	608.48	371.86	354.47	372.11	447.6	377.07	876.2	1,536.34	2,993.63	2,082.26	2,134.09	1,313.75

UMUC4

nM	AB3-7	AB-S1	AB-S2	AB-S3	AB-S4	AB-S5	AB-S6	AB1-11	AB-S7	AB-S8	AB-S9	AB-S10	AB-S11	AB-S12
1000	9,837.80	41,530.55	56,705.72	45,256.69	35,012.60	47,248.78	42,258.16	117,179.98	37,313.06	40,515.64	69,054.54	35,094.88	33,385.97	88,517.58
200	2,112.03	18,694.04	20,045.12	20,752.72	13,455.55	19,044.43	12,538.34	25,700.59	16,749.15	32,938.67	35,575.77	22,232.27	19,859.43	37,530.08
40	1,115.88	6,678.95	6,965.68	7,782.50	4,121.95	7,079.11	4,120.12	4,158.48	7,974.52	16,552.19	23,910.57	9,941.51	12,811.06	14,751.85
8	724.24	2,333.28	2,256.97	1,983.08	1,298.77	2,342.93	3,300.30	1,605.67	3,939.26	7,200.07	19,833.21	6,651.23	6,596.29	5,035.45
1.6	569.89	766.79	746.16	646.96	651.25	884.81	1,685.97	839.48	1,791.21	6,216.09	11,603.22	2,538.59	2,765.67	1,913.10
0.32	604.17	639.23	506.04	532.85	518.21	491.4	1,316.59	617.87	1,441.28	719.98	1,910.26	873.75	2,346.83	947.24

图28

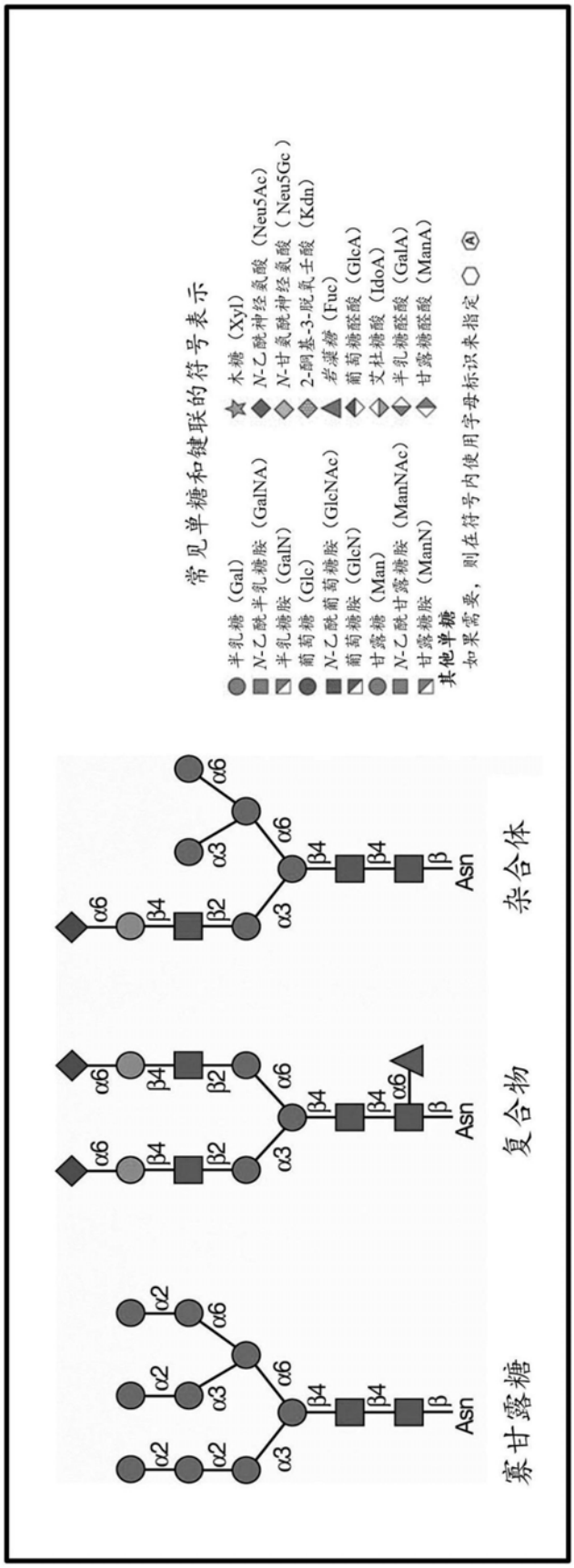

常见单糖和键联的符号表示
半乳糖（Gal）
N-乙酰半乳糖胺（GalNA）
半乳糖胺（GalN）
葡萄糖（Glc）
N-乙酰葡萄糖胺（GlcNAc）
葡萄糖胺（GlcN）
甘露糖（Man）
N-乙酰甘露糖胺（ManNAc）
甘露糖胺（ManN）
其他单糖
如果需要，则在符号内使用字母标识未指定
木糖（Xyl）
N-乙酰神经氨酸（Neu5Ac）
N-甘氨酰神经氨酸（Neu5Gc）
2-酮基-3-脱氧壬酸（Kdn）
岩藻糖（Fuc）
葡萄糖醛酸（GlcA）
艾杜糖酸（IdoA）
半乳糖醛酸（GalA）
甘露糖醛酸（ManA）
寡甘露糖
复合物
杂合体
α2
α3
α6
β2
β4
β
Asn

图29A

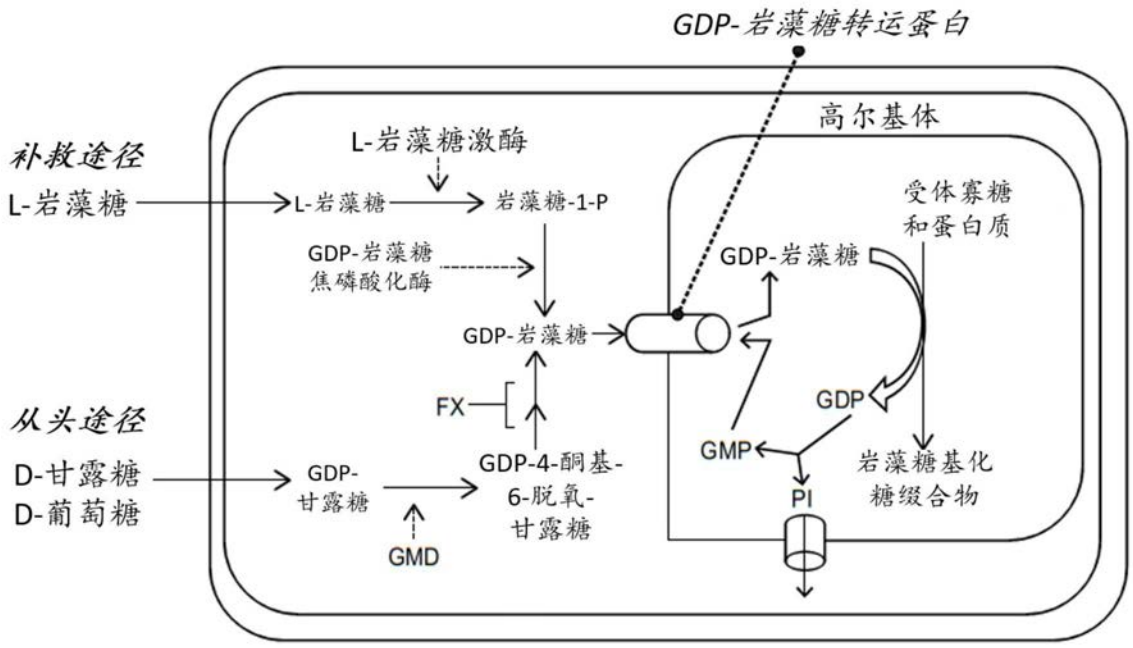

GDP-岩藻糖转运蛋白
高尔基体
补救途径
L-岩藻糖
L-岩藻糖激酶
L-岩藻糖
岩藻糖-1-P
GDP-岩藻糖
焦磷酸化酶
GDP-岩藻糖
受体寡糖
和蛋白质
GDP-岩藻糖
FX
GDP
从头途径
D-甘露糖
D-葡萄糖
GDP-
甘露糖
GDP-4-酮基-
6-脱氧-
甘露糖
GMP
岩藻糖基化
糖缀合物
PI
GMD

图29B

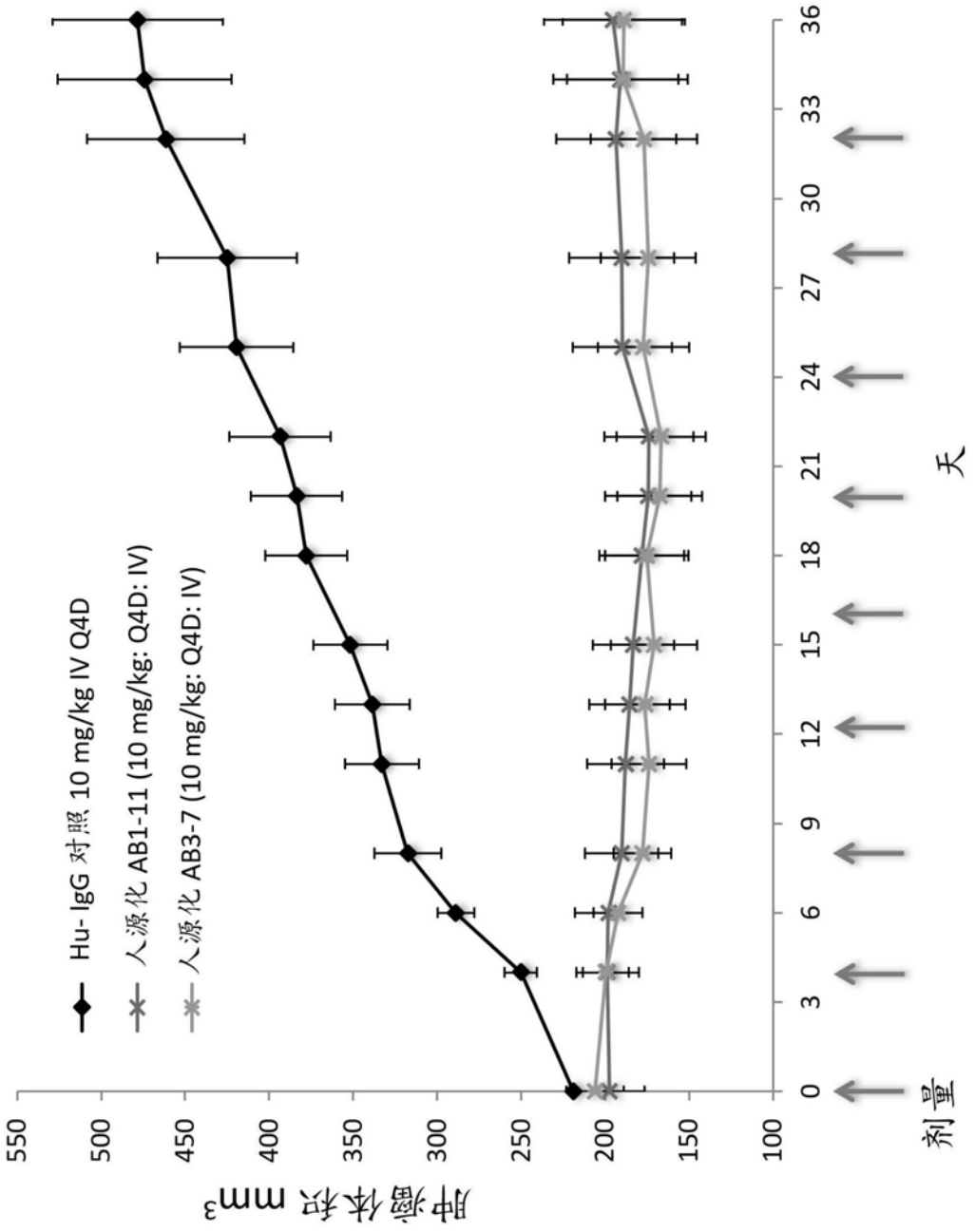

Hu- IgG 对照 10 mg/kg IV Q4D
人源化 AB1-11 (10 mg/kg: Q4D: IV)
人源化 AB3-7 (10 mg/kg: Q4D: IV)
肿瘤体积 mm3
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
剂量
天

图30

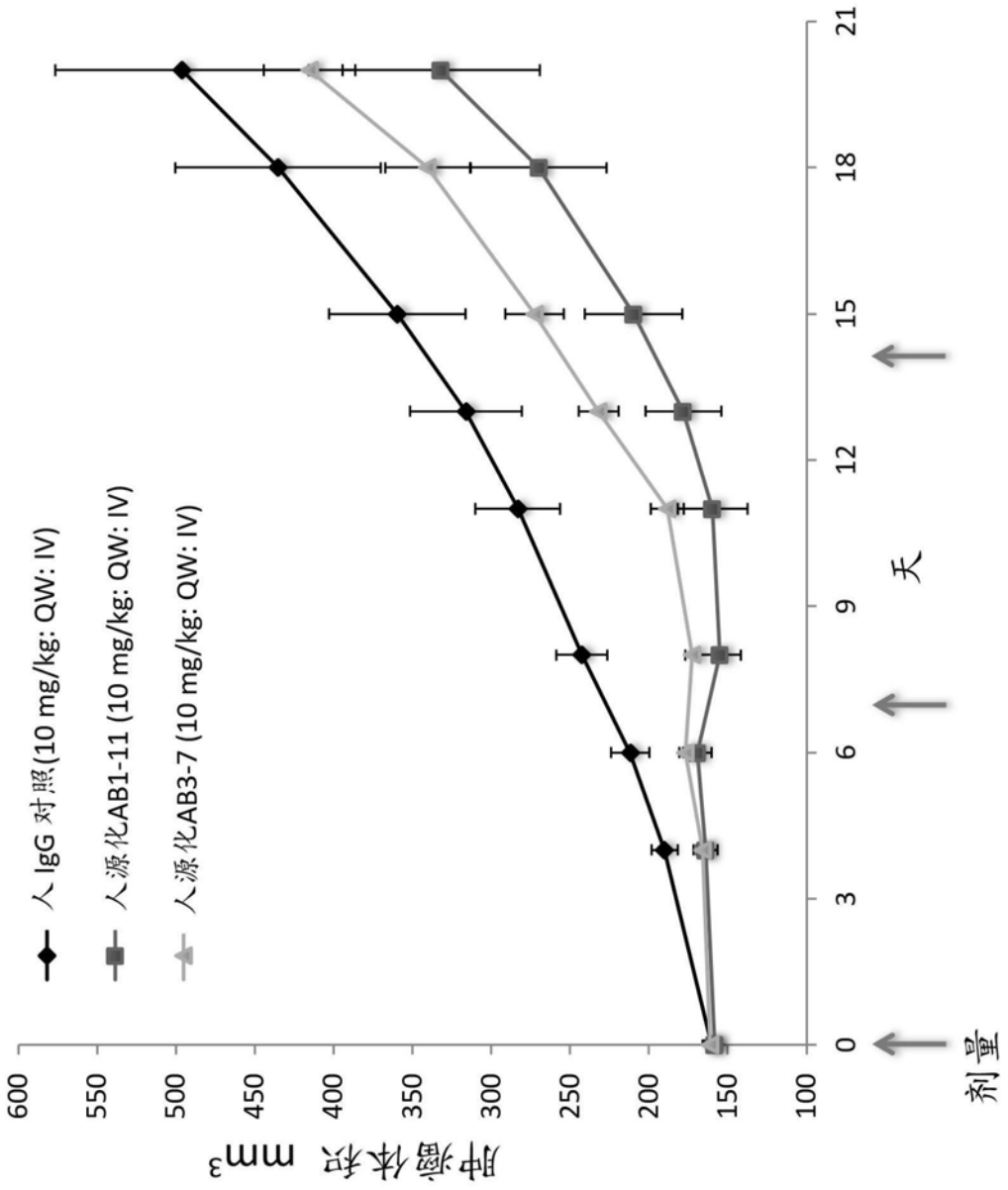

人 IgG 对照(10 mg/kg: QW: IV)
人源化AB1-11 (10 mg/kg: QW: IV)
人源化AB3-7 (10 mg/kg: QW: IV)
肿瘤体积 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
0
3
6
9
12
15
18
21
天
剂量

图31

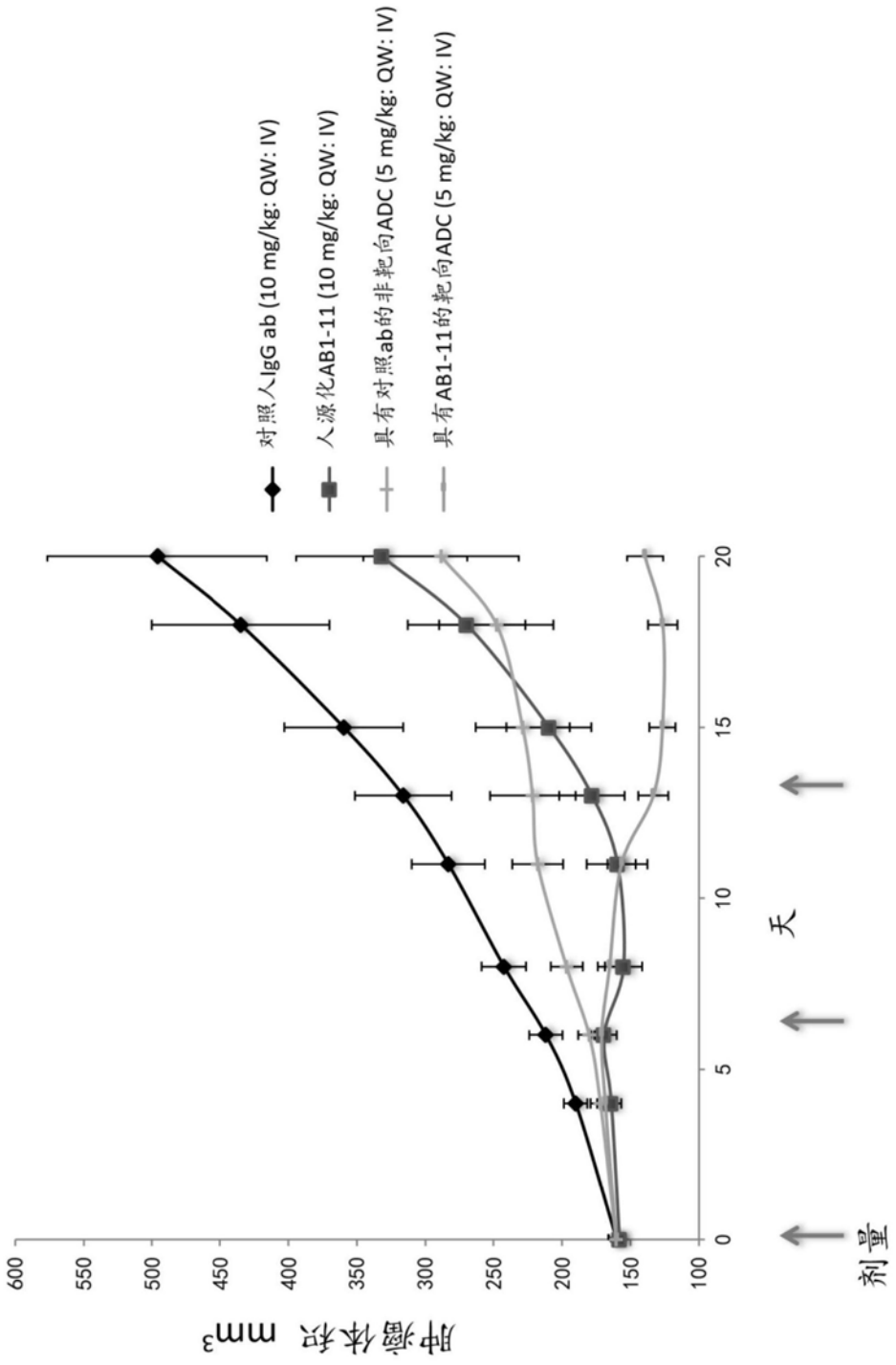

对照人IgG ab (10 mg/kg: QW: IV)
人源化AB1-11 (10 mg/kg: QW: IV)
具有对照ab的非靶向ADC (5 mg/kg: QW: IV)
具有AB1-11的靶向ADC (5 mg/kg: QW: IV)
肿瘤体积 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
0
5
10
15
20
天
剂量

图32

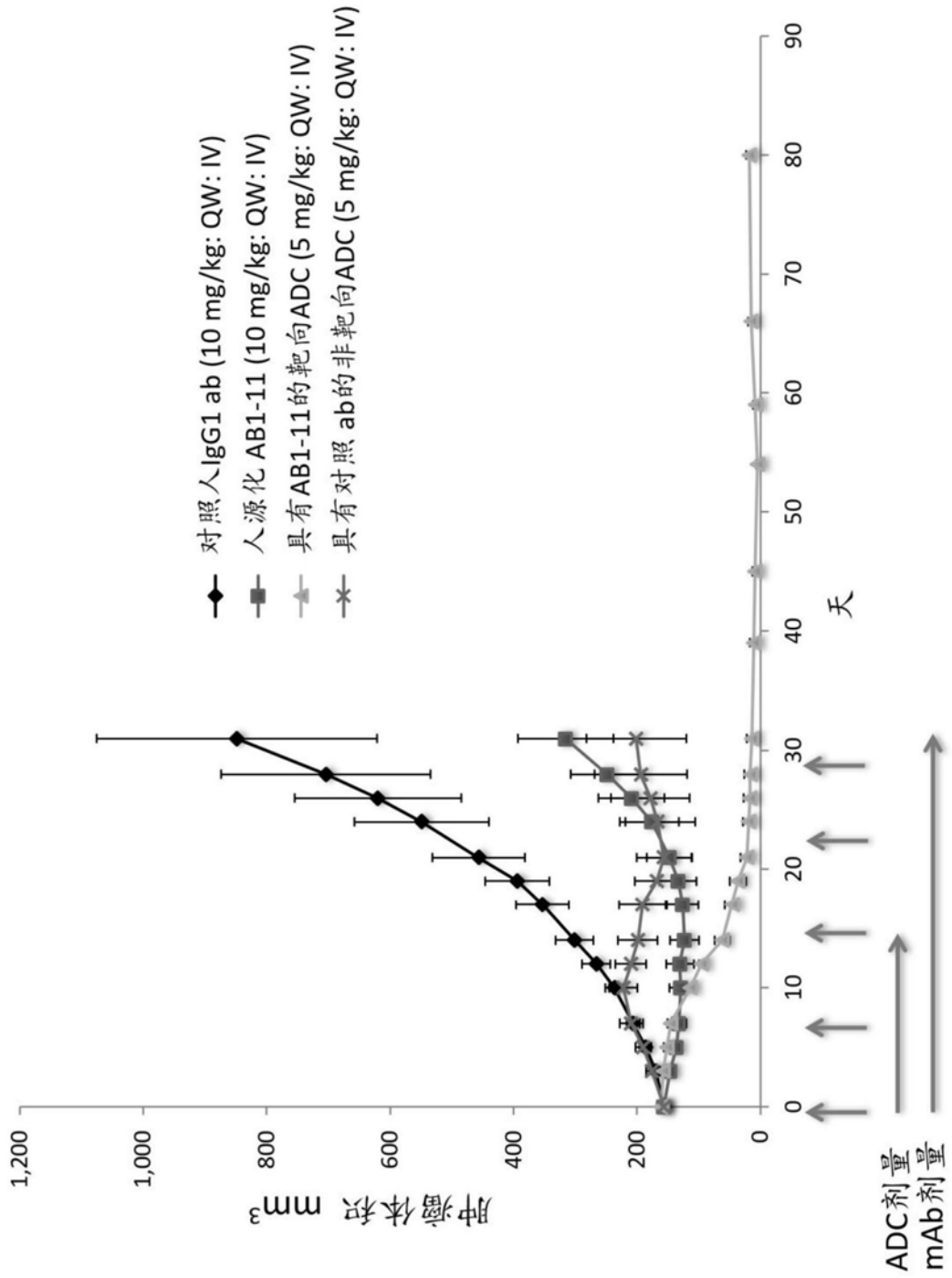

对照人IgG1 ab (10 mg/kg: QW: IV)
人源化 AB1-11 (10 mg/kg: QW: IV)
具有AB1-11的靶向ADC (5 mg/kg: QW: IV)
具有对照 ab的非靶向ADC (5 mg/kg: QW: IV)
肿瘤体积 mm3
1,200
1,000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
天
ADC剂量
mAb剂量

图33

总结表

WuXi Biologics
Global Solution Provider

批#	HIC-DAR	SEC-DAR	D4 (%)	未缀合的（%）	浓度 (mg/ml)	纯度 (%)	HMWs (%)	游离药物 (%)	内毒素 (EU/mg)	产率 (mg)
WBP2227-20191219-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-CTRL	3.92	-	**33.0**	6.0	5.21	97.8	2.2	1.1	0.1	65
WBP2227-20200102-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-D4	4.06	-	**74.9**	2.4	4.15	96.8	3.2	< 0.2	0.2	64
WBP2227-20200109-23-7-MC-GGFG-MMAE-D4	3.91	-	**71.6**	3.0	3.90	98.2	1.8	0.4[c]	0.4[d]	55
WBP2227-20191231-23-7-CL2A-SN38-CTRL[a]	-	4.02	-	13.0	2.85	96.7	3.3	< 1[c]	0.1[d]	52
WBP2227-20200113-23-7-CL2A-SN38-D4[a]	-	4.26	**73.1**	6.0	4.37	97.1	2.9	< 1[c]	0.1[d]	62
WBP2227-20200723-7-MC-GGFG-Dxd	3.90	-	**64.1**	6.2	3.22	97.1	2.9	0.4	0.1[d]	65
WBP2227-20200113-23-7-MC-vc-PAB-Dxd[b]	3.90	-	**61.4**	10.3	4.25	97.9	2.1	1.87	0.2	66

机密信息 7

- 存储缓冲液和温度： 20 mM L-组氨酸， pH 5.5; -80°C;
- 通过HIC-HPLC测定的DAR和未缀合的mAb
- 通过Nanodrop One测定的浓度
- 通过SEC-HPLC测定的纯度和簇集
- 用C18柱通过RP-HPLC测定的游离药物
- 通过endosafe-PTS 9547测定的内毒素水平

a. 存储缓冲液和温度： 20 mM 琥珀酸， pH 6.0; -80°C;
b. 存储缓冲液和温度： 20 mM L-组氨酸， pH 6.0; -80°C;
c. 用C4柱通过RP-HPLC-质谱测定的游离药
d. 通过动力学比浊鲎测试测定的内毒素水平

图34A

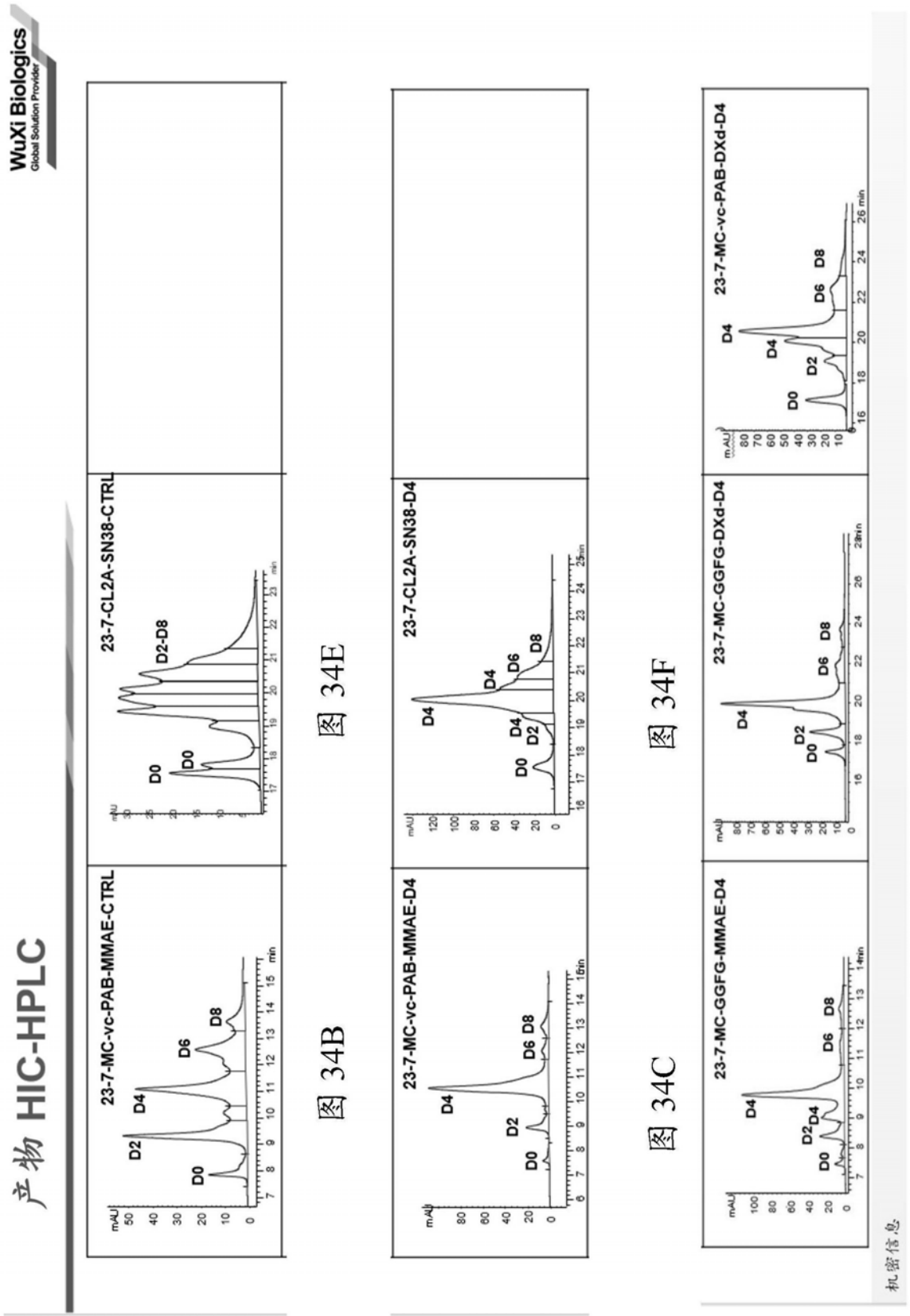


图 34B 图 34E

图 34C 图 34F

图 34D 图 34G 图 34H

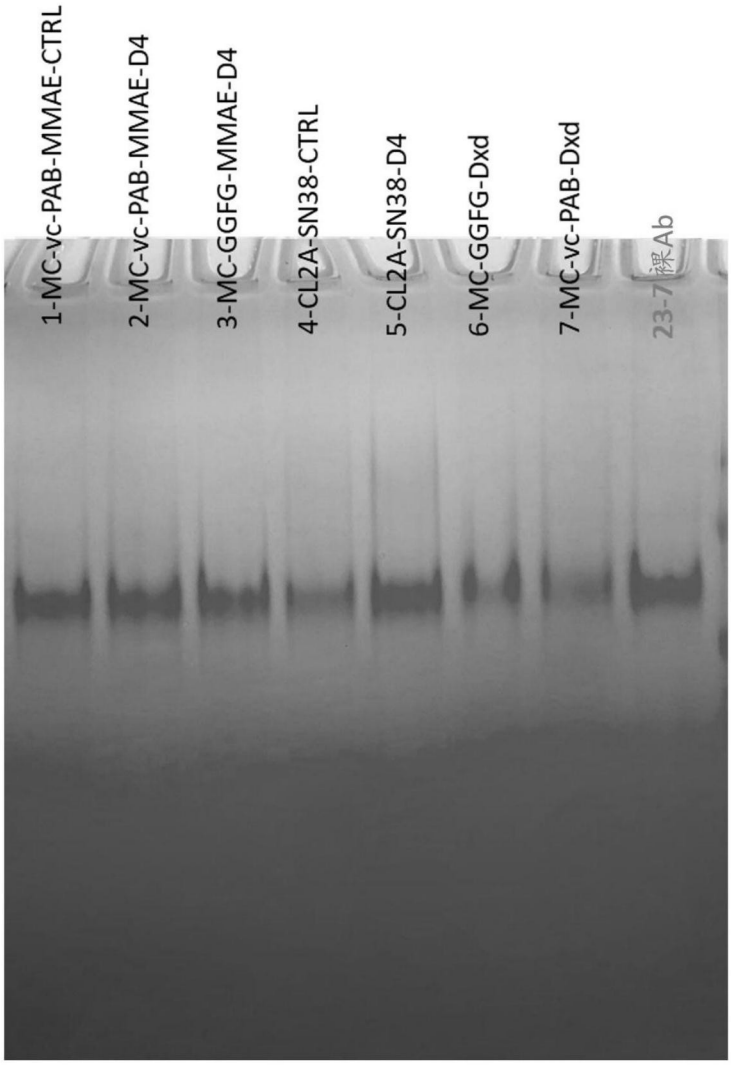

1-MC-vc-PAB-MMAE-CTRL
2-MC-vc-PAB-MMAE-D4
3-MC-GGFG-MMAE-D4
4-CL2A-SN38-CTRL
5-CL2A-SN38-D4
6-MC-GGFG-Dxd
7-MC-vc-PAB-Dxd
23-7裸Ab

图35

	CLDN6-ADCs	流中的标记	0.1μg Ab/样品			1μg Ab/样品		
			阳性细胞系	阳性人工OE细胞系	阴性细胞系	阳性细胞系	阳性人工 OE细胞系	阴性细胞系
			UMUC4	HEK293T CLDN6-mGFP A11	M202	UMUC4	HEK293T CLDN6-mGFP A11	M202
1	WBP2227-20191219-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-CTRL	23-7-ADC1	8,919.55	128,083.32	927.12	28,820.18	204,123.83	862.54
2	WBP2227-20200102-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-D4	23-7-ADC2	9,446.99	126,605.73	893.31	26,899.61	242,085.63	913.31
3	WBP2227-20200109-23-7-MC-GGFG-MMAE-D4	23-7-ADC3	8,789.80	135,063.24	769.02	31,565.36	274,145.07	726.01
4	WBP2227-20191231-23-7-CL2A-SN38-CTRL	23-7-ADC4	9,986.85	125,873.13	730.25	33,821.28	257,200.13	914.24
5	WBP2227-20200113-23-7-CL2A-SN38-D4	23-7-ADC5	9,138.96	134,515.99	831.15	34,593.90	212,790.01	796.68
6	WBP2227-20200107-23-7-MC-GGFG-Dxd	23-7-ADC6	10,489.23	120,680.42	854.62	32,801.26	196,185.70	823.43
7	WBP2227-20200113-23-7-MC-vc-PAB-Dxd	23-7-ADC7	10,793.44	110,404.22	741.90	32,637.46	194,003.99	939.83
8	CLDN6 #23-7 裸 Ab (相同批)	23-7	8,823.06	107,267.03	744.69	27,278.44	232,045.32	833.69
9	仅2nd Ab	仅2nd Ab	1,114.73	1,242.89	778.99	1,114.73	1,242.89	778.99

图36

CLDN6 ADCs	KD			表达水平		平衡曲线	细胞模型	通过以下方式脱离的细胞
	KD (nM)	误差%	95% 置信区间 (CI)	表达水平	95% 置信区间(CI)			
WBP2227-20191219-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-CTRL	6.68	3.59	3.41nM - 14.99nM	9.843E+05	5.714E+05 - 2.220E+06	500pM, 10nM	HEK293T CLDN6-mGFP A11	Versene
WBP2227-20200102-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-D4	5.34	4.89	1.49nM - 17.05nM	4.324E+05	1.112E+05 - 1.447E+06	500pM, 10nM		
WBP2227-20200109-23-7-MC-GGFG-MMAE-D4	1.01	2.84	0.56nM - 1.66nM	6.769E+05	5.015E+05 - 9.045E+05	500pM, 10nM		
WBP2227-20191231-23-7-CL2A-SN38-CTRL	1.91	3.45	1.05nM - 3.38nM	9.892E+05	7.024E+05 - 1.456E+06	500pM, 10nM		
WBP2227-20200113-23-7-CL2A-SN38-D4	2.87	4.65	1.07nM - 7.74nM	9.535E+05	4.935E+05 - 2.206E+06	500pM, 10nM		
WBP2227-20200107-23-7-MC-GGFG-Dxd	3.01	3.05	1.46nM - 6.47nM	9.922E+05	6.106E+05 - 1.822E+06	500pM, 10nM		
WBP2227-20200113-23-7-MC-vc-PAB-Dxd	3.42	2.52	2.10nM - 5.42nM	5.176E+05	3.440E+05 - 7.643E+05	500pM, 10nM		
CLDN6 Ab #23-7 (裸 Ab)	1.13	2.57	0.53nM - 2.03nM	4.821E+05	3.155E+05 - 6.993E+05	500pM, 10nM		

图37

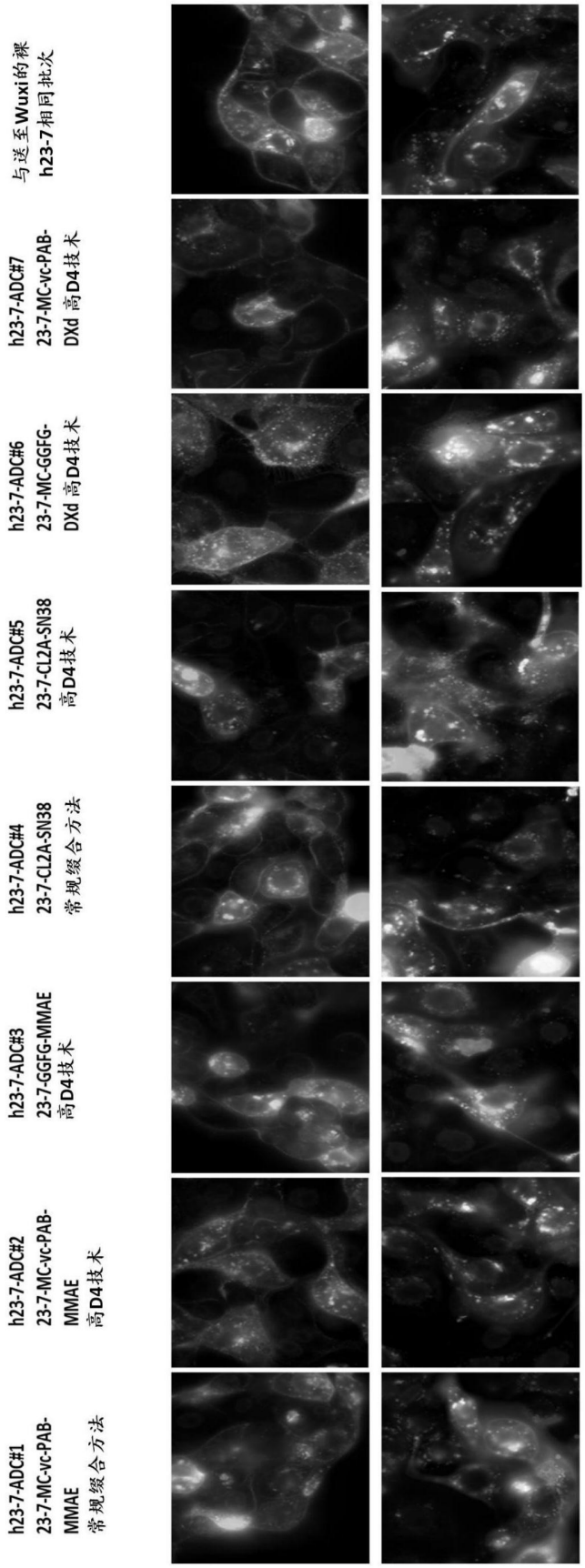

h23-7-ADC#1
23-7-MC-vc-PAB-MMAE
常规缀合方法
h23-7-ADC#2
23-7-MC-vc-PAB-MMAE
高D4技术
h23-7-ADC#3
23-7-GGFG-MMAE
高D4技术
h23-7-ADC#4
23-7-CL2A-SN38
常规缀合方法
h23-7-ADC#5
23-7-CL2A-SN38
高D4技术
h23-7-ADC#6
23-7-MC-GGFG-DXd 高D4技术
h23-7-ADC#7
23-7-MC-vc-PAB-DXd 高D4技术
与送至Wuxi的裸h23-7相同批次

图38

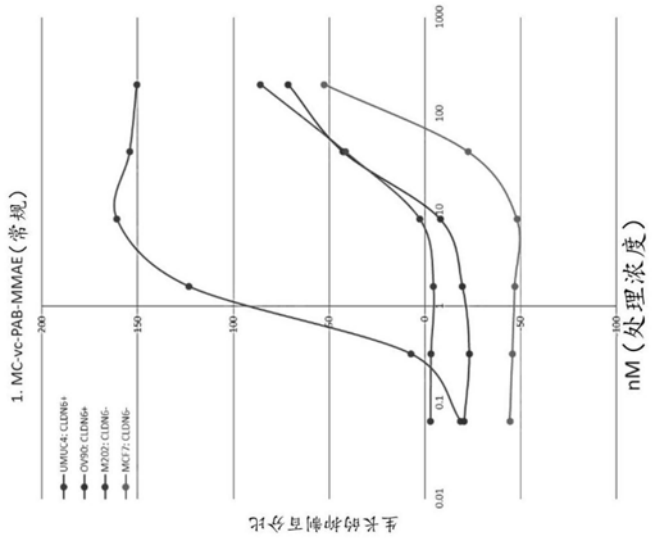

1. MC-vc-PAB-MMAE（常规）
UMUC4: CLDN6+
OV90: CLDN6+
M202: CLDN6-
MCF7: CLDN6-
生长的抑制百分比
nM（处理浓度）

图39A

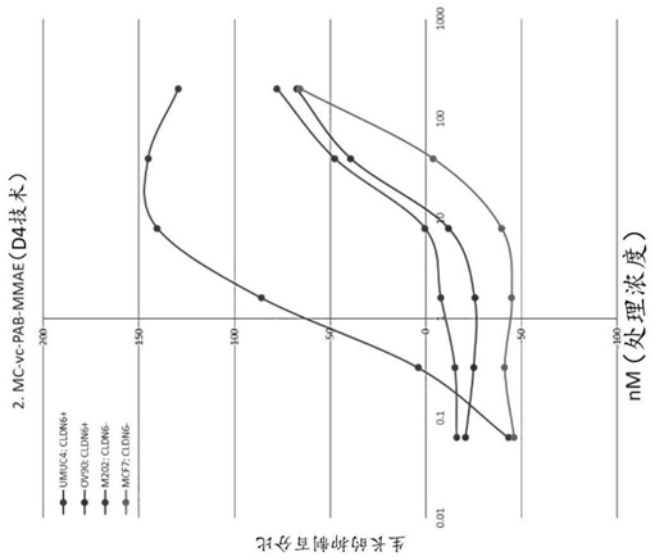

2. MC-vc-PAB-MMAE（D4技术）
UMUC4: CLDN6+
OV90: CLDN6+
M202: CLDN6-
MCF7: CLDN6-
生长的抑制百分比
nM（处理浓度）

图39B

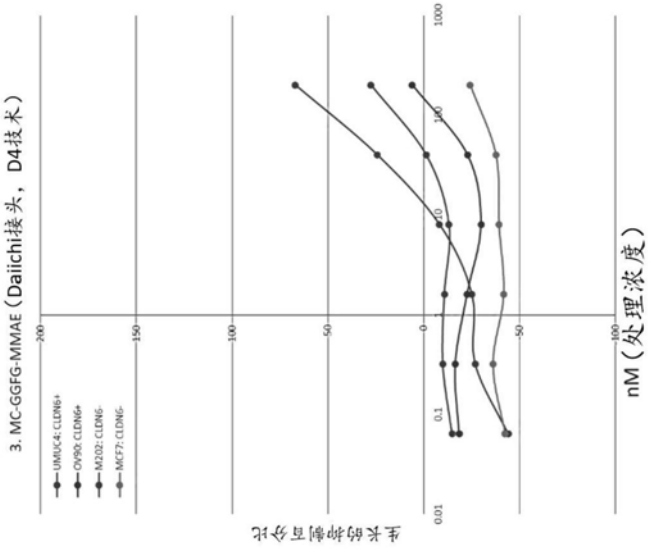

3. MC-GGFG-MMAE（Daiichi接头，D4技术）
UMUC4: CLDN6+
OV90: CLDN6+
M202: CLDN6-
MCF7: CLDN6-
生长的抑制百分比
nM（处理浓度）

图39C

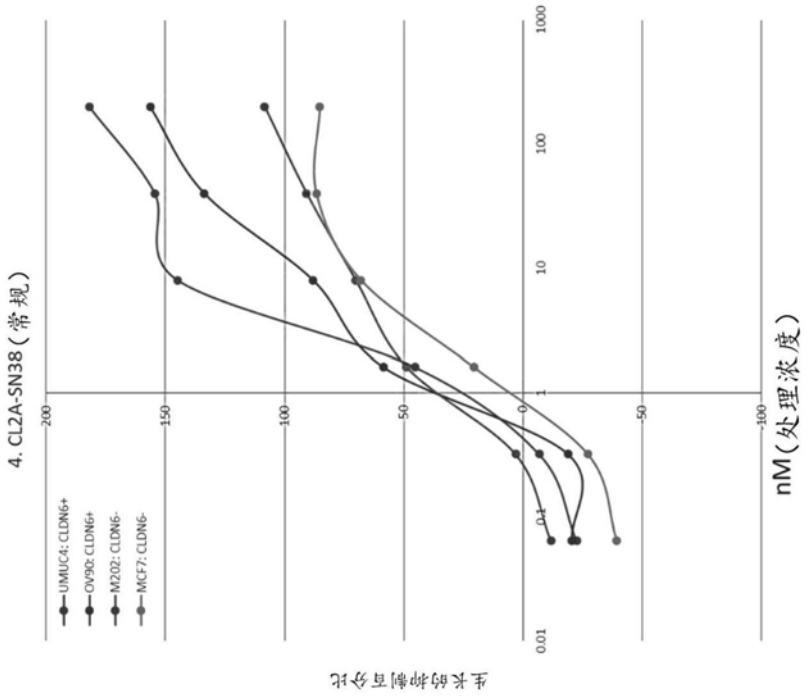

4. CL2A-SN38（常规）
UMUC4: CLDN6+
OV90: CLDN6+
M202: CLDN6-
MCF7: CLDN6-
生长的抑制百分比
nM（处理浓度）

图39D

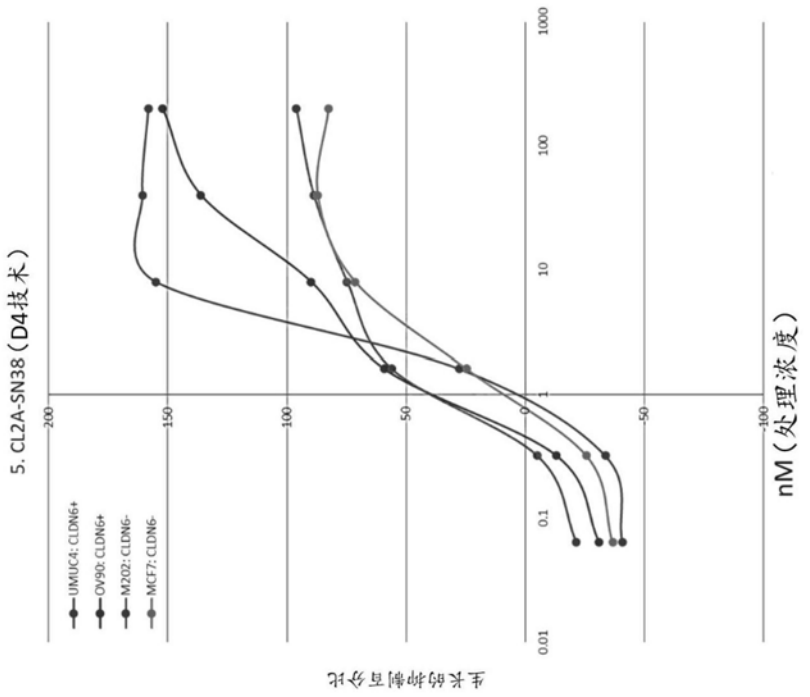

5. CL2A-SN38（D4技术）
UMUC4: CLDN6+
OV90: CLDN6+
M202: CLDN6-
MCF7: CLDN6-
生长的抑制百分比
nM（处理浓度）

图39E

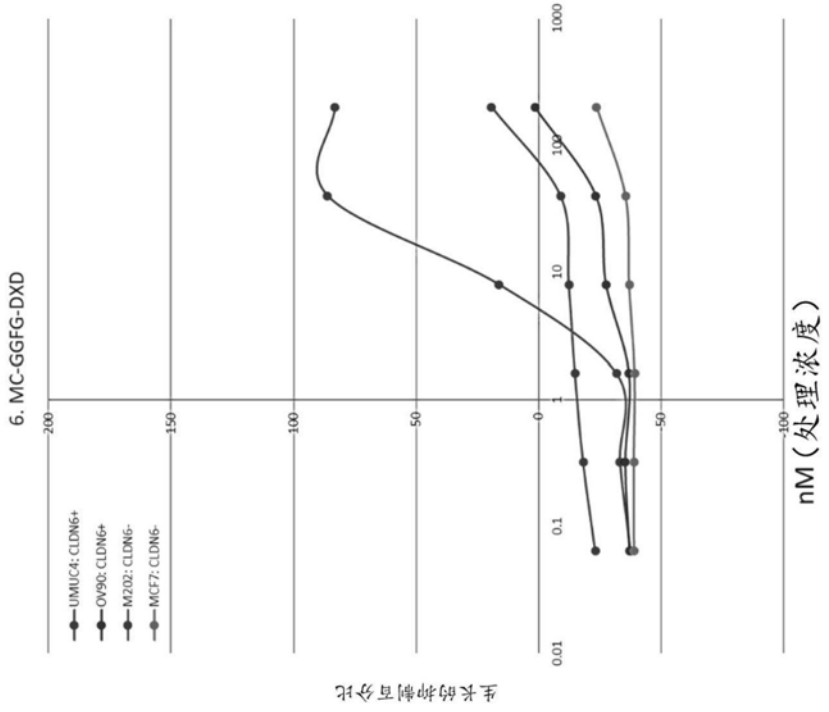

6. MC-GGFG-DXD
UMUC4: CLDN6+
OV90: CLDN6+
M202: CLDN6-
MCF7: CLDN6-
生长的抑制百分比
nM（处理浓度）

图39F

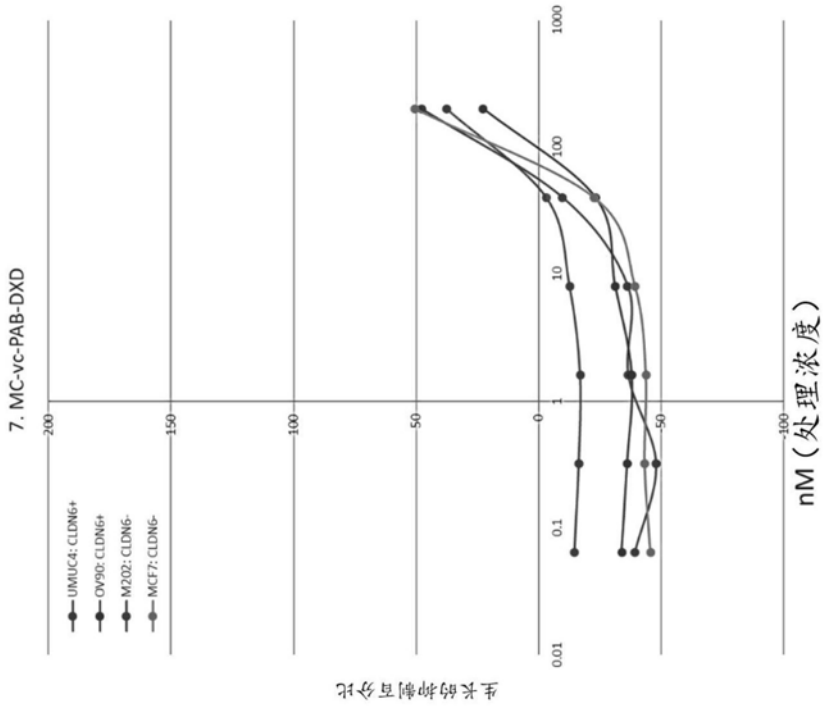

7. MC-vc-PAB-DXD
UMUC4: CLDN6+
OV90: CLDN6+
M202: CLDN6-
MCF7: CLDN6-
生长的抑制百分比
nM（处理浓度）

图39G

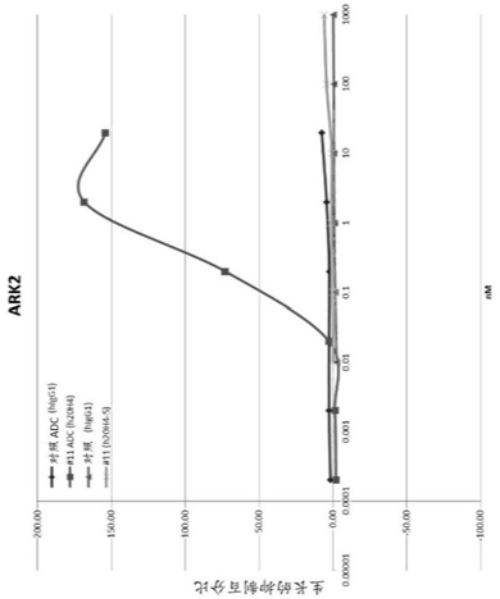

ARK2
生长的抑制百分比
nM

图39H

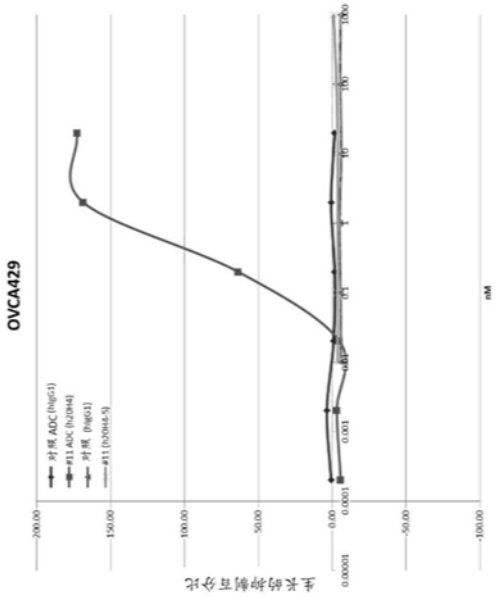

OVCA429
对照 ADC (hIgG1)
#11 ADC (h2H4)
对照 (hIgG1)
#11 (h2H4-5)
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
-50.00
-100.00
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
生长的抑制百分比

图39I

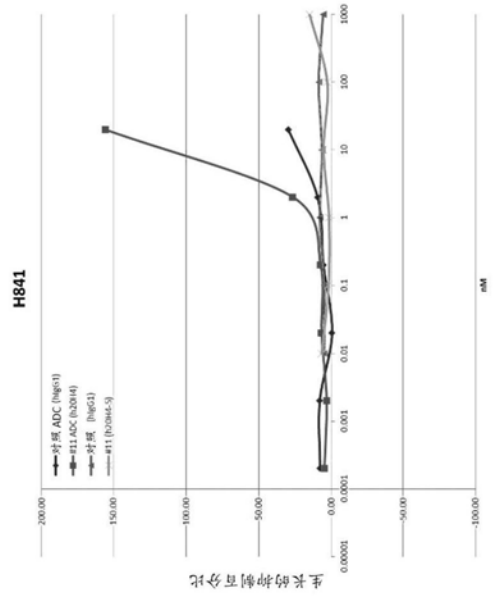

H841
对照 ADC (hIgG1)
#11 ADC (h2H4)
对照 (hIgG1)
#11 (h2H4-5)
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
-50.00
-100.00
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
生长的抑制百分比

图39J

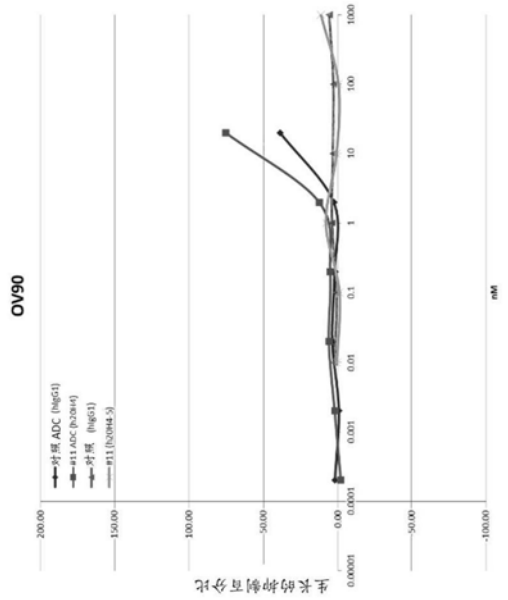

OV90
对照ADC (hIgG1)
#11 ADC (h2H4)
对照 (hIgG1)
#11 (h2H4-5)
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
-50.00
-100.00
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
生长的抑制百分比

图39K

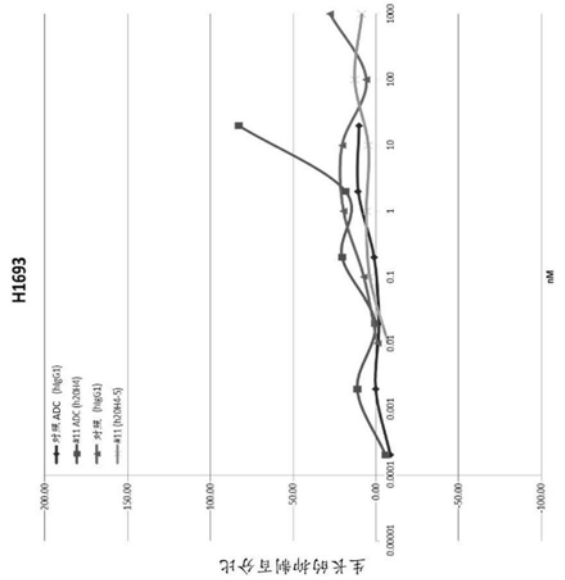

H1693
对照ADC (hIgG1)
#11 ADC (h2H4)
对照 (hIgG1)
#11 (h2H4-5)
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
-50.00
-100.00
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
生长的抑制百分比

图39L

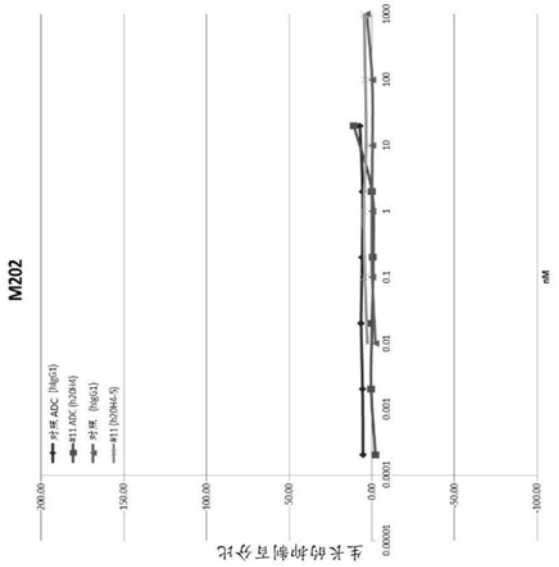

M202
对照ADC (hIgG1)
#11 ADC (hZ0M4)
对照 (hIgG1)
#11 (hZ0M4-5)
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
-50.00
-100.00
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
生长的抑制百分比

图39M

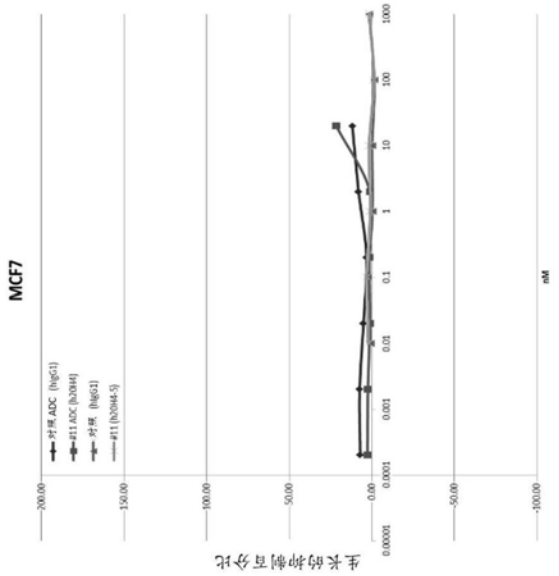

MCF7
对照ADC (hIgG1)
#11 ADC (hZ0M4)
对照 (hIgG1)
#11 (hZ0M4-5)
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
-50.00
-100.00
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
生长的抑制百分比

图39N

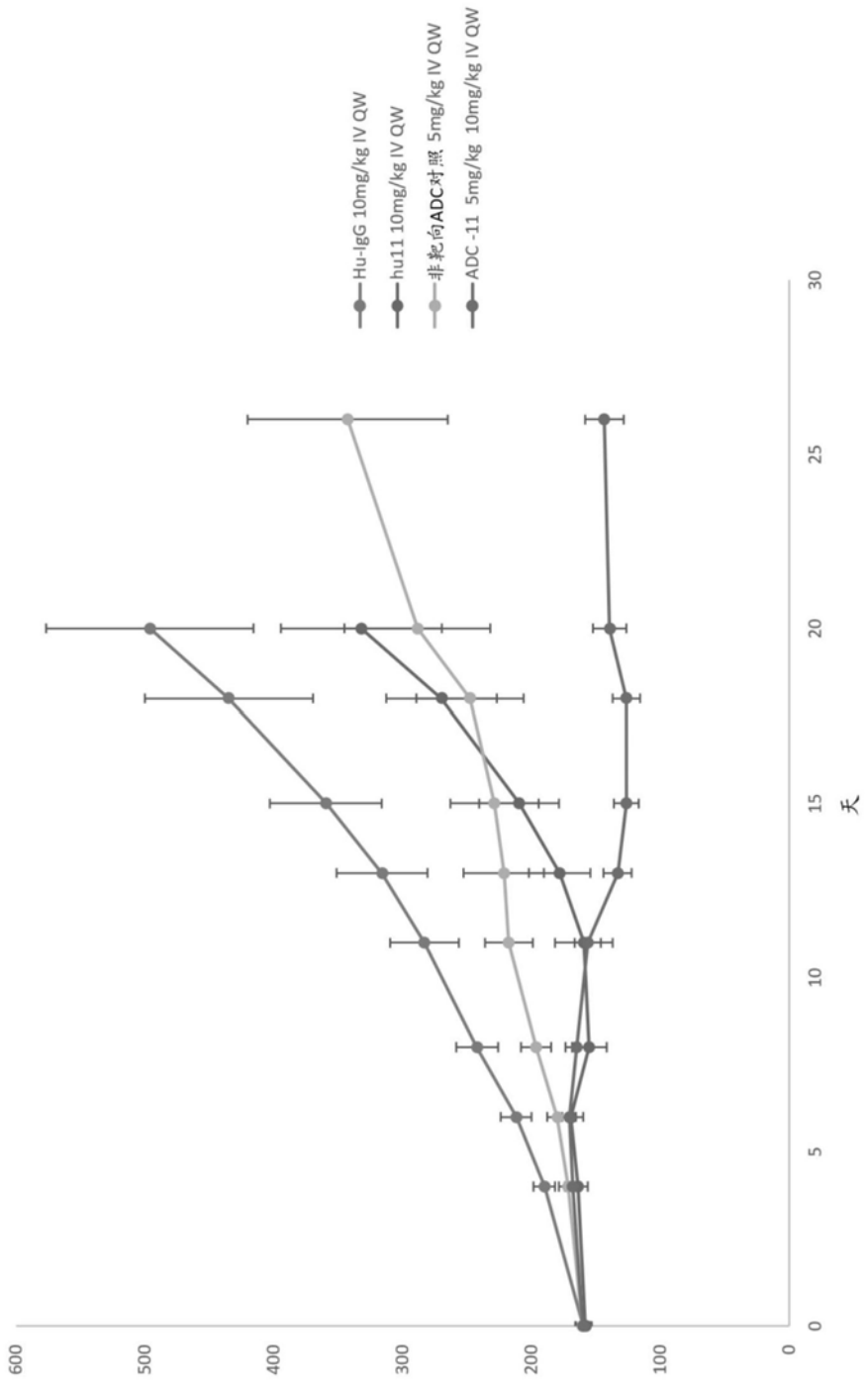

Hu-IgG 10mg/kg IV QW
hu11 10mg/kg IV QW
非靶向ADC对照 5mg/kg IV QW
ADC -11 5mg/kg 10mg/kg IV QW
600
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
30
天

图40

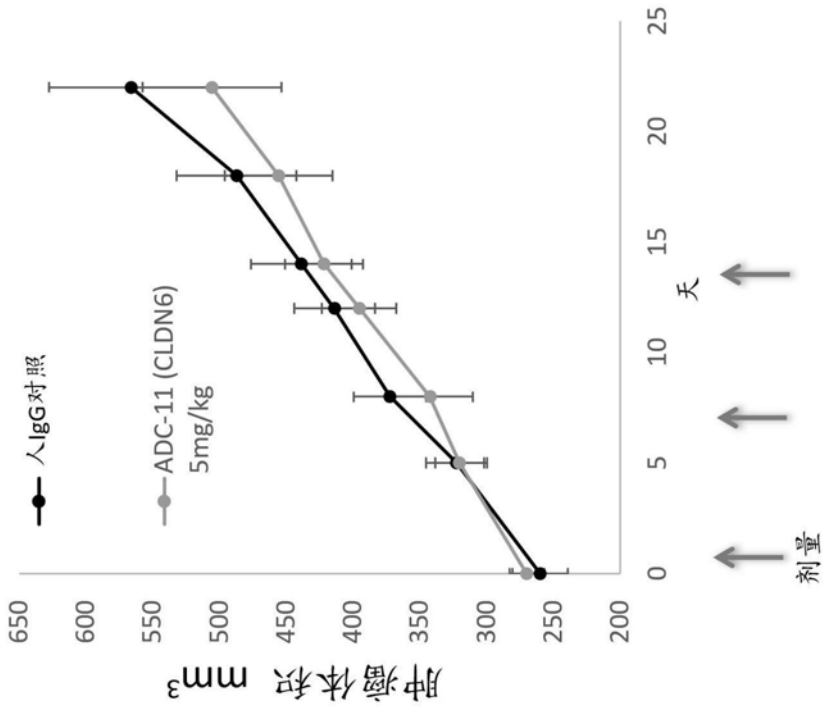

肿瘤体积 mm3
650
600
550
500
450
400
350
300
250
200
0
5
10
15
20
25
天
剂量
人IgG对照
ADC-11 (CLDN6)
5mg/kg

图41A

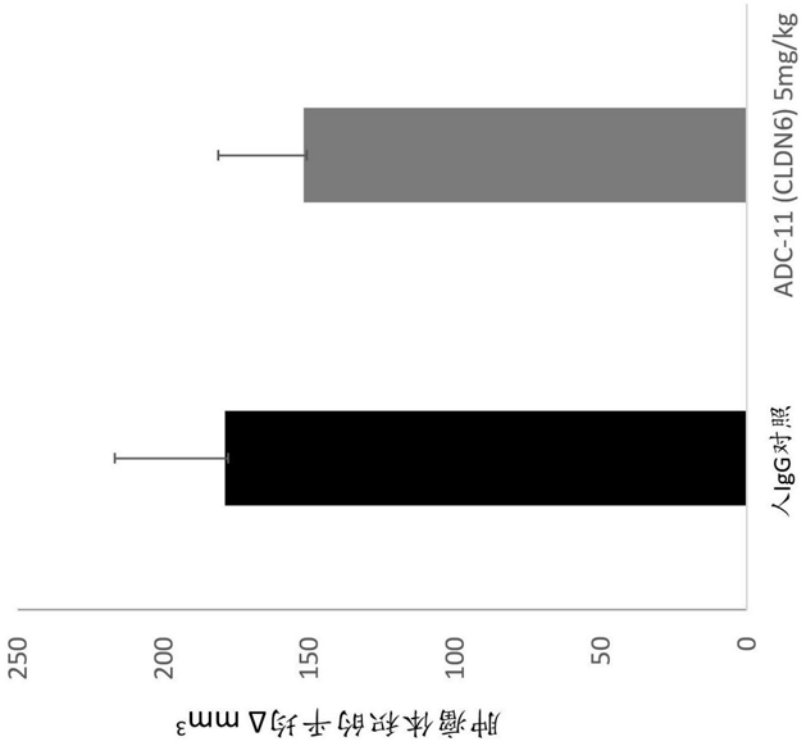

肿瘤体积的平均Δ mm3
250
200
150
100
50
0
人IgG对照
ADC-11 (CLDN6) 5mg/kg

图41B

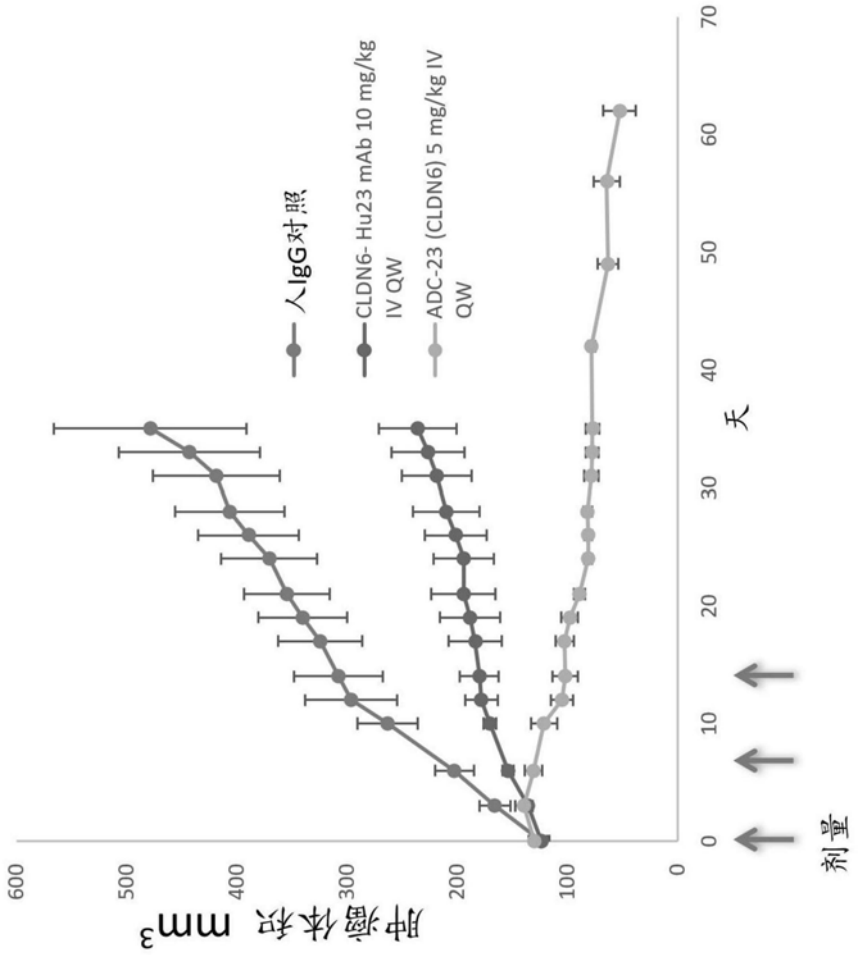

肿瘤体积 mm3
600
500
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
50
60
70
天
剂量
人IgG对照
CLDN6- Hu23 mAb 10 mg/kg IV QW
ADC-23 (CLDN6) 5 mg/kg IV QW

图42A

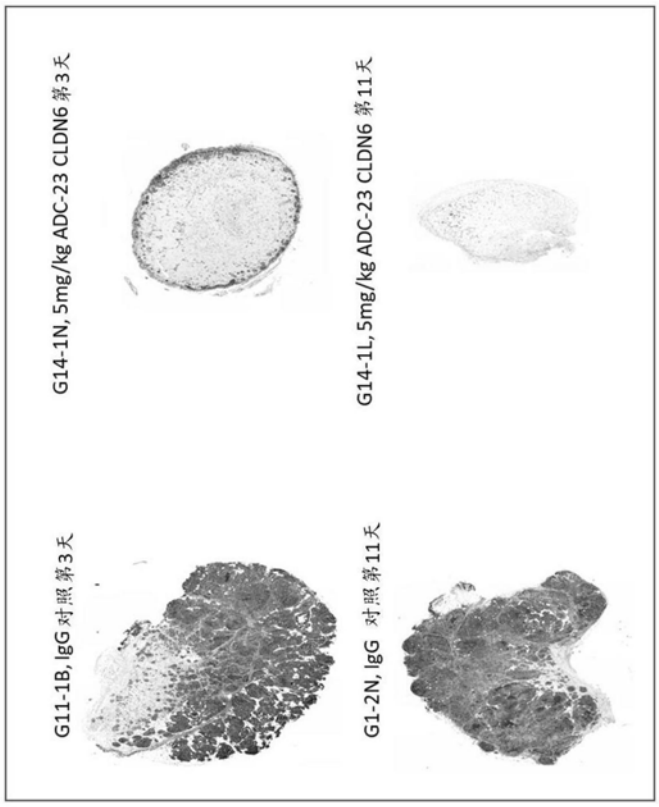

G14-1N, 5mg/kg ADC-23 CLDN6 第3天
G14-1L, 5mg/kg ADC-23 CLDN6 第11天
G11-1B, IgG 对照 第3天
G1-2N, IgG 对照 第11天

图42B

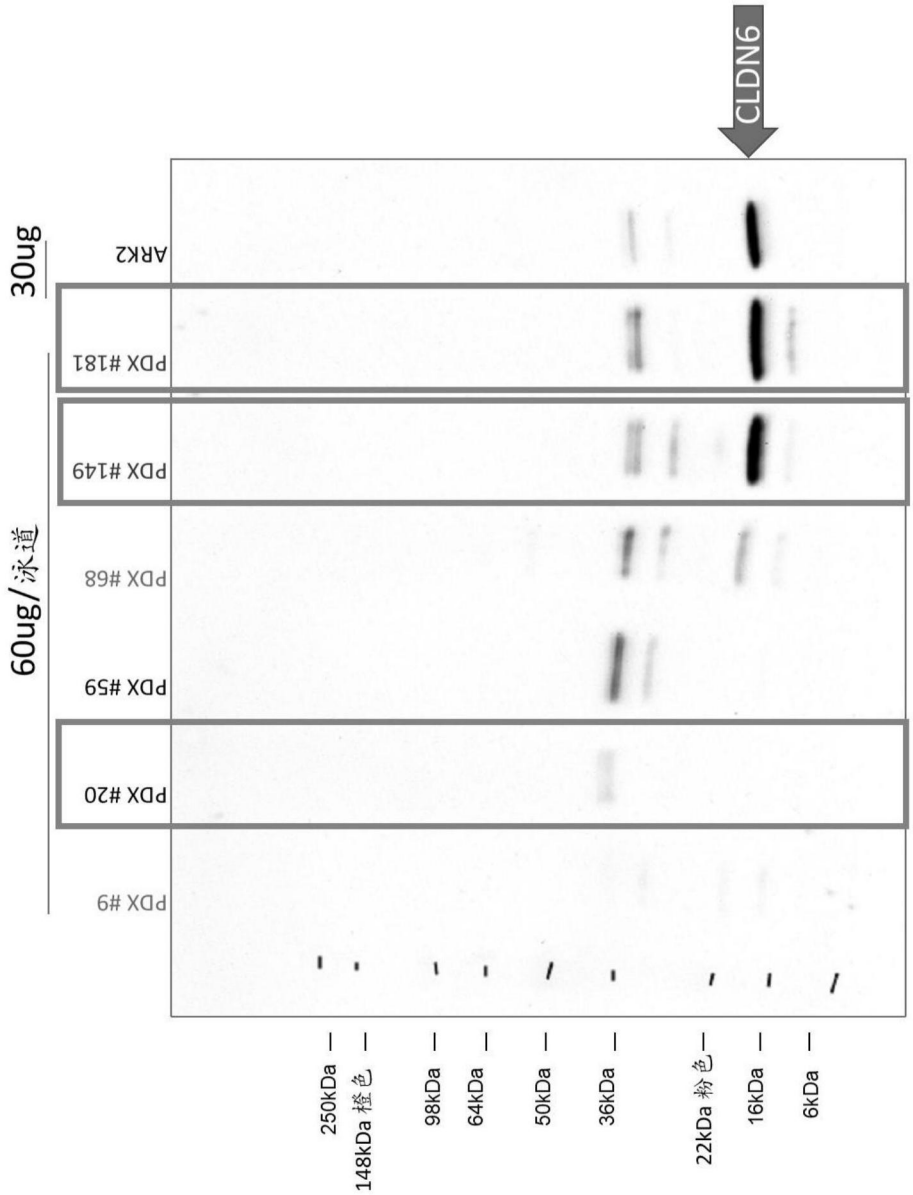

CLDN6
30ug
ARK2
60ug/泳道
PDX #181
PDX #149
PDX #68
PDX #59
PDX #20
PDX #9
250kDa
148kDa 橙色
98kDa
64kDa
50kDa
36kDa
22kDa 粉色
16kDa
6kDa

图43A

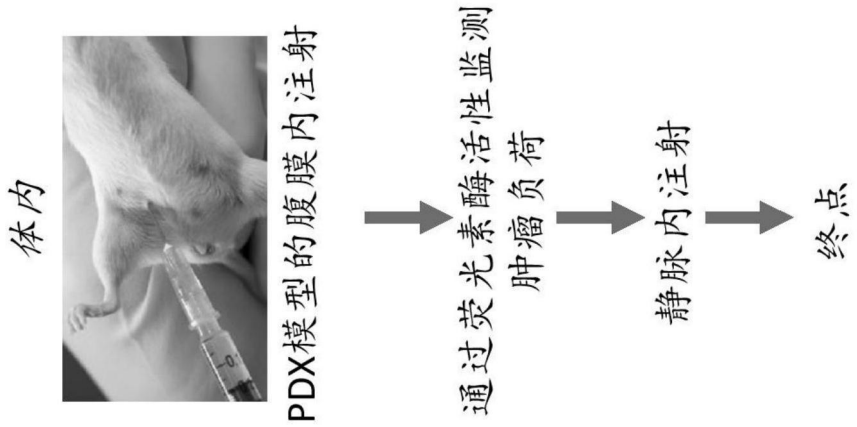


图43B

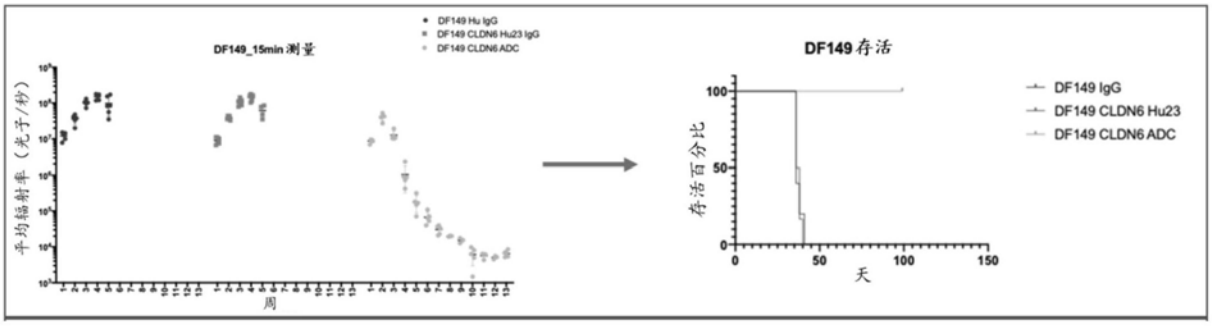


图43C

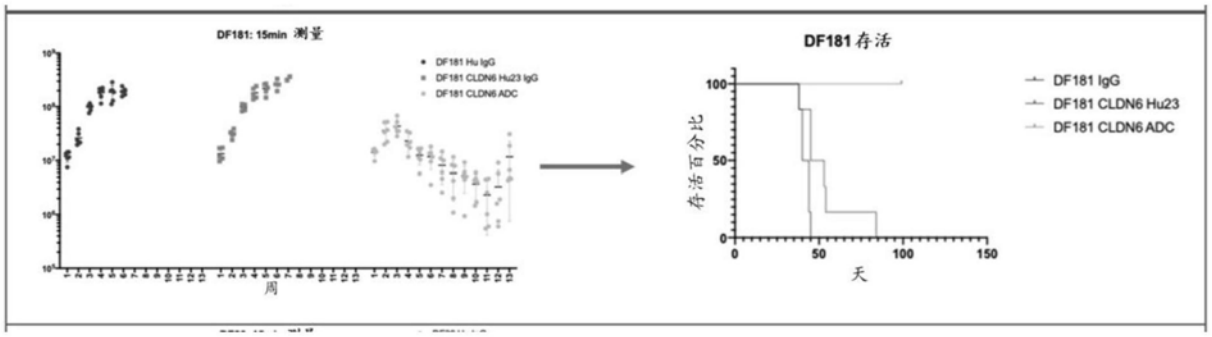


图43D

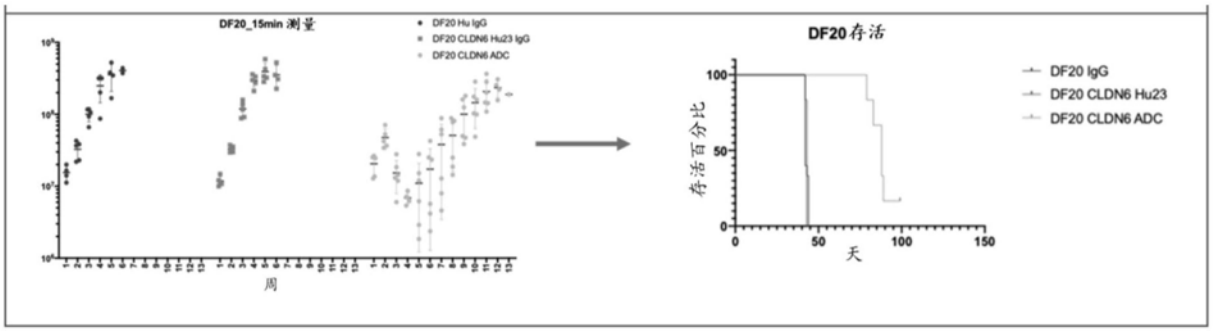

DF20_15min 测量
DF20 Hu IgG
DF20 CLDN6 Hu23 IgG
DF20 CLDN6 ADC
周
DF20存活
存活百分比
100
50
0
0
50
100
150
天
DF20 IgG
DF20 CLDN6 Hu23
DF20 CLDN6 ADC

图43E

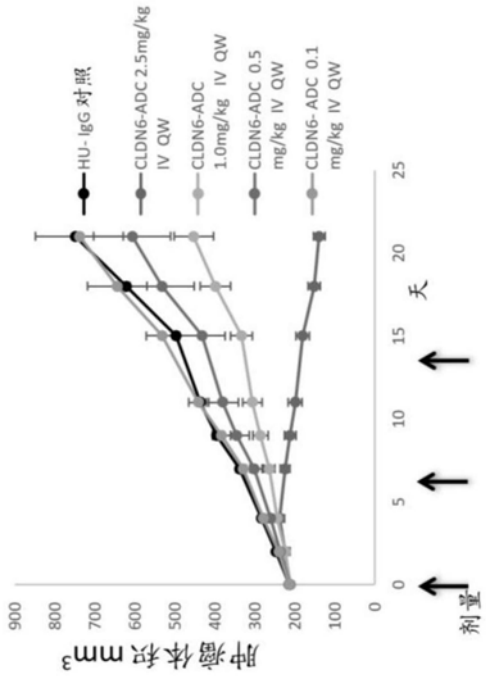

HU- IgG 对照
CLDN6-ADC 2.5mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 1.0mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 0.5 mg/kg IV QW
CLDN6- ADC 0.1 mg/kg IV QW
肿瘤体积 mm3
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
天
剂量

图44A

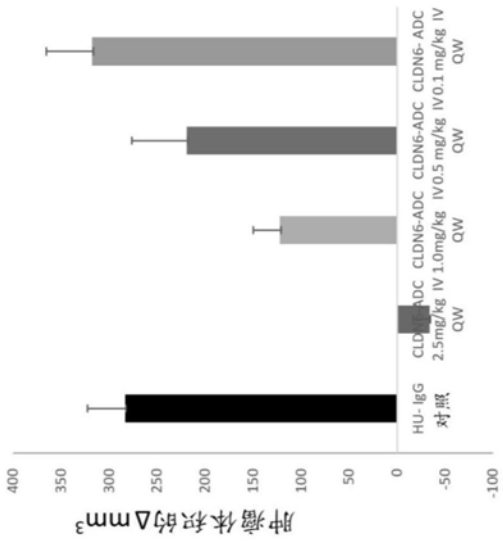

肿瘤体积的Δmm3
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
-100
HU- IgG 对照
CLDN6-ADC 2.5mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 1.0mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 0.5 mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 0.1 mg/kg IV QW

图44B

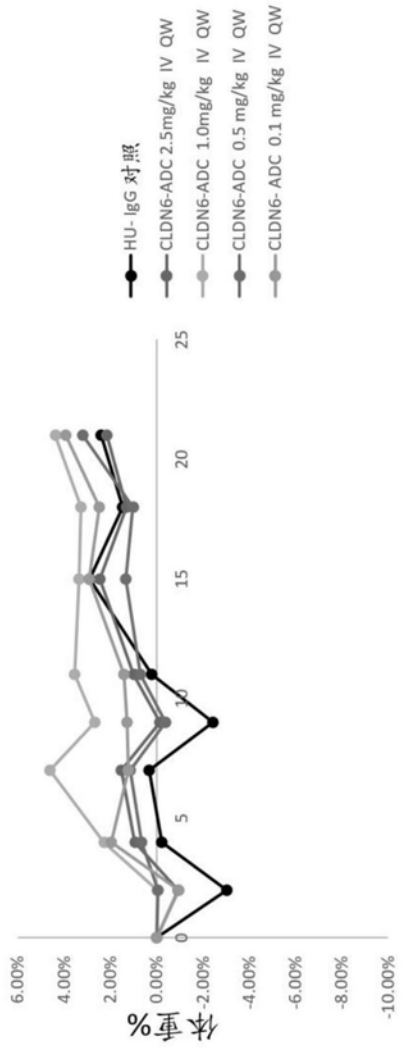

HU- IgG 对照
CLDN6-ADC 2.5mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 1.0mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 0.5 mg/kg IV QW
CLDN6- ADC 0.1 mg/kg IV QW
体重%
6.00%
4.00%
2.00%
0.00%
-2.00%
-4.00%
-6.00%
-8.00%
-10.00%
0
5
10
15
20
25

图44C

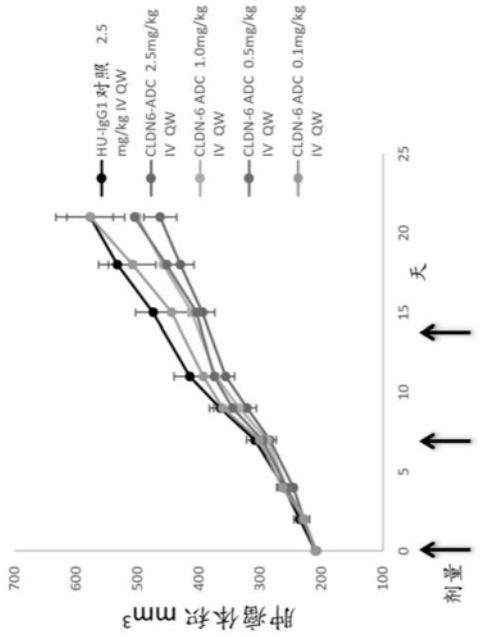

肿瘤体积 mm3
700
600
500
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
天
给药
HU-IgG1 对照 2.5 mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 2.5mg/kg IV QW
CLDN-6 ADC 1.0mg/kg IV QW
CLDN-6 ADC 0.5mg/kg IV QW
CLDN-6 ADC 0.1mg/kg IV QW

图45A

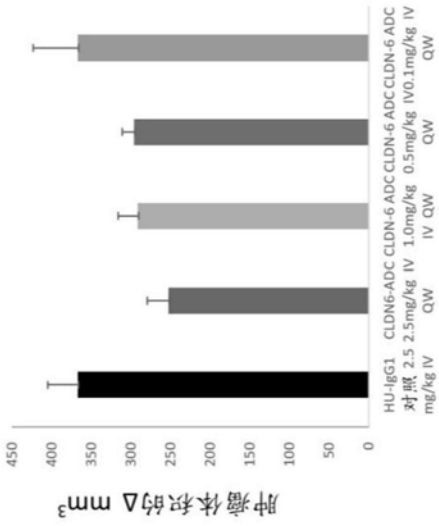

肿瘤体积的Δ mm3
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
HU-IgG1 对照 2.5 mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 2.5mg/kg IV QW
CLDN-6 ADC 1.0mg/kg IV QW
CLDN-6 ADC 0.5mg/kg IV QW
CLDN-6 ADC 0.1mg/kg IV QW

图45B

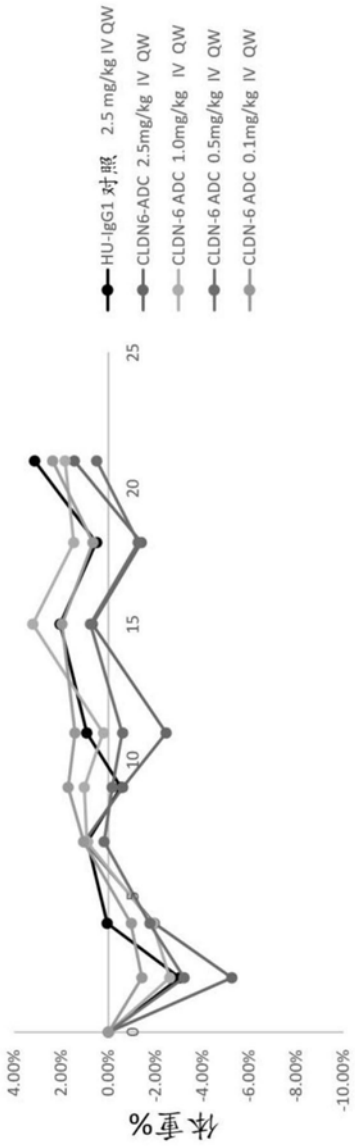

HU-IgG1 对照 2.5 mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 2.5mg/kg IV QW
CLDN-6 ADC 1.0mg/kg IV QW
CLDN-6 ADC 0.5mg/kg IV QW
CLDN-6 ADC 0.1mg/kg IV QW
25
20
15
10
5
0
4.00%
2.00%
0.00%
-2.00%
-4.00%
-6.00%
-8.00%
-10.00%
体重%

图45C