



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114206927 B

(45) 授权公告日 2025.03.21

(21) 申请号 202080043134.5

(22) 申请日 2020.06.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114206927 A

(43) 申请公布日 2022.03.18

(30) 优先权数据
62/861,708 2019.06.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.13

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/037566 2020.06.12

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/252366 EN 2020.12.17

(73) 专利权人 特尼奥生物股份有限公司
地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 N·特林克莱因 U·兰加斯瓦米
S·艾依尔 K·普拉布阿卡
H·乌加马拉吉

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 李程达

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102770456 A, 2012.11.07
CN 109843325 A, 2019.06.04
CN 111683966 A, 2020.09.18

审查员 蒋超

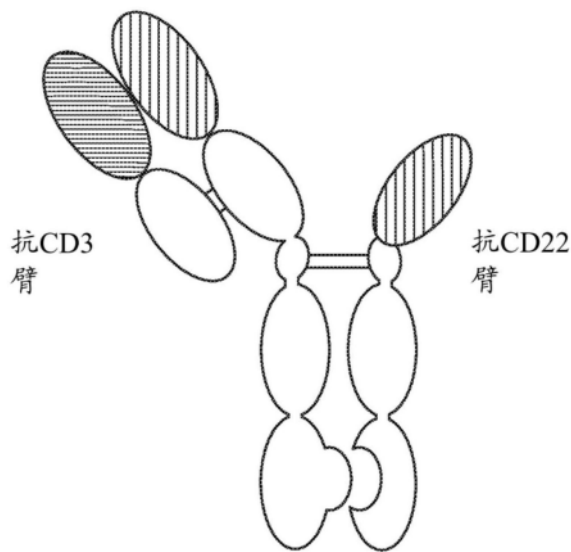
权利要求书1页 说明书39页
序列表74页 附图21页

(54) 发明名称

与CD22和CD3结合的多特异性重链抗体

(57) 摘要

公开了与CD22和CD3结合的多特异性人重链抗体(例如UniAbs™),连同制备此类抗体的方法,包含此类抗体的组合物,包括药物组合物,以及它们用于治疗以CD22表达为特征的病症的用途。



1. 双特异性抗体,其包含对CD22具有结合亲和力的第一结合单元和对CD3具有结合亲和力的第二结合单元,其中所述对CD22具有结合亲和力的第一结合单元是仅重链结合单元并且包含重链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO: 1的CDR1序列、SEQ ID NO: 12的CDR2序列和SEQ ID NO: 19的CDR3序列;

并且其中所述第二结合单元包含:

(a) 重链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO: 85的CDR1序列、SEQ ID NO: 86的CDR2序列和SEQ ID NO: 87的CDR3序列;和

(b) 轻链可变区,所述轻链可变区包含SEQ ID NO: 88的CDR1序列、SEQ ID NO: 89的CDR2序列和SEQ ID NO: 90的CDR3序列。

2. 如权利要求1所述的双特异性抗体,其中所述对CD22具有结合亲和力的第一结合单元包含与SEQ ID NO:25具有至少95%同一性的重链可变区序列。

3. 如权利要求2所述的双特异性抗体,其中所述对CD22具有结合亲和力的第一结合单元包含含有SEQ ID NO:25的重链可变区序列。

4. 如权利要求1所述的双特异性抗体,其中对CD3具有结合亲和力的第二结合单元包含与SEQ ID NO:91具有至少95%同一性的重链可变区序列。

5. 如权利要求4所述的双特异性抗体,其中对CD3具有结合亲和力的第二结合单元包含含有SEQ ID NO:91的重链可变区序列。

6. 如权利要求1所述的双特异性抗体,其中对CD3具有结合亲和力的第二结合单元包含与SEQ ID NO:92具有至少95%同一性的重链可变区序列。

7. 如权利要求6所述的双特异性抗体,其中对CD3具有结合亲和力的第二结合单元包含含有SEQ ID NO:92的重链可变区序列。

8. 如权利要求1所述的双特异性抗体,其中所述对CD22具有结合亲和力的第一结合单元还包含不存在CH1序列的重链恒定区序列。

9. 如权利要求1所述的双特异性抗体,其包含人IgG4 Fc区。

10. 如权利要求9所述的双特异性抗体,其中所述人IgG4 Fc区是沉默的人IgG4 Fc区。

11. 如权利要求9所述的双特异性抗体,其中所述人IgG4 Fc区包含铰链区突变。

12. 如权利要求9所述的双特异性抗体,其中所述人IgG4 Fc区包含多个杵臼突变。

13. 如权利要求9所述的双特异性抗体,其中所述人IgG4 Fc区包含C末端赖氨酸。

14. 如权利要求9所述的双特异性抗体,其中所述人IgG4 Fc区不含C末端赖氨酸。

15. 如权利要求1所述的双特异性抗体,其包含人IgG1 Fc区。

16. 如权利要求15所述的双特异性抗体,其中所述人IgG1 Fc区是沉默的人IgG1 Fc区。

17. 如权利要求15所述的双特异性抗体,其中所述人IgG1 Fc区包含铰链区突变。

18. 如权利要求15所述的双特异性抗体,其中所述人IgG1 Fc区包含多个杵臼突变。

19. 如权利要求15所述的双特异性抗体,其中所述人IgG1 Fc区包含C末端赖氨酸。

20. 如权利要求15所述的双特异性抗体,其中所述人IgG1 Fc区不含C末端赖氨酸。

21. 编码权利要求1的所述的双特异性抗体的多核苷酸。

与CD22和CD3结合的多特异性重链抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年6月14日提交的美国临时专利申请序列号62/861,708的申请日期的优先权权益,所述申请的公开内容以全文引用的方式并入本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及与CD22和CD3结合的多特异性人重链抗体(例如UniAbs™)。本发明进一步涉及制备此类抗体的方法、包含此类抗体的组合物(包括药物组合物)以及其用于治疗以CD22表达为特征的病症的用途。

[0004] 发明背景

[0005] CD22

[0006] CD22,也称为SIGLEC-2(UniProt P20273),是一种在成熟B细胞上表达的细胞表面受体。CD22含有多个Ig结构域,并且是免疫球蛋白超家族的成员。CD22的细胞外结构域与唾液酸部分相互作用,包括存在于CD45细胞表面蛋白上的那些部分。CD22被认为作为B细胞受体信号传导的抑制性受体起作用。与CD20和CD19一起,CD22的受限B细胞表达使其成为治疗B细胞恶性肿瘤的有吸引力的靶标。对CD22特异性的单克隆抗体已在文献中有所描述(例如,Jabbour,Elias,等人“Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia.” Blood 125.26(2015):4010-4016)并已在治疗上用作标准单克隆药物(例如依帕妥珠单抗(epratuzumab))以及抗体-药物缀合物(伊妥珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin))。此外,抗CD22嵌合抗原受体T细胞已在临床上用于治疗白血病(Fry,Terry J.,等人“CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy.” Nature medicine(2017))。

[0007] 重链抗体

[0008] 在常规IgG抗体中,重链和轻链的缔合部分地是由于轻链恒定区与重链CH1恒定区之间的疏水性相互作用。重链框架2(FR2)和框架4(FR4)区中存在额外残基,它们也有助于重链与轻链之间的这种疏水性相互作用。

[0009] 然而,已知骆驼科动物(包括骆驼、单峰骆驼和美洲驼在内的胼足(Tylopoda)亚目)的血清含有仅由成对的H-链构成的主要类型的抗体(仅重链抗体或UniAbs™)。骆驼科动物(Camelidae)(单峰驼(Camelus dromedarius)、双峰驼(Camelus bactrianus)、大羊驼(Lama glama)、原驼(Lama guanaco)、羊驼(Lama alpaca)和骆马(Lama vicugna)的UniAbs™具有由单一可变结构域(VHH)、铰链区和两个恒定结构域(CH2和CH3)组成的独特结构,所述恒定结构域与经典抗体的CH2和CH3结构域高度同源。这些UniAbs™缺乏恒定区的第一结构域(CH1),所述结构域存在于基因组中,但在mRNA加工过程中被剪接。CH1结构域的不存在解释了UniAbs™中轻链的不存在,因为此结构域是轻链的恒定结构域的锚定位置。此类UniAbs™自然进化为由来自常规抗体或其片段的三个CDR赋予抗原结合特异性和高亲和力(Muyldermans,2001;J Biotechnol 74:277-302;Revetts等人,2005;Expert Opin Biol Ther 5:111-124)。诸如鲨鱼的软骨鱼也已经进化出一种独特类型的免疫球蛋白(命名为

IgNAR),它缺乏多肽轻链并且完全由重链构成。IgNAR分子可通过分子工程改造加以操纵以产生单一重链多肽的可变结构域(vNAR)(Nuttall等人Eur.J.Biochem.270,3543-3554(2003);Nuttall等人Function and Bioinformatics 55,187-197(2004);Dooley等人,Molecular Immunology 40,25-33(2003))。

[0010] 缺乏轻链的仅重链抗体结合抗原的能力是在20世纪60年代建立的(Jaton等人(1968)Biochemistry,7,4185-4195)。以物理方式与轻链分离的重链免疫球蛋白相对于四聚体抗体保留了80%的抗原结合活性。Sitia等人(1990)Cell,60,781-790证明了从重排的小鼠 μ 基因去除CH1结构域会导致在哺乳动物细胞培养物中产生缺乏轻链的仅重链抗体。所产生的抗体保留了VH结合特异性和效应子功能。

[0011] 可通过免疫作用产生针对多种抗原的具有高特异性和亲和力的重链抗体(van der Linden,R.H.等人Biochim.Biophys.Acta.1431,37-46(1999))并且VHH部分可容易地在酵母中克隆和表达(Frenken,L.G.J.等人J.Biotechnol.78,11-21(2000))。其表达水平、溶解性和稳定性显著高于经典F(ab)或Fv片段的表达水平、溶解性和稳定性(Ghahroudi,M.A.等人FEBS Lett.414,521-526(1997))。

[0012] 其中 λ (lambda)轻(L)链基因座和/或 λ 和 κ (kappa)L链基因座已在功能上沉默的小鼠和由此类小鼠产生的抗体描述于美国专利号7,541,513和8,367,888中。在小鼠和大鼠中重组产生仅重链抗体已经报道于例如W02006008548;美国申请公布号20100122358;Nguyen等人,2003,Immunology;109(1),93-101;Brüggemann等人,Crit.Rev.Immunol.;2006,26(5):377-90;和Zou等人,2007,J Exp Med;204(13):3271-3283中。经由锌指核酸酶的胚胎显微注射产生基因敲除大鼠描述于Geurts等人,2009,Science,325(5939):433中。可溶性仅重链抗体和包含产生此类抗体的异源重链基因座的转基因啮齿动物描述于美国专利号8,883,150和9,365,655中。包含单结构域抗体作为结合(靶向)结构域的CAR-T结构描述于例如Iri-Sofla等人,2011,Experimental Cell Research 317:2630-2641和Jamnani等人,2014,Biochim Biophys Acta,1840:378-386中。

发明内容

[0013] 本发明的多个方面涉及对CD22具有结合亲和力的重链抗体,包括但不限于UniAbs™。本发明的其他方面涉及制备此类抗体的方法、包含此类抗体的组合物以及其用于治疗以CD22表达为特征的病症的用途。

[0014] 本发明的多个方面包括与CD3结合的多特异性结合化合物,其包含:重链可变区,其包含:(a)在SEQ ID NO:85中具有两个或更少取代的CDR1序列;和/或(b)在SEQ ID NO:86中具有两个或更少取代的CDR2序列;和/或(c)在SEQ ID NO:87中具有两个或更少取代的CDR3序列;和轻链可变区。在一些实施方案中,重链CDR1、CDR2和CDR3序列存在于人VH框架中。在一些实施方案中,重链可变区包含人VH框架中的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中每个CDR序列包含与SEQ ID NO:85-87中的任一者具有至少85%同一性的序列;并且所述结合化合物还包含轻链可变区。

[0015] 在一些实施方案中,多特异性结合化合物包含:重链可变区,其包含:(a)在SEQ ID NO:85中具有两个或更少取代的CDR1序列;和(b)在SEQ ID NO:86中具有两个或更少取代的CDR2序列;和(c)在SEQ ID NO:87中具有两个或更少取代的CDR3序列;并且所述结合化合物

还包含轻链可变区。

[0016] 在一些实施方案中,多特异性结合化合物包含:重链可变区,其包含SEQ ID NO:85的CDR1序列、SEQ ID NO:86的CDR2序列和SEQ ID NO:87的CDR3序列;并且所述结合化合物还包含轻链可变区。

[0017] 在一些实施方案中,轻链可变区包含人VL框架中的CDR1、CDR2和CDR3序列,其中每个CDR序列包含相对于SEQ ID NO:92中的CDR序列或CDR序列集合具有3个或更少氨基酸取代的序列;或其中所述CDR序列包含与SEQ ID NO:92中的CDR序列或CDR序列集合具有至少85%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含SEQ ID NO:88的CDR1序列、SEQ ID NO:89的CDR2序列和SEQ ID NO:90的CDR3序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:91具有至少95%同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,重链可变区包含在SEQ ID NO:91中陈述的氨基酸序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:92具有至少95%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列。

[0018] 本发明的多个方面包括多特异性结合化合物,其包含对CD22具有结合亲和力的第一结合单元和对CD3具有结合亲和力的第二结合单元,其中所述第一结合单元包含:(a)在SEQ ID NO:1至10的氨基酸序列中的任一者中具有两个或更少取代的CDR1;和/或(b)在SEQ ID NO:11至17的氨基酸序列中的任一者中具有两个或更少取代的CDR2;和/或(c)在SEQ ID NO:18至23的氨基酸序列中的任一者中具有两个或更少取代的CDR3。在一些实施方案中,第一结合单元的CDR1、CDR2和CDR3序列存在于人框架中。在一些实施方案中,第一结合单元还包含不存在CH1序列的重链恒定区序列。

[0019] 在一些实施方案中,第一结合单元包含重链可变区,其包含:(a)选自由SEQ ID NO:1至10组成的组的CDR1序列;和/或(b)选自由SEQ ID NO:11至17组成的组的CDR2序列;和/或(c)选自由SEQ ID NO:18至23组成的组的CDR3序列。

[0020] 在一些实施方案中,多特异性结合化合物包含:(a)选自由SEQ ID NO:1至10组成的组的CDR1序列;和(b)选自由SEQ ID NO:11至17组成的组的CDR2序列;和(c)选自由SEQ ID NO:18至23组成的组的CDR3序列。

[0021] 在一些实施方案中,多特异性结合化合物包含:(a)SEQ ID NO:1的CDR1序列、SEQ ID NO:11的CDR2序列和SEQ ID NO:18的CDR3序列;(b)SEQ ID NO:1的CDR1序列、SEQ ID NO:12的CDR2序列和SEQ ID NO:19的CDR3序列;或(c)SEQ ID NO:1的CDR1序列、SEQ ID NO:12的CDR2序列和SEQ ID NO:20的CDR3序列。在一些实施方案中,多特异性结合化合物包含与SEQ ID NO:24至84的序列中的任一者具有至少95%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,多特异性结合化合物包含选自由SEQ ID NO:24至84组成的组的重链可变区序列。在一些实施方案中,多特异性结合化合物包含SEQ ID NO:24的重链可变区序列。

[0022] 本发明的多个方面包括多特异性结合化合物,其包含对CD22具有结合亲和力的第一结合单元和对CD3具有结合亲和力的第二结合单元,其中所述第一结合单元包含重链可变区,其包含:(a)下式的CDR1序列: $G X_1 S I X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 Y$ (SEQ ID NO:104),其中 X_1 是D或G; X_2 是S、T、I或N; X_3 是S或D; X_4 是G、S或N; X_5 是D、G或S;并且 X_6 是Y或H;和(b)下式的CDR2序列: $X_7 X_8 Y X_9 G X_{10} X_{11}$ (SEQ ID NO:105),其中 X_7 是I或V; X_8 是Y或H; X_9 是S或T; X_{10} 是A、V或S;并且 X_{11} 是T或A;和(c)下式的CDR3序列: $X_{12} R X_{13} D S S X_{14} W R S$ (SEQ ID NO:106),其中

X_{12} 是T、A或K; X_{13} 是D或E; 并且 X_{14} 是N或S。

[0023] 本发明的多个方面包括多特异性结合化合物,其包含对CD22具有结合亲和力的第一结合单元和对CD3具有结合亲和力的第二结合单元,其中所述第一结合单元包含重链可变区,其包含人VH框架中的CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述CDR序列包含在选自SEQ ID NO:1-23组成的组的CDR序列中具有两个或更少取代的序列。

[0024] 本发明的多个方面包括多特异性结合化合物,其包含对CD22具有结合亲和力的第一结合单元和对CD3具有结合亲和力的第二结合单元,其中所述第一结合单元包含重链可变区,其包含人VH框架中的CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述CDR序列选自SEQ ID NO:1-23组成的组。

[0025] 本发明的多个方面包括多特异性结合化合物,其包含对CD22具有结合亲和力的第一结合单元和对CD3具有结合亲和力的第二结合单元,其中所述第一结合单元包含重链可变区,其包含人VH框架中的:(a) SEQ ID NO:1的CDR1序列、SEQ ID NO:11的CDR2序列和SEQ ID NO:18的CDR3序列;或(b) SEQ ID NO:1的CDR1序列、SEQ ID NO:12的CDR2序列和SEQ ID NO:19的CDR3序列;或(c) SEQ ID NO:1的CDR1序列、SEQ ID NO:12的CDR2序列和SEQ ID NO:20的CDR3序列。

[0026] 在一些实施方案中,多特异性结合化合物是双特异性的。在一些实施方案中,多特异性结合化合物呈CAR-T形式。

[0027] 本发明的多个方面包括多特异性结合化合物,其包含:(i)对CD3具有结合亲和力的重链可变区,其包含人VH框架中的SEQ ID NO:85的CDR1序列、SEQ ID NO:86的CDR2序列和SEQ ID NO:87的CDR3序列;(ii)轻链可变区,其包含人VL框架中的SEQ ID NO:88的CDR1序列、SEQ ID NO:89的CDR2序列和SEQ ID NO:90的CDR3序列;和(iii)抗CD22重链抗体的抗原结合结构域,其包含人VH框架中的SEQ ID NO:1的CDR1序列、SEQ ID NO:11的CDR2序列和SEQ ID NO:18的CDR3序列。

[0028] 本发明的多个方面包括多特异性结合化合物,其包含:(i)对CD3具有结合亲和力的重链可变区,其包含人VH框架中的SEQ ID NO:85的CDR1序列、SEQ ID NO:86的CDR2序列和SEQ ID NO:87的CDR3序列;(ii)轻链可变区,其包含人VL框架中的SEQ ID NO:88的CDR1序列、SEQ ID NO:89的CDR2序列和SEQ ID NO:90的CDR3序列;和(iii)抗CD22重链抗体的抗原结合结构域,其包含人VH框架中的SEQ ID NO:1的CDR1序列、SEQ ID NO:12的CDR2序列和SEQ ID NO:19的CDR3序列。

[0029] 本发明的多个方面包括多特异性结合化合物,其包含:(i)对CD3具有结合亲和力的重链可变区,其包含人VH框架中的SEQ ID NO:85的CDR1序列、SEQ ID NO:86的CDR2序列和SEQ ID NO:87的CDR3序列;(ii)轻链可变区,其包含人VL框架中的SEQ ID NO:88的CDR1序列、SEQ ID NO:89的CDR2序列和SEQ ID NO:90的CDR3序列;和(iii)抗CD22重链抗体的抗原结合结构域,其包含人VH框架中的SEQ ID NO:1的CDR1序列、SEQ ID NO:12的CDR2序列和SEQ ID NO:20的CDR3序列。

[0030] 在一些实施方案中,多特异性结合化合物包含人IgG1 Fc区。在一些实施方案中,人IgG1 Fc区是沉默的人IgG1 Fc区。在一些实施方案中,多特异性结合化合物包含人IgG4 Fc区。在一些实施方案中,人IgG4 Fc区是沉默的人IgG4 Fc区。

[0031] 本发明的多个方面包括包含如本文所述的多特异性结合化合物的药物组合物。

[0032] 本发明的多个方面包括用于治疗以CD22表达为特征的B细胞病症的方法,所述方法包括向患有所述病症的受试者施用如本文所述的多特异性结合化合物或药物组合物。

[0033] 本发明的多个方面包括多特异性结合化合物在制备用于治疗以CD22表达为特征的B细胞病症的药剂中的用途。

[0034] 在一些实施方案中,所述病症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施方案中,所述病症是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施方案中,所述病症是系统性红斑狼疮(SLE)。在一些实施方案中,所述病症是类风湿性关节炎(RA)。在一些实施方案中,所述病症是多发性硬化症(MS)。

[0035] 本发明的多个方面包括编码如本文所述的多特异性结合化合物的多核苷酸。本发明的多个方面包括包含如本文所述的多核苷酸的载体。本发明的多个方面包括包含如本文所述的载体的细胞。

[0036] 本发明的多个方面包括产生如本文所述的多特异性结合化合物的方法,所述方法包括使如本文所述的细胞在允许表达所述结合化合物的条件下生长,以及从所述细胞中分离所述结合化合物。

[0037] 本发明的多个方面包括制备如本文所述的多特异性结合化合物的方法,所述方法包括用CD22免疫UniRat动物以及鉴定CD22结合重链序列。

[0038] 本发明的多个方面包括治疗方法,所述方法包括向个体施用有效剂量的如本文所述的多特异性结合化合物或如本文所述的药物组合物。

[0039] 这些和其他方面将在包括实施例的本公开的剩余部分中进一步解释。

附图说明

[0040] 图1A是描绘使用静息人泛T细胞进行的CD22阳性细胞(Daudi)的T细胞介导的细胞毒性的图。

[0041] 图1B是描绘与CD22阳性细胞(Daudi)一起孵育并用抗CD22xCD3_F2F多特异性结合化合物和阳性对照处理的静息人泛T细胞的细胞因子释放的剂量反应曲线的图。

[0042] 图2A是描绘使用静息人泛T细胞进行的CD22阳性细胞(SUDHL10)的T细胞介导的细胞毒性的图。

[0043] 图2B是描绘与CD22阳性细胞(SUDHL10)一起孵育并用抗CD22xCD3_F2F多特异性结合化合物和阳性对照处理的静息人泛T细胞的细胞因子释放的剂量反应曲线的图。

[0044] 图3A示出了描绘使用静息人泛T细胞进行的CD22阳性细胞(RI-1)的T细胞介导的细胞毒性的一系列图。

[0045] 图3B是描绘与CD22阳性细胞(RI-1)一起孵育并用抗CD22xCD3_F2F多特异性结合化合物和阳性对照处理的静息人泛T细胞的细胞因子释放的剂量反应曲线的一系列图。

[0046] 图4示出了描绘使用激活的人泛T细胞进行的CD22阳性细胞的T细胞介导的细胞毒性的一系列图。

[0047] 图5示出了描绘针对CD22和CD3的双特异性抗体的细胞结合的一系列图。

[0048] 图6示出了确定抗CD22xCD3_F2F多特异性结合化合物在Daudi异种移植物中的体内功效的治疗计划。

[0049] 图7是描绘在小鼠Daudi异种移植物中随肿瘤植入后天数而变的平均肿瘤体积的

图。

[0050] 图8是描绘在小鼠Daudi异种移植物中随肿瘤植入后天数而变的体重的图。

[0051] 图9是描绘在小鼠Daudi异种移植物中随肿瘤植入后天数而变的体重变化百分比的图。

[0052] 图10是描绘在小鼠Daudi异种移植物中随肿瘤植入后天数而变的平均肿瘤体积的图。

[0053] 图11示出了描绘在小鼠Daudi异种移植物中随肿瘤植入后天数而变的个别肿瘤测量值的一系列图。

[0054] 图12是描绘在小鼠Daudi异种移植物中随肿瘤植入后天数而变的体重的图。

[0055] 图13是描绘在小鼠Daudi异种移植物中随肿瘤植入后天数而变的体重变化百分比的图。

[0056] 图14A是具有一个与CD3特异性结合的结合单元和一个与CD22特异性结合的结合单元的双特异性结合化合物的示意图。

[0057] 图14B是根据本发明的实施方案的可并入一个或多个结合结构域的各种CAR-T构建体的图示。

[0058] 图15A是具有一个与CD3特异性结合的结合单元和一个与CD22特异性结合的结合单元(对于CD22单价、单特异性)的双特异性结合分子的示意图。

[0059] 图15B是具有一个与CD3特异性结合的结合单元和两个与CD22特异性结合的结合单元(对于CD22二价、单特异性)的双特异性结合分子的示意图。

[0060] 图15C是具有一个与CD3特异性结合的结合单元和两个与CD22特异性结合的结合单元(对于CD22二价、双互补位)的双特异性结合分子的示意图。

[0061] 图16是示出根据本发明实施方案的抗CD22抗体的各种生物活性的数据的表格。

[0062] 图17是示出随稀释度而变的血清效价的一系列图。

具体实施方式

[0063] 除非另外指示,否则本发明的实践将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术,所述技术是在本领域的技术范围内。此类技术在文献中得到充分解释,诸如“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第二版(Sambrook等人,1989);“Oligonucleotide Synthesis”(M.J.Gait编,1984);“Animal Cell Culture”(R.I.Freshney编,1987);“Methods in Enzymology”(Academic Press,Inc.);“Current Protocols in Molecular Biology”(F.M.Ausubel等人编,1987,并定期更新);“PCR:The Polymerase Chain Reaction”,(Mullis等人编,1994);“A Practical Guide to Molecular Cloning”(Perbal Bernard V.,1988);“Phage Display:A Laboratory Manual”(Barbas等人,2001);Harlow,Lane和Harlow,Using Antibodies:A Laboratory Manual:Portable Protocol No.I,Cold Spring Harbor Laboratory(1998);以及Harlow和Lane,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory;(1988)。

[0064] 当提供值的范围时,应理解在那个范围的上限与下限之间的每个中间值(除非上下文另外清楚地指出,否则所述中间值达到下限单位的十分之一)和在那个规定范围中的任何其他规定或中间值均涵盖于本发明内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括于

较小范围中,也涵盖于本发明中,所述规定范围中的任何极限值均可特别地加以排除。当所述规定范围包括所述极限值中的一个或两个时,排除那些所包括的极限值中的任一个或两个的范围也包括于本发明中。

[0065] 除非另外指示,否则本文中的抗体残基均是根据Kabat编号系统(例如Kabat等人, *Sequences of Immunological Interest*. 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))进行编号。

[0066] 在以下描述中,提出了许多具体细节以提供对本发明的更透彻的了解。然而,对于本领域技术人员将显而易见的是,可以在没有或多个这些具体细节的情况下实践本发明。在其他情况下,没有描述本领域技术人员众所周知的出名特征和程序以便避免混淆本发明。

[0067] 本公开通篇所引用的所有参考文献(包括专利申请和公布)均以全文引用的方式并入本文中。

[0068] I. 定义

[0069] “包含”意指所陈述的要素是组合物/方法/试剂盒中所需要的,但可以包括其他要素以形成在权利要求书的范围内的组合物/方法/试剂盒等。

[0070] “基本上由……组成”意指将所描述的组合物或方法的范围限制为不实质上影响本发明的基本和新颖特征的规定材料或步骤。

[0071] “由……组成”意指从所述组合物、方法或试剂盒中排除权利要求书中未规定的任何要素、步骤或成分。

[0072] 本文中的抗体残基是根据Kabat编号系统和EU编号系统进行编号。当提及可变结构域中的残基(大约是重链的残基1-113)时,一般使用Kabat编号系统(例如Kabat等人, *Sequences of Immunological Interest*. 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。当提及免疫球蛋白重链恒定区中的残基时,一般使用“EU编号系统”或“EU指数”(例如Kabat等人,同上中报道的EU指数)。“如Kabat中的EU指数”是指人IgG1 EU抗体的残基编号。除非本文中另外规定,否则对抗体可变结构域中的残基编号的提及意指通过Kabat编号系统进行的残基编号。除非本文中另外规定,否则对抗体恒定结构域中的残基编号的提及意指通过EU编号系统进行的残基编号。

[0073] 抗体也称为免疫球蛋白,惯常包含至少一条重链和一条轻链,其中所述重链和轻链的氨基末端域在序列上是可变的,因此通常被称为可变区结构域或可变重(VH)结构域或可变轻(VL)结构域。所述两个结构域惯常缔合以形成特异性结合区,不过如此处将讨论,特异性结合也可用仅重链可变序列获得,并且多种非天然的抗体构型在本领域中是已知的并且加以使用。

[0074] “功能性”或“生物活性”抗体或抗原结合分子(包括仅重链抗体和多特异性(例如双特异性)三链抗体样分子(TCA,描述于本文中)是能够在结构、调节、生物化学或生物物理学事件中发挥一种或多种其天然活性的抗体或抗原结合分子。例如,功能性抗体或其他结合分子(例如TCA)可以具有特异性结合抗原的能力,并且所述结合又可以引起或改变诸如信号转导或酶活性的细胞或分子事件。功能性抗体或其他结合分子(例如TCA)也可以阻断受体的配体活化或用作激动剂或拮抗剂。抗体或其他结合分子(例如TCA)发挥一种或多种其天然活性的能力取决于若干因素,包括多肽链的正确折叠和装配。

[0075] 本文中术语“抗体”以最广泛含义使用并且特定地涵盖单克隆抗体、多克隆抗体、单体、二聚体、多聚体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、仅重链抗体、三链抗体、单链Fv(scFv)、纳米抗体等,并且还包括抗体片段,只要其表现出期望的生物活性(Miller等人(2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861)。抗体可以是鼠、人、人源化、嵌合的,或来源于其他物种。

[0076] 术语抗体可提及全长重链、全长轻链、完整免疫球蛋白分子;或这些多肽中的任一者的免疫活性部分,即包含免疫特异性结合目标靶的抗原的抗原结合位点的多肽或其部分,此类靶包括但不限于癌细胞或产生与自身免疫疾病相关的自身免疫抗体的细胞。本文所公开的免疫球蛋白可为任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD和IgA)、类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类的免疫球蛋白分子,包括具有提供降低或增强的效应细胞活性的改变的Fc部分的工程改造的亚类。所述免疫球蛋白可来源于任何物种。一方面,所述免疫球蛋白主要具有人类起源。

[0077] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从大体上同质抗体的群体获得的抗体,即构成所述群体的个别抗体是相同的,除了可以微量存在的可能的天然存在的突变。单克隆抗体具有高度特异性(针对单一抗原位点)。另外,与典型地包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的常规(多克隆)抗体制品形成对比,每种单克隆抗体是针对抗原上的单一决定簇。根据本发明的单克隆抗体可以通过首先由Kohler等人(1975) *Nature* 256:495描述的杂交瘤方法制备,并且也可例如经由重组蛋白产生方法(参见例如美国专利号4,816,567)制备。

[0078] 如关于抗体所用,术语“可变”是指抗体可变结构域的某些部分在抗体的序列中广泛不同,并且用于每种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。然而,变异性并非均匀地分布于抗体的整个可变结构域中。在轻链和重链可变结构域中,其集中在三个称为高变区的区段中。可变结构域的更加高度保守的部分被称为框架区(FR)。天然重链和轻链的可变结构域各自包含四个FR,它们主要采用 β -折叠构型,由三个高变区连接,其形成连接 β -折叠结构的环并且在一些情况下形成 β -折叠结构的一部分。每条链中的高变区通过FR非常接近地保持在一起,并且与来自另一条链的高变区一起有助于形成抗体的抗原结合位点(参见Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。恒定结构域不直接参与抗体与抗原的结合,但表现出多种效应子功能,诸如抗体依赖性细胞毒性(ADCC)中抗体的参与。

[0079] 术语“高变区”当在本文中使用时是指抗体中负责抗原结合的氨基酸残基。高变区一般包含来自“互补决定区”或“CDR”的氨基酸残基(例如重链可变结构域中的残基31-35(H1)、50-65(H2)和95-102(H3);Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))和/或来自重链可变结构域中的“高变环”残基26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3)的那些残基;Chothia和Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917(1987))。“框架区”或“FR”残基为除了本文所定义的高变区残基之外的那些可变结构域残基。

[0080] 本文中示出示例性CDR名称,然而本领域技术人员将理解,通常使用多种CDR定义,包括Kabat定义(参见“Zhao等人 *A germline knowledge based computational approach for determining antibody complementarity determining regions.*” *Mol*

Immunol.2010;47:694-700),所述定义是基于序列变异性并且是最常用的。Chothia定义是基于结构环区的位置(Chothia等人“Conformations of immunoglobulin hypervariable regions.”Nature.1989;342:877-883)。替代的目标CDR定义包括但不限于由以下公开的那些:Honegger,“Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool.”J Mol Biol.2001;309:657-670;Ofran等人“Automated identification of complementarity determining regions (CDRs) reveals peculiar characteristics of CDRs and B-cell epitopes.”J Immunol.2008;181:6230-6235;Almagro“Identification of differences in the specificity-determining residues of antibodies that recognize antigens of different size: implications for the rational design of antibody repertoires.”J Mol Recognit.2004;17:132-143;以及Padlan等人“Identification of specificity-determining residues in antibodies.”Faseb J.1995;9:133-139.,其中每一者均以引用的方式特定地并入本文中。

[0081] 术语“仅重链抗体”和“重链抗体”在本文中可互换使用并且在最广泛含义上是指缺乏常规抗体的轻链的抗体。所述术语特定地包括但不限于包含VH抗原结合结构域以及CH2和CH3恒定结构域但不存在CH1结构域的同型二聚抗体;此类抗体的功能性(抗原结合)变体、可溶性VH变体、包含一个可变结构域(V-NAR)和五个C样恒定结构域(C-NAR)的同型二聚体的Ig-NAR和其功能片段;以及可溶性单结构域抗体(sUniDabs™)。在一个实施方案中,仅重链抗体由可变区抗原结合结构域构成,所述结构域由框架1、CDR1、框架2、CDR2、框架3、CDR3以及框架4构成。在另一实施方案中,仅重链抗体由抗原结合结构域、铰链区的至少一部分以及CH2和CH3结构域构成。在另一实施方案中,仅重链抗体由抗原结合结构域、铰链区的至少一部分以及CH2结构域构成。在另一实施方案中,仅重链抗体由抗原结合结构域、铰链区的至少一部分以及CH3结构域构成。其中CH2和/或CH3结构域被截短的仅重链抗体也包括于本文中。在另一个实施方案中,重链由抗原结合结构域和至少一个CH(CH1、CH2、CH3或CH4)结构域构成,但不含铰链区。在另一实施方案中,重链由抗原结合结构域、至少一个CH(CH1、CH2、CH3或CH4)结构域和铰链区的至少一部分构成。仅重链抗体可呈二聚体形式,其中两条重链以二硫键连接,或以其他方式彼此共价或非共价附接。仅重链抗体可属于IgG亚类,但属于诸如IgM、IgA、IgD和IgE亚类的其他亚类的抗体也包括于本文中。在一个特定实施方案中,重链抗体具有IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型,特别是IgG1亚型。在一个实施方案中,重链抗体具有IgG4亚型,其中CH结构域中的一个或多个被修饰以改变所述抗体的效应子功能。在一个实施方案中,重链抗体具有IgG1亚型,其中CH结构域中的一个或多个被修饰以改变所述抗体的效应子功能。本文进一步描述了改变效应子功能的CH结构域的修饰。重链抗体的非限制性实例描述于例如W02018/039180中,其公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0082] 在一个实施方案中,本文中的仅重链抗体用作嵌合抗原受体(CAR)的结合(靶向)结构域。所述定义特定地包括由人免疫球蛋白转基因大鼠(UniRat™)产生的人仅重链抗体,称作UniAbs™。UniAbs™的可变区(VH)被称为UniDabs™,并且是可连接至Fc区或血清白蛋白的通用结构单元以开发具有多特异性、增加的效力和延长的半衰期的新颖治疗剂。由于同型二聚UniAbs™缺乏轻链并且因此缺乏VL结构域,所述抗原由一个单结构域,即重链抗体的

重链的可变结构域(抗原结合结构域)(VH)识别。

[0083] 如本文所用,“完整抗体链”是包含全长可变区和全长恒定区(Fc)的链。对于分泌型IgG,完整“常规”抗体包含完整轻链和完整重链,以及轻链恒定结构域(CL)和重链恒定结构域CH1、铰链、CH2和CH3。其他同种型(诸如IgM或IgA)可以具有不同的CH结构域。所述恒定结构域可以是天然序列恒定结构域(例如人天然序列恒定结构域)或其氨基酸序列变体。完整抗体可以具有一种或多种“效应子功能”,其是指可归因于抗体的Fc恒定区(天然序列Fc区或氨基酸序列变体Fc区)的那些生物活性。抗体效应子功能的实例包括C1q结合;补体依赖性细胞毒性;Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;和细胞表面受体的下调。恒定区变体包括改变效应子谱、与Fc受体的结合等的那些变体。

[0084] 视其重链的Fc(恒定结构域)的氨基酸序列而定,可提供呈不同类别的抗体和多种抗原结合蛋白。有五种主要类别的重链Fc区:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些类别中的几种可以进一步分为“亚类”(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA和IgA2。对应于不同抗体类别的Fc恒定结构域可分别提及为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知的。Ig形式包括铰链修饰或无铰链形式(Roux等人(1998) *J. Immunol.* 161:4083-4090;Lund等人(2000) *Eur. J. Biochem.* 267:7246-7256;US2005/0048572;US2004/0229310)。基于其恒定结构域的氨基酸序列,来自任何脊椎动物物种的抗体的轻链均可指定为两种类型(称为 κ 和 λ)中的一种。

[0085] “功能性Fc区”具有天然序列Fc区的“效应子功能”。效应子功能的非限制性实例包括C1q结合;CDC;Fc-受体结合;ADCC;ADCP;细胞表面受体(例如B细胞受体)等的下调。此类效应子功能一般需要Fc区与受体,例如Fc γ RI;Fc γ RIIA;Fc γ RIIB1;Fc γ RIIB2;Fc γ RIIIA;Fc γ RIIIB受体和低亲和力FcRn受体相互作用;并且可使用本领域中已知的多种分析进行评估。“死”或“沉默”Fc是已经突变以保留关于例如延长血清半衰期的活性,但不活化高亲和力Fc受体,或对Fc受体具有降低的亲力的Fc。

[0086] “天然序列Fc区”包含与自然界中发现的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括例如天然序列人IgG1 Fc区(非A和A同种异型);天然序列人IgG2 Fc区;天然序列人IgG3 Fc区;和天然序列人IgG4 Fc区,以及其天然存在的变体。

[0087] “变体Fc区”包含由于至少一种氨基酸修饰(优选一个或多个氨基酸取代)而区别于天然序列Fc区的氨基酸序列的氨基酸序列。优选地,所述变体Fc区与天然序列Fc区或亲本多肽的Fc区相比具有至少一个氨基酸取代,例如在天然序列Fc区或亲本多肽的Fc区中存在约一个至约十个氨基酸取代,并且优选地约一个至约五个氨基酸取代。本文中的变体Fc区将优选地与天然序列Fc区和/或与亲本多肽的Fc区具有至少约80%同源性,并且最优选与其具有至少约90%同源性,更优选与其具有至少约95%同源性。

[0088] 变体Fc序列可以在CH2区中包括三个氨基酸取代以降低在EU指数位置234、235和237处的Fc γ RI结合(参见Duncan等人,(1988) *Nature* 332:563)。在EU指数位置330和331处的补体C1q结合位点中的两个氨基酸取代降低补体固定(参见Tao等人,*J. Exp. Med.* 178:661(1993)以及Canfield和Morrison,*J. Exp. Med.* 173:1483(1991))。在位置233-236处的人IgG1或IgG2残基以及在位置327、330和331处的IgG4残基中的取代极大地降低了ADCC和CDC(参见例如Armour KL.等人,1999 *Eur J Immunol.* 29(8):2613-24;和Shields RL.等人,2001. *J Biol Chem.* 276(9):6591-604)。人IgG1氨基酸序列(UniProtKB编号P01857)在本文

中呈SEQ ID NO:93提供。人IgG4氨基酸序列(UniProtKB编号P01861)在本文中呈SEQ ID NO:94提供。沉默IgG1描述于例如Boesch,A.W.等人,“Highly parallel characterization of IgG Fc binding interactions.”MAbs,2014.6(4):第915-27页中,其公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0089] 其他Fc变体也是可能的,包括但不限于其中缺失能够形成二硫键的区,或其中在天然Fc的N末端消除某些氨基酸残基,或向其中添加甲硫氨酸残基的变体。因此,在一些实施方案中,结合化合物的一个或多个Fc部分可在铰链区中包含一个或多个突变以消除二硫键。在又一个实施方案中,可完全去除Fc的铰链区。在再一个实施方案中,结合化合物可包括Fc变体。

[0090] 此外,可通过取代(突变)、缺失或添加氨基酸残基以实现补体结合或Fc受体结合来构建Fc变体以去除或大体上降低效应子功能。例如但不限于,缺失可发生于补体结合位点,诸如C1q结合位点中。用于制备免疫球蛋白Fc片段的此类序列衍生物的技术公开于国际专利公布号W0 97/34631和W0 96/32478中。此外,Fc结构域可以通过磷酸化、硫酸化、酰化、糖基化、甲基化、法呢基化、乙酰化、酰胺化等进行修饰。

[0091] 术语“含Fc区抗体”是指包含Fc区的抗体。可以例如在抗体的纯化期间或通过重组工程改造编码所述抗体的核酸来去除Fc区的C末端赖氨酸(根据EU编号系统的残基447)。因此,根据本发明的具有Fc区的抗体可包括具有或不具有K447的抗体。

[0092] 本发明的多个方面包括具有多特异性构型的结合化合物,其包括但不限于双特异性、三特异性等。多种方法和蛋白质构型是已知的并且用于双特异性单克隆抗体(BsMAB)、三特异性抗体等。

[0093] 已经通过重组融合两种或更多种抗体的可变结构域开发了用于制造多价人工抗体的多种方法。在一些实施方案中,多肽上的第一和第二抗原结合结构域通过多肽接头连接。此类多肽接头的一个非限制性实例是GS接头,其具有四个甘氨酸残基、随后一个丝氨酸残基的氨基酸序列,并且其中所述序列重复n次,其中n是介于1至约10范围内的整数,诸如2、3、4、5、6、7、8或9。此类接头的非限制性实例包括GGGGS(SEQ ID NO:102)(n=1)和GGGSGGGGS(SEQ ID NO:103)(n=2)。也可使用其他合适的接头,并且所述接头描述于例如Chen等人,Adv Drug Deliv Rev.2013年10月15日;65(10):1357-69中,其公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0094] 术语“三链抗体样分子”或“TCA”在本文中用于指抗体样分子,其包含三个多肽亚基,基本上由三个多肽亚基组成,或由三个多肽亚基组成,所述三个多肽亚基中的两个包含单克隆抗体的一条重链和一条轻链,或此类抗体链的功能性抗原结合片段(包含抗原结合区和至少一个CH结构域),基本上由单克隆抗体的一条重链和一条轻链或此类抗体链的功能性抗原结合片段组成,或由单克隆抗体的一条重链和一条轻链或此类抗体链的功能性抗原结合片段组成。这个重链/轻链对于第一抗原具有结合特异性。第三多肽亚基包含含有Fc部分的仅重链抗体,基本上由含有Fc部分的仅重链抗体组成,或由含有Fc部分的仅重链抗体组成,所述Fc部分包含CH2和/或CH3和/或CH4结构域,但不含CH1结构域,以及结合第二抗原的表位或第一抗原的不同表位的一个或多个抗原结合结构域(例如两个抗原结合结构域),其中此类结合结构域来源于抗体重链或轻链的可变区或与抗体重链或轻链的可变区具有序列同一性。此类可变区的部分可以由V_H和/或V_L基因区段、D和J_H基因区段或J_L基因区

段编码。所述可变区可以由重排的 V_HDJ_H 、 V_LDJ_H 、 V_HJ_L 或 V_LJ_L 基因区段编码。TCA蛋白使用如上文所定义的仅重链抗体。

[0095] TCA结合化合物使用“仅重链抗体”或“重链抗体”或“重链多肽”，如本文所用，其意指包含重链恒定区CH2和/或CH3和/或CH4但不包含CH1结构域的单链抗体。在一个实施方案中，所述重链抗体由抗原结合结构域、铰链区的至少一部分以及CH2和CH3结构域构成。在另一实施方案中，所述重链抗体由抗原结合结构域、铰链区的至少一部分以及CH2结构域构成。在另一实施方案中，所述重链抗体由抗原结合结构域、铰链区的至少一部分以及CH3结构域构成。其中CH2和/或CH3结构域被截短的重链抗体也包括于本文中。在另一实施方案中，重链由抗原结合结构域和至少一个CH(CH1、CH2、CH3或CH4)结构域构成，但不含铰链区。所述仅重链抗体可呈二聚体形式，其中两条重链以二硫键连接，其他以其他方式彼此共价或非共价附接，并且可任选地在一个或多个CH结构域之间包括不对称界面以促进多肽链之间的适当配对。所述重链抗体可属于IgG亚类，但属于诸如IgM、IgA、IgD和IgE亚类的其他亚类的抗体也包括于本文中。在一个特定实施方案中，所述重链抗体具有IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型，特别是IgG1亚型或IgG4亚型。TCA结合化合物的非限制性实例描述于例如W02017/223111和W02018/052503中，其公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0096] 重链抗体构成由骆驼科动物(例如骆驼和美洲驼)产生的IgG抗体的约四分之一(Hamers-Casterman C.等人Nature.363,446-448(1993))。这些抗体由两条重链形成，但不含轻链。因此，可变抗原结合部分被称为VHH结构域并且其代表最小的天然存在的完整抗原结合位点，仅为约120个氨基酸长(Desmyter, A.等人J. Biol. Chem. 276, 26285-26290(2001))。可通过免疫作用产生针对多种抗原的具有高特异性和亲和力的重链抗体(van der Linden, R.H.等人Biochim. Biophys. Acta. 1431, 37-46(1999))并且VHH部分可容易地在酵母中克隆和表达(Frenken, L.G.J.等人J. Biotechnol. 78, 11-21(2000))。其表达水平、溶解性和稳定性显著高于经典F(ab)或Fv片段的表达水平、溶解性和稳定性(Ghahroudi, M.A.等人FEBS Lett. 414, 521-526(1997))。鲨鱼也已经显示在其抗体(称为VNAR)中具有单一VH样结构域。(Nuttall等人Eur. J. Biochem. 270, 3543-3554(2003); Nuttall等人Function and Bioinformatics 55, 187-197(2004); Dooley等人, Molecular Immunology 40, 25-33(2003))。

[0097] 如本文所用，术语“CD22”和“分化簇-22”是指属于凝集素SIGLEC家族的分子，存在于成熟B细胞表面上，并且在较小程度上存在于一些未成熟B细胞上。术语“CD22”包括任何人和非人动物物种的CD22蛋白，并且特定地包括人CD22以及非人哺乳动物的CD22。

[0098] 如本文所用，术语“人CD22”包括人CD22(UniProt P20273)的任何变体、同种型和物种同系物，无论其来源或制备方式如何。因此，“人CD22”包括由细胞天然表达的人CD22以及在用人CD22基因转染的细胞上表达的CD22。

[0099] 术语“抗CD22仅重链抗体”、“CD22仅重链抗体”、“抗CD22重链抗体”和“CD22重链抗体”在本文中可互换使用以指与CD22(包括如上文所定义的人CD22)免疫特异性结合的如上文所定义的仅重链抗体。所述定义包括但不限于由表达人免疫球蛋白的转基因动物(诸如转基因大鼠或转基因小鼠)产生的人重链抗体，包括如上文所定义的UniRatsTM，其产生人抗CD22 UniAbTM抗体。

[0100] 关于参考多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”是定义为在比对序列并在

必要时引入间隙以实现最大百分比的序列同一性之后,并在不将任何保守取代视为序列同一性的一部分的情况下,候选序列中与所述参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分率。为了测定氨基酸序列同一性百分比的比对可以在本领域的技术范围内的多种方式实现,例如使用公开可得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR) 软件。本领域技术人员可确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。然而,为了本文中的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2来产生%氨基酸序列同一性值。

[0101] “分离的”抗体是已经从其天然环境的组分中鉴定并且分离和/或回收的抗体。其天然环境的污染组分是将干扰所述抗体的诊断或治疗用途的材料,并且可以包括酶、激素和其他蛋白质或非蛋白质溶质。在优选的实施方案中,所述抗体将被纯化(1)至超过95重量%的抗体,如通过Lowry方法所测定,并且最优选地超过99重量%,(2)至足以通过使用转杯式测序仪获得N末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度,或(3)至在还原或非还原条件下使用考马斯蓝或优选地银染色通过SDS-PAGE发现均质性。分离的抗体包括在重组细胞内的原位抗体,因为所述抗体的天然环境的至少一种组分将不存在。然而,通常,分离的抗体将通过至少一个纯化步骤来制备。

[0102] 本发明的抗体包括多特异性抗体。多特异性抗体具有超过一种结合特异性。术语“多特异性”特定地包括“双特异性”和“三特异性”,以及更高阶的独立特异性结合亲和力,诸如更高阶的多表位特异性,以及四价抗体和抗体片段。术语“多特异性抗体”、“多特异性仅重链抗体”、“多特异性重链抗体”、“多特异性UniAbTM”和“多特异性结合化合物”在本文中以最广泛含义使用并且涵盖具有超过一种结合特异性的所有抗体。本发明的多特异性重链抗CD22抗体还特定地包括与CD22蛋白(诸如人CD22)上的一个单一表位和不同蛋白质(例如像CD3蛋白)上的表位免疫特异性结合的抗体(即,二价和单互补位)。本发明的多特异性重链抗CD22抗体特定地包括与CD22蛋白(诸如人CD22)上的两个或更多个非重叠表位免疫特异性结合的抗体(即,二价和双互补位)。本发明的多特异性重链抗CD22抗体还特定地包括与CD22蛋白(诸如人CD22)上的表位和不同蛋白质(例如像CD3蛋白,诸如人CD3)上的表位免疫特异性结合的抗体(即,二价和双互补位)。本发明的多特异性重链抗CD22抗体还特定地包括与CD22蛋白(诸如人CD22蛋白)上的两个或更多个非重叠或部分重叠表位和不同蛋白质(例如像CD3蛋白,诸如人CD3蛋白)上的表位免疫特异性结合的抗体(即,三价和双互补位)。

[0103] 本发明抗体包括具有一种结合特异性的单特异性抗体。单特异性抗体特定地包括包含单一结合特异性的抗体,以及包含超过一个具有相同结合特异性的结合单元的抗体。术语“单特异性抗体”、“单特异性仅重链抗体”、“单特异性重链抗体”和“单特异性UniAbTM”在本文中以最广泛含义使用并且涵盖具有一种结合特异性的所有抗体。本发明的单特异性重链抗CD22抗体特定地包括与CD22蛋白(诸如人CD22)上的一个表位免疫特异性结合的抗体(单价和单特异性)。本发明的单特异性重链抗CD22抗体还特定地包括具有超过一个与CD22蛋白(诸如人CD22)上的表位免疫特异性结合的结合单元的抗体(例如多价抗体)。例如,根据本发明的实施方案的单特异性抗体可包括包含两个抗原结合结构域的重链可变区,其中每个抗原结合结构域与CD22蛋白上的同一表位结合(即,二价和单特异性)。

[0104] “表位”是抗原分子的表面上与单个抗体分子结合的位点。一般说来,抗原具有数

个或多个不同的表位并与多种不同的抗体反应。所述术语特定地包括线性表位和构象表位。

[0105] “表位定位”是鉴定抗体在其靶抗原上的结合位点或表位的过程。抗体表位可以是线性表位或构象表位。线性表位由蛋白质中的连续氨基酸序列形成。构象表位由蛋白质序列中不连续的氨基酸形成,但在蛋白质折叠成其三维结构时集合在一起。

[0106] “多表位特异性”是指与相同或不同靶上的两个或更多个不同表位特异性结合的能力。如上所述,本发明特定地包括具有多表位特异性的抗CD22重链抗体,即与CD22蛋白(诸如人CD22)上的一个或多个非重叠表位结合的抗CD22重链抗体;和与CD22蛋白上的一个或多个表位和不同蛋白(例如像CD3蛋白)上的表位结合的抗CD22重链抗体。术语抗原的“非重叠表位”或“非竞争性表位”在本文中是定义为意指由一对抗原特异性抗体的一个成员而非另一成员识别的表位。识别非重叠表位的抗体对或多特异性抗体上靶向同一抗原的抗原结合区不会竞争与那个抗原的结合,并且能够同时结合那个抗原。

[0107] 当两种抗体识别相同或空间重叠的表位时,抗体与参考抗体结合“基本上相同的表位”。用于确定两个表位是否与相同或空间重叠的表位结合的最广泛使用并且快速的方法是竞争分析,其可经构型为多种不同的形式,使用标记抗原或标记抗体。通常,将抗原固定于96孔板上,并且使用放射性或酶标记来测量未标记抗体阻断标记抗体的结合的能力。

[0108] 如本文所用,术语“价”是指抗体分子中规定数目的结合位点。

[0109] “单价”抗体具有一个结合位点。因此,单价抗体也是单特异性的。

[0110] “多价”抗体具有两个或更多个结合位点。因此,术语“二价”、“三价”和“四价”分别是指存在两个结合位点、三个结合位点和四个结合位点。因此,根据本发明的双特异性抗体至少是二价的并且可以是三价、四价或在其他情况下多价的。根据本发明的实施方案的二价抗体可以具有针对同一表位(即,二价、单互补位)或针对两个不同表位(即,二价、双互补位)的两个结合位点。

[0111] 多种方法和蛋白质构型是已知的并且用于制备双特异性单克隆抗体(BsMAB)、三特异性抗体等。

[0112] 术语“嵌合抗原受体”或“CAR”在本文中以最广泛含义使用,是指工程改造的受体,其将期望的结合特异性(例如,单克隆抗体或其他配体的抗原结合区)移植至跨膜和细胞内信号传导结构域。典型地,使用所述受体将单克隆抗体的特异性移植至T细胞上以创建嵌合抗原受体(CAR)。(J Natl Cancer Inst,2015;108(7):dvj439;和Jackson等人,Nature Reviews Clinical Oncology,2016;13:370-383)。

[0113] 术语“人抗体”在本文中用于包括具有来源于人类种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。本文中的人抗体可以包括未由人类种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基,例如通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变。术语“人抗体”特定地包括由转基因动物(诸如转基因大鼠或小鼠)产生的具有人重链可变区序列的仅重链抗体,特别是如上文所定义的由UniRatsTM产生的UniAbsTM。

[0114] “嵌合抗体”或“嵌合免疫球蛋白”意指包含来自至少两个不同的Ig基因座的氨基酸序列的免疫球蛋白分子,例如包含由人Ig基因座编码的一部分和由大鼠Ig基因座编码的一部分的转基因抗体。嵌合抗体包括具有非人Fc-区或人工Fc-区和人独特型的转基因抗体。此类免疫球蛋白可从本发明的动物中分离,所述动物已经过工程改造以产生此类嵌合

抗体。

[0115] 如本文所用,术语“效应细胞”是指参与免疫反应的效应阶段的免疫细胞,如与免疫反应的认知和活化阶段相对。一些效应细胞表达特异性Fc受体并执行特定免疫功能。在一些实施方案中,效应细胞(诸如天然杀伤细胞)能够诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。例如,表达FcR的单核细胞和巨噬细胞参与靶细胞的特异性杀伤并将抗原呈递至免疫系统的其他组分,或与呈递抗原的细胞的结合。在一些实施方案中,效应细胞可以吞噬靶抗原或靶细胞。

[0116] “人效应细胞”是表达受体(诸如T细胞受体或FcR)并执行效应子功能的白细胞。优选地,所述细胞至少表达Fc γ RIII并执行ADCC效应子功能。介导ADCC的人白细胞的实例包括天然杀伤(NK)细胞、单核细胞、细胞毒性T细胞和嗜中性粒细胞;其中NK细胞是优选的。效应细胞可以从其天然来源,例如血液或如本文所述的PBMC分离。

[0117] 术语“免疫细胞”在本文中以最广泛含义使用,包括但不限于骨髓或淋巴来源的细胞,例如淋巴细胞(诸如B细胞和T细胞,包括溶细胞性T细胞(CTL))、杀伤细胞、天然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、多形核细胞,诸如嗜中性粒细胞、粒细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞。

[0118] 抗体“效应子功能”是指可归因于抗体的Fc区(天然序列Fc区或氨基酸序列变体Fc区)的那些生物活性。抗体效应子功能的实例包括C1q结合;补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体;BCR)的下调等。

[0119] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”和“ADCC”是指一种细胞介导的反应,其中表达Fc受体(FcR)的非特异性细胞毒性细胞(例如,天然杀伤(NK)细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)识别靶细胞上结合的抗体并且随后导致靶细胞的溶解。用于介导ADCC的原代细胞(NK细胞)仅表达Fc γ RIII,而单核细胞表达Fc γ RI、Fc γ R II和Fc γ RIII。造血细胞上的FcR表达概述于Ravetch和Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92(1991)的第464页上的表3中。为了评估目标分子的ADCC活性,可以执行体外ADCC分析,诸如美国专利号5,500,362或5,821,337中描述的分析。可用于此类分析的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和天然杀伤(NK)细胞。或者或另外,可以在体内,例如在动物模型(诸如Clynes等人PNAS (USA) 95:652-656(1998)中所公开的模式)中评估目标分子的ADCC活性。

[0120] “补体依赖性细胞毒性”或“CDC”是指在补体存在下分子溶解靶的能力。补体活化途径由补体系统的第一组分(C1q)与同源抗原所复合的分子(例如抗体)的结合启动。为了评估补体活化,可以执行CDC分析,例如描述于Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163(1996)中。

[0121] “结合亲和力”是指在分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间的全部非共价相互作用的强度。除非另外指示,否则如本文所用,“结合亲和力”是指反映结合对的成员(例如,抗体和抗原)之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可由解离常数(Kd)表示。亲和力可通过本领域中已知的常见方法测量。低亲和力抗体一般缓慢地结合抗原并且倾向于快速解离,而高亲和力抗体一般更快地结合抗原并且倾向于保持结合。

[0122] 如本文所用,“Kd”或“Kd值”是指在动力学模式下使用Octet QK384仪器(ForteBio

Inc., Menlo Park, CA) 通过生物层干涉术测定的解离常数。例如, 用小鼠-Fc融合抗原装载抗小鼠Fc传感器并且接着浸渍于含抗体的孔中以测量浓度依赖性缔合速率($k_{\text{缔合}}$)。在最后步骤中测量抗体解离速率($k_{\text{解离}}$), 其中将所述传感器浸渍于仅含有缓冲液的孔中。 K_d 是 $k_{\text{解离}}/k_{\text{缔合}}$ 的比率。(有关更多细节, 参见Concepcion, J等人, Comb Chem High Throughput Screen, 12(8), 791-800, 2009)。

[0123] 术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等在本文中一般用于意指获得期望的药理和/或生理效应。在完全地或部分地预防疾病或其症状方面, 所述效应可以是预防性的, 和/或在部分或完全治愈疾病和/或可归因于所述疾病的不良效应方面, 所述效应可以是治疗性的。如本文所用, “治疗”涵盖哺乳动物的疾病的任何治疗, 并且包括: (a) 预防所述疾病出现于可易患所述疾病但尚未诊断出患有所述疾病的受试者中; (b) 抑制所述疾病, 即阻止其发展; 或 (c) 减轻所述疾病, 即引起所述疾病的消退。可以在疾病或损伤发作之前、期间或之后施用治疗剂。其中治疗使患者的不合需要的临床症状稳定或减少的对正在进行的疾病的治疗尤其受到关注。希望在受影响组织的功能完全丧失之前执行此类治疗。本发明疗法可以在所述疾病的症状阶段期间施用, 并且在一些情况下在所述疾病的症状阶段之后施用。

[0124] “治疗有效量”意指向受试者赋予治疗益处所必需的活性剂的量。例如, “治疗有效量”是诱导、改善或以其他方式引起病理性症状、疾病进展或与疾病相关的生理状况的改进或改进对病症的抵抗力的量。

[0125] 本发明上下文中的术语“B细胞肿瘤”或“成熟B细胞肿瘤”包括小淋巴细胞淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、多发性骨髓瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞肿瘤诸如浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、单克隆免疫球蛋白沉积病、重链病、MALT淋巴瘤、淋巴结边缘B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、毛细胞白血病、原发性渗出性淋巴瘤和AIDS相关非霍奇金淋巴瘤。

[0126] 术语“以CD22表达为特征”泛指任何疾病或病症, 其中CD22表达是与所述疾病或病症所特有的一个或多个病理过程相关或涉及所述一个或多个病理过程。此类病症包括但不限于B细胞赘生物。

[0127] 术语“受试者”、“个体”和“患者”在本文中可互换使用, 是指正在针对治疗进行评估和/或正在经受治疗的哺乳动物。在一个实施方案中, 所述哺乳动物是人类。术语“受试者”、“个体”和“患者”涵盖但不限于患有癌症的个体、患有自身免疫疾病的个体、患有病原体感染等。受试者可以是人, 但也包括其他哺乳动物, 特别是可用作人类疾病的实验室模型的那些哺乳动物, 例如小鼠、大鼠等。

[0128] 术语“药物制剂”是指呈允许活性成分的生物活性有效的形式的制品, 并且其不含对将施用所述制剂的受试者具有不可接受的毒性的其他组分。此类制剂是无菌的。“药学上可接受的”赋形剂(媒剂、添加剂)是可合理地施用于受试哺乳动物以提供所用活性成分的有效剂量的那些。

[0129] “无菌”制剂是无菌的或不含或基本上不含所有活的微生物和其孢子。“冷冻”制剂是在低于 0°C 的温度下的制剂。

[0130] “稳定”制剂是其中蛋白质在存储时基本上保持其物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物活性的制剂。优选地,所述制剂在存储时基本上保持其物理和化学稳定性,以及其生物活性。存储期一般是基于所述制剂的预期保质期来选择。用于测量蛋白质稳定性的多种分析技术在本领域中可获得并且综述于例如Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301.Vincent Lee编辑,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,Pubs.(1991)和Jones.A.Adv.Drug Delivery Rev.10:29-90(1993)中。可在所选择的温度下测量稳定性持续所选择的时间段。可以多种不同方式定性和/或定量评估稳定性,包括评估聚集体形成(例如使用尺寸排阻色谱、通过测量浊度和/或通过目视检查);通过使用阳离子交换色谱、图像毛细管等电聚焦(icIEF)或毛细管区带电泳评估电荷异质性;氨基末端或羧基末端序列分析;质谱分析;SDS-PAGE分析以比较还原抗体和完整抗体;肽图(例如胰蛋白酶或LYS-C)分析;评估抗体的生物活性或抗原结合功能;等。不稳定性可能涉及以下任一者或多者:聚集、脱酰胺(例如Asn脱酰胺)、氧化(例如Met氧化)、异构化(例如Asp异构化)、剪取/水解/片段化(例如铰链区片段化)、琥珀酰亚胺形成、未配对半胱氨酸、N末端延伸、C末端加工、糖基化差异等。

[0131] II. 详述

[0132] 抗CD22抗体

[0133] 本发明的多个方面包括包含抗CD22结合结构域的多特异性结合化合物。本文提供了与人CD22结合的密切相关的仅重链抗体结合结构域的家族。这个家族的抗体包含如本文所定义和表1中所示的CDR序列的集合,并由表2中陈述的SEQ ID NO:24至84的所提供重链可变区(VH)序列示例。本文所述抗体提供了许多促进用作临床治疗剂的益处。所述抗体包括具有一系列结合亲和力的成员,从而允许选择具有期望的结合亲和力的特定序列。

[0134] 表1:抗CD22重链抗体的独特CDR氨基酸序列。

	SEQ aa CDR1	SEQ aa CDR2	SEQ aaCDR3
	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
	GDSISSGGYY (SEQ ID NO: 2)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
	GGSISSGDYY (SEQ ID NO: 3)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 13)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
	GGSISSSSYY (SEQ ID NO: 4)	IYYTGST (SEQ ID NO: 14)	AREDSSSWRS (SEQ ID NO: 21)
[0135]	GGSFSGYY (SEQ ID NO: 5)	VYYTGAT (SEQ ID NO: 15)	KRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 22)
	GDSISSSSYY (SEQ ID NO: 6)	IHYSGST (SEQ ID NO: 16)	ARDDSSNWRS (SEQ ID NO: 23)
	GGSITSSSYY (SEQ ID NO: 7)	IYYSGSA (SEQ ID NO: 17)	
	GGSISSSSHY (SEQ ID NO: 8)		
	GGSISSSYY (SEQ ID NO: 9)		
	GGSINDNSHY (SEQ ID NO: 10)		

[0136] 表2.抗CD22重链抗体可变结构域氨基酸序列。

克隆 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID NO:
335207	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSVTVTY YNPSLKSRVTISVDTSRNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTREDSSNWRSRGQGLTVTVSS	24
335161	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSVTVTY YNPSLENRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLTVTVSS	25
335254	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSVTVTY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLTVTVSS	26
335260	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSVTVTY	27

[0137]

[0138]

克隆 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID NO:
	YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	
335151	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	28
335170	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	29
335176	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	30
335181	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GGYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	31
335244	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	32
335154	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	33
335201	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	34
335261	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLENRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	35
335293	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	36
335203	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	37
335185	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	38
335206	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS	39

[0139]

克隆 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID NO:
	GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	
335245	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	40
335218	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	41
335160	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	42
335158	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	43
324508	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLENRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	44
335307	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	45
335301	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	46
335323	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	47
335271	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRHPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	48
335234	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	49
335182	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	50

[0140]

克隆 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID NO:
335186	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	51
335233	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	52
335224	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYTGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	53
335210	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	54
335311	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCVYGGSF GYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYY NPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADT AVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	55
335159	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAAYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	56
335188	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLVTVSS	57
335274	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADT AVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	58
335226	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCTREDSSNWRSRGQGLVTVSS	59
335333	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCAREDSSSWRSRGQGLVTVSS	60
335283	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYY NPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	61
335297	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAA	62

[0141]

克隆 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID NO:
	DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLTVTVSS	
335273	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCTREDSSSWRSRGQGLTVTVSS	63
335187	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD DTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGLTVTVSS	64
335295	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYY NPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADT AVYYCTREDSSSWRSRGQGLTVTVSS	65
335220	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTREDSSNWRSRGQGLTVTVSS	66
335173	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCTRDDSSNWRSRGQGLTVTVSS	67
335219	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGVTYY NPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTREDSSNWRSRGQGLTVTVSS	68
335236	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCTREDSSNWRSRGQGLTVTVSS	69
335266	QLQLQESGPGLVRPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCTREDSSSWRSRGQGLTVTVSS	70
335208	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYY NPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADT AVYYCTREDSSNWRSRGQGLTVTVSS	71
335195	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYY NPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADT AMYYCTREDSSNWRSRGQGLTVTVSS	72
335285	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGVTYY NPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCTREDSSSWRSRGQGLTVTVSS	73
335150	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQSPEKGLEWIGHIYYSGVTY	74

克隆 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID NO:
	YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCKRDDSSNWR SRGQGLVTVSS	
335316	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	75
335189	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSVYYTGATY YNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTRDDSSNWR SRGQGLVTVSS	76
335179	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWFRHPPGKGLDWIGSIHYSGSTY YNPSLKSRTISVDTSRNQFSLNLSSVTAAD TAVYYCTRDDSSNWR SRGQGLVTVSS	77
335230	QLQLQESDPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSHYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWR SRGQGLVTVSS	78
335166	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADT AVYYCTRDDSSNWR SRGQGLVTVSS	79
335242	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWR SRGQGLVTVSS	80
335162	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYY HPSLKSRTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDSSNWR SRGQGLVTVSS	81
335171	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYY NPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADT AVYYCTRDDSSNWR SRGQGLVTVSS	82
335232	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISS GDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQSSLNLSSVTAA DTAVYYCTREDSSNWR SRGQGLVTVSS	83
335263	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIND NSHYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATY YNPSLKNRVTISVDTSRNQFSLNLSSVTAA DTAVYYCTREDSSSWRSRGQGLVTVSS	84

[0143] 合适的抗体可以选自本文所提供的那些,用于开发和治疗或其他用途,包括但不限于作为双特异性抗体(例如,如图14A所示)或三特异性抗体或CAR-T结构的一部分(例如,如图14B所示)的用途。图14A是抗CD3 x抗CD22多特异性抗体的非限制性实例的图示,其中抗CD22结构域是单价和单特异性的。在一些实施方案中,抗CD3结构域含有CH1结构域并与轻链配对,而抗CD22结构域来源于仅重链抗体并且不含CH1结构域或不与轻链相互作用。在一些实施方案中,使用例如杵臼(knobs-into-holes)技术剪掉两条重链。

[0144] 转向图15中描绘的抗体,图15A描绘了抗CD3 x抗CD22双特异性抗体,其中抗CD22结合臂是单价和单特异性的,并且抗CD22臂的抗原结合结构域呈单一构型,意味着仅存在一个抗原结合结构域。图15B描绘了抗CD3 x抗CD22双特异性抗体,其中抗CD22结合臂是二价和单特异性的,并且抗CD22臂的抗原结合结构域是呈串联构型,意味着存在串联放置的两个相同抗原结合结构域。图15C描绘了抗CD3 x抗CD22双特异性抗体,其中抗CD22结合臂是二价和双互补位的,并且抗CD22臂的抗原结合结构域是呈串联构型。

[0145] 可使用本领域中已知的方法(诸如Biacore测量)来执行对候选蛋白质的亲和力的测定。所述抗体家族的成员可以对CD22具有亲和力,其Kd为约 10^{-6} 至大约 10^{-11} ,包括但不限于:约 10^{-6} 至大约 10^{-10} ;约 10^{-6} 至大约 10^{-9} ;约 10^{-6} 至大约 10^{-8} ;约 10^{-8} 至大约 10^{-11} ;约 10^{-8} 至大约 10^{-10} ;约 10^{-8} 至大约 10^{-9} ;约 10^{-9} 至大约 10^{-11} ;约 10^{-9} 至大约 10^{-10} ;或这些范围内的任何值。可以通过用于调节(例如阻断)CD22生物活性的生物学评估,包括体外分析、临床前模型和临床试验,以及潜在毒性的评估来确认亲和力选择。

[0146] 本文中的抗体家族的成员不可与食蟹猴的CD22蛋白交叉反应,但必要时可经过工程改造以提供与食蟹猴的CD22蛋白或与任何其他动物物种的CD22的交叉反应性。

[0147] 本文中的CD22特异性抗体的家族包含VH结构域,其包含人VH框架中的CDR1、CDR2和CDR3序列。例如,分别针对CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR序列可以位于以SEQ ID NO:24至84陈述的所提供示例性可变区序列的氨基酸残基26-35;53-59;和98-117附近的区中。本领域普通技术人员将理解,如果选择不同的框架序列,那么所述CDR序列可能位于不同的位置中,不过一般说来,所述序列的顺序将保持相同。

[0148] 本发明的抗CD22抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列可以由以下结构式涵盖,其中X指示可变氨基酸,其可以是如下文所指示的特定氨基酸。

[0149] CDR1

[0150] G X₁ S I X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ Y (SEQ ID NO:104)

[0151] 其中X₁是D或G;

[0152] X₂是S、T、I或N;

[0153] X₃是S或D;

[0154] X₄是G、S或N;

[0155] X₅是D、G或S;并且

[0156] X₆是Y或H。

[0157] CDR2

[0158] X₇ X₈ Y X₉ G X₁₀ X₁₁ (SEQ ID NO:105)

[0159] 其中X₇是I或V;

[0160] X₈是Y或H;

[0161] X₉是S或T;

[0162] X₁₀是A、V或S;并且

[0163] X₁₁是T或A。

[0164] CDR3

[0165] X₁₂ R X₁₃ D S S X₁₄ W R S (SEQ ID NO:106)

[0166] 其中X₁₂是T、A或K;

[0167] X_{13} 是D或E;并且

[0168] X_{14} 是N或S。

[0169] 代表性CDR1、CDR2和CDR3序列在表1和3中示出。

[0170] 表3:抗CD22重链抗体CDR1、CDR2和CDR3氨基酸序列。

[0171]

克隆 ID #	SEQ_aa_CDR1	SEQ_aa_CDR2	SEQ_aaCDR3
335207	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335161	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335254	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335260	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335151	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335170	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335176	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335181	GDSISSGGYY (SEQ ID NO: 2)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335244	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335154	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335201	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335261	GDSISSGDYY	IYYSGAT (SEQ ID	TREDSSSWRS (SEQ

[0172]

克隆 ID #	SEQ_aa_CDR1	SEQ_aa_CDR2	SEQ_aaCDR3
	(SEQ ID NO: 1)	NO: 12)	ID NO: 20)
335293	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335203	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335185	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335206	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335245	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335218	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335160	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335158	GGSISSGDYY (SEQ ID NO: 3)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
324508	GGSISSGDYY (SEQ ID NO: 3)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335307	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335301	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335323	GDSISSGGYY (SEQ ID NO: 2)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335271	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335234	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335182	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335186	GGSISSSSYY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335233	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335224	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYTGST (SEQ ID NO: 14)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335210	GGSISSGDYY (SEQ ID NO: 3)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335311	GGSFSGYY (SEQ ID NO: 5)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335159	GGSISSSSYY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335188	GGSISSSSYY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335274	GGSISSSSYY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)

[0173]

克隆 ID #	SEQ_aa_CDR1	SEQ_aa_CDR2	SEQ_aaCDR3
335226	GDSISSSSY (SEQ ID NO: 6)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335333	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	AREDSSSWRS (SEQ ID NO: 21)
335283	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335297	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335273	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335187	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335295	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335220	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335173	GGISSSSY (SEQ ID NO: 7)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335219	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335236	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335266	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335208	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335195	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335285	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335150	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGVT (SEQ ID NO: 11)	KRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 22)
335316	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)
335189	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	VYYTGAT (SEQ ID NO: 15)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335179	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IHYSGST (SEQ ID NO: 16)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335230	GGISSSSHY (SEQ ID NO: 8)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335166	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGST (SEQ ID NO: 13)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)
335242	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335162	GGSISSSY (SEQ ID NO: 9)	IYYSGSA (SEQ ID NO: 17)	ARDDSSNWRS (SEQ ID NO: 23)
335171	GGISSSSY (SEQ ID NO: 4)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TRDDSSNWRS (SEQ ID NO: 19)

克隆 ID #	SEQ_aa_CDR1	SEQ_aa_CDR2	SEQ_aaCDR3
[0174]	ID NO: 4)	NO: 12)	(SEQ ID NO: 19)
335232	GDSISSGDYY (SEQ ID NO: 1)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSNWRS (SEQ ID NO: 18)
335263	GGINDNSHY (SEQ ID NO: 10)	IYYSGAT (SEQ ID NO: 12)	TREDSSSWRS (SEQ ID NO: 20)

[0175] 在一些实施方案中,本发明的抗CD22仅重链抗体包含SEQ ID NO:1-10中的任一者的CDR1序列。在一个特定实施方案中,所述CDR1序列是SEQ ID NO:1。

[0176] 在一些实施方案中,本发明的抗CD22仅重链抗体包含SEQ ID NO:11-17中的任一者的CDR2序列。在一个特定实施方案中,所述CDR2序列是SEQ ID NO:11。

[0177] 在一些实施方案中,本发明的抗CD22仅重链抗体包含SEQ ID NO:18-23中的任一者的CDR3序列。在一个特定实施方案中,所述CDR2序列是SEQ ID NO:18。

[0178] 在另一实施方案中,本发明的抗CD22仅重链抗体包含SEQ ID NO:1的CDR1序列; SEQ ID NO:11的CDR2序列;和SEQ ID NO:18的CDR3序列。

[0179] 在另一实施方案中,本发明的抗CD22仅重链抗体包含SEQ ID NO:24至84(表2)的重链可变区氨基酸序列中的任一者。

[0180] 在又一实施方案中,本发明的抗CD22仅重链抗体包含SEQ ID NO:24的重链可变区序列。

[0181] 在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:1至23(图1)中的任一者中的CDR1、CDR2和/或CDR3序列或CDR1、CDR2和CDR3序列的集合,本发明的抗CD22仅重链抗体中的CDR序列包含一个或两个氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于上文提供的式,所述氨基酸取代是CDR1的氨基酸位置4-6中的一个或两个,和/或CDR2的氨基酸位置2、4-7中的一个或两个,和/或CDR3的氨基酸位置5和12中的一个或两个。在一些实施方案中,本文的仅重链抗CD22抗体可包含与SEQ ID NO:24至84(在表2中示出)的重链可变区序列中的任一者具有至少85%同一性、至少90%同一性、至少95%同一性、至少98%同一性或至少99%同一性的重链可变区序列。

[0182] 在一些实施方案中,提供双特异性或多特异性抗体,其可以具有本文所讨论构型中的任一者,包括但不限于双特异性三链抗体样分子。在一些实施方案中,多特异性抗体可包含至少一个对CD22具有结合特异性的重链可变区。在一些实施方案中,多特异性抗体可包含包括至少两个抗原结合结构域的重链可变区,其中所述抗原结合结构域中的每一者均对CD22具有结合特异性。在一些实施方案中,多特异性抗体可包含对第一抗原(例如CD3)具有结合特异性的重链/轻链对,和来自仅重链抗体的重链。在某些实施方案中,所述来自仅重链抗体的重链包含Fc部分,所述Fc部分包含CH2和/或CH3和/或CH4结构域,但不含CH1结构域。在一个特定实施方案中,双特异性抗体包含对效应细胞上的抗原(例如T细胞上的CD3蛋白)具有结合特异性的重链/轻链对,和来自仅重链抗体的重链,所述重链包含对CD22具有结合特异性的抗原结合结构域。

[0183] 在一些实施方案中,多特异性抗体包含与轻链可变结构域配对的CD3结合VH结构域。在某些实施方案中,轻链是固定的轻链。在一些实施方案中,所述CD3结合VH结构域包含人VH框架中的SEQ ID NO:85的CDR1序列、SEQ ID NO:86的CDR2序列和SEQ ID NO:87的CDR3

序列。在一些实施方案中,所述固定的轻链包含人VL框架中的SEQ ID NO:88的CDR1序列、SEQ ID NO:89的CDR2序列和SEQ ID NO:90的CDR3序列。合起来,所述CD3结合VH结构域和所述轻链可变结构域对CD3具有结合亲和力。在一些实施方案中,CD3结合VH结构域包含SEQ ID NO:91的重链可变区序列。在一些实施方案中,CD3结合VH结构域包含与SEQ ID NO:91的重链可变区序列具有至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约99%百分比同一性的序列。在一些实施方案中,固定的轻链包含SEQ ID NO:92的轻链可变区序列。在一些实施方案中,固定的轻链包含与SEQ ID NO:92的重链可变区序列具有至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约99%百分比同一性的序列。

[0184] 包含上述CD3结合VH结构域和轻链可变结构域的多特异性抗体具有有利的特性,例如,如公布的PCT申请公布号W02018/052503所述,其公开内容以全文引用的方式并入本文中。本文所述的对CD22具有结合亲和力的多特异性抗体和抗原结合结构域中的任一者可与本文所述的CD3结合结构域和固定的轻链结构域组合,以产生对一个或多个CD22表位以及CD3具有结合亲和力的多特异性抗体。

[0185] 表4. 抗CD3重链和轻链CDR1、CDR2、CDR3氨基酸序列。

	SEQ aa_CDR1	SEQ aa_CDR2	SEQ aa_CDR3
[0186] 重链	GFTFHNYA (SEQ ID NO: 85)	ISWNSGSI (SEQ ID NO: 86)	AKDSRGYGDYSLGGAY (SEQ ID NO: 87)
轻链	QSVSSN (SEQ ID NO: 88)	GAS (SEQ ID NO: 89)	QQYNNWPWT (SEQ ID NO: 90)

[0187] 表5. 抗CD3重链和轻链可变区氨基酸序列。

[0188] VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHNYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYSLGGAYWGQGLTVVSSDYRLGGAYWGQGLTVVSS (SEQ ID NO: 91)
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 92)

[0189] 表6: 人IgG1和IgG4 Fc区序列。

[0190] 人 IgG1 (UniProt 编号 P01857)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGF
--------------------------------------	---

	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 93)
人 IgG4 (UniProt 编号 P01 861)	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVS WNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTKT YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV QEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LLSLGL K (SEQ ID NO: 94)
[0191] 具有沉默突变的人 IgG1 (Fc 区)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SE Q ID NO: 95)
具有沉默突变的人 IgG4 (Fc 区)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS GKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 96)

[0192] 表7:另外的序列。

[0193] 抗 CD3 轻链恒定 区序列(κ 轻链)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLIS SLQSEDAFVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 97)
抗 CD3 重链序列 (具有野生型 IgG1)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHNYAMHW VRQAPGKGLEWVSGISWNSGSGIGYADSVKGRFTISR

[0194]

Fc)	<p>NAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYSL GGAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 98)</p>
抗 CD3 重链恒定区序列(具有沉默的 IgG1 Fc)	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHNYAMHW VRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN NAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYSL GGAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 99)</p>
抗 CD3 重链恒定区序列(具有野生型 IgG4 Fc)	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHNYAMHW VRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN NAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYSL GGAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 100)</p>
抗 CD3 重链恒定区序列(具有沉默的 IgG4 Fc)	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHNYAMHW VRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN NAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYSL GGAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV</p>

[0195]	SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNYH TQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 101)
--------	---

[0196] 在一些实施方案中,提供双特异性或多特异性抗体,其可以具有本文所讨论构型中的任一者,包括但不限于双特异性三链抗体样分子。在一些实施方案中,双特异性抗体可包含至少一个对CD22具有结合特异性的重链可变区和至少一个对除CD22以外的蛋白质具有结合特异性的重链可变区。在一些实施方案中,双特异性抗体可包含对第一抗原具有结合特异性的重链/轻链对,和来自仅重链抗体的重链,所述重链包含Fc部分,所述Fc部分包含CH2和/或CH3和/或CH4结构域,但不含CH1结构域,以及结合第二抗原的表位或第一抗原的不同表位的抗原结合结构域。在一个特定实施方案中,双特异性抗体包含对效应细胞上的抗原(例如T细胞上的CD3蛋白)具有结合特异性的重链/轻链对,和来自仅重链抗体的重链,所述重链包含对CD22具有结合特异性的抗原结合结构域。

[0197] 在一些实施方案中,当本发明的结合化合物是双特异性抗体时,所述抗体的一个臂(一个结合部分或一个结合单元)对人CD22具有特异性,而另一个臂可以对靶细胞、肿瘤相关细胞抗原、靶向抗原(例如整合素等)、病原体抗原、检查点蛋白等具有特异性。靶细胞特定地包括癌细胞,包括但不限于来自如下文所讨论的血液肿瘤(例如B细胞肿瘤)的细胞。在一些实施方案中,所述抗体的一个臂(一个结合部分或一个结合单元)对人CD22具有特异性,而另一个臂对CD3具有特异性。

[0198] 在一些实施方案中,结合化合物包含包括与SEQ ID NO:97的序列连接的SEQ ID NO:92的序列的抗CD3轻链多肽、包括SEQ ID NO:98、99、100或101中的任一者的序列的抗CD3重链多肽以及包括与SEQ ID NO:93、94、95或96中的任一者的序列连接的SEQ ID NO:24-84中的任一者的序列的抗CD22重链多肽。这些序列可以多种方式组合以产生期望的IgG亚类的双特异性抗体,例如IgG1、IgG4、沉默的IgG1、沉默的IgG4。

[0199] 多种形式的双特异性抗体在本发明的范围内,包括但不限于单链多肽、两链多肽、三链多肽、四链多肽以及其多倍物。本文中的多特异性抗体特定地包括与CD22(其在成熟B细胞上选择性地表达)和CD3结合的T细胞多特异性(例如,双特异性)抗体(抗CD22 x抗CD3抗体)。此类抗体诱导有效的T细胞介导的表达CD22的细胞的杀伤。

[0200] 抗体的制备

[0201] 本发明的多特异性结合化合物可通过本领域中已知的方法制备。在一个优选实施方案中,本文中的重链抗体由转基因动物产生,包括转基因小鼠和大鼠,优选大鼠,其中内源性免疫球蛋白基因被敲除或失能。在一个优选实施方案中,在UniRatTM中产生本文中的重链抗体。UniRatTM具有沉默的内源性免疫球蛋白基因并使用人免疫球蛋白重链易位点来表达多样化、自然优化的全人类HCAb谱。虽然可使用多种技术来敲除大鼠中的内源性免疫球蛋白基因座或使其沉默,但在UniRatTM中,使用锌指(内切)核酸酶(ZNF)技术来灭活内源性大鼠重链J-基因座、轻链C_κ基因座和轻链C_λ基因座。用于显微注射至卵母细胞中的ZNF构建体可产生IgH和IgL敲除(KO)线。有关细节,参见例如Geurts等人,2009,Science 325:433。Ig重链敲除大鼠的表征已经由Menoret等人,2010,Eur. J. Immunol. 40:2932-2941报道。ZNF技术的优点在于,非同源末端接合以经由多达数个kb的缺失使基因或基因座沉默也可为同

源整合提供靶位点 (Cui等人, 2011, Nat Biotechnol 29:64-67)。UniRat™中产生的人重链抗体被称为UniAbs™并且可结合常规抗体无法攻击的表位。其高特异性、亲和力和小尺寸使其成为单特异性和多特异性应用的理想选择。

[0202] 除了UniAbs™以外,本文中特定地包括缺乏骆驼科动物VHH框架和突变的仅重链抗体,以及其功能性VH区。此类仅重链抗体可例如在转基因大鼠或小鼠中产生,所述转基因大鼠或小鼠包含如例如W02006/008548中所述的全人类仅重链基因座,但也可使用其他转基因哺乳动物,诸如兔、豚鼠、大鼠,优选大鼠和小鼠。也可通过重组DNA技术,通过在合适的真核或原核宿主(包括例如哺乳动物细胞(例如CHO细胞)、大肠杆菌或酵母)中表达编码核酸来产生仅重链抗体,包括其VHH或VH功能片段。

[0203] 仅重链抗体的结构域结合了抗体和小分子药物的优点:可以是单价或多价;具有低毒性;并且制造成本低。由于其小尺寸,这些结构域容易施用,包括口服或表面施用,其特征是高稳定性,包括胃肠稳定性;并且其半衰期可针对期望的用途或适应症加以调适。另外,可以成本效益的方式制造HCAb的VH和VHH结构域。

[0204] 在一个特定实施方案中,本发明的重链抗体(包括UniAbs™)在FR4区的第一位置(根据Kabat编号系统的氨基酸位置101)处的天然氨基酸残基由另一氨基酸残基取代,所述另一氨基酸残基能够破坏包含所述位置处的天然氨基酸残基或与所述天然氨基酸残基相关的表面暴露的疏水性补丁。此类疏水性补丁通常包埋于与抗体轻链恒定区的界面中,但在HCAb中变得表面暴露并且至少部分地用于HCAb的不合需要的聚集和轻链缔合。所述取代的氨基酸残基优选地带电,并且更优选地带正电,诸如赖氨酸(Lys, K)、精氨酸(Arg, R)或组氨酸(His, H),优选精氨酸(R)。在一个优选实施方案中,来源于转基因动物的仅重链抗体在位置101处含有Trp至Arg的突变。所得HCAb优选在生理条件下具有高抗原结合亲和力和溶解度,而无聚集。

[0205] 作为本发明的一部分,在ELISA蛋白和细胞结合分析中鉴定结合人CD22的具有来自UniRat™动物的独特序列的人IgG抗CD22重链抗体(UniAb™)。所鉴定的重链可变区(VH)序列(参见,例如,表2)对人CD22蛋白结合和/或与CD22+细胞的结合呈阳性,并且对与不表达CD22的细胞的结合均呈阴性。

[0206] 可通过竞争结合分析,诸如酶联免疫分析(ELISA分析)或流式细胞术竞争结合分析来鉴定与CD22蛋白上的非重叠表位结合的重链抗体(例如UniAbs™)。例如,可使用与靶抗原结合的已知抗体与目标抗体之间的竞争。通过使用这种方法,可将抗体的集合分成与参考抗体竞争的那些和与参考抗体竞争的那些。非竞争性抗体被鉴定为与不同的表位结合,所述表位不与参考抗体结合的表位重叠。通常,一种抗体被固定,抗原被结合,并且在ELISA分析中测试第二标记的(例如生物素化的)抗体结合所捕获的抗原的能力。这也可通过使用表面等离子体共振(SPR)平台,包括ProteOn XPR36(BioRad, Inc)、Biacore 2000和Biacore T200(GE Healthcare Life Sciences)和MX96 SPR成像仪(Ibis technologies B.V.),以及生物层干涉术平台诸如Octet Red384和Octet HTX(ForteBio, Pall Inc)来执行。有关其他细节,参见本文中的实施例。

[0207] 典型地,如果竞争导致参考抗体与靶抗原的结合降低约15% - 100%,如通过标准技术,诸如通过上述竞争结合分析所测定,那么抗体与参考抗体“竞争”。在多个实施方案中,相对抑制为至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约

40%、至少约45%、至少约50%至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或更高。

[0208] 药物组合物、用途和治疗方法

[0209] 本发明的另一个方面提供药物组合物,其包含本发明的一种或多种多特异性结合化合物与合适的药学上可接受的载剂的混合物。如本文所用,药学上可接受的载剂例如但不限于佐剂、固体载剂、水、缓冲剂或本领域中用于支撑治疗组分的其他载剂或其组合。

[0210] 在一个实施方案中,药物组合物包含与CD22结合的重链抗体(例如UniAb™)。在另一实施方案中,药物组合物包含对CD22蛋白上的两个或更多个非重叠表位具有结合特异性的多特异性(包括双特异性)重链抗体(例如UniAb™)。在一个优选实施方案中,药物组合物包含多特异性(包括双特异性)重链抗体(例如UniAb™),其对CD22具有结合特异性并且对效应细胞上的结合靶(例如T细胞上的结合靶,诸如T细胞上的CD3蛋白)具有结合特异性。

[0211] 通过使具有期望程度的纯度的蛋白质与任选的药学上可接受的载剂、赋形剂或稳定剂(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol, A. 编辑(1980))混合来制备根据本发明使用的抗体的药物组合物以供存储,诸如呈冻干制剂或水溶液的形式。可接受的载剂、赋形剂或稳定剂在所用剂量和浓度下对接受者是无毒的,并且包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)的多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);和/或非离子型表面活性剂,诸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

[0212] 用于肠胃外施用的药物组合物优选是无菌的和大体上等渗的,并且在优良制造规范(GMP)条件下制造。药物组合物可以单位剂型(即,用于单次施用的剂量)提供。所述制剂取决于所选择的施用途径。本文中的抗体可通过静脉内注射或输注或皮下施用。对于注射施用,本文中的抗体可在水溶液中,优选在生理学上可相容的缓冲液中配制以降低注射位点处的不适。所述溶液可含有如上文所讨论的载剂、赋形剂或稳定剂。或者,抗体可呈冻干形式以在使用之前用合适的媒剂(例如,无菌无热原质水)构成。

[0213] 抗体制剂公开于例如美国专利号9,034,324中。类似的制剂可用于本发明的重链抗体,包括UniAbs™。皮下抗体制剂描述于例如US20160355591和US20160166689中。

[0214] 使用方法

[0215] 本文所述的抗CD22仅重链抗体、多特异性抗体和药物组合物可用于治疗以CD22表达为特征的疾病和病状,包括但不限于本文进一步描述的病状和疾病。

[0216] CD22是一种135kDa的I型跨膜蛋白,其在早熟和未成熟B细胞上以低水平表达,在成熟B细胞上表达最多,并最终在浆细胞上下调。(例如,Walker等人,Immunology,2008年3月;123(3)314-25)。CD22在滤泡(初级和次级B细胞区)、套区和边缘区B细胞中强烈表达,并且据报道存在于60%至80%的B细胞恶性肿瘤患者的样品中(Alderson等人Clin.Cancer

Res 2009;15(3)2月11日,2009)。由于在许多血液系统恶性肿瘤中观察到其表达,CD22是基于抗体的治疗的有希望的靶标。

[0217] 一方面,本文的CD22重链抗体(例如UniAbs™)和药物组合物可用于治疗以CD22表达为特征的血液系统恶性肿瘤,包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、非霍奇金淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病(CLL)和B细胞急性淋巴细胞白血病(ALL)。

[0218] 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL或DLBL)是成人中最常见的非霍奇金淋巴瘤形式(Blood 1997 89(11):3909-18),在美国和英国,估计年发病率为每100,000人中7至8例病例。它的特征在于是一种侵袭性癌症,几乎可以发生在身体的任何部位。DLBCL的病因尚不清楚,并且它可能来自正常B细胞以及其他类型的淋巴瘤或白血病细胞的恶性转化。治疗方法通常涉及化疗和放疗,并且对于成年人达到平均约58%的总体五年存活率。尽管一些单克隆抗体已显示出治疗DLBCL的前景,但尚未最终证明一致的临床功效。因此,非常需要针对DLBCL的新疗法,包括免疫疗法。

[0219] 在另一方面,本文中的CD22重链抗体(例如UniAbs™)和药物组合物可用于治疗以表达CD22的致病性B细胞为特征的自身免疫性疾病,包括但不限于系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)和多发性硬化症(MS)。

[0220] 用于治疗疾病的本发明组合物的有效剂量视多种不同因素而变化,包括施用方式、靶位点、患者的生理状态、患者是人还是动物、施用的其他药物以及治疗是预防性的还是治疗性的。通常,患者是人,但也可以治疗非人哺乳动物,例如伴侣动物(诸如狗、猫、马等)、实验室哺乳动物(诸如兔、小鼠、大鼠等)等。可用滴定法测量治疗剂量以优化安全性和功效。

[0221] 剂量水平可由普通熟练临床医生容易地确定,并且可根据需要,例如根据修改受试者对疗法的反应的需要进行修改。可与载剂物质组合产生单一剂型的活性成分的量视所治疗的宿主和特定施用模式而变化。剂量单位形式一般含有约1mg至约500mg之间的活性成分。

[0222] 在一些实施方案中,所述剂的治疗剂量可以介于约0.0001至100mg/kg并且更通常0.01至5mg/kg宿主体重的范围内。例如,剂量可以是1mg/kg体重或10mg/kg体重或在1-10mg/kg的范围内。示例性治疗方案需要每两周一次或每月一次或每3至6个月一次施用。本发明的治疗实体通常在多种情况下施用。单个剂量之间的时间间隔可以是每周、每月或每年。时间间隔也可以是无规律的,如通过测量治疗实体在患者中的血液水平所指示。或者,本发明的治疗实体可以作为持续释放制剂施用,在这种情况下需要较少频率的施用。剂量和频率视所述多肽在患者体内的半衰期而变化。

[0223] 典型地,制备呈可注射剂(液体溶液或悬浮液)形式的组合物;也可制备可用于在注射之前溶解或悬浮于液体媒剂中的固体形式。本文中的药物组合物可直接地或在固体(例如冻干)组合物的重构之后用于静脉内或皮下施用。也可将所制品乳化或封装于脂质体或微粒(诸如聚丙交酯、聚乙交酯或共聚物)中以增强佐剂效果,如上文所讨论。Langer, Science 249:1527,1990和Hanes,Advanced Drug Delivery Reviews 28:97-119,1997。本发明的剂可以储库注射剂或植入制品的形式施用,其可以此类方式配制以便允许活性成分的持续或脉冲式释放。所述药物组合物一般是配制成无菌、大体上等渗的并且完全符合美国食品和药物管理局的所有优良制造规范(GMP)法规。

[0224] 可通过细胞培养物或实验动物中的标准药物程序,例如通过测定LD50(对50%群体致死的剂量)或LD100(对100%群体致死的剂量)来测定本文所述的抗体和抗体结构的毒性。毒性作用与治疗作用之间的剂量比率是治疗指数。可使用从这些细胞培养物分析和动物研究获得的数据来配制用于人类的无毒剂量范围。本文所述的抗体的剂量优选在循环浓度范围内,所述范围包括毒性很小或没有毒性的有效剂量。所述剂量可视所用剂型和所用施用途径而在这一范围内变化。确切的制剂、施用途径和剂量可由个别医生根据患者的病状来选择。

[0225] 用于施用的组合物通常将包含溶解于药学上可接受的载剂、优选水性载体中的抗体或其他剂(例如,烧蚀剂)。可使用多种水性载剂,例如缓冲盐水等。这些溶液是无菌的并且一般不含不合需要的物质。可以通过常规、众所周知的灭菌技术对这些组合物进行灭菌。所述组合物可以含有如模拟生理条件所需要的药学上可接受的辅助物质,诸如pH调节剂和缓冲剂、毒性调节剂等,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。这些制剂中的活性剂的浓度可广泛地变化,并且将根据所选择的特定施用模式和患者的需求(例如Remington's Pharmaceutical Science(第15版,1980)以及Goodman和Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics(Hardman等人编辑,1996)),主要基于流体体积、粘度、体重等进行选择。

[0226] 包含本发明的活性剂和其制剂以及使用说明书的试剂盒也在本发明的范围内。所述试剂盒还可含有至少一种附加试剂,例如化学治疗药物等。试剂盒典型地包括指示试剂盒的内容物的预期用途的标签。如本文所用,术语“标签”包括在试剂盒上或随试剂盒供应或以其他方式伴随试剂盒的任何书面或记录材料。

[0227] 现已充分描述了本发明,本领域技术人员应显而易见,可在不脱离本发明的精神或范围的情况下作出各种变化和修改。

[0228] 实施例

[0229] 材料和方法

[0230] CD22蛋白结合

[0231] 使用生物层干涉术在Octet QK-384系统(ForteBio)上进行动力学结合实验以测定抗原-抗体亲和力。将抗人IgG Fc捕获(AHC)生物传感器(Forte Bio,部件号:18-5064)在测定缓冲液(1x PBS,0.1% BSA,0.02%吐温20,pH 7.2)中水合,并在100mM甘氨酸pH 1.5中预处理。在测定缓冲液中建立基线120秒。然后用浓度为5 μ g/mL的UniAbsTM固定AHC生物传感器120秒。在测定缓冲液中建立另一个基线(120秒)。接下来,将它们浸入一个7点、1:2人CD22蛋白在测定缓冲液中的稀释系列,从250nM开始。分析物柱的最后一个孔仅包含测定缓冲液以测试缓冲液与加载的生物传感器之间的非特异性结合,并用作参考孔。观察缔合600秒,然后观察解离900秒。用Octet数据分析v9.0(ForteBio)执行数据分析。使用标准1:1结合模型分析结合动力学。

[0232] CD22细胞结合

[0233] 使用Daudi细胞系(ATCC)通过流式细胞术(Guava easyCyte 8HT,EMD Millipore)评估与CD22阳性细胞的结合。简单说来,在4 $^{\circ}$ C下用纯化的UniAbsTM的稀释系列对100,000个靶细胞进行染色持续30分钟。在孵育之后,用流式细胞术缓冲液(1X PBS,1% BSA,0.1% NaN₃)洗涤细胞两次并用缀合至R-藻红蛋白(PE)的山羊F(ab')₂抗人IgG(Southern

Biotech, 目录#2042-09) 染色以检测细胞结合的抗体。在4°C下孵育20分钟之后,用流式细胞术缓冲液洗涤细胞两次,然后通过流式细胞术测量平均荧光强度(MFI)。EC50值使用GraphPad Prism 7计算。与食蟹猴CD22阳性细胞的结合使用相同的方案进行测定,但有以下修改:靶细胞来自稳定转染以表达食蟹猴CD22的细胞外结构域的CHO细胞,并且每种抗体在单一浓度下(约1.7 μ g/mL)测试,所以没有计算EC50值。

[0234] 实施例1:表达仅重链抗体的基因工程改造大鼠

[0235] 构建‘人-大鼠’ IgH基因座并组装成若干个部分。这涉及修改和连接人J_H下游的大鼠C区基因,随后在上游添加人V_H6-D-区段。将具有不同人V_H基因簇的两个BAC [BAC6和BAC3]与称为Georg的BAC共注射,所述Georg编码包含人V_H6、所有D、所有J_H和修饰的大鼠C γ 2a/1/2b (Δ C_H1)的组装和修饰的区域。

[0236] 产生携带呈未重排构型的人工重链免疫球蛋白基因座的转基因大鼠。IgG2a (C_H1)、IgG1 (C_H1)、IgG2b (C_H1) 基因缺乏C_H1区段。Georg BAC中包含恒定区基因IgE、IgA和3'增强子。对转基因大鼠的RT-PCR和血清分析(ELISA)揭示了转基因免疫球蛋白基因座的有效重排以及各种同种型的仅重链抗体在血清中的表达。将转基因大鼠与先前在美国专利公布2009/0098134A1中描述的内源性重链和轻链基因座发生突变的大鼠杂交。对此类动物的分析表明,大鼠免疫球蛋白重链和轻链表达失活,并且具有由人V、D和J基因编码的可变区的重链抗体高水平表达。对转基因大鼠的免疫导致产生抗原特异性重链抗体的高效价血清反应。这些表达具有人VDJ区的重链抗体的转基因大鼠被称为UniRats™。

[0237] 实施例2:免疫

[0238] 用CD22的重组细胞外结构域进行免疫。

[0239] 用重组人CD22蛋白免疫十二只UniRat动物(6HC27、6HC28)。使用Titermax/Alhydrogel佐剂根据标准方案对动物进行免疫。CD22的重组细胞外结构域购自R&D Systems,并用无菌盐水稀释并与佐剂混合。将免疫原与Titermax和Alhydrogel佐剂混合。在左腿和右腿中施用在Titermax中的免疫原进行第一次免疫(启动)。随后的加强免疫在Alhydrogel的存在下进行,并且在收获前三天用在PBS中的免疫原进行加强。在最后一次取血时从大鼠收集血清以确定血清效价。

[0240] 血清效价结果

[0241] 血清效价概述信息在图17中示出。在图17描绘的图中,每条线代表个别动物。所述图的图例示出每只个别动物的ID号。通过ELISA针对huCD22+Fc蛋白、huCD22+His标签、恒河猴CD22+His标签蛋白和His标签脱靶蛋白测试血清的8点稀释系列的结合活性。在这组动物中,观察到一系列针对人和恒河猴CD22蛋白的血清反应性水平。还观察到针对His蛋白标签的血清反应。

[0242] 实施例3:与表达CD22的细胞系的结合

[0243] 图16概述了本文所述的抗CD22仅重链抗体的靶结合活性。第1列表示抗CD22仅重链抗体的克隆ID号。第2列表示以摩尔浓度为单位测量的对蛋白质的结合亲和力(KD)。第3列表示以秒为单位测量的与蛋白质的结合的解离常数(K-解离率)。第4列表示测量为背景MFI信号的倍数的与Daudi细胞的结合。第5列表示测量为背景MFI信号的倍数的与稳定表达cyno CD22的CHO细胞的结合。第6列表示测量为背景MFI信号的倍数的与不表达CD22蛋白的CHO细胞的结合。

[0244] 实施例4:使用静息人泛T细胞进行的CD22阳性细胞的T细胞介导的细胞毒性

[0245] 将未受刺激的人T细胞与CD22阳性细胞(Daudi)和不同浓度的双特异性抗体一起孵育。48小时后,对细胞进行流式细胞术以测量细胞毒性。来自细胞培养物的上清液用于测量细胞因子IL-2的释放。POS CTRL抗体是指包含相同的抗CD22臂,但具有更强亲和力的抗CD3臂的抗体。结果在图1A和图1B中提供。

[0246] 将未受刺激的人T细胞与CD22阳性细胞(SUDHL10)和不同浓度的双特异性抗体一起孵育。72小时后,对细胞进行流式细胞术以测量细胞毒性。来自细胞培养物的上清液用于测量细胞因子IL-2的释放。POS CTRL抗体是指包含相同的抗CD22臂,但具有更强亲和力的抗CD3臂的抗体。结果在图2A和图2B中提供。

[0247] 将未受刺激的人T细胞与CD22阳性DL-BCL细胞系(RI-1)和不同浓度的双特异性抗体一起孵育,其中效靶(E:T)细胞比为10:1、5:1或1:1。72小时后,对细胞进行流式细胞术以测量细胞毒性。来自细胞培养物的上清液用于测量细胞因子IL-2的释放。POS CTRL抗体是指包含相同的抗CD22臂,但具有更强亲和力的抗CD3臂的抗体。数据显示,%细胞毒性取决于E:T比。结果在图3A和图3B中提供。

[0248] 实施例5:使用激活的人泛T细胞进行的CD22阳性细胞的T细胞介导的细胞毒性

[0249] 将激活的人T细胞与CD22阳性细胞(Daudi和RI-1)或CD22阴性细胞系(K562)和不同浓度的双特异性抗体一起孵育。使用基于钙黄绿素的荧光读数器测量细胞裂解。双特异性CD22xCD3_F2F结合化合物特异性地引起CD22+细胞而不是CD22-K562细胞的裂解。POS CTRL抗体是指包含相同的抗CD22臂,但具有更强亲和力的抗CD3臂的抗体。NEG CTRL是指具有非特异性肿瘤臂和相同的抗CD3臂作为抗CD3_F2F的抗体。结果在图4中提供。

[0250] 实施例6:针对CD22和CD3的双特异性抗体的细胞结合

[0251] CD22阳性细胞Daudi、Raji、Ramos和CD22阴性细胞K562与双特异性抗体一起孵育。使用抗人IgG二抗试剂通过流式细胞术测量细胞结合。数据表明双特异性抗体与CD22+细胞结合,但不与CD22-细胞结合。POS CTRL抗体是指包含相同的抗CD22臂,但具有更强亲和力的抗CD3臂的抗体。NEG CTRL是指具有非特异性肿瘤臂和相同的抗CD3臂作为抗CD3_F2F的抗体。结果在图5中提供。

[0252] 实施例7:在Daudi异种移植物中用CD22-1 x CD3_F2F进行的体内功效研究

[0253] 为了测试CD22-1 x CD3_F2F的体内功效,将不同剂量的CD22-1x CD3_F2F施用于植入Daudi细胞的雌性NSG小鼠(5e6个细胞/小鼠),如图6所示。治疗日程在下表7中示出。平均肿瘤体积、体重、体重变化百分比和个别肿瘤体积用于评估治疗功效。

[0254] 表7:样品治疗日程

组	治疗	剂量	途径	次数	日程
1	PBS	---	ip	10	
2	CD22-1 x CD3_F2F	0.05 (1 μ g/小鼠)	ip	10	2x/wk (q3-4d) x 4
3	CD22-1 x CD3_F2F	0.5 (10 μ g/小鼠)	ip	10	2x/wk (q3-4d) x 4
4	CD22-1 x CD3_F2F	2.5 (50 μ g/小鼠)	ip	10	2x/wk (q3-4d) x 4
5	CD19 x CD3 BiTe	0.05 (1 μ g/小鼠)	ip	10	qd x10
6	利妥昔单抗	15 (300 μ g/小鼠)	ip	10	2x/wk (q3-4d) x 4

[0255] CD22-1 x CD3_F2F的数据在图7-13中示出,与阴性对照和利妥昔单抗相比,并且表明了CD22-1 x CD3_F2F的功效。

[0257] 虽然本发明的优选实施方案已在本文中示出和描述,但本领域技术人员将显而易见,此类实施方案仅以举例的方式提供。在不偏离本发明的情况下,本领域技术人员现将进行多种变型、变化和取代。应理解,本文所述的发明的实施方案的多种替代方案可以用于实施本发明。这意味着以下权利要求书限定本发明的范围并且这些权利要求及其等同物范围内的方法和结构因此被涵盖。这意味着以下权利要求书限定本发明的范围并且由此涵盖在这些权利要求和其相等物的范围内的方法和结构。

序列表

- <110> 特尼奥生物股份有限公司 (TENEOBIO, INC.)
 <120> 与CD22和CD3结合的多特异性重链抗体
 <130> TNO-0017-W0
 <140> PCT/US2020/037566
 <141> 2020-06-12
 <150> 62/861,708
 <151> 2019-06-14
 <160> 107
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"
 <400> 1
 [0001] Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"
 <400> 2
 Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
 1 5 10
 <210> 3
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"
 <400> 3
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr

1	5	10
<210> 4		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"		
<400> 4		
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr		
1	5	10
<210> 5		
<211> 8		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"		
<400> 5		
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr		
[0002] 1	5	
<210> 6		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"		
<400> 6		
Gly Asp Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr		
1	5	10
<210> 7		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"		
<400> 7		
Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser Ser Tyr Tyr		
1	5	10

<210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

 <400> 8
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser His Tyr
 1 5 10

<210> 9
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 9
 Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr
 1 5 10

[0003]

<210> 10
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 10
 Gly Gly Ser Ile Asn Asp Asn Ser His Tyr
 1 5 10

<210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 11
 Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr
 1 5

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 12
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr
1 5

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 13
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

[0004]

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 14
Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr
1 5

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 15
Val Tyr Tyr Thr Gly Ala Thr
1 5

<210> 16
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 16
 Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr
 1 5

<210> 17
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 17
 Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala
 1 5

[0005] <210> 18
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 18
 Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10

<210> 19
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 19
 Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10

<210> 20

<211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

 <400> 20
 Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser
 1 5 10

<210> 21
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 21
 Ala Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser
 1 5 10

[0006]

<210> 22
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 22
 Lys Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10

<210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 23
 Ala Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10

<210> 24
 <211> 118

<212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

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

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

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

 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

 [0007] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 25
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

[0008] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 26

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 27

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 27

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

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

[0009] Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 28

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 28

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

[0010]

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 29

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

[0011] <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 30

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 31
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

[0012]

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

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

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

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

 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

[0013]

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 33
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

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

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

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

 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50

55

60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

[0014]

<400> 34

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 35
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

[0015]

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 36
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

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

[0016] Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 37
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 38

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 38

[0017] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

[0018] Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 40
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

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

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

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

 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

[0019]

<210> 41
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

 <400> 41
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

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

[0020] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 118

<212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

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

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

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

 Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

 [0021] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 44
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45

<211> 118

<212> PRT

[0022] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 45

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 46

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 46

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

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

[0023] Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 47

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"
 <400> 47
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

[0024]

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 48
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"
 <400> 48
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg His Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

[0025] <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 49

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser 115		
<210> 50 <211> 118 <212> PRT <213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"		
<400> 50 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu 1 5 10 15		
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly 20 25 30		
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu 35 40 45		
[0026] Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser 50 55 60		
Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 65 70 75 80		
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr 85 90 95		
Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr 100 105 110		
Leu Val Thr Val Ser Ser 115		
<210> 51 <211> 118 <212> PRT <213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"		

<400> 51
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

 Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

[0027]

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 52
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 52
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50

55

60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

[0028]

<400> 53

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 54
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

[0029]

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 55
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 57

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 57

[0031] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 58
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

[0032] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 59
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 59
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

[0033]

<210> 60
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
 <400> 60
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 61

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

[0034]

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62

<211> 118

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64

<211> 118

<212> PRT

[0036] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 64

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 65
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 65
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

[0037] Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 66
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

[0039] <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 68

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

<400> 70
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

 Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

[0041]

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 71
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 71
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

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

 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 73
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

[0043]

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 74
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 76

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 76

[0045] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Val Tyr Tyr Thr Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 77
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 77
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Phe Arg His Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp
 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

[0046] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 78
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 78
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Asp Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

[0047]

<210> 79
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"
 <400> 79
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
 65 70 75 80

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 80

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

[0048]

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81

<211> 118

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83

<211> 118

<212> PRT

[0050] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 83

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

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

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

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 84

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 84

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asp Asn
 20 25 30

[0051] Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 85
 Gly Phe Thr Phe His Asn Tyr Ala
 1 5

<210> 86
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 86
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
 1 5

<210> 87
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0052] <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 87
 Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Ser Leu Gly Gly Ala Tyr
 1 5 10 15

<210> 88
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 88
 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1 5

<210> 89
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 89
Gly Ala Ser
1

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 90
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 91
<211> 142
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0053] <220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 91
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Ser Leu Gly Gly Ala Tyr

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

Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 92
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 92
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

[0054]

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

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

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

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

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

<210> 93
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 93
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

[0055]

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 94

<211> 327

<212> PRT

[0056] <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 94

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

[0057]

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 95
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 95
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

[0058]

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

[0059]

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 96

<211> 327

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 96

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

	35						40									45
	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50						55					60				
	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
	65					70					75					80
	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85						90					95	
	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
				100						105					110	
	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
				115				120					125			
	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130						135					140				
[0060]	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
	145					150					155					160
	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
					165					170					175	
	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
				180					185					190		
	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
			195					200					205			
	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
		210					215					220				
	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
	225					230					235					240
	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
					245					250					255	
	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
				260					265					270		

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 97

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 97

[0061]

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

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

[0062] <210> 98
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 98
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asn Tyr 20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

[0063] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

	305				310					315				320		
	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
					325					330				335		
	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
				340					345					350		
	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
			355					360					365			
	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
		370					375					380				
	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
	385					390					395				400	
	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
				405						410					415	
[0064]	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
				420					425					430		
	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
		435						440					445			
	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
				450												
	<210>	99														
	<211>	453														
	<212>	PRT														
	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
	<220>															
	<221>	来源														
	<223>	/注释="人工序列的描述: 合成多肽"														
	<400>	99														
	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1			5						10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	His	Asn	Tyr
				20					25					30		

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

[0065] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

	260	265	270	
	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val 275	280	285	
	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser 290	295	300	
	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu 305	310	315	320
	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala 325	330	335	
	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro 340	345	350	
	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln 355	360	365	
[0066]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala 370	375	380	
	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr 385	390	395	400
	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu 405	410	415	
	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser 420	425	430	
	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser 435	440	445	
	Leu Ser Pro Gly Lys 450			
	<210> 100			
	<211> 450			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
	<220>			

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 100

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0067] Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Ser Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

	210		215			220													
	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly			
	225					230					235					240			
	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile			
					245					250					255				
	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu			
				260					265					270					
	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His			
			275					280					285						
	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg			
		290					295					300							
	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys			
	305					310					315					320			
[0068]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu			
					325					330					335				
	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr			
				340					345					350					
	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu			
			355					360					365						
	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp			
		370					375					380							
	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val			
	385					390					395					400			
	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp			
					405					410					415				
	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His			
				420					425					430					
	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu			
			435					440					445						

Gly Lys
450

<210> 101
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 101
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

[0069] Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly 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 Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

	165	170	175	
	Pro Ala Val 180	Leu Gln Ser Ser Gly 185	Leu Tyr Ser Leu Ser 190	Ser Val Val
	Thr Val 195	Pro Ser Ser Ser Leu Gly 200	Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val 205	
	Asp His 210	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val 215	Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys 220	
	Tyr Gly Pro Pro Cys 225	Pro Pro Cys Pro Ala 230	Pro Glu Ala Ala Gly Gly 235	240
	Pro Ser Val Phe 245	Leu Phe Pro Pro Lys 250	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 255	
	Ser Arg Thr 260	Pro Glu Val Thr Cys Val 265	Val Val Asp Val Ser Gln Glu 270	
[0070]	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275	280	285	
	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg 290	295	300	
	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 305	310	315	320
	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu 325	330	335	
	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340	345	350	
	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu 355	360	365	
	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp 370	375	380	
	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val 385	390	395	400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys
 450

<210> 102

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 102

Gly Gly Gly Gly Ser

[0071]

1 5

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<400> 103

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<220>

<400> 106
 Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
 1 5 10

<210> 107
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成多肽"

<220>
 <221> SITE
 <222> (1)..(50)
 <223> /注释="此序列可包含1-10个'Gly Gly Gly Gly Ser'重复单元"

[0074]

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="关于取代和优选实施方案的详细说明，请参见提交的说明书"

<400> 107
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45

Gly Ser
 50

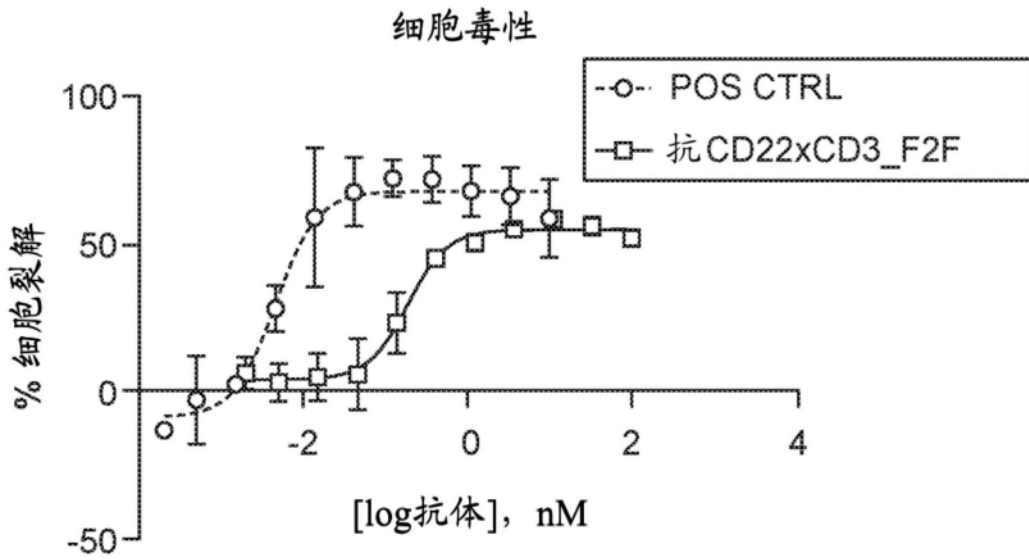


图1A

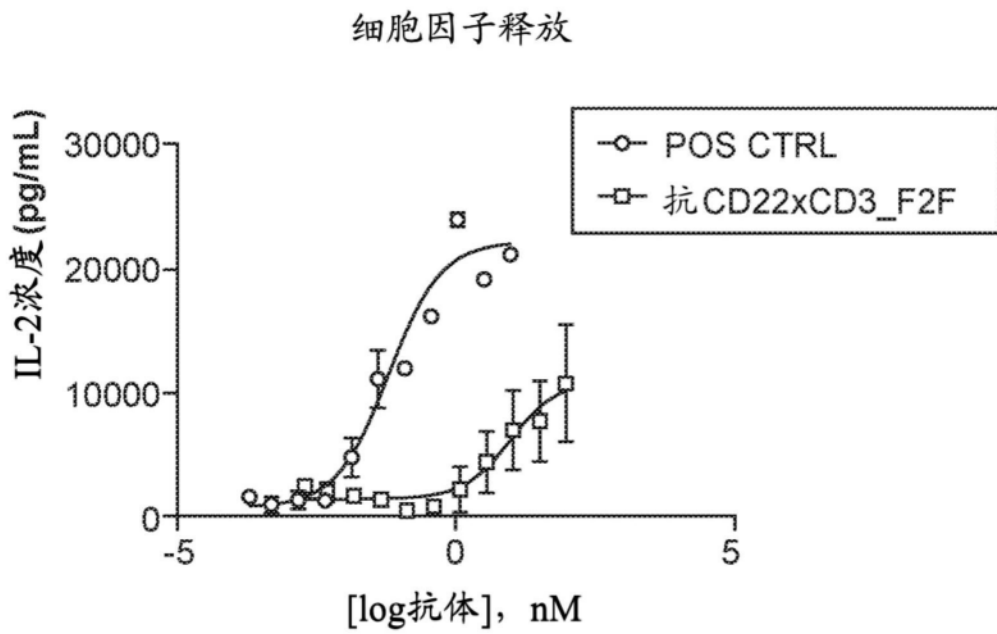


图1B

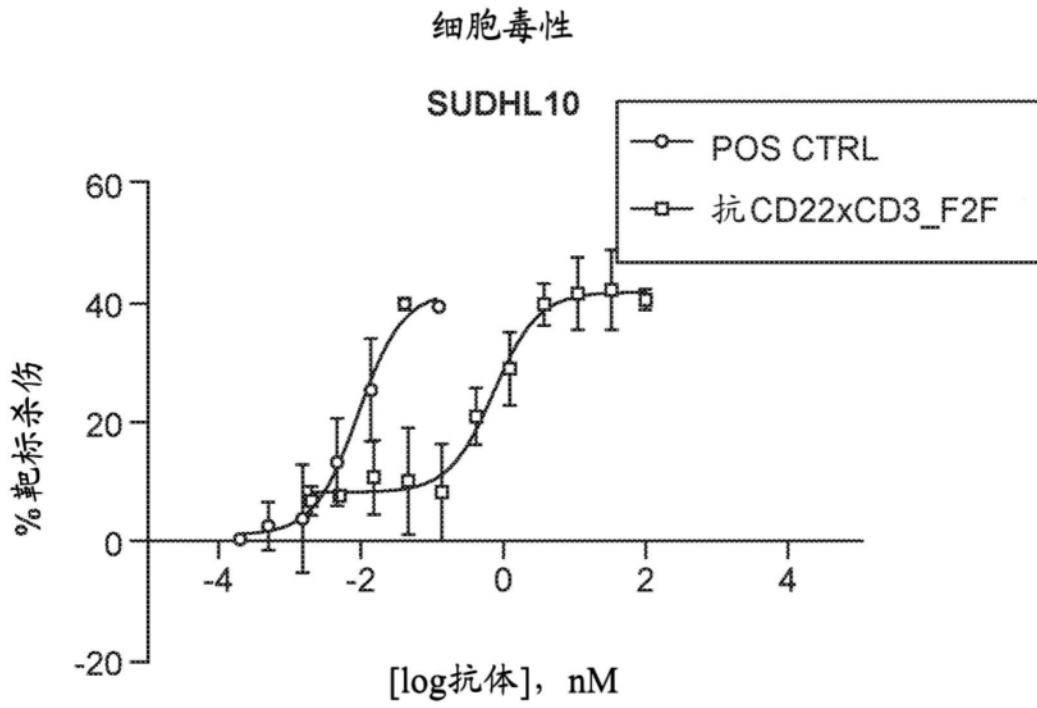


图2A

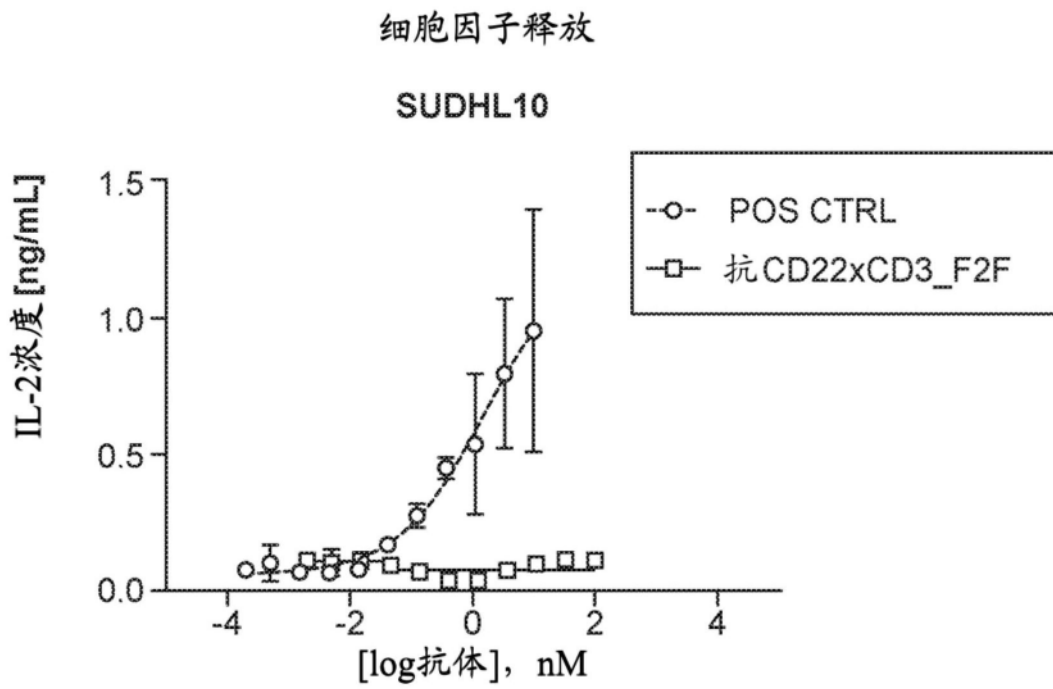


图2B

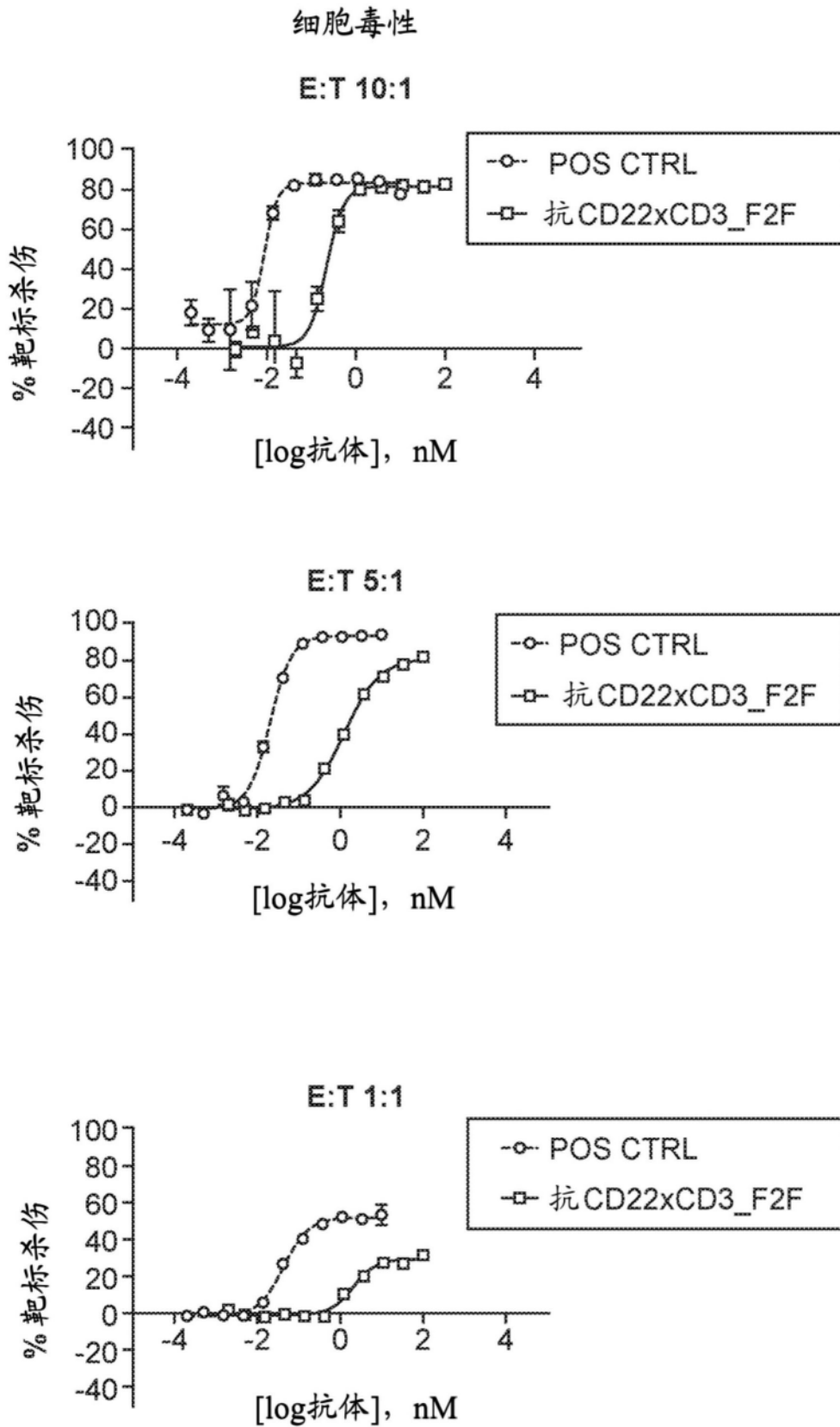


图3A

细胞因子释放

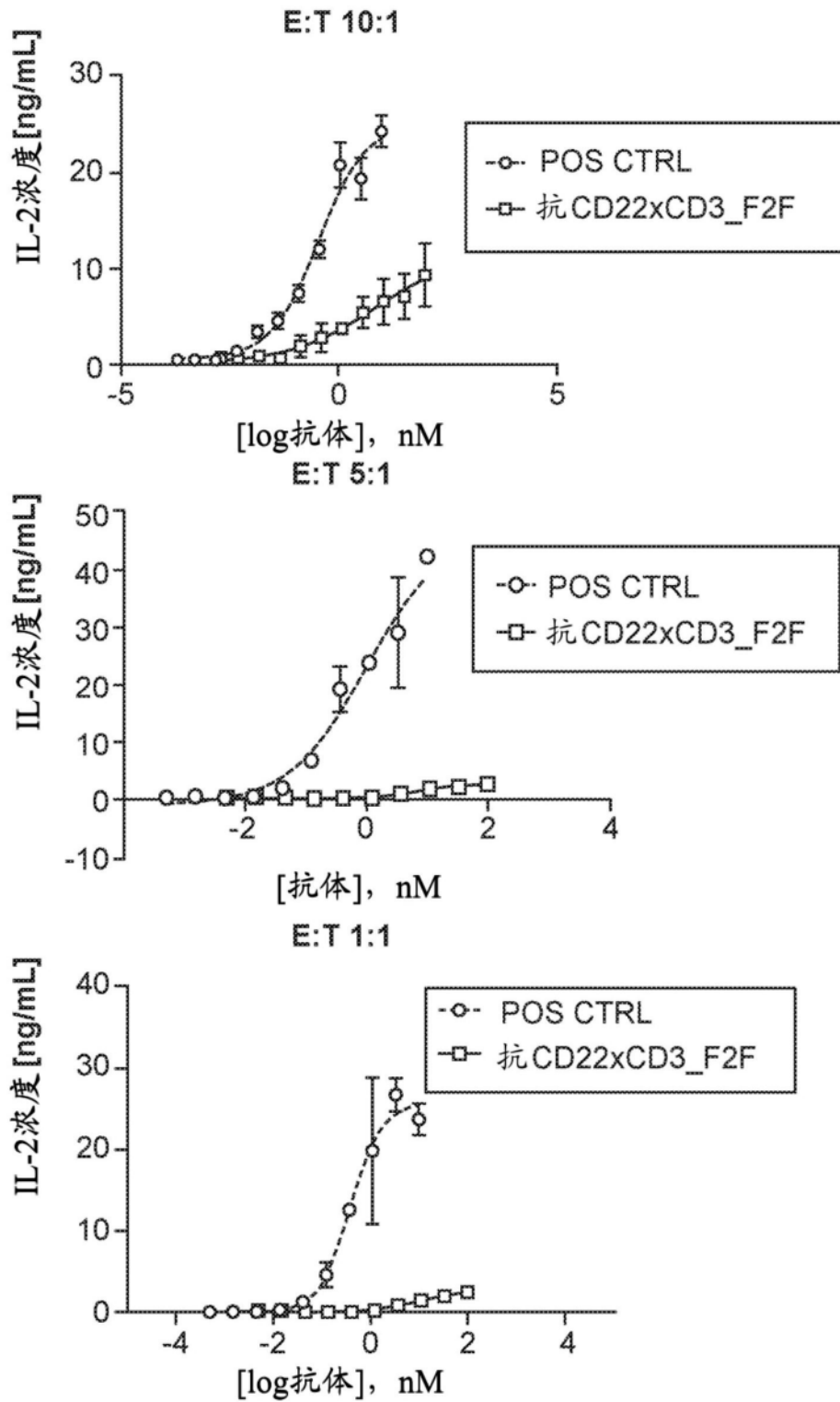


图3B

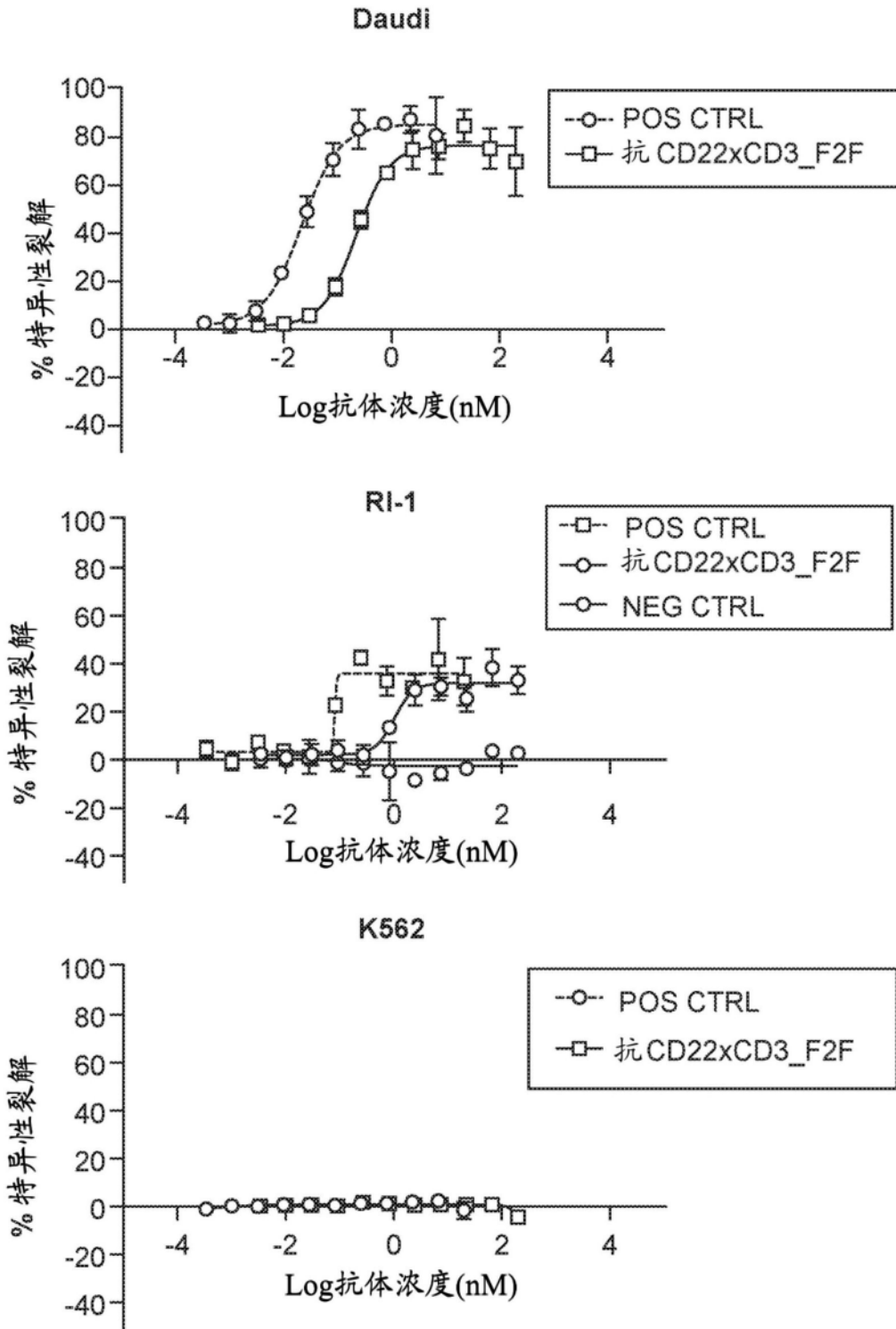


图4

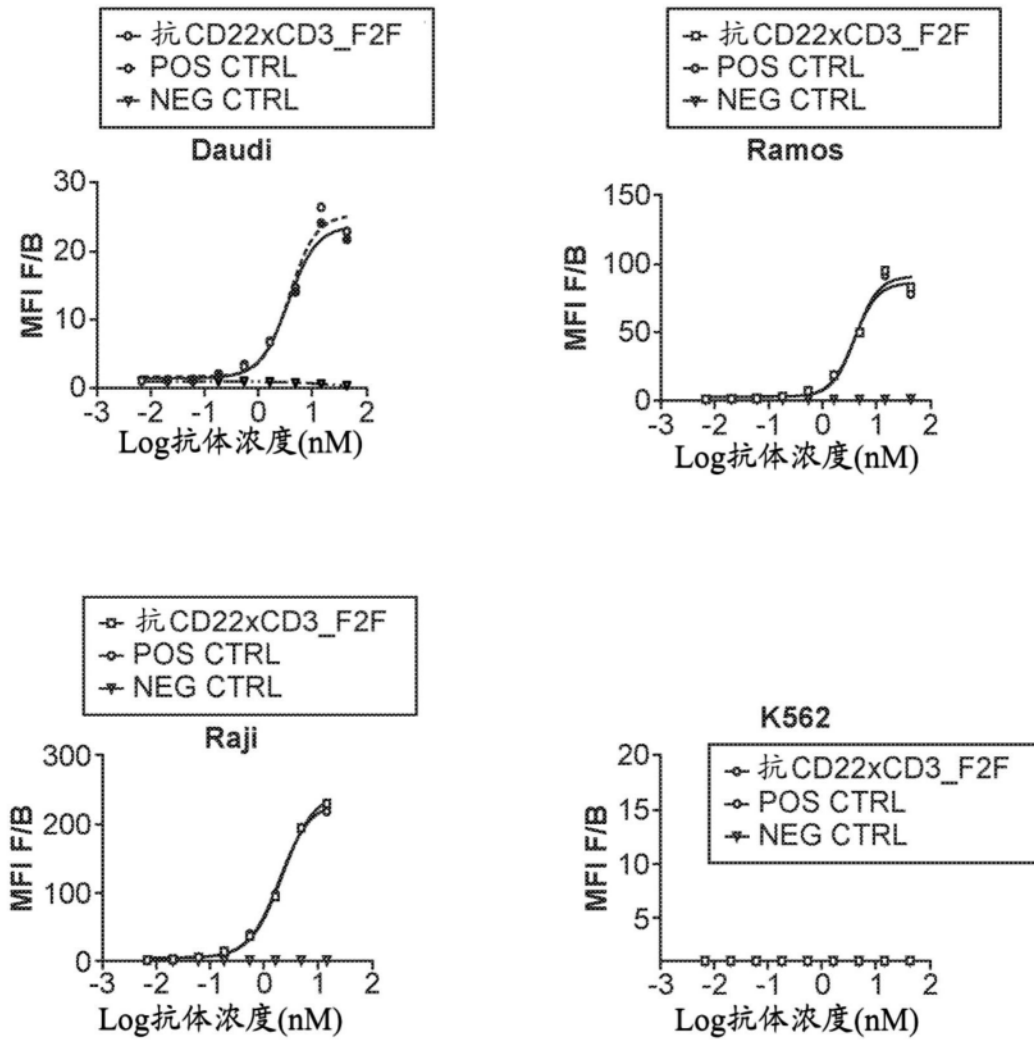


图5

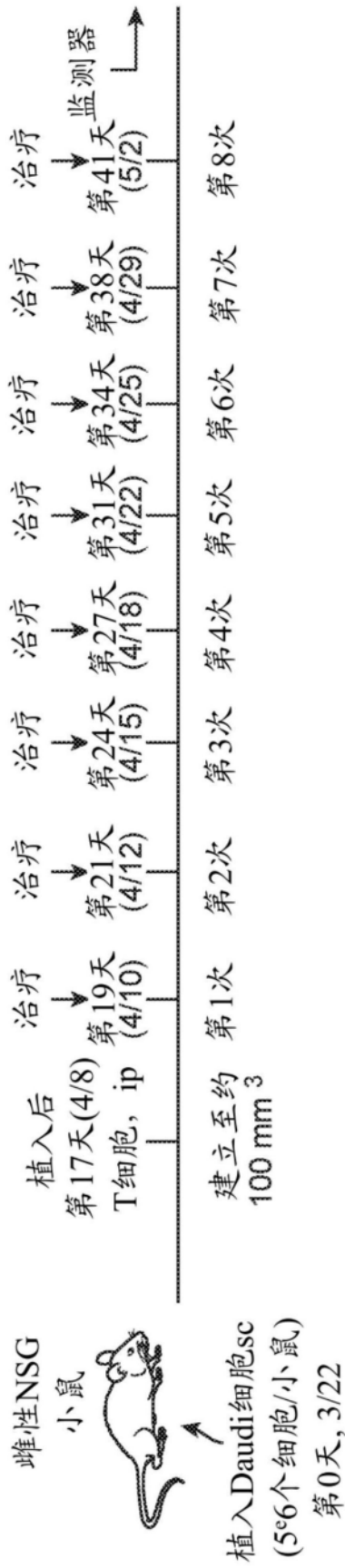


图6

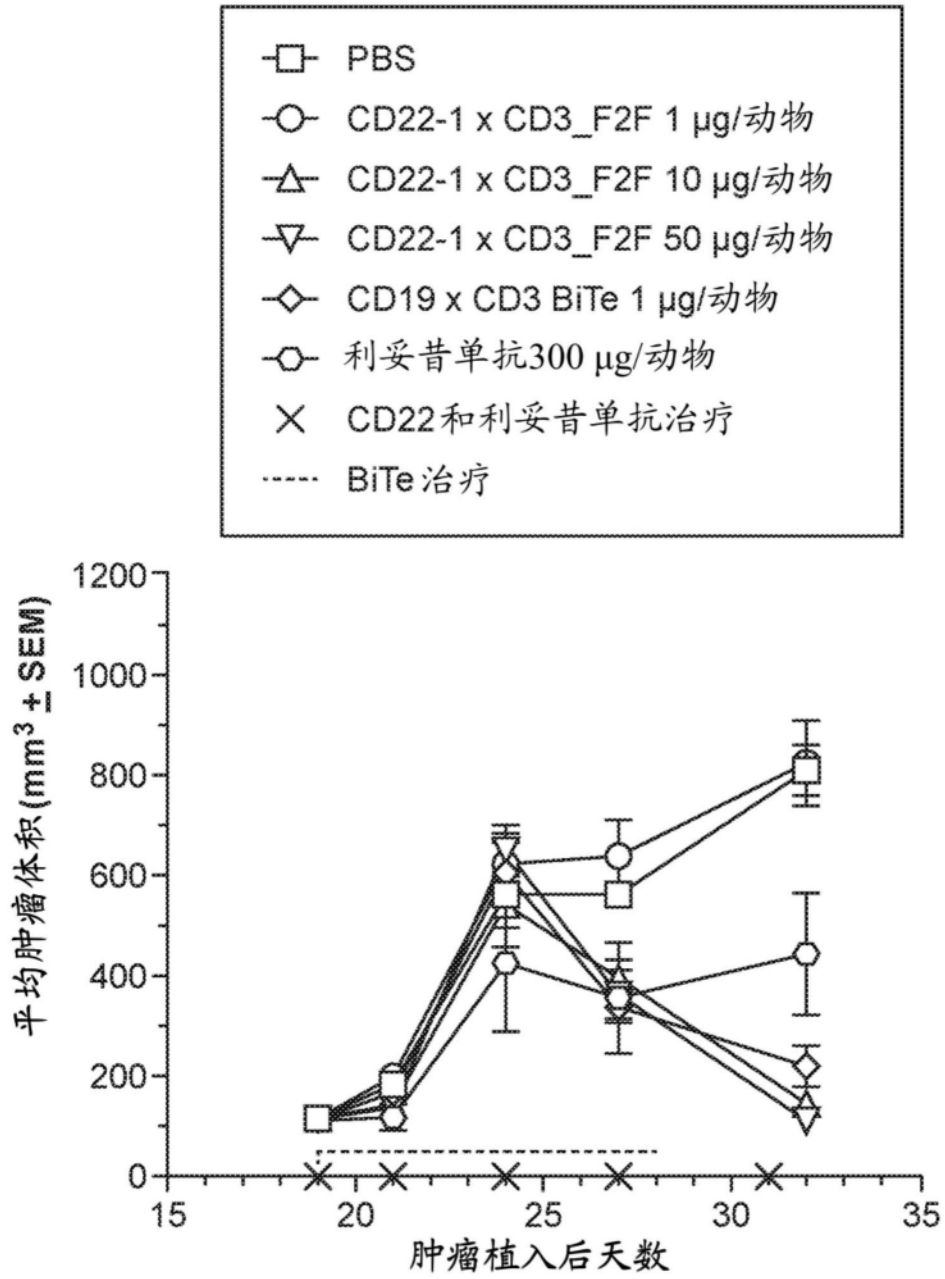


图7

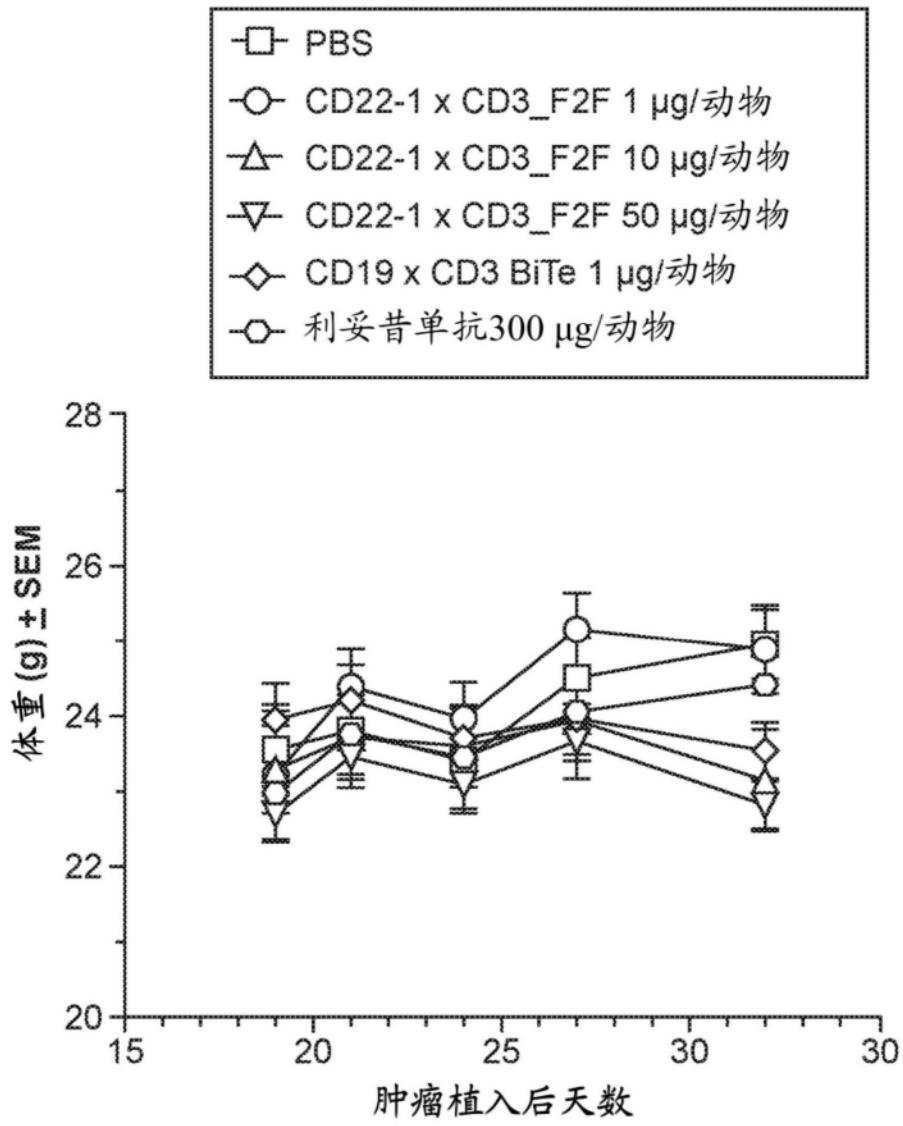


图8

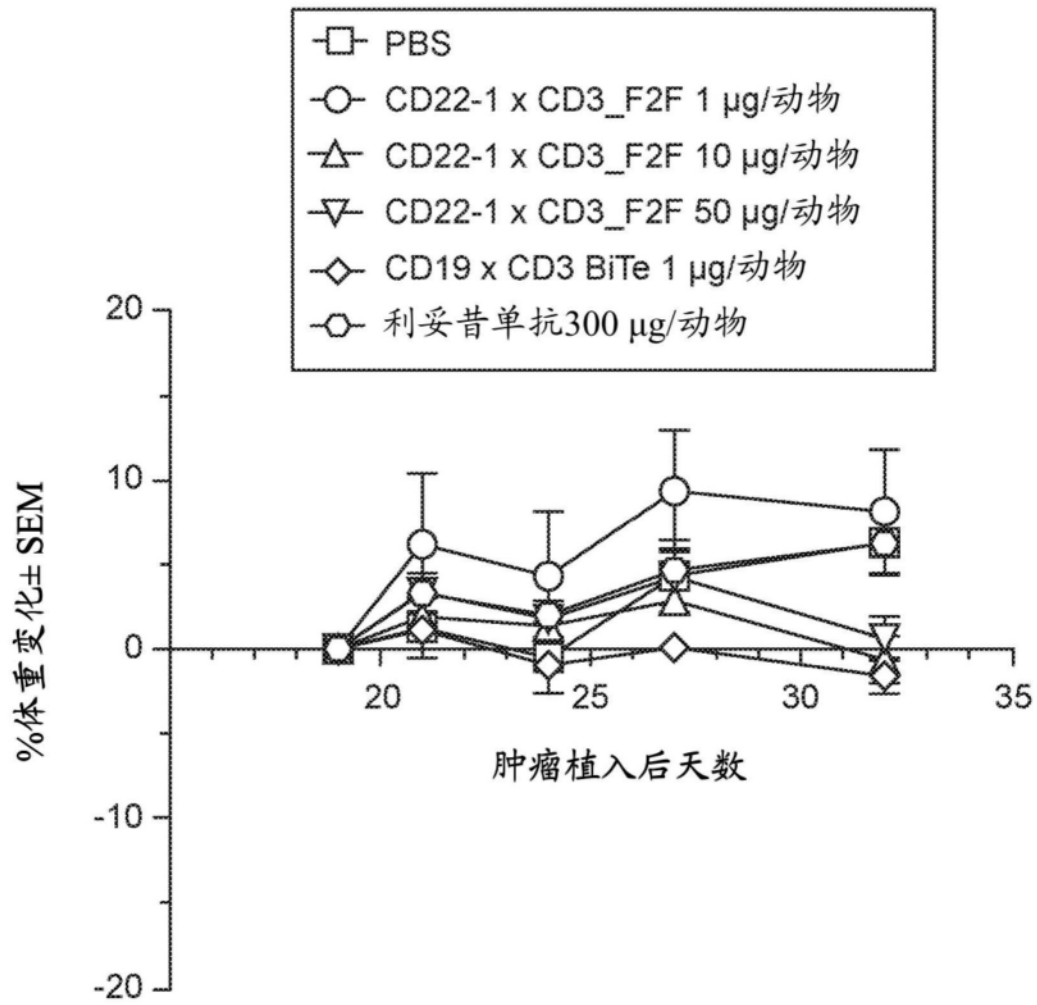


图9

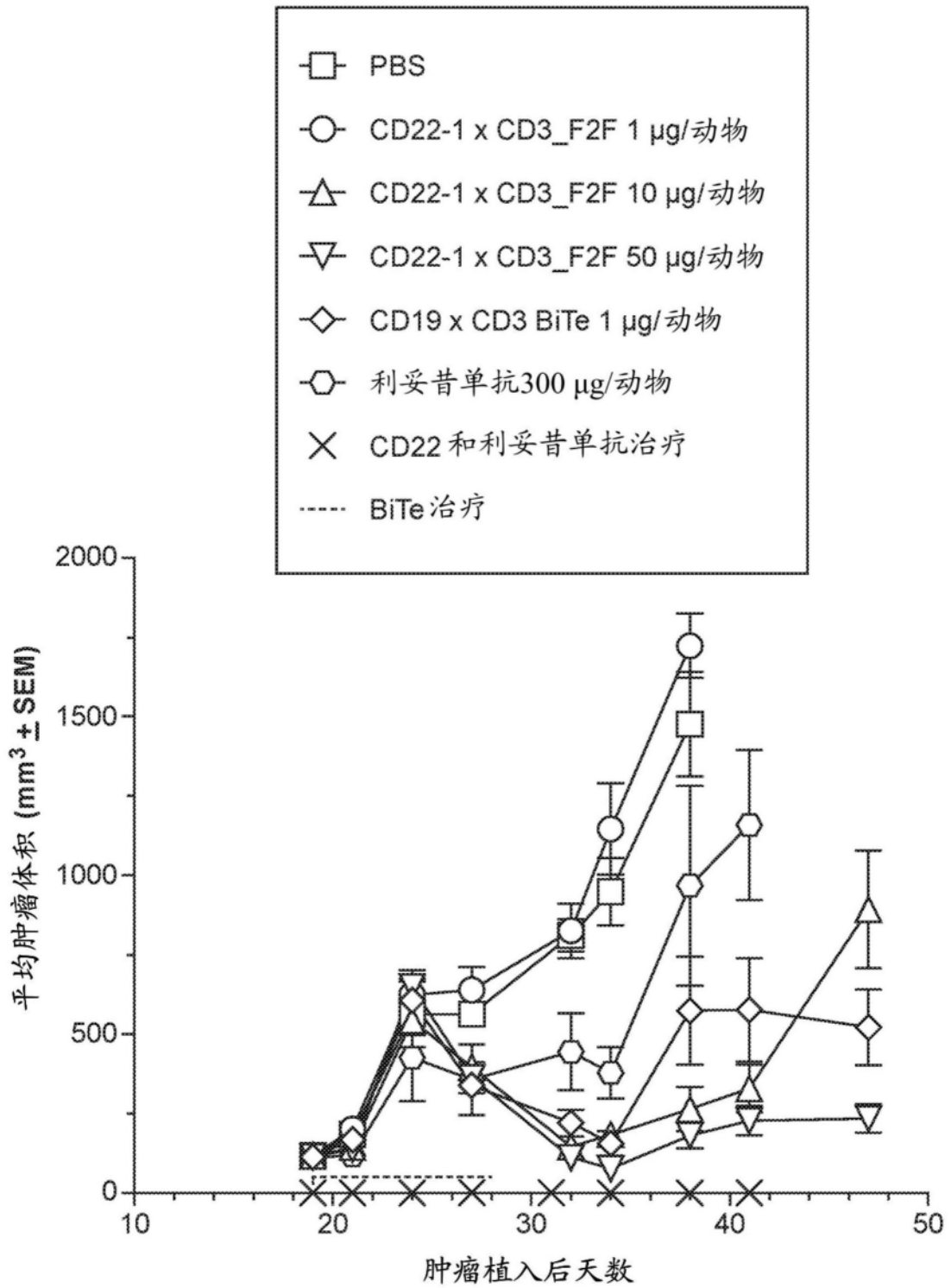


图10

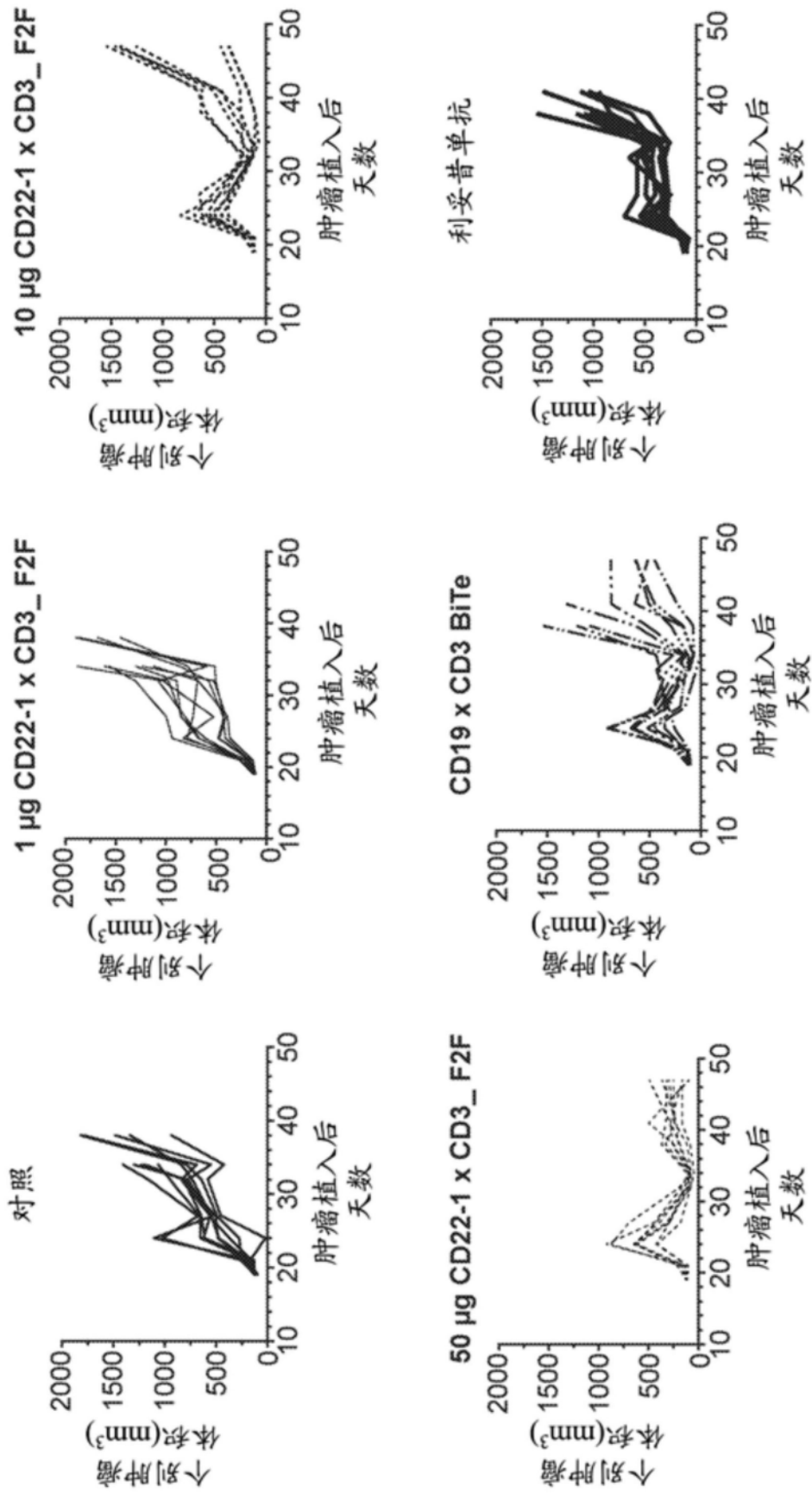


图11

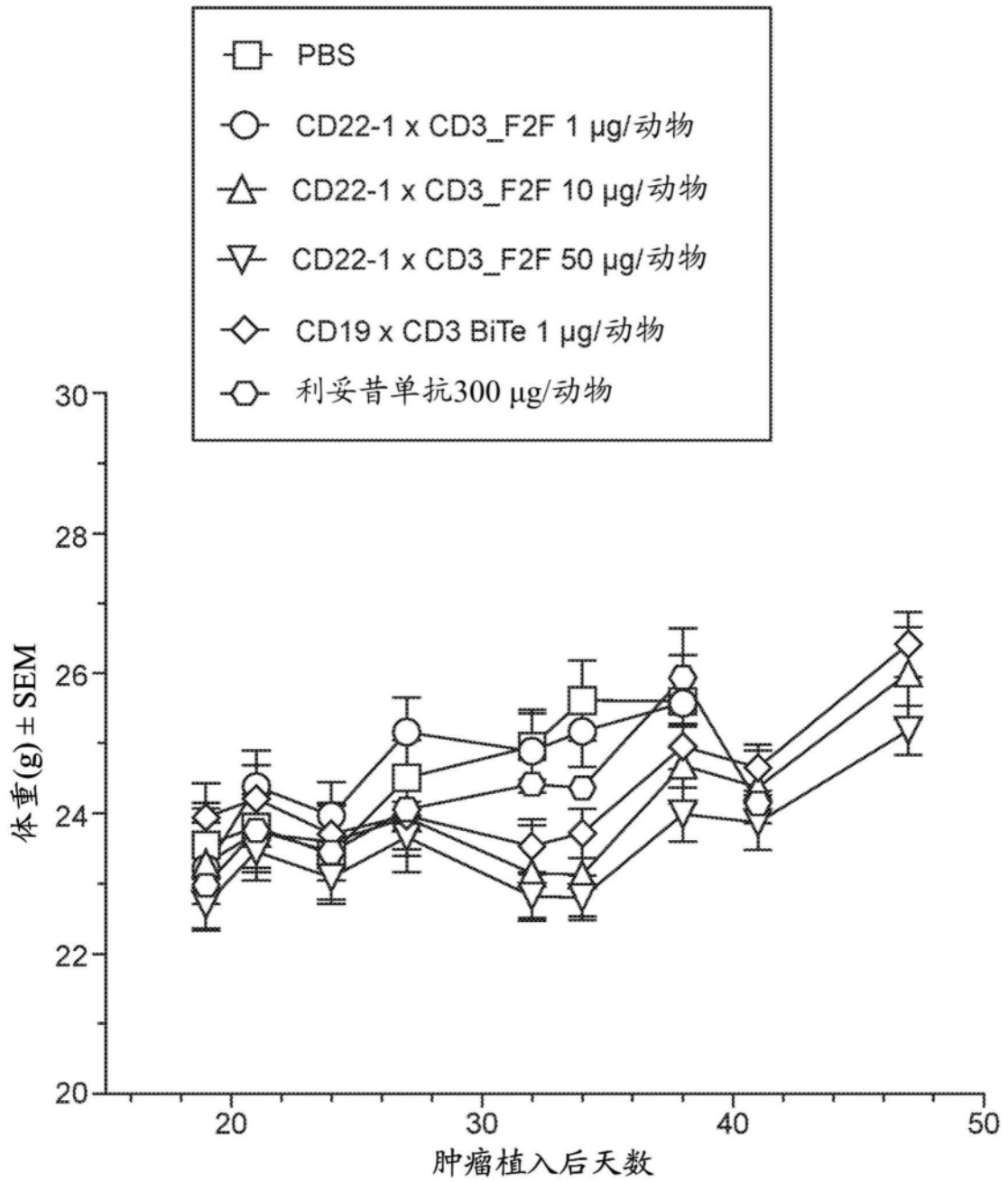


图12

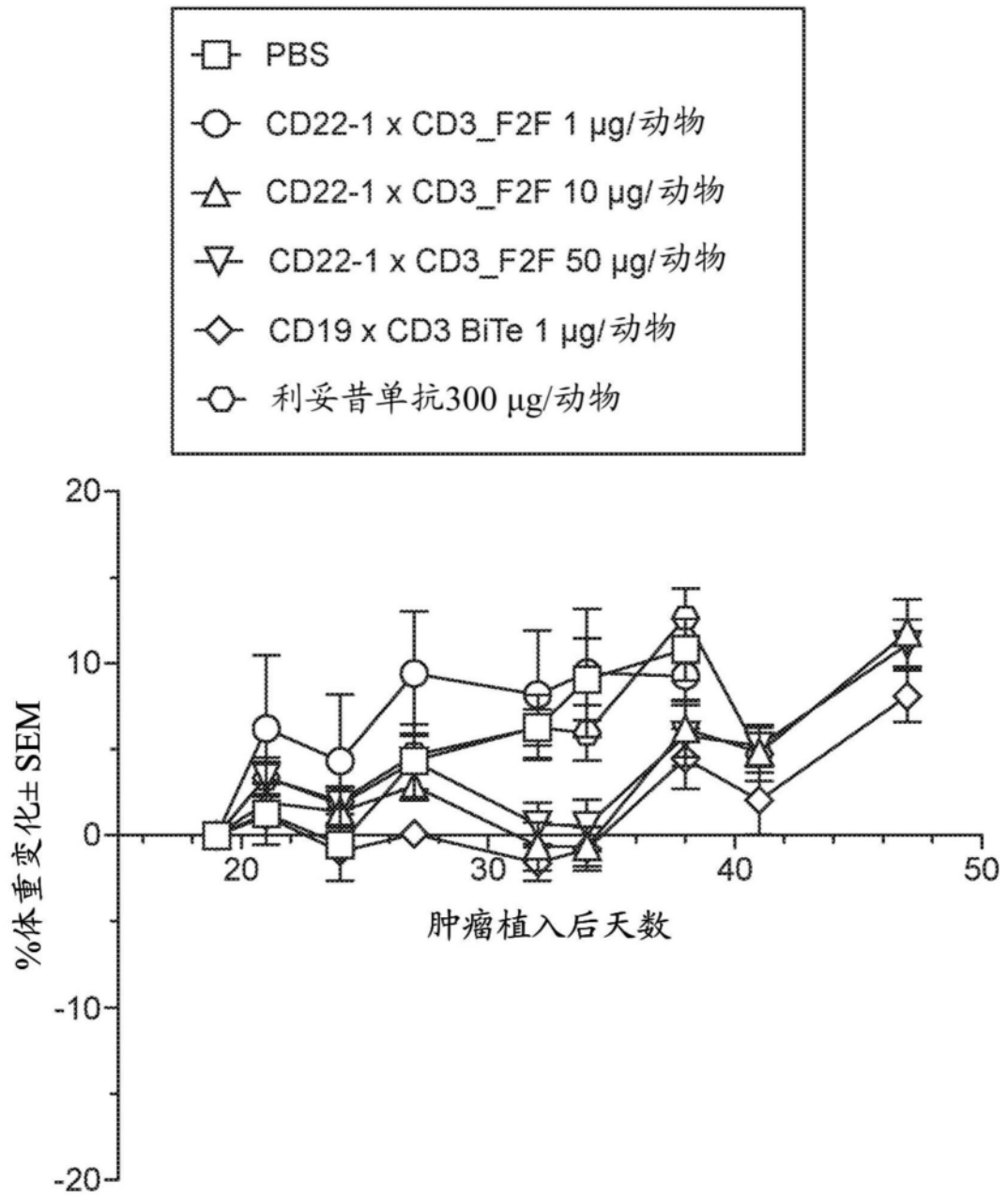


图13

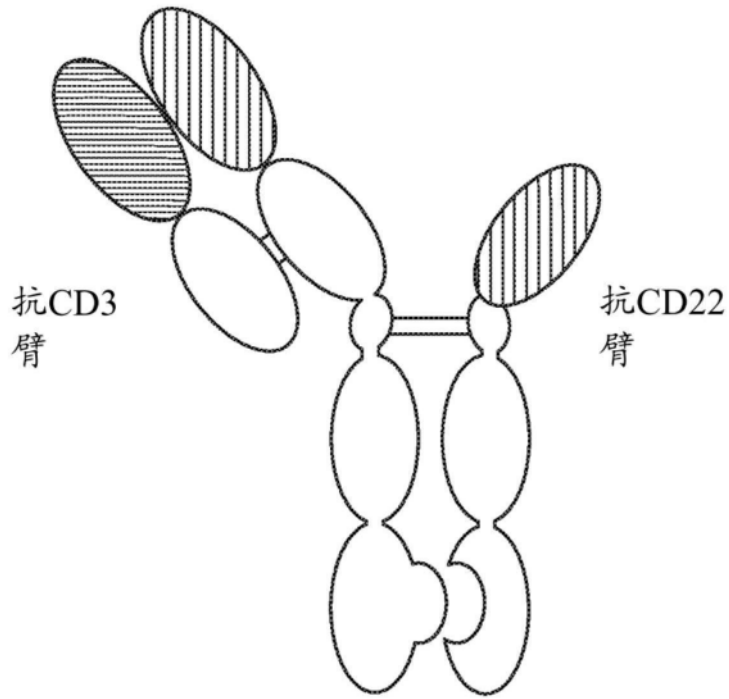


图14A

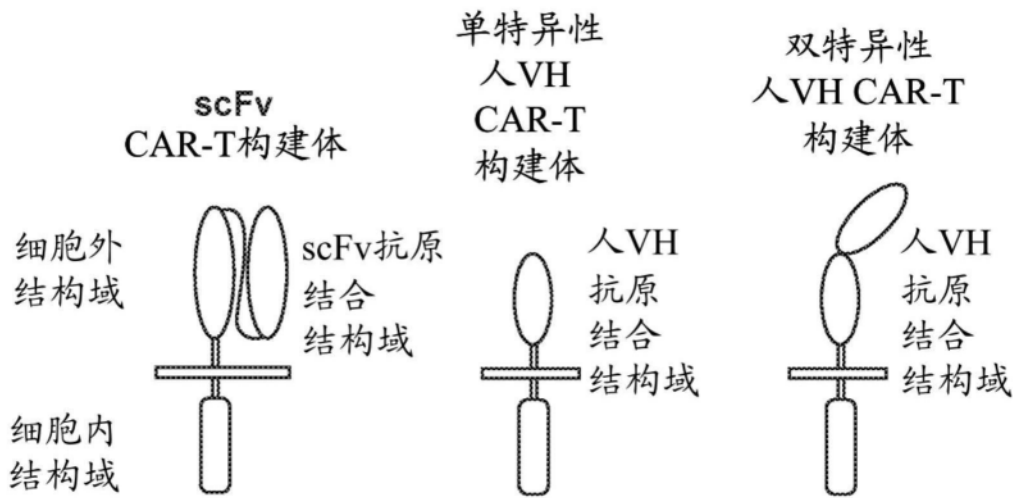
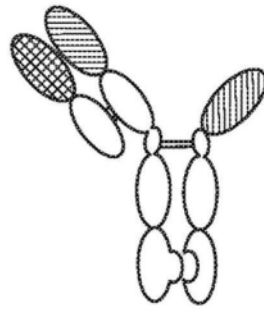
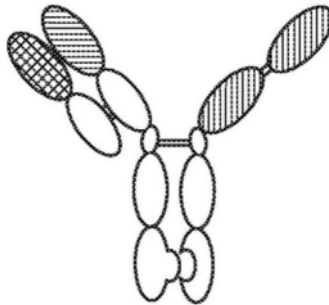


图14B



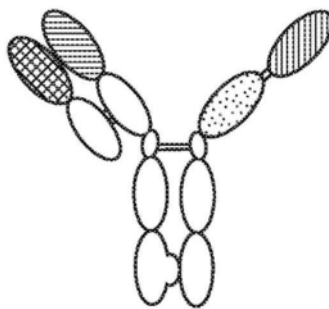
抗CD3 x单价、
单特异性抗CD22

图15A



抗CD3 x二价、
单特异性抗CD22

图15B



抗CD3 x二价、
双互补位抗CD22

图15C

克隆ID #	KD (M)	K解离(l/s)	Daudi结合	CHO_cyCD22	CHO_cyOFFtgt
335161	2.66E-09	2.40E-04	811.0	208.0	5.2
335254	2.83E-09	2.45E-04	733.0	194.0	5.1
335260	3.17E-09	2.75E-04	725.0	185.0	5.1
335207	3.24E-09	2.94E-04	776.0	209.0	5.3
335151	3.77E-09	3.21E-04	861.0	222.0	5.3
335170	6.50E-09	3.40E-04	791.0	181.0	5.3
335176	4.62E-09	3.79E-04	848.0	212.0	5.3
335181	9.44E-09	4.43E-04	809.0	234.0	5.4
335244	5.07E-09	4.45E-04	752.0	198.0	5.2
335154	5.41E-09	4.46E-04	837.0	232.0	5.3
335201	5.19E-09	4.67E-04	761.0	199.0	5.5
335261	5.27E-09	5.10E-04	748.0	181.0	5.1
324510	6.42E-09	5.54E-04	690.0	172.0	5.2
335293	7.41E-09	5.57E-04	742.0	179.0	5.3
335203	6.80E-09	6.41E-04	729.0	194.0	5.3
335185	8.43E-09	6.47E-04	754.0	220.0	5.5
324317	8.48E-09	6.58E-04	709.0	173.0	5.2
335206	7.53E-09	6.90E-04	735.0	189.0	5.3
335245	7.44E-09	7.02E-04	742.0	192.0	5.4
335218	8.91E-09	7.05E-04	711.0	204.0	5.1
335160	8.51E-09	7.24E-04	750.0	218.0	5.2
335158	4.23E-08	8.01E-41	883.0	193.0	5.4
324508	1.25E-08	8.28E-04	839.0	162.0	5.2
335307	1.03E-08	1.02E-03	737.0	176.0	5.0
335301	1.26E-08	1.29E-03	716.0	166.0	5.0
335323	1.41E-08	1.30E-03	720.0	169.0	5.3
335271	2.16E-08	1.31E-03	711.0	147.0	5.2
335234	1.24E-08	1.37E-03	734.0	161.0	5.2
335182	2.24E-08	1.58E-03	750.0	192.0	5.3

图16

克隆ID #	KD (M)	K解离 (1/s)	Daudi结合	CHO_cyCD22	CHO_cyOFFtgt
335186	1.76E-08	1.72E-03	402.0	33.5	5.5
335233	1.90E-08	2.01E-03	697.0	166.0	5.3
335224	2.34E-08	2.07E-03	689.0	173.0	5.4
335210	6.25E-08	2.28E-03	735.0	159.0	5.2
335311	2.66E-09	2.77E-03	151.0	11.7	5.1
335159	1.61E-08	3.58E-03	532.0	61.7	5.4
335188	5.30E-08	4.12E-03	663.0	113.0	5.3
335274	2.36E-08	4.30E-03	414.0	26.0	5.1
335226	2.55E-08	4.37E-03	221.0	12.0	5.2
335333	2.24E-08	4.37E-03	372.0	21.2	5.0
335283	3.69E-08	4.57E-03	513.0	42.4	5.2
335297	2.88E-08	4.80E-03	107.0	12.3	5.2
335273	4.22E-08	4.87E-03	385.0	23.1	5.2
335187	1.28E-07	5.12E-03	531.0	60.7	6.0
335295	3.16E-08	5.21E-03	491.0	43.8	5.1
335220	4.82E-08	5.31E-03	322.0	18.4	5.4
335173	3.05E-08	5.43E-03	393.0	26.7	5.5
335219	9.06E-08	5.50E-03	590.0	76.2	5.2
335236	2.73E-08	5.62E-03	338.0	18.4	5.3
335266	3.85E-08	5.79E-03	411.0	29.2	5.1
335208	5.84E-08	5.93E-03	452.0	34.0	5.4
335195	1.50E-07	5.99E-03	420.0	33.0	5.4
335285	1.14E-07	6.07E-03	620.0	94.7	5.1
335150	1.41E-08	6.08E-03	86.3	8.8	5.2
335316	2.35E-08	6.62E-03	103.0	9.6	5.1
335189	3.60E-08	6.92E-03	410.0	28.6	5.3
335179	1.48E-07	8.91E-03	88.8	10.5	5.5
335230	7.52E-08	8.92E-03	47.1	7.8	5.3
335166	3.30E-08	9.15E-03	422.0	35.5	5.2
335242	7.97E-08	9.30E-03	136.0	11.3	5.2
335162	9.96E-08	9.41E-03	23.3	9.1	5.2

图16(续1)

克隆ID #	KD (M)	K解离(1/s)	Daudi结合	CHO_cyCD22	CHO_cyOFFtgt
335171	8.45E-08	1.24E-02	471.0	39.0	5.4
335232	2.46E-08	1.83E-02	288.0	42.5	5.3
335263	2.58E-06	3.85E-02	30.0	8.2	5.2

图16 (续2)

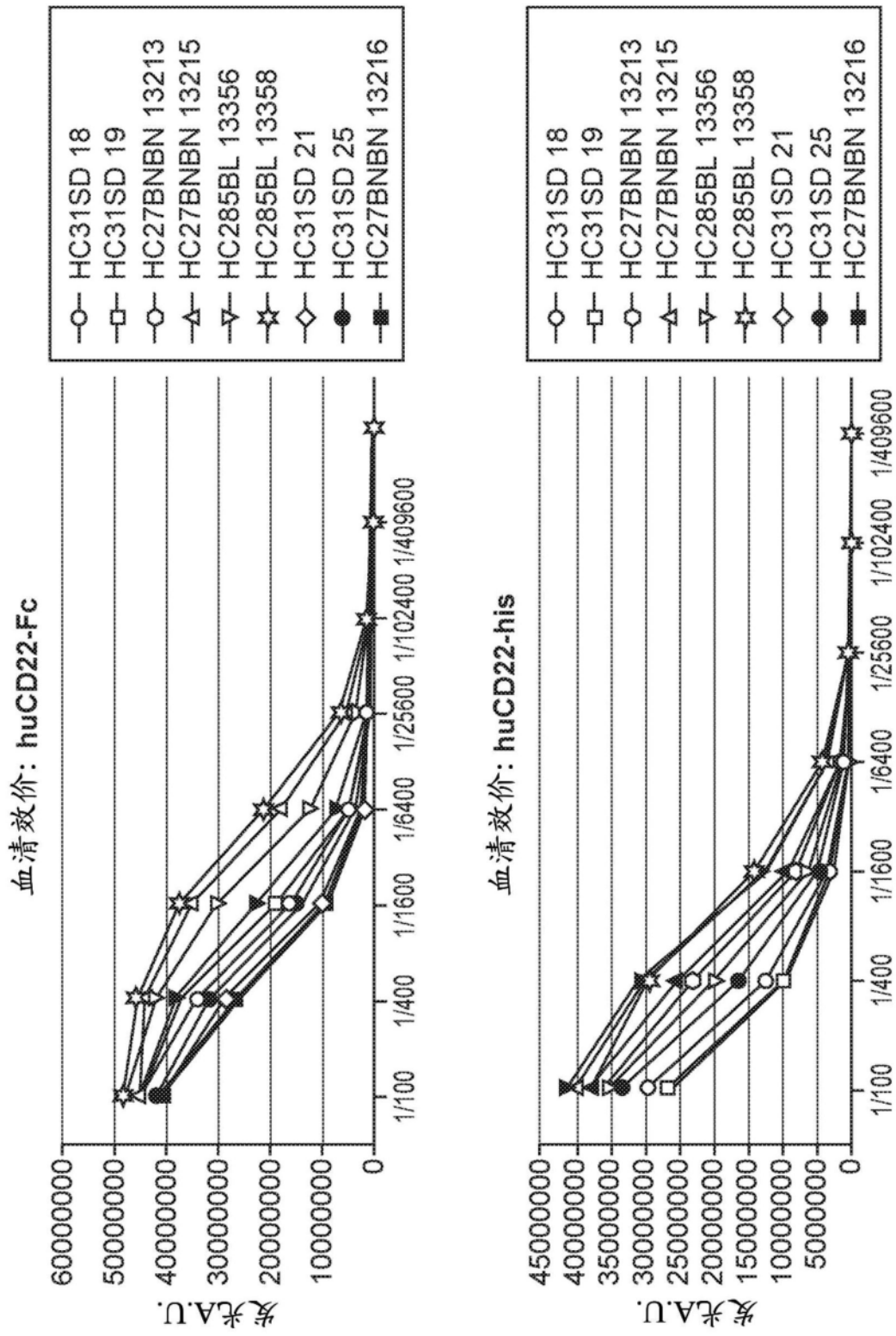


图17

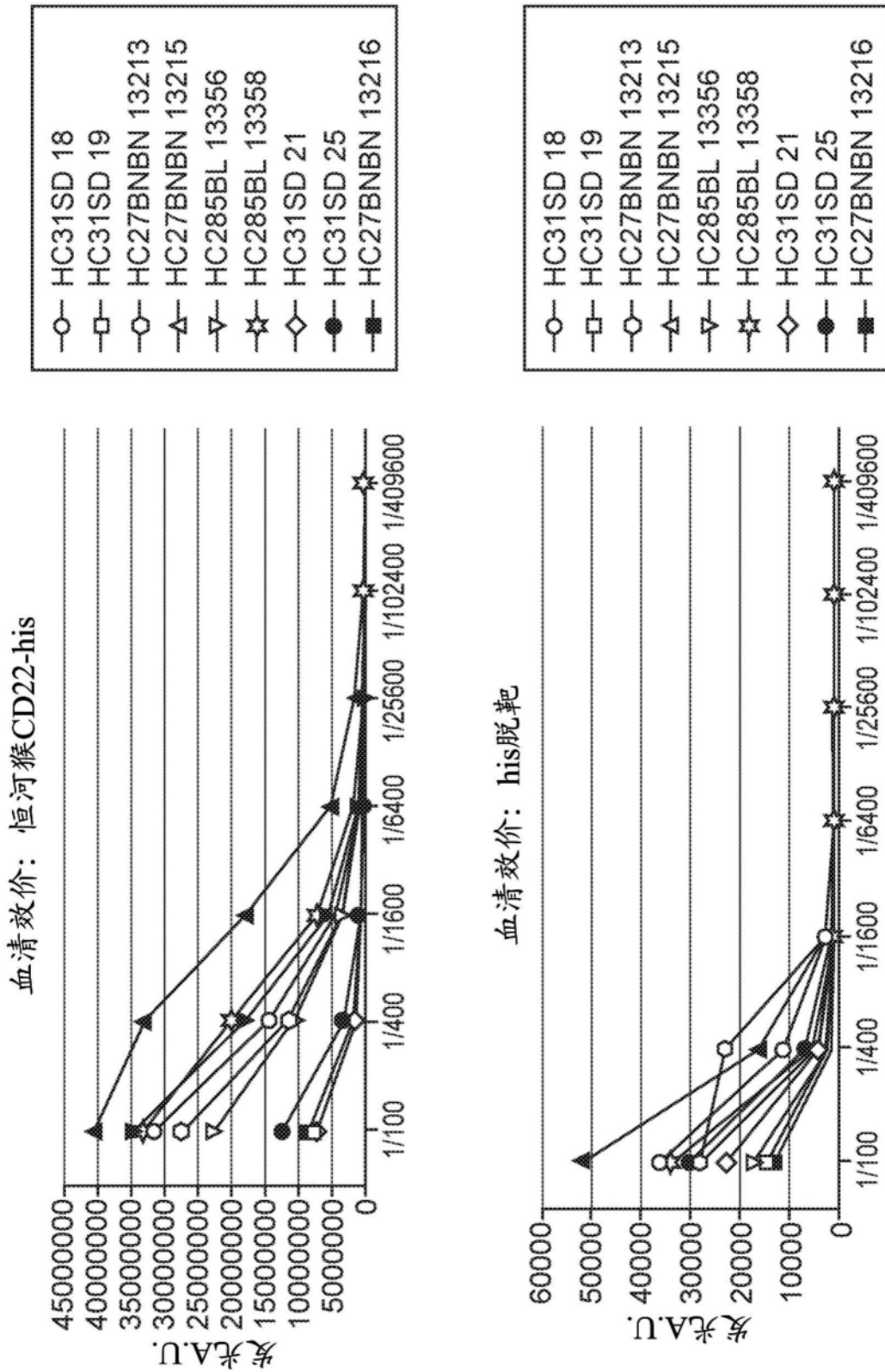


图17(续)