



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113056285 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 07

(21) 申请号 201980056645.8

(22) 申请日 2019.06.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113056285 A

(43) 申请公布日 2021.06.29

(30) 优先权数据
62/691,658 2018.06.29 US
62/823,989 2019.03.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/039994 2019.06.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/006516 EN 2020.01.02

(73) 专利权人 璟尚生物制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 盛泽琪 刘波 玛格丽特·卡罗夫
张巍 张奎

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 徐迅 崔佳佳

(51) Int. Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 109071656 A, 2018.12.21

审查员 陈瑶

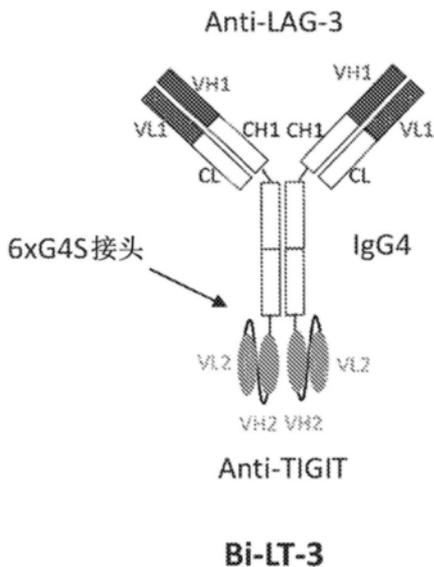
权利要求书2页 说明书51页
序列表137页 附图48页

(54) 发明名称

抗肿瘤免疫检查点调节剂拮抗剂

(57) 摘要

本申请公开了与免疫检查点调节剂特异性结合的抗肿瘤拮抗剂。本申请还公开了用所述抗肿瘤拮抗剂治疗增生性疾病的方法。



1. 一种抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂包含:
第一靶向结构域,所述第一靶向结构域与PD-1或LAG-3特异性结合;和
第二靶向结构域,所述第二靶向结构域包含与TIGIT特异性结合的scFv;
其中,所述第一靶向结构域特异性结合PD-1,所述第一靶向结构域包含:
(1) 包含HCDR1、HCDR2和HCDR3这三个互补决定区(HCDR)的免疫球蛋白HCVR,
其中,所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:79所示,
其中,所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:80所示,
其中,所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:81所示;和
(2) 包含LCDR1、LCDR2和LCDR3这三个互补决定区(LCDR)的免疫球蛋白LCVR,
其中,所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:93所示,
其中,所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:94所示,和
其中,所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:95所示;或者所述第一靶向结构域特异性
结合LAG-3,所述第一靶向结构域包含:
(1) 包含HCDR1、HCDR2和HCDR3这三个互补决定区(HCDR)的免疫球蛋白HCVR,
其中,所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:163所示,
其中,所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:164所示,和
其中,所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:165所示;和
(2) 包含LCDR1、LCDR2和LCDR3这三个互补决定区(LCDR)的免疫球蛋白LCVR,
其中,所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:172所示,
其中,所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:173所示,和
其中,所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:174所示;并且
所述第二靶向结构域包含:
(1) 包含HCDR1、HCDR2和HCDR3这三个互补决定区(HCDR)的免疫球蛋白HCVR,
其中,所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示,
其中,所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:24所示,和
其中,所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:25所示;和
(2) 包含LCDR1、LCDR2和LCDR3这三个互补决定区(LCDR)的免疫球蛋白LCVR,
其中,所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:45所示,
其中,所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:46所示,和
其中,所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:47所示。
2. 根据权利要求1所述的抗肿瘤拮抗剂,其中,所述第一靶向结构域包括:
免疫球蛋白HCVR,所述免疫球蛋白HCVR的氨基酸序列如SEQ ID NO:106所示;和
免疫球蛋白LCVR,所述免疫球蛋白LCVR的氨基酸序列如SEQ ID NO:107所示。
3. 根据权利要求1所述的抗肿瘤拮抗剂,其中,所述第一靶向结构域包括:
免疫球蛋白HCVR,所述免疫球蛋白HCVR的氨基酸序列如SEQ ID NO:180所示;和
免疫球蛋白LCVR,所述免疫球蛋白LCVR的氨基酸序列如SEQ ID NO:181所示。
4. 根据权利要求1所述的抗肿瘤拮抗剂,其中,所述第二靶向结构域包含:
免疫球蛋白HCVR,所述免疫球蛋白HCVR的氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示;和
免疫球蛋白LCVR,所述免疫球蛋白LCVR的氨基酸序列如SEQ ID NO:67所示。

5. 根据权利要求1所述的抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂还包含具有氨基末端和羧基末端的免疫球蛋白支架,

其中,所述第一靶向结构域与所述免疫球蛋白支架的所述氨基末端连接,并且所述第二靶向结构域通过肽接头与所述免疫球蛋白支架的所述羧基末端连接,并且

其中,所述肽接头包含选自由SEQ ID NO:188-191组成的组的氨基酸序列。

6. 根据权利要求1所述的抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂包含重链和轻链,其中重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:160或162所示;轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:161所示。

7. 根据权利要求1所述的抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂包含重链和轻链,其中重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:192或193所示;轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:194所示。

8. 将权利要求1-7中任一项所述的抗肿瘤拮抗剂用于制备用于治疗实体瘤的药物的用途。

抗肿瘤免疫检查点调节剂拮抗剂

[0001] 本申请要求于2018年6月29日提交的序列号为NO.62/691,658的美国临时专利申请和于2019年3月26日提交的序列号为NO.62/823,989的美国临时专利申请的优先权,其内容通过参考明确地并入本文。

技术领域

[0002] 本申请主要涉及癌症治疗,尤其涉及能够调节与肿瘤发生和肿瘤免疫相关的途径的双特异性抑制剂。

背景技术

[0003] 宿主不能消除癌细胞仍然是主要问题。尽管已经批准了越来越多的用于治疗多种癌症的治疗性单克隆抗体,但是鉴于癌症生长和向转移发展具有许多不同分子途径,因此经常观察到这些抗体出现耐药性。尽管免疫系统是预防癌症的主要机制,但是癌细胞可以对抗免疫监视。已经确定了限制T细胞活化的自然控制机制,以防止由于不受约束的T细胞活性而引起的附带损害。肿瘤细胞已利用这一过程来躲避免疫反应。恢复免疫效应细胞特别是T细胞识别和消除癌症的能力是免疫治疗的主要目标。

[0004] 需要改进的治疗性结合拮抗剂或抗体以及用这种试剂治疗癌症和慢性病毒感染的方法。

发明内容

[0005] 本申请的一个方面涉及双特异性抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂包含与免疫检查点调节剂特异性结合的第一靶向结构域;scFv形式的特异性结合TIGIT的第二靶向结构域;结构上连接至所述第一靶向结构域和所述第二靶向结构域的免疫球蛋白支架,其中,所述第一靶向结构域位于所述拮抗剂的N-末端,并且其中,所述第二靶向结构域位于所述拮抗剂的C-末端并通过接头连接至所述免疫球蛋白支架。在一些实施方案中,所述接头包含氨基酸序列4或6个拷贝的氨基酸序列G4S(分别为4x G4S和6x G4S)。

[0006] 在一些实施方案中,所述第一靶向结构域特异性结合PD-1,PD-L1或LAG-3。

[0007] 本申请的另一个方面涉及抑制配体与LAG-3结合的人源化抗LAG-3抗体。

[0008] 本申请的另一个方面涉及用于治疗细胞增殖性疾病的方法。所述方法包括向有需要的对象施用有效量的本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂或抗LAG-3抗体。

附图说明

[0009] 图1显示了某些抗TIGIT mAb(单克隆抗体)的互补决定区(CDR)序列。位于抗TIGIT CDR序列侧翼的框架区(FR)序列在图39A中作为SEQ ID NO:216-262列出。

[0010] 图2A-2C显示了抗TIGIT抗体可变域序列的若干实施方案。

[0011] 图3显示了某些抗PD-1 mAb的CDR序列。位于抗PD-1 CDR序列侧翼的FR序列在图39B中作为SEQ ID NO:263-292列出。

- [0012] 图4A-4B显示了抗PD-1抗体可变域序列的若干实施方案。
- [0013] 图5显示了某些抗PD-L1 mAb的CDR序列。位于抗PD-L1 CDR序列侧翼的FR序列在图39C中作为SEQ ID NO:293-315列出。
- [0014] 图6A-6C显示了抗PD-L1抗体可变域序列的若干实施方案。
- [0015] 图7A-7C示出了三种示例性双特异性抗肿瘤拮抗剂,即Bi-TPM-93(图7A),Bi-TPM-94A(图7B)和Bi-TPM-94B(图7C)。
- [0016] 图8总结了在图7A至7C中示出的双特异性拮抗剂中的功能域的排列。
- [0017] 图9A至图9B示出了对应于图7A-7C中示出的双特异性拮抗剂的重链(HC)和轻链(LC)氨基酸序列。
- [0018] 图10示出了阻断测定法,其显示Bi-TPM-94A($IC_{50}=1.5nM$)比Bi-TPM-93($IC_{50}=0.83nM$)更好地阻断PD-1与其配体PD-L1之间的相互作用。
- [0019] 图11显示了在人胚胎肾(HEK)293细胞中瞬时表达的Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B的非还原PAGE分析。
- [0020] 图12示出了尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UHPLC)分析,其说明了Bi-TPM-93和Bi-TPM-94中的物种异质性,其通过Bi-TPM-94B中的接头修饰而被消除。
- [0021] 图13A显示Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B对PD-1的结合亲和力强于基准抗PD-1抗体对PD-1的结合亲和力。图13B显示Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B对TIGIT的结合亲和力强于基准抗TIGIT抗体对TIGIT的结合亲和力。
- [0022] 图14A-14B显示Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B有效地阻断了TIGIT与其配体人PVR(CD155)的结合(图14A)并且阻断了PD-1与其配体PD-L1的结合(图14B)。
- [0023] 图15显示了ELISA测定的结果,证明了Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B同时结合PD-1和TIGIT,其中将huPD-1-Fc包被的96孔板与Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B的系列稀释样品一起温育,然后与His标记的huTIGIT蛋白一起温育,从而使用HRP偶联的抗-His标签Ab和TMB底物检测结合的分子。
- [0024] 图16A-16B显示相对于亲本抗PD-1和抗TIGIT抗体的个体或组合以及阴性对照,来自具有Bi-TPM-94B的人PBMC(捐助者287,图16A;供体401,图16B)的IFN- γ 分泌增加。
- [0025] 图17A-17B显示Bi-TPM-94B比亲本抗PD-1和抗TIGIT抗体的个体或组合以及阴性对照在更大程度上增强了来自供体287 PBMC(图17A)和供体401 PBMC(图17B)的原代人T细胞的增殖。。
- [0026] 图18是药代动力学曲线,其显示在向6-10周龄的雌性CD1小鼠中注射尾静脉后,Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B具有相似的体内半衰期($T_{1/2}$)。从注射后不同时间采集的血清中回收双特异性拮抗剂,并通过ELISA进行分析。
- [0027] 图19A显示对应于抗LAG-3mAb 2L2A.1、2L2A.6、2L27B和3L1A的重链CDR序列。图19B示出了对应于抗LAG-3mAb 2L2A.1、2L2A.6、2L27B和3L1A的轻链CDR序列。位于抗LAG-3CDR序列侧翼的FR序列在图39C中以SEQ ID NO:316-337列出。
- [0028] 图20显示抗LAG-3mAb 2L2A.1、2L2A.6、2L27B和3L1A的VH和VL序列。
- [0029] 图21A-21B显示证实抗LAG-3mAb阻断LAG-3结合的能力的测定结果。
- [0030] 图22显示基于细胞的阻断测定的结果,该测定测量了抗LAG-3mAb 2L2A.1,基准(BM)抗LAG-3mAb和嵌合2L2A抗体(SEQ ID NO:203和204)阻断LAG-3-muFc及其主要配体(在

Raji细胞上表达的主要组织相容性复合体(MHC)抗原)之间的相互作用的能力。测定数据用于计算所描述的IC₅₀值(nm)。

[0031] 图23A-23B显示通过表面等离子共振(SPR)确定的抗LAG-3 2L2A.1mAb对结合人LAG-3-His(图23A)或人LAG-3-mIgG2a(图23B)的亲和力分析以及相应的结合亲和常数。

[0032] 图24示出抗LAG-3mAb变体2L2A.1或基准抗体(BM)与LAG-3的结合,包括在基线和最大值之间生成的半最大有效浓度(EC₅₀)。

[0033] 图25显示由HEK293瞬时表达的人源化抗LAG-3mAb变体2L2A.1的非变性聚丙烯酰胺凝胶(PAGE)分析。阳性对照是HybPL1(1PL11 CDRg-VH;1PL25 CDRg-VL)。

[0034] 图26是FACS分析,显示LAG-3和PD-1在活化的人CD3⁺T细胞中的共表达。

[0035] 图27A-27B显示IFN- γ 生成,来自两个供体(供体0105,图27A;供体0817,图27B)的PBMC在96孔板中被葡萄球菌肠毒素B(SEB;泳道2-4)刺激或未被SEB刺激(泳道1)。刺激后,将供体PBMC与以下抗体一起温育:无抗体(泳道1、2),抗LAG-3基准抗体(BM)抗体(泳道3)或抗LAG-3mAb 2L2A.1。该测定的结果表明,与抗LAG-3基准抗体相比,2L2A.1在两个供体PBMC中诱导更多的IFN- γ 生成。

[0036] 图28A-28C显示来自用SEB(泳道2-4)刺激或未用SEB刺激(通道1)的三种供体人PBMC(供体223,图28A;供体224,图28B;供体225,图28C)的IFN- γ 生成增加。此外,将供体PBMC与以下抗体一起温育:无抗体(泳道1、2),抗LAG-3基准抗体(泳道3)或抗LAG-3mAb 2L2A.1。

[0037] 图29A-29C显示抗LAG-3mAb 2L2A.1比基准抗LAG-3抗体在更大程度上增强了来自供体223(图29A),供体224(图29B)和供体225(图29C)的原代人T细胞的增殖。

[0038] 图30A-30B示出两个示例性双特异性抗肿瘤拮抗剂Bi-LT-1(图30A)和Bi-LT-3(图30B)。

[0039] 图31总结图30A至30B中示出的双特异性拮抗剂中的功能域的排列。

[0040] 图32显示对应于图30A-30B中示出的双特异性拮抗剂的重链(HC)和轻链(LC)氨基酸序列。

[0041] 图33A-33B示出基于细胞的阻断测定的结果,该测定测量了双特异性拮抗剂LT-1和LT-3以及双特异性拮抗剂Bi-TPM-94B或抗LAG-3基准mAb的阻断LAG-3-muFc与它的主要配体即Raji细胞上表达的主要组织相容性复合物(MHC)抗原之间的相互作用(图33A)或阻断TIGIT及其配体即人PVR(CD 155)之间的相互作用(图33B)的能力。测定数据用于计算所示出的IC₅₀值(nm)。

[0042] 图34显示ELISA测定的结果,证明了通过Bi-LT-1,Bi-LT-3或亲本抗LAG-3mAb同时结合LAG-3和TIGIT,其中LAG-3-muFc包被的96孔板与Bi-LT-1,Bi-LT-3或亲本抗LAG-3mAb的系列稀释样品一起温育,然后与His标记的huTIGIT蛋白一起温育,从而使用HRP偶联的抗His标签HRP和TMB底物检测结合分子。测定数据用于计算所示的EC₅₀值(nm)。

[0043] 图35A-35D示出在向6-10周龄的雌性CD1小鼠中注射尾静脉之后,对应于亲本抗LAG-3mAb(图35A),抗LAG-3基准mAb(图35B),Bi-LT-1(图35C)或Bi-LT-3(图35D)的药代动力学曲线和体内半衰期(T_{1/2})。从注射后不同时间采集的血清中回收抗体和双特异性拮抗剂,并通过ELISA进行分析。亲本抗LAG-3mAb,Bi-LT-1和Bi-LT-3的T_{1/2}为5至6天,抗LAG-3mAb的T_{1/2}为2天(小鼠3)3天或7天(小鼠4)。

[0044] 图36A显示Bi-LT-1和Bi-LT-3的尺寸排阻色谱(SEC)曲线,显示了7天后在4℃下的同质性和良好的稳定性。图36B显示尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UHPLC)分析,其说明了蛋白A纯化的Bi-LT-1和Bi-LT-3的物种同质性,如以下情况所反映的那样:与二聚体物种在第0天和第7天的水平(Bi-LT-1分别为98.4%,98.3%;而Bi-LT-3分别为98.4%,98.1%)相比,高分子量(HMW)物种在第0天和第7天(Bi-LT-1分别为1.3%,1.5%;而Bi-LT-3分别为1.3%,1.4%)和低分子量(LMW)物种在第0天和第7天(Bi-LT-1分别为0.2%,0.2%;而Bi-LT-3分别为0.3%,0.5%)的水平低。

[0045] 图37A-37B显示在SHP-77细胞(图37A)或H358细胞(图37B)存在下,由葡萄球菌肠毒素B(SEB;泳道2-8)刺激或未由SEB刺激(泳道1)刺激,然后与以下抗体一起温育的人PBMC的IFN- γ 生成:无抗体(泳道1、2);人IgG(泳道3);亲本抗TIGIT B21-35 mAb(泳道4);亲本抗LAG-3 2L2A.1mAb(泳道5);亲本单克隆抗体,即抗TIGIT B21-35和抗LAG-3 2L2A.1mAb(泳道6);Bi-LT-1(泳道7);和Bi-LT-3(泳道8)。

[0046] 图38显示在SHP-77细胞(泳道2-8)以及人IgG对照(泳道3),抗TIGIT mAb B21-35(泳道4),抗LAG-3mAb(泳道5),抗TIGIT mAb和抗LAG-3 mAb(泳道6),Bi-LT-1(泳道7)或Bi-LT-3(泳道8)的组合的存在下,来自以SEB刺激的人PBMC的CD4⁺T细胞的增殖。

[0047] 图39A显示对应于图1中的抗TIGIT CDR的构架区(FR)。图39B显示对应于图3中的抗PD-1CDR的FR。图39C示出对应于图5中的抗PD-L1 CDR的FR和对应于图19A和19B的抗LAG-3CDR的FR。

具体实施方式

[0048] 定义

[0049] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与所公开的方法和组合物所属的技术领域的技术人员通常所理解的不同含义。必须注意的是,如本文和所附权利要求书中所使用的,除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个”,“一种”和“该”包括复数形式。因此,例如,如“一种肽”包括“一个或多个”肽或“数个”肽所提及的那样。关于本申请中的教导,在本申请中描述的任何已发布专利或专利申请出版物均通过引用明确地并入本文。

[0050] 如本文所用,术语“TIGIT”是指任何形式的TIGIT及其保留TIGIT的至少一部分活性的变体。除非另外指出,例如通过具体提及人的TIGIT,否则TIGIT包括所有哺乳动物物种,例如人,犬,猫,马和牛的天然序列TIGIT。

[0051] 如本文所用,术语“PD-1”是指任何形式的PD-1及其保留至少一部分PD-1活性的变体。除非有不同的说明,例如通过具体提及人PD-1,否则PD-1包括所有哺乳动物物种,例如人,犬,猫,马和牛的天然序列PD-1。

[0052] 如本文所用,术语“PD-L1”是指任何形式的PD-L1及其保留了PD-L1的至少一部分活性的变体。除非另外指出,例如通过具体提及人PD-L1,否则PD-L1包括所有哺乳动物物种,例如人,犬,猫,马和牛的天然序列PD-L1。

[0053] 术语“激动剂”是指促进(即,诱导、引起、增强或增加)另一分子的生物学活性或作用的物质。术语激动剂包括结合受体例如抗体的物质和促进受体功能而不与之结合的物质(例如,通过活化相关蛋白)。

[0054] 术语“拮抗剂”或“抑制剂”是指预防、阻断、抑制、中和或降低另一分子例如受体或配体的生物学活性或作用的物质。拮抗剂可以是单特异性抗体或双特异性抗体。

[0055] 如本文所用,术语“抗体”是指通过一个或多个免疫球蛋白可变区特异性识别并结合抗原的多肽或多肽复合物。抗体可以是完整抗体,抗原结合片段或其单链。术语“抗体”涵盖可以在生物化学上区分各种多肽。本领域技术人员将理解,重链被分类为阿耳法,德耳塔,艾普西隆,伽马和缪,或 α , δ , ϵ , γ 和 μ ,其中有一些子类(例如, $\gamma 1 - \gamma 4$)。这条链的性质决定了抗体的“类别”,即分别为IgG, IgM, IgA, IgG或IgE。免疫球蛋白亚类(同种型),例如IgG1, IgG2, IgG3, IgG4等已被很好地表征,并且已知具有功能特异性。鉴于本公开内容,这些类别和同种型的每一个的修饰形式对于本领域技术人员而言是容易辨别的,并且因此处在本公开内容的范围内。所有的免疫球蛋白类别都在本公开内容的范围内,以下讨论通常将针对免疫球蛋白分子的IgG类别。

[0056] 本公开内容的抗体包括但不限于多克隆,单克隆,多特异性,双特异性,人类,人源化,灵长类,嵌合和单链抗体。本文公开的抗体可以来自任何动物来源,包括鸟类和哺乳动物。优选地,抗体是人,鼠类,大鼠,驴,兔,山羊,豚鼠,骆驼,美洲驼,马或鸡的抗体。在一些实施方案中,可变区的起源可以是海洋生物(condricthoid)(例如来自鲨鱼)。

[0057] 术语“抗体片段”和“抗原结合片段”用于指抗体的一部分,例如F(ab')₂, F(ab)₂, Fab', Fab, Fv, 单链Fvs(scFv), 单链抗体,二硫键连接的Fvs(sdFv), 包含VL或VH结构域的片段, Fab表达文库产生的片段以及抗个体遗传型(anti-Id)抗体。不论结构如何,抗体片段都与完整抗体所识别的相同抗原结合。术语“抗体片段”包括DART和双抗体。术语“抗体片段”还包括任何包含免疫球蛋白可变区的合成蛋白或基因工程改造蛋白,其通过与特定抗原结合形成复合物而像抗体一样起作用。“单链片段可变区”或“scFv”是指免疫球蛋白的重链(VH)和轻链(VL)的可变区的融合蛋白。在一些方面,所述区域与10至约25个氨基酸的短接头肽连接。接头可富含甘氨酸以具有柔韧性和丝氨酸或苏氨酸以具有溶解度,并且可以连接VH的N末端或VL的C末端,反之亦然。尽管去除了恒定区并引入了接头,但是这种蛋白仍保留了原始免疫球蛋白的特异性。关于IgG,标准免疫球蛋白分子包含两个相同的分子量约为23,000道尔顿的轻链多肽和两个相同的分子量为53,000-70,000的重链多肽。四个链通常以“Y”构型通过二硫键连接,其中轻链从“Y”的口连接(bracket)重链并延伸通过可变区。

[0058] 轻链和重链都分为结构和功能同源的区域。术语“恒定”和“可变”在功能上使用。在这方面,将理解的是,轻(VL)和重(VH)链部分的可变结构域决定了抗原识别和特异性。相反,重链(CH1, CH2或CH3)和轻链(CL)的的恒定结构域赋予重要的生物学特性,例如分泌,胎盘迁移性, Fc受体结合,补体结合等。按照惯例,常规抗体中恒定区结构域的编号随着其远离抗体的抗原结合位点或氨基末端而增加。在常规抗体中, N末端部分是可变区,而C末端部分是恒定区。CH₃和CL结构域实际上分别包含重链和轻链的羧基末端。

[0059] 如上所述,可变区允许抗体选择性地识别并特异性结合抗原上的表位。即,抗体的VL结构域和VH结构域或抗体的互补决定区(CDR)子集(subset)结合以形成限定三维抗原结合位点的可变区。这种四元抗体结构形成了各Y构型的各臂的末端处存在的抗原结合位点。更具体地说,该抗原结合位点由VH和VL链中的每一个上的三个CDR(即HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2和LCDR3)限定。在某些情况下,例如某些免疫球蛋白分子衍生自骆驼科动物物种或基于骆驼科动物免疫球蛋白进行工程改造。或者,免疫球蛋白分子可以由仅不具有轻

链的重链或仅不具有重链的轻链组成。

[0060] 在天然存在的抗体中,每个抗原结合结构域中存在的六个CDR是短的、非连续的氨基酸序列,由于该抗体在水性环境中呈现其三维构型,因此这些CDR被特异性定位以形成抗原结合结构域。抗原结合结构域中的其余氨基酸,称为“框架”区域,显示出较小的分子间变异性。构架区主要采用 β -折叠构象,并且CDR形成环,所述环连接并且在某些情况下形成 β -折叠结构的一部分。因此,框架区起到形成支架的作用,该支架通过链间非共价相互作用而将CDR定位在正确的方向上。由定位的CDR形成的抗原结合结构域限定了与免疫反应性抗原上的表位互补的表面。该互补表面促进抗体与其关联表位(cognate epitope)的非共价结合。由于已经被精确地限定,本领域的普通技术人员可以容易地针对任何给定的重链或轻链可变区鉴定分别包含CDR和构架区的氨基酸。

[0061] 如本文所用,术语“VH1”和“VH2”是指对应于两种不同结合特异性的免疫球蛋白重链可变域。同样,术语“VL1”和“VL2”是指对应于两种不同结合特异性的轻链可变域。当一起使用时,应当理解,VH1和VL1区域限定了共同的结合特异性,并且VH2和VL2结构域限定了另一个结合特异性。

[0062] 如本文所用,术语“框架区(FR)”是指除CDR残基以外的可变域残基。每个可变域通常具有位于对应的CDR侧翼的四个FR。例如,VH域通常具有四个HFR:HFR1,HFR2,HFR3和HFR4,它们以HFR1-HCDR1-HFR2-HCDR2-HFR3-HCDR3-HFR4构型位于三个HCDR的侧翼。同样,一个LH域通常具有四个LFR,它们以LFR1-LCDR1-LFR2-LCDR2-LFR3-LCDR3-LFR4的构型位于三个LCDR的侧翼。可以在本文所述的拮抗剂中使用的示例性FR总结在图39A-39C中。

[0063] 轻链分类为卡帕(kappa)或兰姆达(lambda)(κ,λ)。每个重链类别可以与 κ 或 λ 轻链结合。通常,当由杂交瘤、B细胞或基因工程宿主细胞产生免疫球蛋白时,轻链和重链彼此共价键合,并且两条重链的“尾部”部分通过共价二硫键或非共价键彼此键合。在重链中,氨基酸序列从Y构型的叉状末端的N末端延伸到每条链底部的C末端。

[0064] 如本文所用,术语“轻链恒定区”或“CL”在本文中可在提及衍生自抗体轻链的氨基酸序列时互换使用。优选地,轻链恒定区包括恒定 κ 结构域或恒定 λ 结构域中的至少一个。

[0065] 如本文所用,术语“重链恒定区”包括源自免疫球蛋白重链的氨基酸序列。包含重链恒定区的多肽包含以下至少之一:CH1结构域,铰链(例如,上部,中间和/或下部铰链区)结构域,CH2结构域,CH3结构域或其变体或片段。例如,用于本公开内容的抗原结合多肽可包含具有CH1结构域的多肽链;包含CH1结构域、铰链结构域的至少一部分和CH2结构域的多肽链;包含CH1结构域和CH3结构域的多肽链;包含CH1结构域、至少一部分铰链结构域和CH3结构域的多肽链;或包含CH1结构域、至少一部分铰链结构域、CH2结构域和CH3结构域的多肽链。在一些实施方案中,本公开内容的多肽包含具有CH3结构域的多肽链。此外,用于本公开内容的抗体可缺少至少一部分CH2结构域(例如,全部或部分CH2结构域)。应当理解,可以修饰重链恒定区,使得它们的氨基酸序列与天然存在的免疫球蛋白分子不同。例如,本申请的发明人已经发现,CH3结构域中的Fc环可以耐受或适应显著的插入(例如,大于100aa)。

[0066] 本文公开的抗体的重链恒定区可以衍生自不同的免疫球蛋白分子。例如,多肽的重链恒定区可以包含衍生自IgG1分子的CH1结构域和衍生自IgG3分子的铰链区。在另一个实例中,重链恒定区可包含部分衍生自IgG1分子并且部分衍生自IgG3分子的铰链区。在另一个实例中,重链部分可包含部分源自IgG1分子并且部分源自IgG4分子的嵌合铰链。

[0067] “轻链-重链对”是指轻链和重链的可以通过轻链的CL结构域和重链的CH 1结构域之间的二硫键形成二聚体的集合。

[0068] 各种免疫球蛋白类别的恒定区的亚基结构和三维构型是众所周知的。如本文所用,术语“VH结构域”包括免疫球蛋白重链的氨基末端可变结构域,而术语“CH1结构域”包括免疫球蛋白重链的第一(绝大部分是氨基末端)恒定区结构域。CH1结构域与VH结构域相邻,并且在免疫球蛋白重链分子的铰链区的氨基末端。

[0069] 如本文所用,术语“CH2结构域”包括重链分子的从例如抗体的约残基244延伸至残基360的部分,该部分使用常规编号方案(残基244至360,Kabat numbering system(Kabat编号系统);和残基231-340,EU numbering system(EU编号系统))。CH2域的独特之处在于它没有与另一个结构域紧密配对。相反,两个N-连接的分支碳水化合物链插入完整的天然IgG分子的两个CH2结构域之间。CH3结构域从IgG分子的CH2结构域延伸至C末端,并包含约108个残基。

[0070] 如本文所用,术语“铰链区”包括重链分子的将CH1结构域连接至CH2结构域的部分。该铰链区包含约25个残基并且是柔性的,因此允许两个N末端抗原结合区独立移动。铰链区可细分为三个不同的结构域:上部、中部和下部铰链结构域。

[0071] 如本文所用,术语“二硫键”包括在两个硫原子之间形成的共价键。氨基酸半胱氨酸包含可以与另一个硫醇基形成二硫键或桥连(bridge)的硫醇基。在大多数天然存在的IgG分子中,CH1和CL区通过二硫键连接,并且两条重链通过在对应于239和242(使用Kabat编号系统(位置226或229,EU编号系统))的位置的两个二硫键连接。

[0072] 如本文所用,抗体,抗体片段或抗体结构域的“变体”是指如下,抗体,抗体片段或抗体结构域:(1)与原始抗体,抗体片段或抗体结构域具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%同一性的序列同一性,和(2)特异性结合至与原始抗体,抗体片段或抗体结构域特异性结合的相同靶标。应当理解,在以“至少x%相同”或“至少x%同一性”的形式表示序列同一性的情况下,这样的实施方案包括等于或高于下限的任何和所有数值百分比。此外,应当理解,在本申请中存在氨基酸序列的情况下,应将其解释为另外公开或包含与该氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%的同一性。

[0073] 如本文所用,短语“人源化抗体”是指衍生自非人抗体,通常是小鼠单克隆抗体的抗体。或者,人源化抗体可衍生自嵌合抗体,该嵌合抗体保留或基本上保留亲本非人抗体的抗原结合特性,但当施用于人时与亲本抗体相比显示出降低的免疫原性。

[0074] 如本文所用,短语“嵌合抗体”是指其中免疫反应性区域或位点获自或衍生自第一物种并且恒定区(根据本公开内容其可以是完整的,部分的或修饰的)获自第二物种。在某些实施方案中,靶结合区或位点将来自非人类来源(例如,小鼠或灵长类),并且恒定区是人类。

[0075] 在本申请的多特异性抗体的范围内包括各种组合物和方法,这些组合物和方法包括不对称IgG样抗体(例如,三功能单克隆抗体/四价体瘤(triomab/quadroma),Trion Pharma/Fresenius Biotech);钮孔式抗体(knobs-into-holes antibodies)(Genentech);交叉单克隆抗体(Cross MAb,罗氏);静电匹配抗体(AMGEN);LUZ-Y(Genentech);链交换工程化结构域(SEED)体(EMD Serono;biolonic,Merus);Fab交换抗体(Genmab),对称IgG类抗

体(例如双重靶向(DT)-Ig(GSK/Domantis);二合一抗体(Genentech);交联的单克隆抗体(Karmanos Cancer Center),mAb2(F-star);Cov X-body(Cov X/Pfizer);双可变域(DVD)-Ig融合蛋白(Abbott);IgG样双特异性抗体(Eli Lilly);Ts2Ab(Medimmune/AZ);BsAb(ZymoGenetics);HERCULES(Biogen Idec,TvAb,Roche);scFv/Fc融合;SCORPION(Emergent BioSolutions/Trubion,ZymoGenetics/BMS);双亲和力重定位技术(Fc-DART),MacroGenics;双(scFv)2-Fabs(抗体医学国家研究中心((National Research Center for Antibody Medicine)));F(ab)2融合蛋白(Medarex/AMGEN);双作用或Bis-Fab(Genentech);Dock-and-Lock(DNL,ImmunoMedics);Fab-Fv(UCB-Celltech);scFv基抗体和双抗体基的抗体(例如双特异性T细胞接合剂(BiTEs,Micromet);串联双抗体(Tandab,Affimed);DARTs(MacroGenics);单链双抗体;TCR样抗体(AIT,Receptor Logics);人类血清白蛋白scFv融合蛋白(Merrimack),COMBODIES(Epigen Biotech)和IgG/non-IgG融合蛋白(例如免疫细胞因子(EMDSerono,Philogen,ImmunoGene,ImmunoMedics))。

[0076] “特异性结合”或“具有特异性”通常是指抗体通过其抗原结合结构域与表位结合,并且结合需要在抗原结合结构域和表位之间具有一定的互补性。根据该定义,当抗体通过其抗原结合结构域比与随机的、无关的表位结合时更容易与该表位结合时,该抗体被称为“特异性结合”该表位。本文使用术语“特异性”来限定某种抗体与某种表位结合的相对亲和力。例如,可以认为抗体“A”对给定的表位具有比抗体“B”更高的特异性,或者说抗体“A”以比对相关表位“D”更高的特异性结合至表位“C”。在一些实施方案中,如果抗体或抗体片段与抗原以(IQ)等于或小于 10^{-6} M,等于或小于 10^{-7} M,等于或小于 10^{-8} M,等于或小于 10^{-9} M或等于或小于 10^{-10} M的解离常数(K_d)形成复合物,则该抗体或抗体片段对抗原具有“特异性”。

[0077] 如本文所用,短语“嵌合抗体”是指其中免疫反应性区域或位点获自或衍生自第一物种并且恒定区(根据本公开内容其可以是完整的、部分的或修饰的)获自第二物种。在某些实施方案中,靶结合区或位点将来自非人类来源(例如,小鼠或灵长类),并且恒定区是人源。

[0078] 术语“拮抗剂抗体”是指与靶标结合并预防或降低该靶标的生物学效应的抗体。在一些实施方案中,该术语可以表示防止与其结合的靶标例如TIGIT执行生物学功能的抗体。

[0079] 如本文所用,“抗-PD-1拮抗剂抗体”是指能够抑制PD-1生物活性和/或由PD-1介导的下游事件的抗体。抗PD-1拮抗剂抗体包括阻断,拮抗,抑制或降低(在任何程度上包括显著地降低)PD-1生物学活性(包括PD-1介导的下游事件,例如PD-1结合和下游信号传导,抑制),T细胞增殖的抑制,T细胞活化的抑制,IFN分泌的抑制,IL-2分泌的抑制,TNF分泌的抑制,IL-10的诱导以及抗肿瘤免疫应答的抑制的抗体。为了本发明的目的,将明确地理解术语“抗PD-1拮抗剂抗体”(可互换地称为“拮抗剂PD-1抗体”,“拮抗剂抗PD-1抗体”或“PD-1拮抗剂抗体”)包含所有先前确定的术语,标题,功能状态和特征,从而使PD-1本身,PD-1的生物学活性或生物学活性的后果在任何有意义的程度都基本无效,降低或中和。在一些实施方案中,抗PD-1拮抗剂抗体结合PD-1并上调抗肿瘤免疫应答。

[0080] 如本文所用,“抗-PD-L1拮抗剂抗体”是指能够抑制PD-L1的生物学活性和/或由PD-L1介导的下游事件的抗体。抗PD-L1拮抗剂抗体包括阻断,拮抗,抑制或降低(至任意程度,包括显著程度)PD-L1生物学活性的抗体,包括PD-L1介导的下游事件,例如PD-L1结合和

下游信号传导, T细胞增殖的抑制, T细胞活化的抑制, IFN分泌的抑制, IL-2分泌的抑制, TNF分泌的抑制, IL-10的诱导以及抗肿瘤免疫应答的抑制。为了本发明的目的, 将明确地理解术语“抗PD-L1拮抗剂”(可互换地称为“拮抗剂PD-L1抗体”, “拮抗剂抗PD-L1抗体”或“PD-L1拮抗剂抗体”)包含所有先前确定的术语, 标题, 功能状态和特征, 从而以任何有意义的程度实质上使PD-L1本身, PD-L1的生物学活性或生物学活性的结果无效, 降低或中和。在一些实施方案中, 抗PD-L1拮抗剂抗体结合PD-L1并上调抗肿瘤免疫应答。

[0081] 短语“免疫检查点调节剂”是指抑制或刺激通过免疫检查点的信号传导的功能类试剂。“免疫检查点调节剂”包括受体及其相关配体, 它们共同提供了抑制或刺激信号转导途径, 否则会导致T细胞活化的手段。示例性的免疫检查点调节剂包括但不限于TIGIT及其CD155配体PVR; PD-1及其配体PD-L1和PD-L2; CTLA-4及其配体B7-1和B7-2; TIM-3及其配体Galectin-9; LAG-3及其配体, 包括肝窦内皮细胞凝集素(LSECtin)和Galectin-3; CD 122及其CD122R配体; CD70, B7H3, B和T淋巴细胞减毒剂(BTLA)和VISTA。

[0082] 短语“检查点调节剂拮抗剂”、“免疫检查点结合拮抗剂”和“免疫检查点拮抗剂”在本文中可互换使用, 它们涉及一类干扰(或抑制)免疫检查点调节剂活性的试剂, 从而由于与检查点调节剂或其配体结合而使得通过检查点调节剂受体的信号传导被阻断或抑制。通过抑制该信号传导, 可以逆转免疫抑制, 从而可以重建或增强针对癌细胞的T细胞免疫力。免疫检查点调节剂拮抗剂包括抗体片段, 肽抑制剂, 显性负性肽和小分子药物, 它们可以是分离的形式, 也可以是融合蛋白或偶联物的一部分。

[0083] 短语“免疫检查点结合激动剂”和“免疫检查点激动剂”在本文中涉及如下一类试剂时可互换使用: 刺激免疫检查点调节剂的活性, 从而由于其与检查点调节剂或其配体的结合而使得通过检查点调节剂受体的信号传导被刺激。通过刺激该信号传导, 可以重建或增强针对癌细胞的T细胞免疫力。示例性的免疫检查点调节剂激动剂包括但不限于肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员, 例如CD27, CD40, OX40(CD 134), 糖皮质激素诱导的TNFR家族相关蛋白(GITR)和4-1BB(CD137)及其配体。其他检查点调节剂激动剂属于B7-CD28超家族, 包括CD28和ICOS。

[0084] 短语“显性负性蛋白质”或“显性负性肽”是指已经进行遗传修饰而通过突变和/或缺失使修饰的蛋白质或肽干扰其衍生自的内源性野生型蛋白质的功能的衍生自野生型蛋白质的蛋白质或肽。

[0085] 短语“小分子药物”是指这样的分子实体, 其通常是有机或有机金属的, 但不是聚合物, 具有药用活性, 并且分子量小于约2kDa, 小于约1kDa, 小于约900Da, 小于约800Da或小于约700Da。该术语涵盖蛋白质或核酸以外的大多数被称为“药物”的药用化合物, 不过小肽或核酸类似物也可被视为小分子药物。实例包括化疗抗癌药和酶抑制剂。小分子药物可以是合成、半合成(即从天然存在的前体进行合成)或生物来源。

[0086] 当描述在各个结构域(例如, CH 2-CH 3)之间具有连字符的多肽结构域排列时, 应当理解, 所列结构域的顺序是从氨基末端到羧基末端。

[0087] “特异性结合”或“具有特异性”通常是指抗体通过其抗原结合结构域与表位结合, 并且结合需要在抗原结合结构域和表位之间具有一定的互补性。根据该定义, 当抗体通过其抗原结合结构域比与随机的、无关的表位结合时更容易与该表位结合时, 该抗体被称为“特异性结合”该表位。本文使用术语“特异性”来限定某种抗体与某种表位结合的相对亲和

力。例如,可以认为抗体“A”对给定的表位具有比抗体“B”更高的特异性,或者说抗体“A”以比对相关表位“D”更高的特异性结合至表位“C”。

[0088] 术语“免疫偶联物”是指通过共价键与抑制性肽或小分子药物融合的抗体。所述肽或小分子药物可与恒定重链的C末端或可变轻链和/或重链的N末端连接。

[0089] “接头”可用于以稳定的共价方式将肽或小分子药物例如美登醇(maytansinoid)连接至抗肿瘤拮抗剂。在化合物或抗体保持活性的条件下,接头可对酸诱导的裂解,光诱导的裂解,肽酶诱导的裂解,酯酶诱导的裂解和二硫键裂解敏感或基本耐受。合适的接头是本领域公知的,包括例如二硫基,硫醚基,酸不稳定基团,光不稳定基团,肽酶不稳定基团和酯酶不稳定基团。接头还包括带电荷的接头及其亲水形式,如本文所述和本领域已知的那样。免疫偶联物可进一步包含在抗肿瘤拮抗剂和肽和/或小分子药物之间的柔性的3-15个氨基酸肽(或间隔子)。

[0090] 如本文所用,术语“免疫球蛋白支架”是指表现出期望的支持拮抗剂功能的特性的任何氨基酸聚合物,所述特性包括增加抗体特异性,增强抗体功能或支持抗体结构和稳定性。免疫球蛋白支架可以具有一个或多个免疫球蛋白恒定区,包括来自免疫球蛋白重链的CH1,CH2和/或CH3区域和/或来自免疫球蛋白轻链的CL区域。可以将免疫球蛋白支架与供体多肽的结合结构域移植,以赋予供体多肽在支架上的结合特异性。

[0091] 如本文所用,短语“多特异性抑制剂”是指包含至少两个具有不同结合特异性的靶向结构域分子。在一些实施方案中,多特异性抑制剂是包含支架和靶向不同抗原或表位的两个或更多个免疫球蛋白抗原结合结构域的多肽。在某些实施方案中,多特异性抑制剂是双特异性抗体。

[0092] 如本文所用,短语“双特异性”是指包含至少两个具有不同结合特异性的靶向结构域分子。每个靶向结构域都能够与靶分子特异性结合,并在与靶分子结合时抑制靶分子的生物学功能。在一些实施方案中,双特异性检查点调节剂拮抗剂是具有两个或更多个肽的聚合物分子。在一些实施方案中,靶向结构域包含抗体的抗原结合结构域或CDR。在一些实施方案中,双特异性抑制剂是双特异性抗体。

[0093] 术语“双特异性抗体”和“双特异性拮抗剂”在本文中可互换使用,涉及可以特异性结合两种不同抗原(或表位)的抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体是全长抗体,在其两个结合臂(一对HC/LC)之一上结合一个抗原(或表位),并且在其第二臂(另一对HC/LC)上结合不同的抗原(或表位)。在这些实施方案中,双特异性抗体具有两个不同的抗原结合臂(在特异性和CDR序列两者上),并且对于其结合的每种抗原是单价的。

[0094] 在其他实施方案中,双特异性抗体是可以在其两个结合臂(两对HC/LC)的每一个中结合两种不同抗原(或表位)的全长抗体。在这些实施方案中,双特异性抗体具有两个相同的抗原结合臂,具有相同的特异性和相同的CDR序列,并且对于与其结合的每种抗原都是二价的。

[0095] 示例性的双特异性抗体可以包括不对称的IgG样抗体(例如,triomab/quadroma, Trion Pharma/Fresenius Biotech);钮孔式抗体(Genentech);交叉单克隆抗体(罗氏);静电匹配抗体(AMGEN);LUZ-Y(Genentech);链交换工程化结构域(SEED)体(EMD Serono; biolonic, Merus);Fab交换抗体(Genmab),对称IgG类抗体(例如双重靶向(DT)-Ig(GSK/Domantis);二合一抗体(Genentech);交联的单克隆抗体(Karmanos Cancer Center), mAb2

(F-star);Cov X-body (Cov X/Pfizer);双可变域(DVD)-Ig融合蛋白(Abbott);IgG样双特异性抗体(Eli Lilly);Ts2Ab(Medimmune/AZ);BsAb(ZymoGenetics);HERCULES(Biogen Idec,TvAb,Roche);scFv/Fc融合蛋白;SCORPION(Emergent BioSolutions/Trubion,ZymoGenetics/BMS);双重亲和力重定向技术(Fc-DART),MacroGenics;双(scFv)2-Fabs(抗体医学国家研究中心);F(ab)2融合蛋白(Medarex/AMGEN);双作用或Bis-Fab(Genentech);座锁体(Dock-and-Lock,DNL,ImmunoMedics);Fab-Fv(UCB-Celltech);基于scFv的抗体和基于双抗体的抗体(例如,双特异性T细胞接合剂(BiTEs,Micromet);串联双抗体(Tandab,Affimed);DARTs(MacroGenics);单链双抗体;TCR样抗体(AIT,Receptor Logics);人类血清白蛋白scFv融合蛋白(Merrimack);COMBODIES(Epigen Biotech);以及IgG/非IgG融合蛋白(例如免疫细胞因子)(EMDSerono,Philogen,ImmunoGene,ImmunoMedics)。

[0096] 术语“治疗(treat)”和“治疗(treatment)”是指减轻与细胞增殖性疾病有关的一种或多种症状;预防或延迟细胞增殖性疾病的一种或多种症状的发作;和/或减轻细胞增殖性疾病的一种或多种症状的严重程度或频率。

[0097] 短语“有需要的患者”,“对需要治疗的患者”或“需要治疗的受试者”包括受益于给予本公开内容的用于治疗细胞增殖性疾病的抗肿瘤拮抗剂的对象,例如哺乳动物对象。

[0098] 术语“治疗有效量”,“药理学有效量”和“生理学有效量”可互换使用,是指在血流中或在目标组织中提供阈值水平的活性拮抗剂所需的抗肿瘤拮抗剂的量。精确的量将取决于许多因素,例如特定的活性剂,组合物的组分和物理特性,预期的患者群体,患者的考虑因素等,并且可以由本领域技术人员根据本文提供的信息或相关文献中提供的其他信息容易地确定。

[0099] 在本文中使用的术语“改善”,“增加”或“减少”表示相对于基线测量的值或参数,例如在开始本文所述治疗之前同一个人的测量结果或在没有本文所述治疗的情况中对照个体(或多个对照个体)中的测量结果。

[0100] “对照个体”是患有与正在治疗的个体相同的细胞增殖性疾病、具有与正在治疗的个体相同的年龄以确保所治疗的个体与对照个体的疾病分期具有可比性的个体。被治疗的个体(也称为“患者”或“受试者”)可以是患有细胞增殖性疾病的胎儿,婴儿,儿童,青少年或成人。

[0101] 术语“细胞增殖性疾病”是指以细胞异常增殖为特征的疾病。增生性疾病并不意味着对细胞生长速率的任何限制,而仅表示丧失了影响生长和细胞分裂的正常控制。因此,在一些实施方案中,增殖性疾病的细胞可以具有与正常细胞相同的细胞分裂速率,但是不响应限制这种生长的信号。在“细胞增殖性疾病”的范围内的有赘生物(neoplasm)、癌症(cancer)或肿瘤(tumor)。

[0102] 术语“癌症”或“肿瘤”是指多种恶性肿瘤中的任何一种,所述恶性肿瘤的特征在于具有侵袭周围组织和/或转移至新的定殖位点的能力的增殖细胞,并且包括白血病,淋巴瘤,癌,黑色素瘤,肉瘤,生殖细胞瘤和母细胞瘤。用本公开内容的方法治疗的示例性癌症包括脑癌,膀胱癌,乳腺癌,子宫颈癌,结肠癌,头颈癌,肾癌,肺癌,非小细胞肺癌,间皮瘤,卵巢癌,前列腺癌,胃癌和子宫癌,白血病和髓母细胞瘤。

[0103] 术语“白血病”是指血液形成器官的进行性恶性疾病,并且通常以血液和骨髓中白细胞及其前体的非正常增殖和发育为特征。示例性白血病包括例如急性非淋巴细胞性白血

病,慢性淋巴细胞性白血病,急性粒细胞性白血病,慢性粒细胞性白血病,急性早幼粒细胞性白血病,成年T细胞白血病,白细胞不增多性白血病(aleukemic leukemia),白细胞性白血病,嗜碱粒细胞性白血病,母细胞性白血病,牛白血病,慢性粒细胞性白血病,角质层白血病,胚胎性白血病,嗜酸性粒细胞性白血病,格罗斯氏白血病,毛细胞白血病,血母细胞性白血病(hemoblastic leukemia),成血细胞性白血病(hemocytoblastic leukemia),组织细胞性白血病,干细胞性白血病,急性单核细胞性白血病,白细胞减少性白血病(leukopenic leukemia),淋巴性白血病,淋巴母细胞性白血病,淋巴细胞性白血病,淋巴源性白血病,淋巴样白血病,淋巴肉瘤细胞白血病,肥大细胞性白血病,巨核细胞性白血病,成小髓细胞性白血病(micromyeloblastic leukemia),单核细胞性白血病,成髓细胞性白血病(myeloblastic leukemia),髓细胞性白血病(myelocytic leukemia),骨髓性粒细胞性白血病(myeloid granulocytic leukemia),粒单核细胞性白血病(myelomonocytic leukemia),内格利型白血病,浆细胞白血病,浆细胞性白血病,早幼粒细胞性白血病,李德尔氏细胞性白血病,希林氏性白血病(Schilling's leukemia),干细胞白血病,亚白血病和未分化细胞白血病。

[0104] 术语“癌”是指容易浸润周围组织并引起转移的上皮细胞的恶性生长。示例性癌包括例如腺泡癌,腺泡状癌,腺囊性癌,腺样囊性癌,腺瘤癌,肾上腺皮质癌,肺泡癌,肺泡细胞癌,基底细胞癌(basal cell carcinoma),基底细胞癌(carcinoma basocellulare),基底膜癌,基底鳞癌,支气管肺泡癌,支气管癌,支气管源性癌,脑形癌,胆管细胞癌,绒毛膜癌,胶体癌,粉刺癌,体癌,筛状癌,铠甲状癌,皮肤癌,圆柱状癌,圆柱状细胞癌,导管癌,硬脑膜癌,胚胎癌,脑样癌,上皮性癌,上皮腺癌,外生性癌,溃疡性癌,纤维瘤,明胶样癌,胶状癌,巨细胞癌,腺样癌(glandular carcinoma),腺癌,颗粒细胞癌,毛基质癌,痔疮癌,肝细胞癌,许特尔细胞癌,透明膜癌,类疱疹样癌,婴儿胚胎癌,原位癌,表皮内癌,上皮内癌,克罗姆佩切耳癌,库尔兹基氏细胞癌,大细胞癌,豆状癌(enticular carcinoma),双突透镜状癌(carcinoma lenticulare),脂质体癌,淋巴上皮癌,髓样癌(carcinoma medullare),髓样癌(medullary carcinoma),黑素瘤癌,痣样癌,粘液癌,粘液癌,粘液细胞癌,粘液表皮样癌,粘液癌(mucinous carcinoma),粘液癌(carcinoma muciparum),粘液癌(carcinoma mucocellulare),鼻咽癌,燕麦细胞癌,骨化癌,类骨样癌,乳头状癌,门静脉癌,浸润前癌,皮刺细胞癌,脓疱癌,肾脏的肾细胞癌,储备细胞癌,肉瘤癌,施奈德氏癌,硬化性癌,阴囊癌,印戒细胞癌,单纯性癌,小细胞癌,茄状癌,球状细胞癌,纺锤状细胞癌,海绵状癌,鳞状癌,鳞状细胞癌,线状癌,毛细血管扩张癌,毛细血管扩张癌,移行细胞癌,结节性癌,结节性癌,疣状癌和绒毛状癌。

[0105] 术语“肉瘤”是指由类似于胚胎结缔组织的物质组成的肿瘤,并且通常由嵌入纤维状或均质物质中的紧密堆积的细胞组成。示例性肉瘤包括例如软骨肉瘤,纤维肉瘤,淋巴肉瘤,黑素肉瘤,黏肉瘤,骨肉瘤,Abemethy肉瘤,脂肪肉瘤(adipose sarcoma),脂肪肉瘤(liposarcoma),肺泡软部分肉瘤,成釉细胞肉瘤,葡萄状肉瘤,绿藻肉瘤,绒毛膜癌,胚胎肉瘤,Wilms肿瘤肉瘤,子宫内膜肉瘤,基质肉瘤,尤文氏肉瘤,筋膜肉瘤,成纤维细胞肉瘤,巨细胞肉瘤,粒细胞肉瘤,霍奇金氏肉瘤,特发性多色出血性肉瘤,B细胞免疫母细胞肉瘤,淋巴瘤(如淋巴瘤),詹森氏肉瘤,卡波济肉瘤,库普弗细胞肉瘤,血管肉瘤,白细胞肉瘤,恶性间皮瘤肉瘤,腹膜肉瘤,网状细胞肉瘤,劳斯肉瘤,浆液性肉瘤和滑膜肉瘤。

[0106] 术语“黑素瘤”是指源自皮肤和其他器官的黑素细胞系统的肿瘤。黑色素瘤包括例如尖角黑色素瘤, 釉质黑色素瘤, 良性少年黑色素瘤, Cloudman黑色素瘤, S91黑色素瘤, Harding-Passey黑色素瘤, 少年黑色素瘤, 扁桃体恶性黑色素瘤, 恶性黑色素瘤, 结节性黑色素瘤, 舌下黑色素瘤和浅表性黑色素瘤。

[0107] 其他癌症包括例如霍奇金氏病, 多发性骨髓瘤, 神经母细胞瘤, 乳腺癌, 卵巢癌, 肺癌, 横纹肌肉瘤, 原发性血小板增多症, 原发性巨球蛋白血症, 小细胞肺癌, 原发性脑瘤, 胃癌, 结肠癌, 恶性胰腺胰岛素瘤, 恶性类癌(malignant carcinoid), 恶变前皮肤病变, 睾丸癌, 甲状腺癌, 神经母细胞瘤, 食道癌, 泌尿生殖道癌, 恶性高钙血症, 宫颈癌, 子宫内膜癌和肾上腺皮质癌。

[0108] I. 检查点调节剂拮抗剂

[0109] 在一个方面, 本申请提供了一种包含免疫球蛋白支架的抗肿瘤拮抗剂, 该支架具有(1)包含与第一免疫检查点调节剂特异性结合的可变域区域的一对臂, 和(2)与第二个免疫检查点调节剂特异性结合的单链(scFv)。

[0110] 另一个方面, 本申请提供了抗肿瘤拮抗剂, 所述抗肿瘤拮抗剂包含结构上与第一免疫检查点调节剂拮抗剂和scFv形式的第二免疫检查点调节剂拮抗剂连接的免疫球蛋白支架。

[0111] 在两个方面中, 免疫球蛋白支架可包含一个或多个免疫球蛋白恒定区, 例如IgG CH1, CH2和/或CH3。在某些实施方案中, 免疫球蛋白支架是Fc(铰链-CH 2-CH 3)。

[0112] 在一些实施方案中, 抗肿瘤拮抗剂包括免疫球蛋白支架, 其中所述拮抗剂的N-末端包括与之结构上连接的第一免疫检查点调节剂拮抗剂, 其中, 所述第一免疫检查点调节剂拮抗剂特异性结合PD-1, PD-L1, LAG-3, TIGIT; 和第二种免疫检查点调节剂拮抗剂, 其位于所述拮抗剂的C末端作为特异性结合PD-1, PD-L1, LAG-3或TIGIT的scFv。

[0113] 在一些实施方案中, scFv包含将重链可变区连接至轻链可变区的接头。在一个实施方案中, 接头包含氨基酸序列, 该氨基酸序列包含3、4、5、6、7、8、9或10个拷贝的氨基酸序列G4S。在另一个实施方案中, 接头包含SEQ ID NO:188-191中任一个所示的氨基酸序列。在一个更具体的实施方案中, 接头包含SEQ ID NO:191的氨基酸序列。

[0114] 在一个实施方案中, 抗TIGIT scFv包含一个或多个选自SEQ ID NO:1-25的重链CDR和一个或多个选自SEQ ID NO:26-47的轻链CDR。

[0115] 在另一个实施方案中, 该抗TIGIT scFv包含重链/轻链可变区, 其中scFv具有重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR), 所述重链可变区(HCVR)与选自SEQ ID NO:48、50、52、54、56、58、60、62、64和66的氨基酸序列具有至少80%, 至少85%, 至少90%, 至少95%或至少99%的同一性, 所述轻链可变区(LCVR)与具有选自SEQ ID NO:49、51、53、55、57、59、61、63和67的氨基酸序列的LCVR具有至少80%, 至少85%, 至少90%, 至少95%或至少99%的同一性。

[0116] 在更具体的实施方案中, 抗TIGIT scFv包含HCVR和LCVR, 所述HCVR与SEQ ID NO:66的氨基酸序列具有至少80%, 至少85%, 至少90%, 至少95%或至少99%的同一性, 所述LCVR与具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的LCVR具有至少80%, 至少85%, 至少90%, 至少95%或至少99%的同一性。

[0117] 在另一个实施方案中, 抗TIGIT scFv包括:HCVR, 该HCVR包含如下(1)和(2)的组

合：(1) SEQ ID NO:23的HCDR1, SEQ ID NO:24的HCDR2和SEQ ID NO:25的HCDR3和(2)与SEQ ID NO:260的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的HFR1, 与SEQ ID NO:247的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的HFR2, 与SEQ ID NO:261的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的HFR3和与SEQ ID NO:236的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的HFR4;并进一步包括免疫球蛋白LCVR, 该免疫球蛋白LCVR包含如下(1)和(2)的组合：(1)SEQ ID NO:45的LCDR1, SEQ ID NO:46的LCDR2和SEQ ID NO:47的LCDR3, (2)与SEQ ID NO:220的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的LFR1, 与SEQ ID NO:228的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的LFR2, 与SEQ ID NO:234的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的LFR3, 与SEQ ID NO:262的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的LFR4。

[0118] 在另一个实施方案中,第一靶向结构域包含来自抗PD-1抗体的一个或多个可变区,并且第二靶向结构域包含如上所述的抗TIGIT scFv。

[0119] 在一个实施方案中,抗PD-1靶向结构域包含一个或多个选自SEQ ID NO:68-81的重链CDR和/或一个或多个选自SEQ ID NO:82-95的轻链CDR。

[0120] 在另一个实施方案中,抗PD-1靶向结构域包含：与选自SEQ ID NO:96、98、100、102、104和106的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的HCVR;与具有选自SEQ ID NO:97、99、101、103、105和107的氨基酸序列的LCVR具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的LCVR;或两者。

[0121] 在另一个实施方案中,抗PD-1靶向结构域包括：HCVR,其包含如下(1)和(2)的组合：(1)SEQ ID NO:79的HCDR1, SEQ ID NO:80的HCDR2和SEQ ID NO:81的HCDR3, (2)与SEQ ID NO:283的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的HFR1, 与SEQ ID NO:277的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的HFR2, 与SEQ ID NO:288的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的HFR3, 与SEQ ID NO:274的氨基酸序列具有至少具有80%, 85%或90%的同一性的HFR4;免疫球蛋白LCVR,其包含如下(1)和(2)的组合：(1)SEQ ID NO:93的LCDR1, SEQ ID NO:94的LCDR2和SEQ ID NO:95的LCDR3, (2)与SEQ ID NO:289的氨基酸序列具有至少80%、85%或90%的同一性的LFR1, 与SEQ ID NO:290的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的LFR2, 与SEQ ID NO:291的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的LFR3, 和与SEQ ID NO:292的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的LFR4;或两者。

[0122] 在另一个实施方案中,抗PD-1靶向结构域包含与SEQ ID NO:106的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的HCVR;与SEQ ID NO:107的氨基酸序列具有至少为80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的LCVR;或两者。

[0123] 在一个特定的实施方案中,双特异性抗PD-1/抗TIGIT拮抗剂包括如下组合：第一靶向结构域,该第一靶向结构域包含具有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的HCVR和/或具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的LCVR;抗TIGIT scFv,该抗TIGIT scFv包含具有SEQ ID NO:66氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的LCVR。

[0124] 在一个更特定的实施方案中,双特异性抗PD-1/抗TIGIT拮抗剂中的scFv包含将在第二靶向结构域中的重链可变区与轻链可变区连接的接头,其中,该接头包含SEQ ID NO:191的氨基酸序列。

[0125] 在另一个实施方案中,双特异性抗PD-1/抗TIGIT拮抗剂包括:包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的免疫球蛋白重链;包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链;或两者。

[0126] 在另一个实施方案中,双特异性抗PD-1/抗TIGIT拮抗剂包括:包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的免疫球蛋白重链;包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链;或两者。

[0127] 在另一个实施方案中,双特异性抗PD-1/抗TIGIT拮抗剂包含:包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的免疫球蛋白重链和包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链。

[0128] 在另一个实施方案中,第一靶向结构域包含来自抗PD-L1抗体的一个或多个可变区和包含如上所述的抗TIGIT scFv的第二靶向结构域。

[0129] 在一个实施方案中,抗PD-L1靶向结构域包含一个或多个选自SEQ ID NO:108-122的重链CDR和/或一个或多个选自SEQ ID NO:123-138的轻链CDR。

[0130] 在另一个实施方案中,抗PD-L1靶向结构域包含与选自SEQ ID NO:139、141、143、145、147、149、151和153的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的HCVR和/或与选自SEQ ID NO:140、142、144、146、148、152和154的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的LCVR。

[0131] 在另一个实施方案中,抗PD-L1靶向结构域包含与SEQ ID NO:153的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的HCVR和/或与SEQ ID NO:154的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的LCVR。

[0132] 在另一个实施方案中,抗PD-L1靶向结构域包括:免疫球蛋白HCVR,其包含如下(1)和(2)的组合:(1) SEQ ID NO:111的HCDR1,SEQ ID NO:114的HCDR2和SEQ ID NO:115的HCDR3,(2)与SEQ ID NO:283的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的HFR1,与SEQ ID NO:277的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的HFR2,与SEQ ID NO:300的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的HFR3,和与SEQ ID NO:274的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的HFR4;免疫球蛋白LCVR,其包含如下(1)和(2)的组合:(1) SEQ ID NO:123的LCDR1,SEQ ID NO:124的LCDR2和SEQ ID NO:125的LCDR 3,(2)与SEQ ID NO:294的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的LFR1,与SEQ ID NO:295的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的LFR2,与SEQ ID NO:296的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的LFR3,以及与SEQ ID NO:276的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的LFR4;或两者。

[0133] 在特定的实施方案中,双特异性抗PD-L1/抗TIGIT拮抗剂包括第一靶向域和第二靶向域的组合,所述第一靶向域包括:具有SEQ ID NO:153的氨基酸序列的HCVR和/或具有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的LCVR,所述第二靶向域为抗TIGIT scFv形式,包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的LCVR。在一个更具体的实施方案中,双特异性抗PD-L1/抗TIGIT拮抗剂中的scFv包含在第二靶向结构域中将抗TIGIT HCVR连接至抗TIGIT LCVR的接头,其中该接头包含SEQ ID NO:191的氨基酸序列。

[0134] 在另一个实施方案中,第一靶向结构域包含来自抗LAG-3抗体的一个或多个可变区,并且第二靶向结构域包含如上所述的抗TIGIT scFv。

[0135] 在一个实施方案中,抗LAG-3靶向结构域包含选自SEQ ID NO:163-171的一个或多个免疫球蛋白重链CDR和/或选自SEQ ID NO:172-178的一个或多个免疫球蛋白轻链CDR。

[0136] 在另一个实施方案中,抗LAG-3靶向结构域包含与选自SEQ ID NO:180、182、184和186的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的HCVR和/或与选自SEQ ID NO:181、183、185和187的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%或至少99%的同一性的LCVR。

[0137] 在另一个实施方案中,抗LAG-3靶向结构域包括:免疫球蛋白HCVR,其包含如下(1)和(2)的组合:(1)SEQ ID NO:163的HCDR1,SEQ ID NO:164的HCDR2和SEQ ID NO:165的HCDR 3,(2)与SEQ ID NO:316的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的HFR1,与SEQ ID NO:317的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的HFR2,与SEQ ID NO:318的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的HFR3,以及与SEQ ID NO:319的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的HFR4;免疫球蛋白LCVR,其包含如下(1)和(2)的组合:(1)SEQ ID NO:172的LCDR1,SEQ ID NO:173的LCDR2和SEQ ID NO:174的LCDR 3,(2)与SEQ ID NO:320的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的LFR1,与SEQ ID NO:321的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的LFR2,与SEQ ID NO:322的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的同一性的LFR3,以及与SEQ ID NO:323的氨基酸序列具有至少80%,85%或90%的LFR4;或两者。

[0138] 在另一个实施方案中,抗LAG-3靶向结构域包含免疫球蛋白HCVR和/或免疫球蛋白LCVR,所述免疫球蛋白HCVR具有与SEQ ID NO:180的氨基酸序列具有90%,95%,99%或100%的同一性的氨基酸序列,所述免疫球蛋白LCVR具有与SEQ ID NO:181的氨基酸序列具有90%,95%,99%或100%的同一性的氨基酸序列。

[0139] 在特定的实施方案中,双特异性抗LAG-3/抗TIGIT拮抗剂包括第一靶向结构域和抗-TIGIT scFv的组合,所述第一靶向结构域包含具有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的HCVR和/或具有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的LCVR,所述抗TIGIT scFv包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:67的序列的LCVR。在一个更具体的实施方案中,双特异性抗LAG-3/抗TIGIT拮抗剂中的scFv包含在第二靶向结构域中将抗TIGIT HCVR连接至抗TIGIT LCVR的接头,其中接头包含SEQ ID NO:189或SEQ ID NO:191的氨基酸序列。

[0140] 在一个实施方案中,双特异性抗LAG-3/抗TIGIT拮抗剂包括免疫球蛋白重链、免疫球蛋白轻链或两者,所述免疫球蛋白重链包含SEQ ID NO:192或193的氨基酸序列;所述免疫球蛋白轻链包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列。

[0141] 抗LAG-3抗体及其抗原结合片段

[0142] 另一个方面,本申请提供了特异性结合LAG-3的抗体,包括其抗原结合部分。图19A示出了对应于抗LAG-3mAb 2L2A.1、2L2A.6、2L27B和3L1A的重链CDR1,CD2和CDR3序列。图19B示出了对应于抗LAG-3mAb 2L2A.1、2L2A.6、2L27B和3L1A的轻链CDR1,CD2和CDR3序列。图20显示了抗LAG-3mAb 2L2A.1、2L2A.6、2L27B和3L1A的VH和VL序列。

[0143] 在一个实施方案中,抗LAG-3抗体或其抗原结合部分包括:免疫球蛋白重链CDR1(HCDR1),其与选自SEQ ID NO:163、166和169的HCDR1氨基酸序列具有至少80%,至少85%或至少90%的序列同一性;免疫球蛋白重链CDR2(HCDR2)序列,其与选自SEQ ID NO:164、

167和170的HCDR2氨基酸序列具有至少80%，至少85%或至少90%的序列同一性；免疫球蛋白重链CDR3 (HCDR3)，其与选自SEQ ID NO: 165、168和171的HCDR3氨基酸序列具有至少80%，至少85%或至少90%的序列同一性；免疫球蛋白轻链CDR1 (LCDR1)，其与选自SEQ ID NO: 172、175和177的LCDR1氨基酸序列具有至少80%，至少85%或至少90%的序列同一性。；免疫球蛋白轻链CDR2 (LCDR2)，其与选自SEQ ID NO: 173和178的LCDR2氨基酸序列具有至少80%，至少85%或至少90%的序列同一性；免疫球蛋白轻链CDR3 (LCDR3)，其与选自SEQ ID NO: 174、176和179的LCDR3氨基酸序列具有至少80%，至少85%或至少90%的序列同一性。

[0144] 在另一个实施方案中，抗LAG-3抗体或其抗原结合部分包括：选自SEQ ID NO: 163、166和169的免疫球蛋白HCDR1氨基酸序列；选自SEQ ID NO: 164、167和170的免疫球蛋白HCDR2氨基酸序列；选自SEQ ID NO: 165、168和171的免疫球蛋白HCDR3氨基酸序列；选自SEQ ID NO: 172、175和177的免疫球蛋白LCDR1氨基酸序列；选自SEQ ID NO: 173和178的免疫球蛋白LCDR2氨基酸序列；和选自SEQ ID NO: 174、176和179的免疫球蛋白LCDR3氨基酸序列。

[0145] 在另一个实施方案中，抗LAG-3抗体或其抗原结合部分包括：与选自SEQ ID NO: 181、182、184和186的氨基酸序列具有至少80%，85%，90%，95%或99%的同一性的免疫球蛋白HCVR；与具有选自SEQ ID NO: 181、183、185和187的氨基酸序列的LCVR具有至少80%，85%，90%，95%或99%的同一性的免疫球蛋白LCVR；或两者。

[0146] 在另一个实施方案中，抗LAG-3抗体或其抗原结合部分包括：具有选自SEQ ID NO: 180、182、184和186的氨基酸序列的免疫球蛋白HCVR；具有选自SEQ ID NO: 181、183、185和187的氨基酸序列的免疫球蛋白LCVR；或两者。

[0147] 在另一个实施方案中，抗LAG-3抗体或其抗原结合部分包括：与SEQ ID NO: 180的氨基酸序列具有至少80%，至少85%，至少90%，至少95%，至少99%或100%的同一性的免疫球蛋白重链序列；与SEQ ID NO: 181的氨基酸序列具有至少80%，至少85%，至少90%，至少95%，至少99%或100%的同一性的免疫球蛋白轻链序列；或两者。

[0148] 在更具体的实施方案中，抗LAG-3抗体或其抗原结合部分包括：SEQ ID NO: 180的免疫球蛋白重链序列；和SEQ ID NO: 181的免疫球蛋白轻链序列；或两者。

[0149] 在另一个方面，本申请提供了一种或多种编码本文所述的任何抗LAG-3抗体或其任何抗原结合部分的核酸。

[0150] 在另一个方面，本申请提供一种或多种表达载体，所述表达载体包含编码如本文所述的任何抗LAG-3抗体或其任何抗原结合部分的一种或多种核酸。

[0151] 另一个方面，本申请提供了用编码本文所述的任何抗LAG-3抗体或任何抗原结合部分的所述一种或多种核酸或所述一种或多种表达载体转化的宿主细胞。

[0152] 另一个方面，本申请提供了双特异性抗肿瘤拮抗剂，所述双特异性抗肿瘤拮抗剂包含特异性结合LAG-3的第一靶向结构域；以及特异性结合PD-1, PD-L1或TIGIT的第二靶向结构域，其中第一靶向结构域包含任何上述LAG-3结合部分。优选地，抗LAG-3双特异性抗肿瘤拮抗剂包括包含一个或多个IgG恒定区例如CH1, CH2, CH3和/或CL的免疫球蛋白支架。

[0153] 在一些实施方案中，第一靶向结构域位于N末端，第二靶向结构域位于C末端。在其他实施方案中，第一靶向结构域位于C-末端，第二靶向结构域位于N-末端。在其他实施方案中，第二靶向结构域插入例如CH 3结构域的环区域内。

[0154] 在一个实施方案中，双特异性抗肿瘤拮抗剂包括特异性结合LAG-3的第一靶向结

构域和特异性结合PD-1的第二靶向结构域,其中所述第一靶向结构域包含任何如上所述的抗LAG-3结合片段,并且其中所述第二靶向结构域包含以下所述的任何PD-1结合片段。例如,在一个实施方案中,所述第一靶向结构域包括SEQ ID NO:180的HCVR氨基酸序列与具有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的LCVR的组合,并且所述第二靶向结构域包括具有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的HCVR与具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的LCVR的组合。可替代地,所述第二结构域可以PD-1ECD的形式构造。

[0155] 在另一个实施方案中,双特异性抗肿瘤拮抗剂包括特异性结合LAG-3的第一靶向结构域和特异性结合PD-L1的第二靶向结构域,其中第一靶向结构域包含上述任何抗LAG-3结合片段,并且其中第二靶向结构域包含以下所述的任何PD-L1结合片段。例如,在一个实施方案中,第一靶向结构域包括具有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的HCVR与具有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的LCVR的组合,并且第二靶向结构域包括具有SEQ ID NO:153的氨基酸序列的HCVR与具有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的LCVR的组合。

[0156] 在另一个实施方案中,双特异性抗肿瘤拮抗剂包含特异性结合LAG-3的第一靶向结构域和特异性结合TIGIT的第二靶向结构域,其中第一靶向结构域包含上述任何抗LAG-3结合片段,并且其中第二靶向结构域包含下述任何TIGIT结合片段。例如,在一个实施方案中,第一靶向结构域包括具有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的LCVR的组合,并且第二靶向结构域包括具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的HCVR与具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的LCVR的组合。可替代地,第二结构域可以TIGIT ECD的形式构造。

[0157] 示例性的免疫球蛋白支架包括,例如,如SEQ ID NO:155-157和205-215所示的完整的CH1-CH2-CH3片段,或包含如SEQ ID NO:195-202中任一项所示的序列氨基酸序列的Fc(铰链-CH2-CH3)。

[0158] 抗TIGIT抗体和抗TIGIT抗体片段

[0159] 在一些实施方案中,检查点调节剂拮抗剂包括抗TIGIT抗体或其抗原结合片段。图1显示了抗TIGIT mAb的CDR序列。图2A-2B显示了用于本申请的抗TIGIT抗体可变域序列的若干实施方案。

[0160] 在一个实施方案中,抗TIGIT抗体或其抗原结合片段包括:(1)免疫球蛋白HCVR,其包含三个互补决定区(HCDR):HCDR1,HCDR2和HCDR3,其中HCDR1具有与选自SEQ ID NO:1、6、11、15、17、20和23的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性的氨基酸序列,其中HCDR2具有与选自SEQ ID NO:2、4、7、9、12、13、16、18、21和24的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性的氨基酸序列,并且其中HCDR3具有与选自SEQ ID NO:3、5、8、10、14、19、22和25的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性的氨基酸序列;和(2)包含LCDR1,LCDR2和LCDR3序列的免疫球蛋白LCVR,其中LCDR1的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:26、29、31、33、35、39、42和45的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%,100%或100%的同一性,其中LCDR2的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:27、30、36、37、40、43和46的氨基酸序列具有至少为80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,并且LCDR3的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:28、32、34、38、41、44和47的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或

100%的同一性;其中,所述抗体或其抗原结合部分特异性结合人TIGIT。

[0161] 在另一个实施方案中,抗TIGIT抗体或其抗原结合片段包括:(1)免疫球蛋白HCVR,其氨基酸序列与选自SEQ ID NO:48、50、52、54、56、58、60、62、64和66的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性;(2)免疫球蛋白LCVR,其氨基酸序列与选自SEQ ID NO:49、51、53、55、57、59、61、63、65和67的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性;所述抗体或其抗原结合部分特异性结合人TIGIT。

[0162] 抗PD-1抗体及其抗原结合片段

[0163] 在一些实施方案中,检查点调节剂拮抗剂包括抗PD-1抗体或其抗原结合片段。图3显示了抗PD-1mAb的CDR序列。图4A-4C显示了用于本申请的抗PD-1抗体可变域序列的若干实施方案。

[0164] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包括:(1)包含HCDR1,HCDR2和HCDR3序列的免疫球蛋白HCVR,其中HCDR1的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:68、71、74、76和79的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,其中HCDR2的氨基酸序列具有与选自SEQ ID NO:69、72、77和80的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,其中HCDR3的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:70、73、75、78和81的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性;(2)包含LCDR1,LCDR2和LCDR3序列的免疫球蛋白LCVR,其中LCDR1的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:82、85、88、89、90和93的氨基酸序列具有至少为80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%,具有100%或100%的同一性,其中LCDR2的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:83、86、91和94的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,并且其中LCDR3的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:84、87、92和95的氨基酸序列具有至少80%,85%,90%,95%,99%或100%的同一性,其中所述抗体或其抗原结合部分特异性结合人PD-1。

[0165] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包括:(1)免疫球蛋白HCVR,其氨基酸序列与选自SEQ ID NO:96、98、100、102、104和106的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性;(2)免疫球蛋白LCVR,其氨基酸序列与选自SEQ ID NO:97、99、101、103、105和107的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,其中所述抗体或其抗原结合部分特异性结合人PD-1。

[0166] 抗PD-L1抗体及其抗原结合片段

[0167] 在一些实施方案中,检查点调节剂拮抗剂包括抗PD-L1抗体或其抗原结合片段。图5显示了抗PD-L1 mAb的CDR序列。图6A-6C显示了用于本申请的抗PD-L1抗体可变域序列的若干实施方案。

[0168] 在一个实施方案中,PD-L1抗体或其抗原结合片段包括:(1)包含HCDR1,HCDR2和HCDR3序列的免疫球蛋白HCVR,其中HCDR1的氨基酸序列选自SEQ ID NO:108、111、117和120的氨基酸序列具有至少为80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,其中HCDR2的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:109、112、114、116、118和121的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,其中HCDR3的氨

氨基酸序列与选自SEQ ID NO:110,113,115、119和122的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%的或100%的同一性;(2)免疫球蛋白LCVR,其中轻链可变区包括三个互补决定区(LCDR):LCDR1,LCDR2和LCDR3,其中LCDR1的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:123、126、130、133和136的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,其中LCDR2的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:124、127、131、134和137的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,并且其中LCDR3的氨基酸序列与选自SEQ ID NO:125、128、129、132、135和138的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,其中所述抗体或其抗原结合部分特异性结合人PD-L1。

[0169] 在一些实施方案中,PD-L1抗体或其抗原结合片段包括:(1)免疫球蛋白HCVR,其氨基酸序列与选自SEQ ID NO:139、141、143、145、147,或149、151和153的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性;和(2)免疫球蛋白LCVR,其氨基酸序列与选自SEQ ID NO:140、142、144、146、148、150、152和154的氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少99%或100%的同一性,其中所述抗体或其抗原结合部分特异性结合人PD-L1。

[0170] II.其他实施方案

[0171] 本文所述的HCVR和LCVR可以连接至免疫球蛋白支架。在一些实施方案中,免疫学支架被构造为IgG1,IgG2或IgG4。免疫球蛋白支架可包含CH1-CH2-CH3区,或其可包含天然存在的Fc区或非天然存在或突变的Fc区,例如无效应子或大部分无效应子的Fc(例如人IgG2或IgG4),或者,作为选择,具有与一种或多种活化Fc受体(Fc γ RI,Fc γ RIIa或Fc γ RIIIa)的结合增强的Fc,从而增强肿瘤环境中的T_{reg}消耗。因此,在某些实施方案中,本文所述的抗-TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1,抗LAG-3,HCVR和LCVR通常可以与包含一个或多个修饰的Fc连接,以改变抗体的一种或多种功能特性,例如血清半衰期,补体固定,Fc受体结合和/或抗原依赖性细胞毒性。

[0172] 在一个实施方案中,用于本申请的免疫球蛋白支架包括具有如SEQ ID NO:155-157和205-215所示的氨基酸序列的CH1-CH2-CH3区。在另一个实施方案中,免疫球蛋白支架包括Fc受体或基本上由Fc受体组成,例如具有SEQ ID NO:195-202中任一个所示的氨基酸序列的Fc受体。

[0173] 此外,本文所述的抗体可以被化学修饰(例如,一个或多个化学部分可以连接至抗体)或可以被修饰以改变其糖基化,从而改变抗体的一个或多个功能特性。更具体地说,在某些实施方案中,本申请中的抗体可包括在Fc区中的修饰以便产生具有(a)增加或减少的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),(b)增加或降低的补体介导的细胞毒性(CDC),(c)增加或降低的对C1q的亲合力,和/或(d)增加或降低的对Fc受体的亲合力(相对于亲本Fc)。此类Fc区变体通常将在Fc区中包含至少一种氨基酸修饰。结合氨基酸修饰被认为是特别期望的。例如,变体Fc区可在其中(例如本文中确定的特定Fc区位置中)包括二个,三个,四个,五个等等的取代。

[0174] 对于完全避免效应子功能的用途,例如当单独的抗原结合足以产生所需的治疗益处,并且效应子功能仅导致不希望的副作用(或增加副作用的风险)时,可以使用IgG4抗体,或者可以设计(devise)缺少Fc区或实质性片段的抗体或其片段,或者可以将Fc突变以完全

消除糖基化(例如,N297A)。作为选择,可以生成人IgG2(CH1结构域和铰链区)和人IgG4(CH2和CH3结构域)的杂合构建体,其缺乏效应子功能,缺乏结合Fc γ R(如IgG2)和激活补体(如IgG4)的能力。当使用IgG4恒定结构域时,通常优选包括取代S228P,其模拟IgG1中的铰链序列并由此稳定IgG4分子,从而减少了被治疗患者中治疗性抗体和内源性IgG4之间的Fab臂交换。

[0175] 在优选的实施方案中,第一和第二靶向结构域存在于人源化免疫球蛋白支架中。另外,IgG支架可以具有N297A或K447A氨基酸取代。

[0176] 在某些实施方案中,抗-TIGIT,抗-PD-1,抗-PD-L1,抗-LAG-3或其片段可以被修饰以增加其生物学半衰期。可以采用各种方法,包括例如增加Fc区对FcRn的结合亲和力的方法。在一个实施方案中,如美国专利No.5,869,046和6,121,022所述,抗体在CH1或CL区域内改变以包含从IgG的Fc区的CH2结构域的两个环中截取的挽救受体结合表位(salvage receptor binding epitope)。Fc区中的残基编号是EU index的编号。参照残基编号提供本文公开的序列变体,残基编号后面跟着的氨基酸是被取代的天然氨基酸,任选地,之前在该位置是天然残基。在给定位置可能存在多个氨基酸的情况下,例如,如果天然同型(isotype)之间的序列不同,或者如果该位置可能存在多个突变,则它们之间用斜杠分隔(例如,“X/Y/Z”)。

[0177] 增加与FcRn的结合和/或改善药代动力学性质的示例性Fc变体包括在位置259、308和434处的取代,包括例如259I、308F、428L、428M、434S、434H、434F、434Y和434M。增加Fc与FcRn结合的其他变体包括:250E、250Q、428L、428F、250Q/428L(Hinton et al.,2004,J.Biol.Chem.279(8):6213-6216,Hinton et al.2006Journal of Immunology 176:346-356),256A,272A,305A,307A,31A,312A,378Q,380A,382A,434A(Shields et al.(2001)J.Biol.Chem.,276(9):6591-6604),252F,252Y,252W,254T,256Q,256E,256D,433R,434F,434Y,252Y/254T/256E,433K/434F/436H(Dall'Acqua et al.(2002)J.Immunol.,169:5171-5180,Dall'Acqua et al.(2006)J.Biol.Chem.,281:23514-23524和美国专利No.8,367,805。

[0178] 曾经有提议将IgG Fc(1253,H310,Q311,H433,N434)中某些保守残基的修饰如N434A变体(Yeung et al.(2009)J.Immunol.182:7663)作为增加FcRn亲和力从而延长抗体在循环中的半衰期的方法(WO 98/023289)。包含M428L和N434S的组合Fc变体已显示可增加FcRn结合并将血清半衰期延长至五倍(Zalevsky et al.(2010)Nat.Biotechnol.28:157)。包含T307A,E380A和N434A修饰的组合Fc变体也延长了IgG1抗体的半衰期(Petkova et al.(2006)Int.Immunol.18:1759)。此外,还显示包含M252Y-M428L,M428L-N434H,M428L-N434F,M428L-N434Y,M428L-N434A,M428L-N434M和M428L-N434S的组合Fc变体可延长半衰期(US2006/173170)。此外,据报道,包含M252Y,S254T和T256E的组合Fc变体增加了近半衰期的4倍(Dall'Acqua et al.(2006)J.Biol.Chem.281:23514)。

[0179] 本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂可以用IgG骨架构建。更具体地说,本申请的任何双特异性拮抗剂都可以用IgG1或IgG4骨架构建。IgG1骨架的使用对于癌症治疗是优选的,其中靶标存在于可以介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的抗原呈递细胞上。IgG4主链的使用可以靶向抗原,其中单独的抗原结合足以产生所需的治疗益处。基于IgG4的拮抗剂排除了与例如IgG1抗体相关的不期望的效应子功能,包括Fc γ R结合和补体激活。

[0180] 均聚物和异二聚体

[0181] 当共表达具有不同结合特异性的链时,有效产生双特异性抗体制剂的挑战之一涉及重链和轻链的错配。表1列出了用于克服具有不同结合特异性的重链之间的错配的几种氨基酸替代方案,其“增强”或优先促进所需的重链之间的正确结合。防止或减少重链之间的错配的任何方法均可用于制备根据本发明的双特异性抗肿瘤拮抗剂。

[0182] “钮孔式”(KiH)方法依赖于两个CH3结构域之间发生大多数相互作用的界面的修饰。通常,将庞大的残基引入抗体重链的CH3结构域,其作用与钥匙类似。在另一条重链中,形成了一个“孔”,该孔能够容纳该大块残基,类似于锁。所得的异二聚体Fc部分可以通过人工二硫键进一步稳定化。

[0183] 一种替代方法是基于具有离子相互作用或空间互补性的带电残基。这包括更改CH3界面中的电荷极性,以便静电上匹配的Fc结构域的共表达支持有利的吸引力相互作用和异二聚体形成,同时保留疏水核,而不利地排斥电荷相互作用抑制均二聚作用。参见表1。表1中的氨基酸编号遵循Kabat编号方案,并且可以应用于本文所述抗体的重链氨基酸序列。

[0184] 在一些实施方案中,免疫支架可以被包含例如亮氨酸拉链(LZ)结构域的另一个二聚体结构取代。亮氨酸拉链是蛋白质中常见的三维结构基序,通常是各种转录因子中DNA结合结构域的一部分。单个LZ通常以大约7个残基的间隔包含4-5个亮氨酸残基,形成一个两亲性 α 螺旋,其疏水区域沿一侧延伸。在一个特定的实施方案中,异二聚体蛋白支架包含来自c-jun转录因子的LZ和来自c-fos转录因子的LZ。尽管已知c-jun可以形成jun-jun同型二聚体,而c-fos不能形成同型二聚体,但是jun-fos异二聚体的形成要比jun-jun同型二聚体更为有利。

[0185] 可以将亮氨酸拉链结构域代替蛋白质支架中的CH2-CH3序列,或者可以将其放置在双特异性抗肿瘤拮抗剂中两条重链的羧基末端。在后者的情况下,可以在CH3的羧基末端和亮氨酸拉链的氨基末端之间引入弗林(furin)蛋白酶切割位点。当在适当的哺乳动物细胞表达系统中共表达双特异性抗肿瘤拮抗剂的重链和轻链时,可以促进异二聚化步骤后弗林蛋白酶介导的亮氨酸拉链的裂解(参见Wranik et al., J.Biol.Chem., 287(5):43331-43339, 2012)。

[0186] 表1

类型	HC1	HC2
钮孔式	Y349C, T366S, L368A, Y407V	S354C, T366W
离子, 静电	S183E, E356K, E357K, D399K	S183K, K370E, K409D, K439E
[0187] 离子, 静电	K392D, K409D	E356K, D399K
HA-TF 取代	S364H, F405A	Y349T, T394F
HF-TA 取代	S364H, T394F	Y349T, F405A
亮氨酸拉链 异二聚体	人 c-Jun 亮氨酸拉链	人 c-fos l 亮氨酸拉链

[0188] 表1中的氨基酸编号遵循Kabat编号方案,并且可以应用于本文所述抗体的重链氨基酸序列。表1中描述的突变可应用于任何免疫球蛋白IgG1重链以及其中的其他免疫球蛋白类别和亚类(或同型)的序列(已发布或以其他方式发布)。

[0189] 当共表达单特异性,双特异性抗体的重链和轻链时,具有一种结合特异性的轻链也可能与另一种结合特异性的重链错配。因此,在某些实施方案中,重链,轻链或两者的部分可以相对于其衍生自其的“野生型”抗体链进行修饰,以防止或减少两个重链恒定区彼此的错配以及轻链恒定区与其重链对应物的错配。

[0190] 轻链错配问题可以通过几种方式解决。在一些实施方案中,空间互补突变和/或二硫键可被引入两个VL/VH界面。在其他实施方案中,可以基于离子或静电相互作用引入突变。在一些实施方案中,可以通过使用在重链的CH1结构域中具有S183E突变和在轻链的CL结构域中具有S176K突变的第一臂来防止或减少轻链错配。第二臂可在重链的CH1结构域中包含S183K突变,在轻链的CL结构域中包含S176E突变。在其他实施方案中,采用“CrossMab”方法,其中双特异性抗肿瘤拮抗剂(例如Fab)中的一个臂保持不变,但是在包含其他结合特异性的另一臂中,轻链中的一个或多个结构域与在重链中在重链:轻链界面的一个或多个结构域交换(swap)。

[0191] 方法、免疫球蛋白结构域序列,包括如上所述的用于防止重链和轻链错配的特定突变在美国专利申请公开号2014/0243505、2013/0022601中有进一步的描述。

[0192] 偶联物

[0193] 在某些实施方案中,本申请的抗肿瘤拮抗剂化学偶联至一种或多种肽和/或小分子药物。肽或小分子药物可以相同或不同。肽或小分子药物可以例如连接至还原的SH基团和/或碳水化合物侧链。用于制备肽或小分子药物与抗体的共价或非共价偶联物的方法在本领域中是已知的,并且可以使用任何此类已知方法。

[0194] 在一些实施方案中,肽或小分子药物经由二硫键形成附接到还原的抗体组分的铰链区。或者,可以使用杂双功能交联剂,例如N-琥珀酰基3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)

来连接此类试剂。用于这种偶联的通用技术是本领域众所周知的。在一些实施方案中,肽或小分子药物通过抗体Fc区中的碳水化合物部分偶联。碳水化合物基团可用于增加与硫醇基团结合的相同试剂的负载,或者碳水化合物基团可用于结合不同的治疗剂或诊断剂。通过抗体碳水化合物部分将肽抑制剂或小分子药物与抗体偶联的方法是本领域技术人员众所周知的。例如,在一个实施方案中,该方法包括使具有氧化的碳水化合物部分的抗体组分与具有至少一种游离胺功能的载体聚合物反应。该反应产生初始的席夫碱(亚胺)键,该键可通过还原成仲胺以形成最终的偶联物而稳定化。将小分子药物和肽与抗体偶联的示例性方法在公开号为No.2014/0356385的美国专利中有描述。

[0195] 优选地,本公开中的抗肿瘤拮抗剂保留抗体的某些期望的特征和药代动力学特性,包括期望的体外和体内稳定性(例如,单独的半衰期和半衰期稳定性),期望靶细胞的有效递送,对结合伴侣分子的亲和力增加,期望的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和补体依赖性细胞毒性,以及降低的肾清除率或排泄率。因此,在抗肿瘤拮抗剂的设计中可以考虑留意尺寸以及对特定恒定区效应子功能的需要。

[0196] 抗-TIGIT,抗-PD-1和抗-PD-L1抑制剂,包括其单特异性,双特异性抗肿瘤拮抗剂的大小范围可以为50kD至300kD,50kD至250kD,60kD至250kD,80kDa至250kD,100kD至250kD,125kD至250kD,150kD至250kD,60kD至225kD,75kD至225kD,100kD至225kD,125kD至225kD,150kD至225kD,60kD至200kD,75kD至200kD,100kD至125kD至200kD,150kD至200kD,60kD至150kD,75kD至150kD,100kD至150kD,60kD至125kD,75kD至125kD,75kD至100kD,或在以上范围内所列的所有数字的任意组合所涵盖的任何范围在以上列举的任意范围之间的所有数值的任意组合所指定的任意范围。

[0197] 试剂盒

[0198] 本申请进一步提供了一种试剂盒,其包含本申请的检查点调节剂拮抗剂或抗肿瘤拮抗剂中的任意一种或多种。在一些实施方案中,试剂盒进一步包含其他成分,包括用于给药的注射器和针头,以及试剂,包括用于检测的第二抗体,以及本文所述的用于组合治疗的其他人抗体。试剂盒通常包括标签和/或说明书,指示试剂盒的内容物的预期用途。标签或说明书可以包括在试剂盒上或与其一起提供或伴随试剂盒的任何文字或记录的材料。

[0199] III. 抗肿瘤拮抗剂的使用方法

[0200] 本申请的抗肿瘤拮抗剂具有许多体外和体内效用,包括例如增强免疫反应和治疗癌症,传染病或自身免疫病。

[0201] 在某些实施方案中,本申请提供了一种用于治疗细胞增殖性疾病的方法;在肿瘤中减少或消耗调节性T细胞的方法;一种治疗微生物感染的方法;或用于治疗免疫疾病的方法,其中所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据本申请的抗肿瘤拮抗剂。

[0202] 在一些实施方案中,将本申请的抗肿瘤拮抗剂体外(in vitro)或离体(ex vivo)施用于培养中的细胞,或体内(in vivo)施用于人类受试者,以增强在多种疾病中的免疫力。因此,本文提供了在受试者中改变免疫应答的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的抗体或其抗原结合片段,从而增强,刺激或上调受试者的免疫应答。优选的受试者包括需要增强免疫应答的人类患者。该方法特别适用于治疗患有可以通过增强免疫应答(例如,T细胞介导的免疫应答)来治疗的疾病的人类患者。所述方法特别适合于体内治疗癌症或慢性感染。例如,可以将抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3组合物与感兴趣的抗原一起施

用,或者所述抗原可能已经存在于待治疗的受试者中(例如,一个患有肿瘤或携带病毒的受试者)以增强抗原特异性免疫。当将抗TIGIT抗体与另一种试剂一起施用,可以分别或同时施用两种组分。

[0203] 在一些实施方案中,在上述方法中使用的检查点调节剂拮抗剂是抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1抗体,抗LAG-3抗体,其片段或其组合。在一些实施方案中,检查点调节剂拮抗剂是单特异性或双特异性抗体。

[0204] 在一些实施方案中,检查点调节剂拮抗剂或抗肿瘤拮抗剂为抗体或抗体片段的形式。在一些实施方案中,本文描述的抗体是人或人源化抗体。

[0205] 还包括用于检测和/或测量样品中人TIGIT,人PD-1,人PD-L1或人LAG3的存在的方法,该方法包括使样品和对照样品与其人单克隆抗体或其抗原结合片段接触,所述人单克隆抗体或其抗原结合片段在允许在所述抗体或其片段与人TIGIT,人PD-1或人PD-L1之间形成复合物的条件下与所述人TIGIT,人PD-1或人PD-L1特异性结合。然后检测复合物的形成,其中所述样品与所述对照样品相比,复合物形成之间的差异表明所述样品中存在人TIGIT抗原。

[0206] 鉴于抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1和抗LAG-3抗体具有阻断T细胞应答(例如抗原特异性T细胞应答)的抑制或共同抑制的能力,本文提供的是使用本文所述的抗体刺激、增强或上调抗原特异性T细胞应答,例如抗肿瘤T细胞应答的体外和体内方法。在某些实施方案中,还提供CD3刺激(例如,通过与表达细胞膜CD3的细胞共温育),所述刺激可以在用抗TIGIT、抗PD-1、抗PD-L1或抗LAG-3抗体治疗的同时、之前或之后提供。例如,本申请提供了增强抗原特异性T细胞应答的方法,该方法包括使T细胞与本文所述的抗TIGIT、抗PD-1、抗PD-L1或抗LAG-3抗体接触,以及任选地与CD3接触,从而例如通过去除TIGIT、PD-1、PD-L1或LAG-3介导的抑制作用来增强抗原特异性T细胞应答。抗原特异性T细胞应答的任何合适的指示剂可用于测量抗原特异性T细胞应答。这种合适的指示剂的非限制性实例包括在抗体存在下增加的T细胞增殖和/或在抗体存在下增加细胞因子的生成。在一个优选的实施方案中,由抗原特异性T细胞生成白介素-2和/或干扰素- γ 得到增强。

[0207] 进一步包括用于增强受试者的免疫应答(例如,抗原特异性T细胞应答)的方法,该方法包括对受试者施用抗TIGIT抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体或本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂,从而增强了受试者中的免疫应答(例如,抗原特异性T细胞应答)。在一个优选的实施方案中,所述受试者是患有肿瘤的受试者,并且增强了抗肿瘤免疫应答。肿瘤可以是实体瘤或液体瘤,例如血液系统恶性肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤是免疫原性肿瘤。在其他实施方案中,肿瘤是非免疫原性的。在某些实施方案中,肿瘤是PD-L1阳性。在其他实施方案中,肿瘤是PD-L1阴性的。受试者也可以是携带病毒的受试者,施用抗TIGIT抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体、如本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂或双特异性抗肿瘤拮抗剂的结果是增强抗病毒的免疫应答。

[0208] 在一个实施方案中,一种用于抑制受试者中肿瘤细胞生长的方法包括向受试者施用抗TIGIT抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体或本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂,从而抑制了受试者中肿瘤的生长。还提供了治疗受试者中的慢性病毒感染的方法,该方法包括向受试者施用抗TIGIT抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体或本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂,从而治疗受试者中的慢性病毒感染。

[0209] 本文还包括从患有肿瘤例如癌性肿瘤的受试者的肿瘤微环境中消耗 T_{reg} 细胞的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的抗TIGIT抗体、抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体,抗LAG-3抗体或本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂,所述双特异性抗肿瘤拮抗剂包含在肿瘤微环境中刺激 T_{reg} 细胞消耗的Fc。Fc可以是例如具有效应子功能或增强的效应子功能,例如与一种或多种活化的Fc受体结合或增强结合的Fc。

[0210] 在一个优选的实施方案中,在肿瘤微环境中发生 T_{reg} 消耗而没有显著消耗或抑制 T_{eff} ,并且没有显著消耗或抑制肿瘤微环境外部的 T_{eff} 和 T_{reg} 细胞。在某些实施方案中,例如在肿瘤微环境中,受试者在 T_{reg} 细胞上的TIGIT水平高于在 T_{eff} 上的TIGIT水平。在某些实施方案中,抗TIGIT抗体或拮抗剂可消耗肿瘤中的 T_{regs} 和/或肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)中的 T_{regs} 。例如,在CT26肿瘤模型中,形成为小鼠IgG2a(表现出效应子功能)的抗小鼠TIGIT抗体会部分消耗 T_{reg} 和 $CD8^+$ T细胞,但不会消耗 $CD4^+$ T细胞。形成为小鼠IgG1 D265A的无效应的对应抗TIGIT抗体不会消耗T细胞。

[0211] 当考虑是否使用Fc效应子功能或无效应的抗TIGIT抗体时,必须适当考虑可能会增强抗肿瘤免疫应答的 T_{regs} 的消耗与将消除实际杀死肿瘤细胞所需的一些细胞的 $CD8^+$ T细胞的消耗之间的平衡。尽管预期会消耗 T_{regs} 来增强抗肿瘤活性,但最近的研究表明TIGIT $^+$ T_{regs} 上的TIGIT的连接(ligation)促进 T_{reg} 细胞介导的 T_{eff} 细胞增殖抑制(Joller et al. (2014) *Immunity* 40:569),表明阻断TIGIT信号传导(例如,使用本发明的拮抗剂抗-TIGIT抗体)也可以增强抗肿瘤活性。因此,使用缺乏效应子功能的拮抗性抗TIGIT抗体可能是最有效的,该抗体具有以下功能:i) 阻断 T_{regs} 中的TIGIT信号传导,从而降低它们的免疫抑制活性;ii) 通过阻断TIGIT的抑制作用激活抗肿瘤 $CD8^+$ T细胞,同时避免它们受效应子功能介导的消耗;iii) 通过允许DNAM与原本会被TIGIT结合的PVR(CD155, TIGIT配体)结合(并减少直接的TIGIT-DNAM相互作用)来增强DNAM介导的激活(Johnston et al. (2014) *Cancer Cell* 26:923)。这同样适用于抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或双特异性抗肿瘤拮抗剂的使用。

[0212] 在某些实施方案中,将抗TIGIT抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体或本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂作为辅助疗法施用于受试者。使用抗TIGIT抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体或根据本申请所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂治疗癌症患者可能导致相对于目前的护理标准而言长期的持续应答;至少1、2、3、4、5、10年或更长的长期生存期,至少1、2、3、4、5或10年或更长的无复发生存期。在某些实施方案中,用抗TIGIT抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体或双特异性抗肿瘤拮抗剂治疗癌症患者可预防癌症的复发或延迟癌症的复发例如1、2、3、4、5或10年或更长时间。抗TIGIT、抗PD-1、抗PD-L1和/或抗LAG-3治疗可以用作主要或次要的治疗方案。

[0213] 在某些优选的实施方案中,受试者患有细胞增殖性疾病或癌症。抗TIGIT抗体通过TIGIT阻断PVR/Nectin-2信号传导可增强对患者癌细胞的免疫应答。类似地,本文提供的阻断是用于治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的抗-TIGIT、抗PD-1、抗PD-L1、抗LAG-3或其双特异性抗肿瘤拮抗剂。从而使受试者得到治疗,例如,抑制或减少癌性肿瘤的生长和/或使肿瘤消退。如本文所述的抗TIGIT、抗PD-1、抗PD-L1、抗LAG-3或其双特异性抗肿瘤拮抗剂可以单独用于抑制癌性肿瘤的生长。或者,这些抗肿瘤拮抗剂中的任何一种都可以与另一种试剂例如其他抗癌靶标、免疫原性试剂、标准癌症治疗方法或其他抗体结合使用,如下所述。

[0214] 因此,本文提供了通过例如在受试者中抑制肿瘤细胞生长来治疗癌症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的抗-TIGIT、抗PD-1、抗PD-L1或抗LAG-3拮抗剂或本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂。优选地,所述抗体是包含本文所述的抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3HCVR和LCVR的人抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1抗LAG-3抗体,或者可以是嵌合的、人源化的或非人类的抗-hu TIGIT,抗-hu PD-1,抗PD-L1抗体或抗LAG-3抗体,例如嵌合的、人源化的或非人源的抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3抗体,这些抗体与本文所述的抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3抗体中的至少一种竞争结合相同表位或作为本文所述的抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3抗体中的至少一种结合相同表位。

[0215] 使用本发明的抗体可以抑制其生长的癌症包括通常对免疫疗法有响应的癌症。用于治疗癌症的非限制性实例包括鳞状细胞癌,小细胞肺癌,非小细胞肺癌,鳞状非小细胞肺癌(NSCLC),非NSCLC,神经胶质瘤,胃肠道癌,肾癌(renal cancer)(例如细胞癌),卵巢癌,肝癌,结肠直肠癌,子宫内膜癌,肾脏癌(kidney cancer)(例如肾细胞癌(RCC)),前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌),甲状腺癌,神经母细胞瘤,胰腺癌,胶质母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤),子宫颈癌,胃癌,膀胱癌,肝癌,乳腺癌,结肠癌和头颈癌(或癌症),胃癌,生殖细胞瘤,小儿肉瘤,鼻窦自然杀伤细胞(sinonasal natural killer),黑色素瘤(例如转移性恶性黑色素瘤,如皮肤或眼内恶性黑色素瘤),骨癌,皮肤癌,子宫癌,肛门区域癌,睾丸癌,输卵管癌,子宫内膜癌,子宫颈癌,阴道癌,外阴癌,食道癌,小肠癌,内分泌系统癌,甲状旁腺癌,肾上腺癌,软组织肉瘤,尿道癌,阴茎癌,儿童实体瘤,输尿管癌,肾盂癌,中枢神经系统肿瘤(CNS),原发性CNS淋巴瘤,肿瘤血管生成,脊髓轴肿瘤,脑干神经胶质瘤,垂体腺瘤,卡波济肉瘤,表皮样癌,鳞状细胞癌,T细胞淋巴瘤,环境诱导的癌症(包括石棉诱导的那些癌症),与病毒有关的癌症(例如与人乳头瘤病毒(HPV)有关的肿瘤)和源自两种主要血细胞系之一即髓样细胞系(其产生粒细胞、红细胞、血小板、巨噬细胞和肥大细胞)或淋巴样细胞系(其产生B、T、NK和浆细胞)的血液系统恶性肿瘤,例如所有类型的白血病,淋巴瘤和骨髓瘤,例如急性、慢性、淋巴细胞性和/或骨髓性白血病,例如急性白血病(ALL),急性骨髓性白血病(AML),慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和慢性骨髓性白血病(CML),未分化的AML(M0),原始粒细胞性白血病(M1),原始粒细胞性白血病(M2;随着细胞成熟),早幼粒细胞性白血病(M3或M3变体[M3V]),骨髓单核细胞性白血病(M4或带有嗜酸性粒细胞增多的M4[M4E]),单核细胞性白血病(M5),红白血病(M6),巨核小细胞性白血病(M7),孤立的粒细胞性肉瘤和绿色瘤(chloroma);淋巴瘤,如霍奇金淋巴瘤(HL),非霍奇金淋巴瘤(NHL),B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,淋巴浆细胞样淋巴瘤,单核细胞B细胞淋巴瘤,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤,间变性(例如,Ki-1+)大细胞淋巴瘤,成人T细胞淋巴瘤/白血病,套细胞淋巴瘤,血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤,血管中心性淋巴瘤,肠T细胞淋巴瘤,原发性纵隔B细胞淋巴瘤,前体T淋巴母细胞淋巴瘤,T淋巴细胞和淋巴瘤/白血病(T-Lbly/T-ALL),外周T细胞淋巴瘤,淋巴母细胞淋巴瘤,移植后淋巴增生性疾病,真正的组织细胞淋巴瘤,原发性中枢神经系统淋巴瘤,原发渗出性淋巴瘤,淋巴母细胞淋巴瘤(LBL),造血性淋巴样系肿瘤,急性淋巴细胞白血病,弥漫性大B细胞淋巴瘤,伯基特淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,弥漫性组织细胞性淋巴瘤(DHL),免疫原性大细胞淋巴瘤,前体B淋巴母细胞淋巴瘤,皮肤T细胞淋巴瘤(CTLC)(也称为霉菌病或Sezary综合征),以及带有Waldenstrom巨球蛋白血症的淋巴浆细胞样淋巴瘤(LPL);骨髓瘤,例如IgG骨髓瘤,轻链骨髓瘤,非分泌性骨髓瘤,阴燃性骨髓瘤(也称为惰性

骨髓瘤),孤立性浆细胞瘤和多发性骨髓瘤,慢性淋巴细胞性白血病(CLL),毛细胞淋巴瘤;骨髓系造血肿瘤,间质起源肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;精原细胞瘤,畸胎瘤,中枢神经和周围神经肿瘤,包括星形细胞瘤,神经鞘瘤;间充质起源肿瘤,包括纤维肉瘤,横纹肌瘤和骨肉瘤;和其他肿瘤,包括黑色素瘤,色素性干皮病,角质层棘皮瘤,精原细胞瘤,甲状腺滤泡癌和畸胎瘤,淋巴系造血肿瘤,例如T细胞和B细胞肿瘤,包括但不限于T细胞疾病,例如T细胞前淋巴细胞性白血病(T-PLL),包括小细胞和脑样细胞类型;大颗粒淋巴细胞白血病(LGL),优选是T细胞型;a/d T-NHL肝脾淋巴瘤;外周/胸腺后T细胞淋巴瘤(多形性和免疫母细胞亚型);血管中心性(鼻)T细胞淋巴瘤;头颈癌,肾癌,直肠癌,甲状腺癌;急性骨髓淋巴瘤,以及上述癌症的任何组合。本文所述的方法还可用于治疗转移性癌症,难治性癌症(例如,对先前的免疫疗法是难治的癌症,例如用阻断性CTLA-4或PD-1抗体)和复发性癌症。

[0216] 抗-TIGIT,抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体,抗LAG-3抗体或双特异性抗肿瘤拮抗剂可以单独施用、与另一种抗肿瘤拮抗剂联合使用、或与另一种抗肿瘤拮抗剂同时施用。抗TIGIT,抗PD-1抗体,抗LAG-3抗体或双特异性抗肿瘤拮抗剂也可以与免疫原性试剂(例如癌细胞,肿瘤疫苗,纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽和碳水化合物分子),在癌症疫苗策略中被编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞(He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28)或溶瘤病毒同时施用。

[0217] 已经设计了许多针对肿瘤的疫苗接种的实验策略。在这些策略之一中,使用自体或同种异体肿瘤细胞制备疫苗。当肿瘤细胞被转导表达GM-CSF时,这些细胞疫苗中的一些已被证明是最有效的。GM-CSF已被证明是用于肿瘤疫苗接种的有效的抗原呈递激活剂(Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90:3539-43)。在临床前模型中,已证明癌症疫苗可增强效应T细胞向肿瘤的浸润。癌症疫苗的主要类型包括肽疫苗、基于载体的抗原特异性疫苗、全细胞疫苗和树突状细胞疫苗。所有基于疫苗的疗法均设计为将单个或多个抗原表位或抗原从整个细胞递送给患者,并诱导肿瘤特异性效应T细胞。因此,基于疫苗的疗法可能是诱导T细胞浸润进入肿瘤的最有效方法。

[0218] 对各种肿瘤中的基因表达和大规模基因表达模式的研究导致了所谓的肿瘤特异性抗原的定义(Rosenberg, S A (1999) Immunity 10:281-7)。在许多情况下,这些肿瘤特异性抗原是在肿瘤和肿瘤起源的细胞中表达的分化抗原,例如黑素细胞抗原gp100、MAGE抗原和Trp-2。更重要的是,许多这些抗原可以证明是宿主中发现的肿瘤特异性T细胞的靶标。

[0219] TIGIT,PD-1,PD-L1和/或LAG-3抑制作用可以与在肿瘤中表达的系列重组蛋白和/或肽结合使用,以产生针对这些蛋白的免疫应答。这类蛋白质可被免疫系统视为自身抗原,因此可以耐受。肿瘤抗原可包括蛋白端粒酶,该蛋白端粒酶是染色体端粒合成所必需的蛋白,在超过85%的人类癌症中以及仅在有限数量的体细胞组织中表达(Kim et al. (1994) Science 266:2011-2013)。肿瘤抗原也可以是癌细胞中的“新抗原”,这是因为体细胞突变会改变蛋白质序列或在两个不相关序列(即,费城染色体(Philadelphia chromosome)中的bcr-abl)之间形成融合蛋白,或者是来自B细胞肿瘤的特异基因型(idiotype)。

[0220] 肿瘤疫苗的非限制性实例包括sipuleucel-T(**Provenge®**),一种FDA批准的用于转移性前列腺癌的肿瘤疫苗;转染以表达细胞因子粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的肿瘤细胞,例如全细胞GM-CSF分泌性辐照同种异体胰腺癌疫苗(GVAX; Johns Hopkins);一种由源自乳腺癌抗原,neu,豆荚蛋白(legumain)和 β -连环蛋白(β -catenin)的免疫原性

肽组成的多肽疫苗,当与抗PD-1抗体组合使用时,可延长疫苗诱导的荷瘤小鼠的无进展生存期(Karyampudi L.等人(2014)Cancer Res 74:2974-2985);黑色素瘤抗原的肽,例如gp100,MAGE抗原,Trp-2,MART1和/或酪氨酸酶的肽,或其他肿瘤疫苗,包括与人类癌症相关的病毒蛋白,例如人类乳头瘤病毒(HPV)(例如Gardasil®, Gardasil9®和Cervarix®;乙型肝炎病毒(例如Engerix-B和Recombivax HB);丙型肝炎病毒(HCV),卡波西氏肉瘤相关的疱疹肉瘤病毒(KSHV)。可以与TIGIT抑制结合使用的另一种形式的肿瘤特异性抗原是从肿瘤组织本身分离的纯化的热激蛋白(HSP)。这些热激蛋白包含来自肿瘤细胞的蛋白片段,并且这些HSP在递送至抗原呈递细胞以引发肿瘤免疫方面非常有效。Talimogene laherparepvec(T-VEC或Imlygic®)是FDA批准的溶瘤病毒,其用于治疗一些无法手术切除的转移性黑色素瘤患者。

[0221] 树突状细胞(DC)是有效的抗原呈递细胞,可用于引发抗原特异性反应。DC可以离体产生,并装载各种蛋白质和肽抗原,以及肿瘤细胞提取物(Nestle et al.(1998)Nature Medicine 4:328-332)。DC也可以通过遗传手段转导以表达这些肿瘤抗原。为了免疫目的,DC也已经直接融合到肿瘤细胞上(Kugler et al.(2000)Nature Medicine6:332-336)。作为一种疫苗接种方法,DC免疫可以与TIGIT阻断有效结合,以激活(释放)更有效的抗肿瘤反应。

[0222] TIGIT,PD-1,PD-L1和/或LAG-3抑制作用也可以与标准的癌症治疗方法(例如手术,放疗和化学疗法)联合使用。特别是TIGIT,PD-1,PD-L1和/或LAG-3抑制作用可与化疗方案有效结合。在这些情况下,有可能减少所施用的化学治疗剂的剂量(Mokyr et al.(1998)Cancer Research 58:5301-5304)。这种组合的一个例子是与去卡巴嗪组合的抗肿瘤拮抗剂,用于治疗黑色素瘤。这种组合的另一个例子是检查点调节剂拮抗剂或抗肿瘤拮抗剂与白介素-2(IL-2)的组合,用于治疗黑色素瘤。例如,TIGIT,PD-1,PD-L1和/或LAG-3抑制与化学疗法联合使用以促进细胞死亡的科学依据是大多数化学治疗化合物的细胞毒性作用的结果,应导致抗原呈递途径中肿瘤抗原的水平升高。可通过细胞死亡的与TIGIT,PD-1,PD-L1和/或LAG-3抑制产生协同作用的其他组合疗法是放射、手术和激素剥夺(hormone deprivation)。这些方案中的每一个在宿主中产生肿瘤抗原来源。血管生成抑制剂也可以与TIGIT,PD-1,PD-L1和/或LAG-3抑制作用组合。血管生成的抑制导致肿瘤细胞死亡,这可能使肿瘤抗原进入宿主抗原呈递途径。

[0223] 抗TIGIT抗体,抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体,抗LAG-3抗体和本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂也可以与靶向Fc α 或Fc γ 受体表达效应细胞对肿瘤细胞的双特异性抗体组合使用(参见例如,美国专利No.5,922,845和5,837,243)。双特异性抗体可用于靶向两个单独的抗原。例如,已经使用抗Fc受体/抗肿瘤抗原(例如,Her-2/neu)双特异性抗体将巨噬细胞靶向肿瘤部位。这种靶向可以更有效地激活肿瘤特异性反应。这些反应的T细胞臂将通过抑制TIGIT,PD-1,PD-L1和/或LAG-3而增强。或者,可通过使用与肿瘤抗原结合的双特异性抗体和树突状细胞特异性细胞表面标志物将抗原直接递送至DC。

[0224] 肿瘤通过多种机制逃避宿主免疫监视。这些机制中的许多机制都可以通过灭活肿瘤表达的免疫抑制蛋白来克服。这些包括TGF- β 、IL-10和Fas配体。抗这些实体中的每一个的抗体可以与本文所述的抗肿瘤拮抗剂结合使用,以抵消免疫抑制剂的作用并促进宿主的

肿瘤免疫应答。

[0225] 可以将激活宿主免疫应答的其他抗体与本文所述的抗肿瘤拮抗剂组合使用。这些包括树突状细胞表面上激活DC功能和抗原呈递的分子。抗CD40抗体能够有效替代T细胞的辅助活性(Ridge et al. (1998) Nature 393:474-478), 并且可以与抗TIGIT抗体一起使用。还可以提供抗T细胞共刺激分子的活化抗体, 例如OX-40(Weinberg et al. (2000) Immunol 164:2160-2169), CD137/4-1BB(Melero et al. (1997) Nature Medicine 3:682-685 (1997), and ICOS(Hutloff et al. (1999) Nature 397:262-266) 来增加T细胞激活水平。另外, 如下文进一步描述的那样, 其他免疫检查点调节剂的抑制剂也可以与本文所述的其他抗肿瘤拮抗剂联合使用。

[0226] 骨髓移植当前被用于治疗多种造血起源的肿瘤。虽然移植物抗宿主疾病是该治疗的结果, 但TIGIT抑制作用可用于通过减少移植物抗肿瘤反应来提高供体移植的肿瘤特异性T细胞的有效性。

[0227] 抗原特异性T细胞的离体活化和扩增以及将这些细胞过继转移到受体中可以在存在抗TIGIT抗体的情况下刺激抗癌症或病毒感染的抗原特异性T细胞可以增加过继转移T细胞的频率和活性。

[0228] 还存在几种实验性治疗方案, 包括离体活化和扩增抗原特异性T细胞以及将这些细胞过继转移到受体中, 以刺激抗肿瘤的抗原特异性T细胞(Greenberg&Riddell (1999) Science 285:546-51)。这些方法也可以用于激活对诸如CMV之类的感染因子的T细胞应答。在存在抗TIGIT抗体的情况下, 离体激活可增加过继转移T细胞的频率和活性。

[0229] 在某些实施方案中, 本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以施用于患有传染病尤其是慢性感染的受试者。在这种情况下, 类似于其对癌症的应用, 抗体介导的TIGIT, PD-1, PD-L1和/或LAG-3抑制作用可以单独使用, 也可以作为佐剂与疫苗结合使用, 以增强对病原体, 毒素和自身抗原的免疫反应性。可以应用此治疗方法的示例性病原体包括但不限于HIV, 肝炎(甲型、乙型和丙型), 流感, 疱疹, 贾第鞭毛虫, 疟疾, 利什曼原虫, 金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌。TIGIT, PD-1, PD-L1和/或LAG-3抑制作用特别适用于抵抗已经明确的在感染过程中通过呈现新的或改变的抗原的诸如HIV之类的病原体感染。抗TIGIT抗体, 抗PD-1抗体, 抗PD-L1抗体或双特异性抗肿瘤拮抗剂的施用可以允许将这些抗原识别为外来的, 从而引起适当的T细胞应答。

[0230] 可通过本文所述方法治疗的引起感染的其他病原性病毒包括HIV, 肝炎(甲型、乙型和丙型), 疱疹病毒感染(例如VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II和CMV, 人类疱疹病毒第四型(Epstein Barr Virus)), 以及由腺病毒, 流感病毒, 黄病毒, 回声病毒, 鼻病毒, 柯萨奇病毒, 冠状病毒, 呼吸道合胞病毒, 腮腺炎病毒, 轮状病毒, 麻疹病毒, 风疹病毒, 细小病毒, 牛痘病毒, HTLV病毒, 登革热病毒引起, 乳头瘤病毒, 软体动物病毒, 脊髓灰质炎病毒, 狂犬病病毒, JC病毒, 虫媒病毒性脑炎病毒(arboviral encephalitis virus)或其组合的感染。

[0231] 可通过本文所述方法治疗的由其引起的示例性病原细菌或疾病包括衣原体(Chlamydia), 立克次体(Rickettsia), 分枝杆菌(Mycobacteria), 葡萄球菌(Staphylococci), 链球菌(Streptococci), 肺炎球菌(Pneumococci), 脑膜炎球菌(Meningococci)和淋球菌(Gonococci), 克雷伯菌(Klebsiella), 变形杆菌(Proteus), 沙雷氏菌(Serratia), 假单胞菌(Pseudomonas), 军团菌(Legionella), 白喉(Diphtheria), 沙门

菌 (*Salmonella*), 芽孢杆菌 (*Bacilli*) 霍乱 (*Cholera*), 钩端螺旋体破伤风 (*Leptospirosis tetanus*), 肉毒杆菌中毒 (*botulism*), 炭疽 (*anthrax*), 鼠疫 (*plague*) 和莱姆病 (*Lyme disease*)。

[0232] 可通过本文描述的方法治疗的引起感染的示例性病原性真菌包括念珠菌 (*Candida*) (例如白色念珠菌 (*albicans*), 克鲁斯病毒 (*krusei*), 光滑毛虫 (*glabrata*), 热带菌 (*tropicalis*) 等), 新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*), 曲霉菌 (*Aspergillus*) (例如烟麴霉 (*fumigatus*, *niger*) 等), 毛霉菌 (*Mucorales*) (例如毛霉 (*mucor*), 犁头霉 (*absidia*), 根瘤菌 (*rhizopus*)), 申克氏孢子丝菌 (*Sporothrix schenkii*), 皮肤芽孢杆菌 (*Blastomyces dermatitidis*), 巴西副球菌 (*Paracoccidioides brasiliensis*), 荚膜球菌 (*Coccidioides immitis*) 和荚膜组织胞浆菌 (*Histoplasma capsulatum*)。

[0233] 可通过本文描述的方法治疗的引起感染的示例性病原性寄生虫包括痢疾内变形虫 (*Entamoeba histolytica*), 结肠小袋纤毛虫 (*Balantidium coli*), 福氏耐格里阿米巴原虫 (*Naegleria fowleri*), 沙棘菌 (*Acanthamoeba sp.*), 贾第虫 (*Giardia Zambia*), 隐鞭孢子虫 (*Cryptosporidium sp.*), 卡氏肺孢子虫 (*Pneumocystis carinii*), 间日疟原虫 (*Plasmodium vivax*), 布鲁氏杆菌 (*Babesia microti*), 布氏锥体虫 (*Trypanosoma brucei*), 克氏锥虫 (*Trypanosoma cruzi*), 杜氏利什曼原虫 (*Leishmania donovani*), 弓形虫 (*Toxoplasma gondii*), 巴西钩虫 (*Nippostrongylus brasiliensis*.)。

[0234] 在所有以上方法中, TIGIT, PD-1, PD-L1 和/或 LAG-3 抑制作用可以与其他形式的免疫疗法 (例如细胞因子治疗 (例如干扰素, GM-CSF, G-CSF, IL-2)) 或使用两种不同的结合特异性来增强肿瘤抗原的呈递的双特异性抗体疗法组合。

[0235] 抗 TIGIT 抗体, 抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体, 抗 LAG-3 抗体和本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂可通过与具有感兴趣的抗原 (例如疫苗) 的这些抗体中的一种或多种共同给药来增强抗原特异性免疫应答。因此, 本文提供了增强受试者中对抗原的免疫应答的方法, 该方法包括向受试者施用: (i) 抗原; (ii) 抗 TIGIT 抗体, 抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体, 抗 LAG-3 抗体或双特异性抗肿瘤拮抗剂或其组合, 以使受试者中对抗原产生的免疫反应得到增强。抗原可以是例如肿瘤抗原, 病毒抗原, 细菌抗原或来自病原体的抗原。此类抗原的非限制性实例包括以上部分中讨论的那些抗原, 例如以上讨论的肿瘤抗原 (或肿瘤疫苗), 或来自上述病毒, 细菌或其他病原体的抗原。

[0236] 在某些实施方案中, 包含抗 TIGIT 抗体, 抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体, LAG-3 抗体或双特异性抗肿瘤拮抗剂结合的表位的肽或融合蛋白可以用作代替抗肿瘤拮抗剂的疫苗或额外的疫苗。

[0237] 在体内和体外施用本文描述的抗体组合物 (例如人单克隆抗体, 多特异性抗体或拮抗剂和免疫偶联物) 的合适途径是本领域众所周知的, 并且可以由普通技术人员选择。例如, 抗体组合物可以通过注射 (例如, 静脉内或皮下) 施用。所用分子的合适剂量将取决于受试者的年龄和体重以及抗体组合物的浓度和/或剂型。

[0238] 组合疗法

[0239] 在另一个方面, 本申请提供用于在受试者中增强抗原特异性 T 细胞应答的组合疗法。在一个实施方案中, 该方法包括使 T 细胞与抗 TIGIT 抗体, 抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体, 抗 LAG-3 抗体, 其抗体片段或双特异性抗肿瘤拮抗剂接触, 并联用第二抗体, 抗体片段, 拮抗剂

或药物,从而增强了抗原特异性T细胞反应或凋亡途径。例如,在一些实施方案中,第一抗体或抗体片段特异性结合TIGIT,而第二抗体或抗体片段特异性结合PD-1,PD-L1或LAG-3。

[0240] 在相关方面,减少或消耗有需要的受试者的肿瘤中的调节性T细胞的方法包括施用有效量的抗体或抗体片段,并与第二抗体,抗体片段,拮抗剂或药物联用,从而减少受试者中调节性T细胞的数量。

[0241] 在一些实施方案中,所述受试者患有本文所述的细胞增殖性疾病或癌症。

[0242] 在其他实施方案中,受试者患有本文所述的慢性病毒感染,炎性疾病或自身免疫性疾病。

[0243] 向T细胞提供两个不同的信号是抗原呈递细胞(APC)对静止T淋巴细胞的淋巴细胞活化的广泛接受的模型。该模型进一步提供了对自身与非自身以及免疫耐受的区别。主要信号或抗原特异性信号通过T细胞受体(TCR)转导,然后识别主要组织相容性复合物(MHC)背景下存在的外来抗原肽。第二个或共刺激信号通过在抗原呈递细胞(APC)上表达的共刺激分子传递到T细胞。这诱导T细胞促进克隆扩增,细胞因子分泌和效应子功能。在没有共同刺激的情况下,T细胞可能对抗原刺激变得难治(refractory),从而导致对外源性抗原或内源性抗原的耐受性应答。

[0244] 在双信号模型中,T细胞同时接收正的共刺激信号和负的共抑制信号。这种正信号和负信号的调节对于最大化宿主的保护性免疫反应,同时保持免疫耐受性和预防自身免疫性至关重要。负信号似乎是诱导T细胞耐受的必要条件,而正信号则促进T细胞活化。共刺激信号和共抑制信号都提供给暴露于抗原的T细胞,共刺激信号和共抑制信号之间的相互作用对于控制免疫应答的大小至关重要。此外,提供给T细胞的信号随着感染或免疫激发的清除,恶化或持续而改变,并且这些改变有力地影响响应T细胞并重塑免疫应答。

[0245] 共刺激的机制具有治疗意义,因为共刺激信号的操纵已显示提供增强或终止基于细胞的免疫应答的手段。近来,已经发现T细胞功能障碍或无反应可以与免疫检查点调节剂如程序性死亡1多肽(PD-1)及其配体PD-L1和PD-L2的诱导和持续表达同时发生。PD-L1在许多癌症中过表达,通常与不良预后相关(Thompson R H et al.,Cancer Res 2006,66(7):3381)。此外,与正常组织和外周血T淋巴细胞中的T淋巴细胞相反,大多数肿瘤浸润性T淋巴细胞主要表达PD-1,表明PD-1对肿瘤反应性T细胞的上调可导致抗肿瘤免疫应答受损(Blood 2009 114(8):1537)。这可能是由于利用由表达PD-L1的肿瘤细胞与表达PD-1的T细胞相互作用导致的PD-L1信号转导,从而导致T细胞活化的减弱和免疫监视的逃避。PD-L1/PD-1相互作用的抑制提供了增强T细胞免疫性的手段,包括CD8⁺T细胞介导的癌细胞和肿瘤的杀伤。通过抑制PD-L1与结合伴侣分子B7-1的结合,已经观察到T细胞免疫的类似增强。因此,PD-1和其他免疫检查点调节剂的治疗靶向是引起人们广泛关注的领域。

[0246] 将TIGIT,PD-1,PD-L1和/或LAG-3信号转导的抑制与肿瘤细胞中失调的其他信号转导途径相结合可以提供增强治疗功效的手段。近年来,已经确定了许多形式为受体及其配体的免疫检查点调节剂。与共刺激或共抑制受体结合的膜结合配体的一个重要家族是B7家族,该家族包括CTLA-4及其配体B7-1和B7-2;PD-1及其配体PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC);B7-H2(ICOS-L),B7-H3,B7-H4,B7-H5(VISTA)和B7-H6。其他免疫检查点拮抗剂包括但不限于TIM-3及其配体半乳糖凝集素-9;LAG-3及其配体,包括肝窦内皮细胞凝集素(LSECtin)和半乳糖凝集素-3;CD122及其CD122R配体;CD70,B7H3,B和T淋巴细胞减毒剂

(BTLA)和VISTA(Le Mercier et al.(2015)Front.Immunol.,(6),Article 418)。另外,已经在多种临床和临床前模型中鉴定和测试了许多检查点调节剂拮抗剂,和/或已经获得了FDA的批准(Kyi et al.,FEBS Letters,588:368-376(2014))。抑制性受体阻滞剂(也称为免疫检查点阻滞剂)的概念已通过例如FDA批准的PD-1抑制剂nivolumab和pembrolizumab以及抗CTLA-4抗体ipilimumab(用于转移性黑色素瘤)得到验证。

[0247] 免疫检查点拮抗剂调节或干扰免疫检查点调节剂的活性,从而由于与检查点调节剂或其配体结合而阻断或抑制了通过检查点调节剂受体的信号传导。通过抑制该信号传导,可以逆转免疫抑制,从而可以重建或增强针对癌细胞的T细胞免疫力。相反,免疫检查点激动剂(例如,共刺激分子)刺激免疫检查点调节剂的活性,从而由于与检查点调节剂或其配体结合而刺激通过检查点调节剂受体的信号传导。通过刺激该信号传导,可以重建或增强针对癌细胞的T细胞免疫力。

[0248] 因此,在一个实施方案中,一种用于刺激受试者的免疫应答的方法包括向受试者联合施用抗TIGIT抗体,抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体,抗LAG-3抗体,其抗体片段(例如抗TIGIT HCVR和/LCVR)或本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂与上文所述的另一种免疫检查点调节剂,从而刺激受试者的免疫反应,例如抑制肿瘤生长或刺激抗病毒反应。

[0249] 在一个实施方案中,一种抗TIGIT抗体,抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体,抗LAG-3抗体,其抗体片段或根据本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂与作为单独的抗体或包含对多种产物具有结合特异性的多特异性抗体的另一种免疫检查点调节剂组合施用。通常,本文所述的抗TIGIT抗体,抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体,抗LAG-3抗体或本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂可以如下物质联合以刺激免疫应答:(i)抑制T细胞活化的IgSF家族蛋白,B7家族或TNF家族的拮抗剂或抑制T细胞活化的细胞因子拮抗剂(例如,IL-6,IL-10,TGF- β ,VEGF或其他免疫抑制细胞因子)和/或(ii)刺激T细胞活化以用于刺激免疫应答的IgSF家族,B7家族或TNF家族的刺激受体的激动剂或细胞因子的激动剂。

[0250] 在一个实施方案中,向受试者联合施用抗TIGIT抗体或其HCVR和/或其LCVR片段以及抗PD-1抗体或PD-1拮抗剂。在另一个实施方案中,向受试者联合施用抗TIGIT抗体或其HCVR和/或其LCVR片段与抗PD-L1抗体或PD-L1拮抗剂。在另一个实施方案中,向受试者联合施用抗TIGIT抗体或其HCVR和/或其LCVR片段与抗CTLA-4抗体或CTLA-4拮抗剂。

[0251] 在某些实施方案中,仅选择患有表现出针对免疫检查点调节剂的配体高表达的癌症的受试者来结合抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1和/或抗LAG-3抗体,其片段或本申请的任何双特异性拮抗剂进行治疗。举例来说,在一个实施方案中,可以选择患有表现出高表达PVR(CD155)和/或粘连蛋白-2(CD112)和/或低表达PD-L1的癌症的受试者来用于抗TIGIT抗体,其片段,或本申请的TIGIT拮抗剂的单药治疗,或与PD-1拮抗剂或其他免疫检查点调节剂的组合疗法。

[0252] 抗TIGIT抗体,抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体可以与第二抗体,抗体片段或拮抗剂分开施用,或者可以施用多特异性抗体或拮抗剂,包括针对TIGIT的至少一种结合特异性和针对其他靶向产物的第二结合特异性。此外,可以共同施用根据本申请的抗TIGIT,抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体,抗LAG-3抗体或双特异性拮抗剂与一种或多种另外的试剂,例如抗体,拮抗剂或药物,其量可有效刺激受试者的免疫应答和/或凋亡以进一步增强、刺激或上调受试者的免疫应答和/或凋亡。

[0253] 在一些实施方案中,抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3抗体或其片段在用不同的抗肿瘤拮抗剂治疗后施用。例如,在一个实施方案中,仅在用PD-1/PD-L1拮抗剂治疗失败、治疗反应不完全或肿瘤复发或反复(或“PD-1失败”)后,才可以施用抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3抗体。在一些实施方案中,可以针对PVR和/或粘连蛋白-2的表达筛选表现出此类失败的癌症,并且仅将具有高水平表达的那些才用本申请的抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3抗体,片段或拮抗剂进行治疗。

[0254] 在一个实施方案中,将抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3抗体或其片段与PD-1,PD-L1,PD-L2,TIGIT或LAG-3拮抗剂联合施用。

[0255] 其他抗PD-1抗体包括但不限于nivolumab (BMS-936558,MDX-1106,OPDIVO™),人源化免疫球蛋白G4(IgG4)mAb(Bristol-Myers Squibb);派姆单抗(pembrolizumab,MK-3475,lambrolizumab,KEYTRUDATM)(Merck);pidilizumab(CT-0111)(Medivation);和AMP-224(Merck)。抗PD-1抗体可商购获得,例如购自ABCAM(AB137132),BIOLEGEND™(EH12.2H7,RMP1-14)和AFFYMETRIX EBIOSCIENCE(J105,J1 16,MIH4)。

[0256] 其他抗PD-L1抗体包括atezolizumab(MPDL3280A,RG7446),完全人源IgG4 mAb Genentech/Roche);BMS-936559(MDX-1105),完全人源化的IgG4 mAb(Bristol-Myers Squibb);MEDI4736,人源化IgG抗体(Medimmune/AstraZeneca);和MSB0010718C,一种完全人源的IgG4单克隆抗体(Merck,EMD Serono)。

[0257] 根据本方法使用的示例性抗CTLA-4抗体包括ipilimumab,trevilizumab和tremelimumab。

[0258] 在某些实施方案中,抗肿瘤拮抗剂是免疫检查点调节剂的显性负性蛋白(dominant negative protein)。在一些特定的实施方案中,显性负性蛋白包含细胞外结构域,该细胞外结构域衍生自选自自由以下的成员组成的组:PD-L1,PD-L2,PD-1,B7-1,B7-2,B7H3,CTLA-4,LAG-3,TIM-3,TIGIT,BTLA,VISTA,CD70及其组合。在某些特定的实施方案中,这些细胞外结构域与本文所述抗体中的免疫球蛋白恒定区或Fc受体融合。这样的突变体可以结合内源受体,从而形成信号转导不足的复合物。在某些实施方案中,细胞外结构域与免疫球蛋白恒定区或Fc片段或寡聚蛋白复合物中的单体融合。

[0259] 在某些实施方案中,显性负性PD-L1拮抗剂包含PD-1的细胞外结构域。示例性的显性负性蛋白是AMP-224(由Glaxo Smith Kline和Amplimmune共同开发),它是一种重组融合蛋白,包含PD-L2的细胞外结构域和人IgG的Fc区。在另一个实施方案中,显性负性PD-L1拮抗剂包括PD-1中的一个或多个突变,从而阻止其结合PD-L1的能力。

[0260] 示例性的免疫检查点调节剂激动剂包括但不限于肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员,例如CD27,CD40,OX40,GITR和4-1BB(CD 137)及其配体或B7-CD28超家族的成员,包括CD28和ICOS(CD278)。其他检查点调节剂激动剂包括CD2,CDS,ICAM-1,LFA-1(CD11a/CD18),CD30,BAFFR,HVEM,CD7,LIGHT,NKG2C,SLAMF7,NKp80,CD160,B7-H3,CD83配体。免疫检查点激动剂可包括包含一个或多个共刺激结构域的抗体或可溶性融合蛋白激动剂。激动剂抗体包括但不限于抗CD40 mAb,例如CP-870,893,鲁卡木单抗(lucatumumab)和达西珠单抗(dacetuzumab)。抗CD137 mAb,例如BMS-663513urelumab和PF-05082566;抗OX40单克隆抗体;抗GITR mAb,例如TRX518;抗CD27 mAb,例如CDX-1127;和抗ICOS mAb。

[0261] 示例性的GITR激动剂包括例如GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如二价抗GITR抗

体),例如美国专利No.6,111,090和No.8,586,023;欧洲专利No.:090505B1,美国专利No.PCT公开号:W02010/003118和2011/090754。抗GITR抗体描述于例如美国专利No.7,025,962、7,618,632、7,812,135、8,388,967和8,591,886;欧洲专利No.:1947183B1和1866339;PCT公开号W0 2011/028683、W02013/039954、W02005/007190、W0 2007/133822、W02005/055808、W0 99/40196、W0 2001/03720、W099/20758、W02006/083289、W0 2005/115451、W0 2011/051726。示例性的抗GITR抗体是TRX518。

[0262] 与共刺激或共抑制受体结合的膜结合配体的另一个家族是与同源TNF受体家族成员结合的TNF家族分子,包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137/4-1BB、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/D R3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素(Lymphotoxin) α /TNF γ 、TNFR2、TNF α 、LT β R、淋巴毒素 α 1 (32)、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR(参见例如Tansey, M.G. et al. (2009) Drug Discovery Today, 14 (23-24): 1082-1088)。

[0263] 免疫检查点激动剂或共刺激分子包括有效免疫应答所需的抗原受体或其配体以外的细胞表面分子,包括但不限于MHC I类分子、MHC II类分子、TNF受体蛋白、免疫球蛋白样蛋白、细胞因子受体、整联蛋白、信号转导淋巴细胞活化分子(SLAM蛋白)、活化NK细胞受体、BTLA、To11配体受体、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 α 、CD8 β 、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a和与CD83特异性结合的配体。

[0264] 一个方面,可以通过本发明的抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1或抗LAG-3mAb与以下一种或多种的组合刺激T细胞应答:(i) 抑制T细胞活化的蛋白质的拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂),例如CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-L2,LAG-3,TIM-3,半乳糖凝集素9CEACAM-1,BTLA,CD69,半乳糖凝集素-1,CD113,GPR56,VISTA,2B4,CD48,GARP,PD-1H,LAIR1,TIM-1,CD96和TIM-4,以及(ii) 刺激T细胞活化的蛋白的激动剂,例如B7-1,B7-2,CD28,4-1BB (CD137),4-1BBL,ICOS,CD40,ICOS-L,OX40,OX40L,GITR,GITRL,CD70,CD27,CD40,DR3和CD28H。

[0265] 调节以上蛋白质之一并且可以与本申请的抗TIGIT抗体,抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体和/或抗LAG-3抗体组合以治疗癌症的示例性试剂包括:YERVOYTM/普利姆玛(ipilimumab)或西木单抗(tremelimumab) (抗CTLA-4),加利昔单抗(galiximab) (抗B7.1),OPDIVOTM/nivolumab/BMS-936558 (抗PD-1),pidilizumab/CT-01111 (抗PD-1),KEYTRUDATM/派姆单抗/MK-3475 (抗PD-1),AMP224 (抗B7-DC/PD-L2),BMS-936559 (抗B7-H1),MPDL3280A (抗B7-H1),MEDI-570 (抗ICOS),AMG557 (抗B7H2),MGA271 (抗B7H3),IMP321 (抗LAG-3),urelumab/BMS-663513和PF-05082566 (抗CD137/4-1BB),CDX-1127 (抗CD27),MEDI-6383和MEDI-6469 (抗

OX40), RG-7888 (抗OX40L), 阿塞西普 (Atacicept) (抗TACI), CP-870893 (抗CD40), 鲁卡木单抗 (lucatumumab) (抗CD40), 达西珠单抗 (dacetuzumab) (抗CD40) 和 muromonab-CD3 (抗CD3)。

[0266] 可与本文所述的抗肿瘤拮抗剂组合用于治疗癌症的其他分子包括NK细胞上抑制性受体的拮抗剂或NK细胞上活化受体的激动剂。例如, 拮抗剂抗TIGIT, 抗PD-1和/或抗PD-L1抗体可以与KIR的拮抗剂(例如lirilumab), CSF-1R拮抗剂, 例如RG7155组合。

[0267] 肿瘤通过多种机制逃避宿主免疫监视。这些机制中的许多机制都可以通过灭活肿瘤表达的免疫抑制蛋白来克服。这些包括TGF- β , IL-10和Fas配体。这些实体中的每一个的抗体可以与本文所述的抗肿瘤拮抗剂结合使用, 以抵消免疫抑制剂的作用并促进宿主的肿瘤免疫应答。

[0268] 可将激活宿主免疫应答的其他抗体与本文所述的抗肿瘤拮抗剂组合使用。这些包括树突状细胞表面上激活DC功能和抗原呈递的分子。抗CD40抗体能够有效替代T细胞辅助活性, 并且可以与本文所述的抗肿瘤拮抗剂联合使用。抗T细胞共刺激分子(例如OX-40, CD137/4-1BB和ICOS)的激活抗体也可以提高T细胞激活水平。

[0269] 在某些实施方案中, 本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以与一种或多种其他治疗剂例如抗癌剂, 放射毒性剂或免疫抑制剂共同施用。这样的共同施用可以解决由于对药物的抗性的发展, 肿瘤细胞的抗原性变化(其将使它们与抗体不反应)以及毒性(通过施用较低剂量的一种或多种试剂)而引起的问题。

[0270] 本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以与试剂连接(作为免疫复合物)或可以与试剂分开施用。在后一种情况下(分开施用), 抗体可以在试剂之前、之后或同时施用, 或者可以与其他已知疗法例如抗癌疗法例如放射共同施用。本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以与一种或多种抗癌剂共同施用, 以提供两种经由不同机制协同作用的抗癌剂, 从而在人癌细胞中产生细胞毒性作用。

[0271] 本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以与抗癌剂组合, 所述抗癌剂例如烷基化剂; 蒽环类抗生素; 抗代谢物; 排毒剂; 干扰素; 多克隆或单克隆抗体; EGFR抑制剂; HER2抑制剂; 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂; 激素; 有丝分裂抑制剂; 磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)抑制剂; Akt抑制剂; 雷帕霉素(mTOR)抑制剂的哺乳动物靶标; 蛋白酶体抑制剂; 聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂; Ras/MAPK途径抑制剂; 中心体去簇剂; 多激酶抑制剂; 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂; 酪氨酸激酶抑制剂; VEGF/VEGFR抑制剂; 紫杉烷或紫杉烷衍生物, 芳香酶抑制剂, 蒽环霉素, 靶向微管的药物, 拓扑异构酶中毒药物, 分子靶标或酶(例如激酶或蛋白甲基转移酶)的抑制剂, 胞苷类似物或其组合。

[0272] 示例性的烷基化剂包括但不限于环磷酰胺(Cytosan; Neosar); 苯丁酸氮芥(Leukeran); 美法仑(Alkeran); 卡莫司汀(BiCNU); 白消安(Busulfex); 洛莫司汀(CeeNU); 达卡巴嗪(DTIC-Dome); 奥沙铂(Eloxatin); 卡莫斯汀(Gliadel); 异环磷酰胺(Ifex); 甲乙胺(Mustargen); 白消安(Myleran); 卡铂(Paraplatin); 顺铂(CDDP; 铂醇); 替莫唑胺(替莫达); thiotepa(硫醚); 苯达莫司汀(特雷安达); 或链佐星(Zanosar)。

[0273] 示例性的蒽环类抗生素包括但不限于多柔比星(doxorubicin)(阿霉素(Adriamycin)); 多柔比星脂质体(Doxil); 米托蒽醌(Novantrone); 博来霉素(Blenoxane); 柔红霉素(Cerubidine); 柔红霉素脂质体(DaunoXome); 放线菌素(Cosmegen); 表柔比星

(Ellence);伊达比星(伊达霉素);普霉素(硫黄素);丝裂霉素(Mutamycin);喷司他丁(pentostatin)(Nipent);或戊柔比星(valrubicin)(Valstar)。

[0274] 示例性的抗代谢物包括但不限于氟尿嘧啶(Adrucil);卡培他滨(Hydrea);羟基脲(Hydrea);巯基嘌呤(嘌呤醇);培美曲塞(Alimta);氟达拉滨(Fludara);奈拉滨(Arranon);克拉屈滨(Cladribine Novaplus);氯法拉滨(Clolar);阿糖胞苷(Cytosar-U);地西他滨(Dacogen);阿糖胞苷脂质体(DepoCyt);羟基脲(Droxia);普拉曲沙(pralatrexate, Folotyn);氟尿苷(FUDR);吉西他滨(Gemzar);克拉屈滨(Leustatin);氟达拉滨(Oforta);甲氨蝶呤(MTX;Rheumatrex);甲氨蝶呤(Trexall);硫鸟嘌呤(Tabloid);TS-1或阿糖胞苷(Tarabine PFS)。

[0275] 示例性的解毒剂包括但不限于氨磷汀(Ethyol)或美司钠(mesna, Mesnex)。

[0276] 示例性干扰素包括但不限于干扰素 α -2b(Intron A)或干扰素 α -2a(Roferon-A)。

[0277] 示例性的多克隆或单克隆抗体包括但不限于曲妥珠单抗(赫赛汀);奥法木单抗(ofatumumab, Arzerra);贝伐单抗(Avastin);利妥昔单抗(Rituxan);西妥昔单抗(Erbix);帕尼单抗(Vectibix);托西单抗/碘131托西莫单抗(Tositumomab, Bexxar);阿仑单抗(Campath);替伊莫单抗(ibritumomab)(Zevalin;In-111;Y-90Zevalin);吉妥单抗(Mylotarg);依库丽单抗(Soliris)ordenosumab。

[0278] 示例性的EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼(Iressa);拉帕替尼(Tykerb);西妥昔单抗(Erbix);厄洛替尼(Tarceva);帕尼单抗(Vectibix);PKI-166;坎尼替尼(0-1033);matuzumab(Emd7200)或EKB-569。

[0279] 示例性HER2抑制剂包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin);拉帕替尼(Tykerb)或AC-480。

[0280] 示例性的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂包括但不限于伏立诺他(Zolinza),丙戊酸,罗米地辛,恩替司他、阿巴辛司他(abexinostat),吉维司他和莫切替诺司他(mocetinostat)。

[0281] 示例性的激素包括但不限于他莫昔芬(Soltamox;Nolvadex);雷洛昔芬(Evista);孕酮(Megace);亮丙瑞林(Lupron;Lupron Depot;Eligard;Viadur);氟维司群(Faslodex);来曲唑(Femara);曲普瑞林(Trelstar LA;Trelstar Depot);依西美坦(依西美坦(Aromasin));戈舍瑞林(Zoladex);比卡鲁胺(Casodex);阿那曲唑(Arimidex);氟甲睾酮(Androxy;Halotestin);甲羟孕酮(Provera;Depo-Provera);雌莫司汀(Emcyt);氟他胺(欧乐新);托瑞米芬(Fareston);degarelix(Firmagon);尼鲁米特(Nilandron);abarelix(Plenaxis);或睾丸内酯(Teslac)。

[0282] 示例性的有丝分裂抑制剂包括但不限于紫杉醇(Taxol;Onxol;Abraxane);多西他赛(紫杉醇);长春新碱(Oncovin;Vincasar PFS);长春碱(Velban);依托泊苷(Toposar;Etopophos;VePesid);替尼泊苷(Teniposide, Vumon);伊沙匹隆(ixabepilone, Ixempra);诺考达唑;埃博霉素;长春瑞滨(Navelbine);喜树碱(CPT);伊立替康(Camptosar);拓扑替康(Hycamtin);氨基林或片螺素D(lamellarin D, LAM-D)。

[0283] 示例性的磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂包括渥曼青霉素(wortmannin)(一种PI3K的不可逆抑制剂),脱甲氧基绿胶霉素(demethoxyviridin,一种渥曼青霉素的衍生物),LY294002(一种PI3K的可逆抑制剂);BKM120(Buparlisib);Idelalisib(PI3K Delta抑制剂);duvelisib(IPI-145, PI3K δ 和 γ 抑制剂);alpelisib(BYL719)(一种 α 特异性PI3K抑

制剂);TGR 1202(以前称为RP5264,一种口服PI3K δ 抑制剂);和copanlisib(BAY 80-6946,主要是抑制剂RI3K α , δ 亚型)。

[0284] 示例性的Akt抑制剂包括但不限于米替福新(Miltefosine),AZD5363,GDC-0068,MK2206,哌立福新(Perifosine),RX-0201,PBI-05204,GSK2141795和SR13668。

[0285] 示例性的MTOR抑制剂包括但不限于依维莫司(Afinitor)或替西罗莫司(Torisel);雷帕鸣(rapamune),地磷莫司(ridaforolimus);雷帕霉素(deforolimus)(AP23573),AZD8055(阿斯利康),OSI-027(OSI),INK-128,BEZ235,PI-103,Torin1,PP242,PP30,Ku-0063794,WAY-600,WYE-687,WYE-354和CC-223。

[0286] 例示性的蛋白酶体抑制剂包括但不限于硼替佐米(PS-341),依唑米布(MLN 2238),MLN 9708,地兰佐米(CEP-18770),卡非佐米(PR-171),YU101,奥泊佐米(ONX-0912),马里佐米(marizomib,NPI-0052)和地苏费兰(disufiram)。

[0287] 示例性的PARP抑制剂包括但不限于奥拉帕尼(olaparib),iniparib,velaparib,BMN-673,BSI-201,AG014699,ABT-888,GPI21016,MK4827,INO-1001,CEP-9722,PJ-34,Tiq-A,Phen,PF-01367338及其组合。

[0288] 示例性的Ras/MAPK途径抑制剂包括但不限于曲美替尼,司美替尼(selumetinib),古比美替尼(cobimetinib),0-1040,PD0325901,AS703026,R04987655,R05068760,AZD6244,GSK1120212,TAK-733,U0126,MEK162和GDC-0973。

[0289] 示例性的中心体去簇剂包括但不限于灰黄霉素;那可汀(Noscapine),那可汀衍生物,例如溴化的那可汀(例如9-溴那可汀),还原性的溴代那可汀(RBN),N-(3-溴苄基)那可汀,氨基那可汀及其水溶性衍生物;CW069;菲蒽衍生的聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂PJ-34;N2-(3-吡啶基甲基)-5-硝基-2-咪喃酰胺,N2-(2-噻吩基甲基)-5-硝基-2-咪喃酰胺和N2-苄基-5-硝基-2-咪喃酰胺。

[0290] 示例性的多激酶抑制剂包括但不限于雷戈非尼;索拉非尼(Nexavar);舒尼替尼(Sutent);BIBW 2992;E7080;Zd6474;PKC-412;莫替沙尼或AP24534。

[0291] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括但不限于鲁伯斯塔(ruboxistaurin);依立卢(eril)/盐酸艾司地尔;黄酮哌啶醇;sebcicbb(CYC202;Roscovitrine);SNS-032(BMS-387032);Pkc412;溴他汀;KAI-9803;SF1126;VX-680;Azdl 152;Array-142886(AZD-6244);SCI0-469;GW681323;CC-401;CEP-1347或PD 332991。

[0292] 示例性的酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于厄洛替尼(Tarceva);吉非替尼(Iressa);伊马替尼(格列卫);索拉非尼(Nexavar);舒尼替尼(Sutent);曲妥珠单抗(Herceptin);贝伐单抗(Avastin);利妥昔单抗(Rituxan);拉帕替尼(Tykerb);西妥昔单抗(Erbitux);帕尼单抗(Vectibix);Everobmus(Afmitor);阿仑单抗(Campath);吉妥单抗(Mylotarg);temsirobimus(Torisel);帕唑帕尼(Votrient);达沙替尼(Sprycel);尼洛替尼(Tasigna);瓦他拉尼(Ptk787;ZK222584);CEP-701;SU5614;MLN518;XL999;VX-322;Azd0530;BMS-354825;SKI-606CP-690;AG-490;WHI-P154;WHI-P131;AC-220;或AMG888。

[0293] 示例性的VEGF/VEGFR抑制剂包括但不限于贝伐单抗(Avastin);索拉非尼(Nexavar);舒尼替尼(Sutent);雷尼单抗培加帕尼或万德替尼(Vandetinib)。

[0294] 示例性的微管靶向药物包括但不限于紫杉醇,多西紫杉醇,长春新碱,长春花碱,诺考达唑,埃博霉素和纳韦滨。

[0295] 示例性的拓扑异构酶中毒药物包括但不限于替尼泊苷, 依托泊苷, 阿霉素, 喜树碱, 柔红霉素, 放线菌素, 米托蒽醌, 氨茶碱, 表柔比星和伊达比星。

[0296] 示例性的紫杉烷或紫杉烷衍生物包括但不限于紫杉醇和多西紫杉醇。

[0297] 示例性的一般化学治疗剂, 抗肿瘤剂, 抗增殖剂包括但不限于奥曲胺 (Hexalen); 异维A酸 (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); 维甲酸 (Vesanoid); 阿扎胞苷 (Vidaza); 硼替佐米 (Velcade) 天冬酰胺酶 (Elspar); 左旋咪唑 (Ergamisol); 米托坦 (Lysodren); 丙嗪 (Matulane); 培门冬酶 (pegaspargase, Oncaspar); 地尼白介素 (Denileukin diftitox, Ontak); 卟吩姆钠 (porfimer, 光敏素 Photofrin); 阿地白介素 (aldesleukin, Proleukin); 来那度胺 (Revlimid); 贝沙罗汀 (Targretin); 沙利度胺 (Thalomid); 特姆莫司 (temsirolimus, Torisel); 三氧化二砷 (Trisenox); 维替泊芬 (verteporfm, 维速达尔 Visudyne); 莫米辛 (Leucenol); (1M tegafur-0.4M 5-氯-2,4-二羟基嘧啶-1M牛磺酸钾) 或洛伐他汀。

[0298] 在某些实施方案中, TIGIT, PD-1, PD-L1和/或LAG-3抑制与标准癌症治疗(例如手术, 放射和化学疗法)组合。TIGIT, PD-1, PD-L1和/或LAG-3抑制可与化疗方案有效组合。在这些情况下, 有可能减少所用化学治疗剂的剂量。这样的组合的一个例子是抗-TIGIT, 抗PD-1, 抗PD-L1或抗LAG-3抗体与去卡巴嗪组合用于治疗黑素瘤。这种组合的另一个例子是抗-TIGIT, 抗PD-1, 抗PD-L1或抗LAG-3抗体与白介素-2(IL-2)的组合, 用于治疗黑素瘤。据信TIGIT, PD-1, PD-L1和/或LAG-3抑制和化学疗法的组合使用可以增强细胞凋亡并增加针对细胞毒性免疫的肿瘤抗原呈递。当与放射、手术或激素剥夺组合使用时, 其他协同组合疗法包括TIGIT, PD-1, PD-L1和/或LAG-3通过细胞死亡的抑制。这些方案中的每一个在宿主中产生肿瘤抗原的来源。

[0299] 在某些实施方案中, 本文所述的检查点调节剂拮抗剂可以用于多特异性拮抗剂或与将表达Fc α 或Fc γ 受体的效应细胞的靶向肿瘤细胞的双特异性抗体联合使用(参见例如美国专利No. 5,922,845和5,837,243)。双特异性抗体可用于靶向两个单独的抗原。例如, 已经使用抗Fc受体/抗肿瘤抗原(例如, Her-2/neu)双特异性抗体将巨噬细胞靶向癌细胞或肿瘤。这种靶向可以更有效地激活肿瘤特异性反应。这些反应的T细胞臂将通过抑制TIGIT, PD-1, PD-L1和/或LAG-3而得到增强。或者, 可通过使用与肿瘤抗原和树突状细胞特异性细胞表面标志物结合的双特异性抗体将抗原直接递送至DC。

[0300] IV. 用于表达检查点调节剂的核酸和宿主细胞

[0301] 在另一个方面, 本申请提供编码本申请的抗肿瘤拮抗剂(包括重链和轻链)的核酸, 以及包含此类核酸的表达载体。特别地, 所述核酸编码对应于本文描述的任何抗体, 拮抗剂或片段的一个或多个HCDR, LCDR, HCVR和/或LCVR。

[0302] 因此, 在一个方面, 本申请提供了一种或多种核酸, 其编码本文所述的任何抗肿瘤拮抗剂, 抗体或其抗原结合部分。

[0303] 在另一个方面, 本申请提供一种或多种表达载体, 其包含编码如本文所述的任何抗肿瘤拮抗剂, 抗体或其抗原结合部分中的任一种的一种或多种核酸。

[0304] 在另一个方面, 本申请提供了使用一种或多种表达载体转化的宿主细胞, 所述一种或多种表达载体包含编码本文所述的任何抗肿瘤拮抗剂, 抗体或其抗原结合部分的一种或多种核酸。

[0305] 可以使用常规方法(例如,通过使用能够特异性结合编码单克隆抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)从杂交瘤细胞产生的单克隆抗体中分离编码抗原结合位点的DNA并测序。或者,可以通过直接蛋白质测序来确定来自感兴趣的免疫球蛋白的氨基酸序列,并且可以根据通用密码子表设计合适的编码核苷酸序列。在其他情况下,抗原结合位点的核苷酸和氨基酸序列或其他免疫球蛋白序列,包括恒定区,铰链区等,可以从本领域公知的公开来源获得。

[0306] 编码特定的单特异性或双特异性抗肿瘤拮抗剂的表达载体可以用于在培养的细胞中体外合成本公开内容的抗肿瘤拮抗剂,或者可以将它们直接施用于患者以体内或离体表达抗肿瘤拮抗剂。如本文所用,“表达载体”是指病毒或非病毒载体,其包含以适于为抗体制备或直接作为治疗剂施用而从宿主细胞中的多核苷酸表达的形式编码对应于本发明的单特异性或双特异性抗肿瘤拮抗剂的一个或多个多肽链的多核苷酸。

[0307] 当前者与后者具有功能关系时,核酸序列“可操作地连接”至另一核酸序列。例如,如果序列或信号肽的DNA表达为参与多肽分泌的前蛋白,则该序列或信号肽的DNA可与多肽的DNA可操作地连接。如果启动子或增强子影响编码序列的转录,则该启动子或增强子可操作地与该序列连接;或核糖体结合位点被可操作地连接至编码序列,如果所述核糖体结合位点被定位成便于翻译。通常,“可操作地连接”是指被连接的DNA序列是连续的,并且在信号肽的情况下,是连续的并且处于阅读阶段。但是,增强子不必是连续的。通过在方便的限制性位点连接来完成连接。如果不存在这样的位点,则可以根据常规实践使用合成的寡核苷酸衔接子或接头。

[0308] 用于表达抗肿瘤拮抗剂的核酸序列通常包括氨基末端信号肽序列,其将从成熟蛋白中去除。由于信号肽序列可影响表达水平,因此多核苷酸可编码多种不同的N末端信号肽序列中的任何一种。本领域技术人员将理解,表达载体的设计可以取决于诸如待转化的宿主细胞的选择、所需蛋白质的表达水平等因素。

[0309] 上述“调控序列”是指在一种或多种宿主生物中表达有效连接的编码序列所必需的DNA序列。术语“调控序列”旨在包括启动子,增强子和其他表达控制元件(例如,聚腺苷酸化信号)。调控序列包括那些在许多类型的宿主细胞中指导核苷酸序列组成型表达的序列或仅在某些宿主细胞中指导核苷酸序列表达的调控序列(例如组织特异性调控序列)。表达载体通常包含用于转录终止的序列,并且可以另外包含一种或多种积极影响mRNA稳定性的元件。

[0310] 表达载体包含一种或多种转录调控元件,包括用于指导抗肿瘤拮抗剂表达的启动子和/或增强子。启动子包含DNA序列,该DNA序列具有启动相对于转录起始位点从相对固定的位置开始转录的功能。启动子包含RNA聚合酶和转录因子的基本相互作用所需的核心元件,并且可以与其他上游元件和响应元件结合使用。

[0311] 如本文所用,术语“启动子”应在其最广泛的上下文中使用并且包括来自基因组基因或由其得到的嵌合TRE的转录调控元件(TRE),包括用于精确转录起始的TATA盒或启动子元件,带有或不带有额外的TRE(即上游激活序列、转录因子结合位点、增强子和沉默子),它们调节可操作地与其连接的基因的激活或抑制,以响应发育和/或外部刺激,以及反式激活调节蛋白或核酸。启动子可以包含基因组片段,或者可以包含一种或多种结合在一起的TRE的嵌合体。

[0312] 优选的启动子是那些能够指导在目标靶细胞中高水平表达的启动子。启动子可以包括组成型启动子(例如HCMV, SV40, 延长因子-1 α (EF-1 α))或在感兴趣的特定细胞类型中表现出优先表达的那些启动子。增强子通常是指在转录起始位点以外起作用的DNA序列,可以位于转录单元的5'或3'端。此外,增强子可以在内含子内以及在编码序列内。它们的长度通常在10到300bp之间,并且顺式起作用。增强子起到增加和/或调节来自附近启动子的转录的作用。优选的增强子是指指导在抗体生成细胞中高水平表达的增强子。可以将细胞或组织特异性转录调节元件(TRE)引入到表达载体中,以将表达限制至所需的细胞类型。Po1 III启动子(H1或U6)特别适用于表达从其表达siRNA的shRNA。可以设计表达载体以促进抗肿瘤拮抗剂在一种或多种细胞类型中的表达。

[0313] 在某些实施方案中,可以对一种或多种表达载体进行改造以表达抗肿瘤拮抗剂和靶向Tie2途径, VEGF途径或免疫检查点调节剂的一种或多种siRNA。

[0314] siRNA是双链RNA,可经工程改造以诱导mRNA的序列特异性转录后基因沉默。合成产生的siRNA在结构上模拟了通常在细胞中通过Dicer酶加工的siRNA的类型。当从表达载体表达时,表达载体经过工程改造以转录短的双链发夹样RNA(shRNA),然后将其加工成细胞内的靶向siRNA。可以使用众所周知的算法设计合成的siRNA和shRNA,并使用常规的DNA/RNA合成仪进行合成。

[0315] 为了共表达抗肿瘤拮抗剂各个链,可以引入合适的剪接供体和剪接受体序列以表达两种产物。或者,可以使用内部核糖体结合序列(IRES)或2A肽序列来表达来自一个启动子的多种产物。IRES提供了核糖体可以结合的结构,该结构不需要在mRNA的5'端。因此,它可以指导核糖体在mRNA内的第二个起始密码子处起始翻译,从而允许从单个mRNA中产生一种以上的多肽。2A肽包含介导2A位点上游和下游肽的共翻译自切割的短序列,从而允许从单个转录物中产生等摩尔量的两种不同蛋白质。CHYSEL是2A肽的非限制性实例,它会导致翻译真核生物核糖体释放正在合成的正在生长的多肽链,而不会与mRNA分离。核糖体继续翻译,从而产生第二多肽。

[0316] 表达载体可以包含病毒载体或非病毒载体。病毒载体可以衍生自腺相关病毒(AAV),腺病毒,疱疹病毒,牛痘病毒,脊髓灰质炎病毒,痘病毒,逆转录病毒(包括慢病毒,例如HIV-1和HIV-2),辛德毕斯病毒和其他RNA病毒,甲型病毒,星状病毒,冠状病毒,正粘病毒,乳头瘤病毒,副粘病毒,细小病毒,皮瘤病毒,披膜病毒等。非病毒载体仅仅是“裸”表达载体,不与病毒衍生成分(例如衣壳和/或包膜)包装在一起。

[0317] 在某些情况下,可以通过使用病毒载体固有的靶向特性或将这些载体工程改造到病毒载体中来将这些载体工程改造以靶向某些疾病或细胞群体。特定细胞可以被“靶向”以递送多核苷酸以及表达。因此,在这种情况下,术语“靶向”可基于衣壳,包膜蛋白,用于递送至特定细胞的抗体形式的内源性或异源性结合剂的使用,用于将表达限制于特定的细胞亚组的组织特异性调节元件的用途,或两者。

[0318] 在一些实施方案中,抗体链的表达在调控元件例如组织特异性或遍在启动子的控制下。在一些实施方案中,普遍存在的启动子,例如CMV启动子,CMV-鸡 β -肌动蛋白杂合(CAG)启动子,组织特异性或肿瘤特异性启动子控制特定抗体重链或轻链或由此得到的单链衍生物的表达。

[0319] 非病毒表达载体可用于非病毒基因转移,通过直接注射裸露的DNA或通过将编码

抗肿瘤拮抗剂的多核苷酸封装在脂质体,微粒,微胶囊,病毒样颗粒或红血球中来实现。此类组合物可通过化学偶联进一步与靶向结构域连接,以促进核酸的靶向递送和/或进入所需的目的细胞。另外,质粒载体可以与合成的基因转移分子例如聚合的DNA结合阳离子如聚赖氨酸,鱼精蛋白和白蛋白一起温育,并与靶向细胞的配体例如去唾液酸类古藻糖苷(asialoorosomucoid),胰岛素,半乳糖,乳糖或转铁蛋白连接。

[0320] 或者,可以使用裸露的DNA。通过压实或使用可生物降解的胶乳珠,可以提高裸露的DNA的吸收效率。通过处理珠以增加疏水性并由此促进核内体的破坏和DNA向细胞质的释放,可以进一步改善这种递送。

[0321] V. 产生单特异性或多特异性抗体的方法

[0322] 在另一个方面,本申请提供了用抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1和/或抗LAG-3HCVR和/或LCVR转化的宿主细胞,编码核酸或表达载体或编码本申请的单特异性或双特异性抗肿瘤拮抗剂的核酸/表达载体。宿主细胞可以是能够表达抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1和/或抗LAG-3HCVR和/或LCVR的编码核酸或表达载体或任何本文所述的其他共同施用的抗体或拮抗剂的任何细菌或真核细胞。

[0323] 另一个方面,产生抗肿瘤拮抗剂的方法包括在允许产生抗体或片段的条件下培养用一种或多种抗TIGIT,抗PD-1,抗PD-L1和/或抗LAG-3HCVR和/或LCVR的编码核酸或表达载体转化的宿主细胞,并从细胞中纯化抗体。

[0324] 在另一个方面,本申请提供了一种产生抗体的方法,该方法包括培养细胞以瞬时或稳定表达编码抗体中一个或多个多肽链的一种或多种构建体;从培养的细胞中纯化抗体。可以使用能够产生功能性抗体的任何细胞。在一些优选的实施方案中,表达抗体的细胞是真核生物来源或哺乳动物来源的细胞,优选为人细胞。来自各种组织细胞类型的细胞可用于表达抗体。在一些其他实施方案中,细胞是酵母细胞、昆虫细胞或细菌细胞。优选的事故,用表达抗体的载体稳定转化抗体生成细胞。

[0325] 可以通过任何常规方法将编码抗体重链或轻链的一种或多种表达载体引入细胞,例如通过裸DNA技术,阳离子脂质介导的转染,聚合物介导的转染,肽介导的转染,病毒介导的感染,物理或化学试剂或处理,电穿孔等。另外,可用一种或多种表达载体转染细胞,以和促进表达抗体的稳定转化克隆分泌的选择性标记一起表达抗体。可以根据本领域已知的技术,例如通过离心,色谱法等收集和/或纯化由此类细胞产生的抗体。

[0326] 适用于哺乳动物细胞的选择标记的实例包括二氢叶酸还原酶(DHFR),胸苷激酶,新霉素,新霉素类似物G418,水霉素和嘌呤霉素。当这样的选择性标记成功地转移到哺乳动物宿主细胞中时,如果置于选择压力下,转化的哺乳动物宿主细胞可以存活。有两种广泛使用的不同类别的选择方案。第一类是基于细胞的新陈代谢和突变细胞系的使用,该突变细胞系缺乏独立于补充培养基生长的能力。两个例子是CHO DHFR细胞和小鼠LTK⁻细胞。这些细胞缺乏在不添加诸如胸苷或次黄嘌呤等营养物质的情况下生长的能力。由于这些细胞缺乏完整核苷酸合成途径必需的某些基因,因此除非在补充培养基中提供缺失的核苷酸,否则它们将无法生存。补充培养基的另一种方法是将完整的DHFR或TK基因导入缺乏相应基因的细胞中,从而改变其生长要求。未用DHFR或TK基因转化的单个细胞将无法在非补充培养基中存活。

[0327] 第二类是显性选择,其是指在任何细胞类型中使用的选择方案,并且不需要使用

突变细胞系。这些方案通常使用药物来阻止宿主细胞的生长。具有新基因的那些细胞将表达传递抗药性的蛋白质,并在选择中存活下来。这种显性选择的实例使用药物新霉素,霉酚酸或潮霉素。这三个例子采用了在真核生物控制下的细菌基因来分别传递对适当药物G418或新霉素(遗传霉素),xgpt(霉酚酸)或潮霉素的抗性。其他包括新霉素类似物G418和嘌呤霉素。

[0328] 示例性的表达抗体的细胞包括人Jurkat,人胚胎肾(HEK)293,中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,小鼠WEHI纤维肉瘤细胞以及单细胞原生动物物种,例如塔氏利什曼原虫(*Leishmania tarentolae*)。另外,可以使用被c-myc或其他永生化剂永生化的原代细胞来产生稳定转化的产生抗体的细胞系。

[0329] 在一个实施方案中,细胞系包含稳定转化的利什曼原虫(*Leishmania*)细胞系,例如塔氏利什曼原虫(*Leishmania tarentolae*)。已知利什曼原虫为显示哺乳动物型糖基化模式的真核蛋白的高水平表达提供了稳健的、快速生长的单细胞宿主。可商购利什曼原虫真核表达试剂盒(Jena Bioscience GmbH, Jena, Germany)。

[0330] 在一些实施方案中,细胞系表达至少1mg,至少2mg,至少5mg,至少10mg,至少20mg,至少50mg,至少100mg,至少200mg,至少300mg,至少400mg或至少500mg抗体/升培养物。

[0331] 在任何合适的培养基(例如RPMI, DMEM和AIMV[®])中培养和维持后,可以从表达抗体的细胞中分离本申请中的抗体[®]。可以使用常规蛋白质纯化方法(例如,亲和纯化,色谱法等)纯化抗体,包括使用Protein-A或Protein-G免疫亲和纯化法进行纯化。在一些实施方案中,对抗体进行工程改造以分泌到培养上清液中以从中分离。

[0332] VI. 药物组合物和治疗方法

[0333] 本申请的另一个方面涉及用于治疗细胞增殖性疾病例如癌症,慢性感染或免疫学上受损的疾病状态的药物组合物和方法。在一个实施方案中,药物组合物包含一种或多种本申请的抗肿瘤拮抗剂。在一些实施方案中,抗肿瘤拮抗剂包括一种或多种检查点调节剂拮抗剂,例如抗T细胞Ig和ITIM结构域(TIGIT)抑制剂,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂和LAG-3抑制剂。拮抗剂与药学上可接受的载体一起配制。本申请的药物组合物可包含一种或多种不同的抗体,一种或多种多特异性抗体,一种或多种免疫偶联物或其组合,如本文所述。

[0334] 如上所述,使用本文描述的药物组合物的方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据本发明的药物组合物。

[0335] 可以采用任何合适的给药途径或方式为患者提供治疗或预防有效剂量的抗体或拮抗剂。示例性的给药途径或方式包括肠胃外(例如静脉内,动脉内,肌内,皮下,肿瘤内),口服,局部(鼻,透皮,皮内或眼内),粘膜(例如鼻,舌下,颊,直肠,阴道),吸入,淋巴管内,脊柱内,颅内,腹膜内,气管内,膀胱内,鞘内,肠内,肺内,淋巴管内,腔内,眼眶内,囊内和经尿道内,以及通过导管或支架进行局部递送。

[0336] 可以将根据本公开内容的包含抗体或拮抗剂的药物组合物配制在任何药学上可接受的载体或赋形剂中。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”包括生理相容的任何和所有溶剂,分散介质,包衣,抗细菌和抗真菌剂,等渗剂和吸收延迟剂等。药物组合物可包含合适的固相或凝胶相载体或赋形剂。示例性的载体或赋形剂包括但不限于碳酸钙,磷酸钙,各种糖,淀粉,纤维素衍生物,明胶和聚合物(例如聚乙二醇)。示例性的药学上可接受的载体包括水,盐水,磷酸盐缓冲盐水,右旋糖,甘油,乙醇等及其组合中的一种或多种。在许多

情况下,优选在组合物中包括等渗剂,例如糖,多元醇如甘露醇,山梨糖醇或氯化钠。药学上可接受的载体可进一步包含少量的辅助物质,例如润湿剂或乳化剂,防腐剂或缓冲剂,它们可延长治疗剂的保存期限或有效性。

[0337] 可以将抗肿瘤拮抗剂引入适合肠胃外给药的药物组合物中。合适的缓冲剂包括但不限于琥珀酸钠,柠檬酸钠,磷酸钠或磷酸钾。氯化钠可以在0-300mM的浓度下(对于液体剂型,最优化为150mM)被用来改变溶液的毒性。对于冻干剂型,可以包含冷冻保护剂,主要是0-10%的蔗糖(最佳0.5-1.0%)。其他合适的防冻剂包括海藻糖和乳糖。对于冻干剂型,可以包括填充剂,主要是1-10%的甘露醇(最佳2-4%)。稳定剂在液体和冻干剂型中都可以使用,主要是1-50mM(最佳5-10mM)L-蛋氨酸。其他合适的填充剂包括甘氨酸,精氨酸,可以作为0-0.05%(最佳0.005-0.01%)聚山梨酯-80包含在内。另外的表面活性剂包括但不限于聚山梨酯20和BRIJ表面活性剂。

[0338] 可将治疗性抗肿瘤拮抗剂制剂冻干并以无菌粉末形式保存,优选在真空下保存,然后在注射前在抑菌水(例如,含苄醇防腐剂)中或在无菌水中重新配制。可以将药物组合物配制成用于通过注射例如通过大剂量注射或连续输注进行肠胃外给药的形式。

[0339] 药物组合物中的治疗剂可以“治疗有效量”或“预防有效量”配制。“治疗有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效达到所需治疗结果的量。重组载体的治疗有效量可以根据如下因素进行改变:要治疗的疾病,疾病的严重程度和病程,给药方式,是否出于预防或治疗目的而施用抗体或药物,特定药物的生物利用度,抗肿瘤拮抗剂在个体中引起所需反应的能力,先前的治疗,患者的年龄、体重和性别,患者的临床病史和对抗体的应答,所用抗肿瘤拮抗剂的类型,主治医生的判断力等。治疗有效量也是这样的量,其中重组载体的任何毒性或有害作用均不如治疗有益作用重要。“预防有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效达到期望的预防结果的量。

[0340] 优选地,抗肿瘤拮抗剂中的多肽结构域源自要在其中施用它们的同一宿主,以减少针对所施用的治疗剂的炎症反应。

[0341] 将抗肿瘤拮抗剂适当地在一次治疗中或在一系列治疗中施用于患者,并且可以从诊断开始的任何时间施用于患者。抗肿瘤拮抗剂可以作为单独的治疗施用或与可用于治疗所述病症的其他药物或疗法联合施用。

[0342] 作为一般性建议,治疗有效量或预防性有效量的抗肿瘤拮抗剂的给药量为约1ng/kg体重/天至约100mg/kg体重/天,无论是通过一次给药还是多次给药。在一个具体的实施方案中,以如下剂量范围施用各抗肿瘤拮抗剂:约1ng/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,约1ng/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,约1ng/kg体重/天至约100 μ g/kg体重/天,约1ng/kg体重/天至约10 μ g/kg体重/天,约1ng/kg体重/天至约1 μ g/kg体重/天,约1ng/kg体重/天至约100ng/kg体重/天,约1ng/kg体重/天至约10ng/kg体重/天,约10ng/kg体重/天至约100mg/kg体重/天,约10ng/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,约10ng/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,约10ng/kg体重/天至约100 μ g/kg体重/天,约10ng/kg体重/天至约10 μ g/kg体重/天,约10ng/kg体重/天至约1 μ g/kg体重/天,10ng/kg体重/天至约100ng/kg体重/天,约100ng/kg体重/天至约100mg/kg体重/天,约100ng/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,约100ng/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,约100ng/kg体重/天至约100 μ g/kg体重/天,约100ng/kg体重/天至约10 μ g/kg体重/天,约100ng/kg体重/天至约1 μ g/kg体重/天,约1 μ g/kg体重/天至约

100mg/kg体重/天,约1 μ g/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,约1 μ g/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,约1 μ g/kg体重/天至约100 μ g/kg体重/天,约1 μ g/kg体重/天至约10 μ g/kg体重/天,约10 μ g/kg体重/天至约100mg/kg体重/天,约10 μ g/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,约10 μ g/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,约10 μ g/kg体重/天至约100 μ g/kg体重/天,约100 μ g/kg体重/天至约100mg/kg体重/天,约100 μ g/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,约100 μ g/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,约1mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天,约1mg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,约10mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天。

[0343] 在其他实施方案中,以每三天500 μ g至20g的剂量或每三天25mg/kg体重的剂量施用抗肿瘤拮抗剂。

[0344] 在其他实施方案中,每种抗肿瘤拮抗剂的给药范围为每次单独给药约10ng至约100ng,每次单独给药约10ng至约1 μ g,每次单独给药约10ng至约10 μ g,约每次单独给药10ng至约100 μ g,每次单独给药约10ng至约1mg,每次单独给药约10ng至约10mg,每次单独给药约10ng至约100mg,每次注射约10ng至约1000mg,每次单独给药约10ng至约10,000mg,每次单独给药约100ng至约1 μ g,每次单独给药约100ng至约10 μ g,每次单独给药约100ng至约100 μ g,每次单独给药约100ng至约1mg,每次单独给药约100ng至约10mg,每次单独给药约100ng至约100mg,每次注射约100ng至约1000mg,每次注射约100ng至约10,000mg,每次单独给药约1 μ g至约10 μ g,每次单独给药约1 μ g至约100 μ g,每次单独给药约1 μ g至约1mg,每次单独给药约1 μ g至约10mg,每次单独给药约1 μ g至约100mg,每次注射约1 μ g至约1000mg,每次单独给药约1 μ g至约10,000mg,每次单独给药约10 μ g至约100 μ g,每次单独给药约10 μ g至约1mg,每次单独给药约10 μ g至约10mg,每次单独给药约10 μ g至约100mg,每次注射约10 μ g至约1000mg,每次单独给药约10 μ g至约10,000mg,每次单独给药约100 μ g至约1mg,每次单独给药约100 μ g至约10mg,每次单独给药约100 μ g至约100mg,每次注射约100 μ g至约1000mg,每次单独给药约100 μ g至约10,000mg,每次单独给药约1mg至约10mg,每次单独给药约1mg至约100mg,每次注射约1mg至约1000mg,每次单独给药1mg至约10,000mg,每次单独给药约10mg至约100mg,每次注射约10mg至约1000mg,每次单独给药约10mg至约10,000mg,每次注射约100mg至约1000mg,每次单独给药约100mg至约10,000mg,每次单独给药约1000mg至约10,000mg。可以每天,每2、3、4、5、6或7天或每1、2、3或4周施用抗肿瘤拮抗剂。

[0345] 在其他特定的实施方案中,抗肿瘤拮抗剂的量可以如下剂量给药:约0.0006mg/天,0.001mg/天,0.003mg/天,0.006mg/天,0.01mg/天,0.03mg/天,0.06mg/天,0.1mg/天,0.3mg/天,0.6mg/天,1mg/天,3mg/天,6mg/天,10mg/天,30mg/天,60mg/天,100mg/天,300mg/天,600mg/天,1000mg/天,2000mg/天,5000mg/天或10,000mg/天。如预期的那样,剂量将取决于患者的疾病,大小,年龄和状况。

[0346] 在某些实施方案中,将抗肿瘤拮抗剂的编码序列引入合适的表达载体(例如病毒或非病毒载体)中,以在患有细胞增殖性疾病的患者中表达有效量的抗肿瘤拮抗剂。

[0347] 在包括施用例如一种或多种重组AAV(rAAV)病毒的某些实施方案中,药物组合物可以包含rAAV,其量为至少 10^{10} ,至少 10^{11} ,至少 10^{12} ,至少 10^{13} 或至少 10^{14} 个基因组拷贝(GC)或重组病毒颗粒/kg,或其任何范围。在某些实施方案中,药物组合物包含有效量的重组病毒,例如rAAV,其量包括至少 10^{10} ,至少 10^{11} ,至少 10^{12} ,至少 10^{13} ,至少 10^{14} ,至少 10^{15} 个基因组拷贝或重组病毒颗粒基因组拷贝,或其任何范围。

[0348] 可以在适用于任何特定细胞增殖性疾病的几种本领域公认的动物模型中测试剂量。

[0349] 递送方法还可包括使用与杀灭病毒连接或未连接的聚阳离子缩合DNA,配体连接的DNA,脂质体,真核细胞递送载体细胞,光聚合水凝胶材料的沉积,手持式基因转移粒子枪的使用,电离辐射,核酸中和或与细胞膜融合,颗粒介导的基因转移等。

[0350] 通过以下实施例进一步说明本发明,这些实施例不应解释为限制性的。贯穿本申请引用的所有参考文献,专利和公开的专利申请的内容以及附图和表格通过引用并入本文。

[0351] 例子

[0352] 例1:单克隆抗体的产生

[0353] 使用本领域熟知的技术产生并筛选本申请的单克隆抗体 (mAb),参见例如Harlow and Lane(1988)。

[0354] 抗体,实验室手册,冷泉港出版物,纽约。抗原特异性杂交瘤mAb使用本领域众所周知的技术克隆,测序和工程改造,参见例如Lo.B.K.C Methods in Molecular BiologyTM.Volume 248 2004.Antibody Engineering。

[0355] 图1显示了抗TIGIT mAb的CDR序列。图2A-2B显示了抗TIGIT抗体可变域序列的若干实施方案。图3显示了抗PD-1mAb的CDR序列。图4A-4C显示了抗PD-1抗体可变结构域序列的若干实施方案。图5显示了抗PD-L1 mAb的CDR序列。图6A-6C显示了抗PD-L1抗体可变域序列的若干实施方案。

[0356] 例2:具有抗TIGIT scFv的双特异性抗PD-1抗体的设计

[0357] 图7A-7C显示了三种示例性双特异性抗肿瘤拮抗剂,Bi-TPM-93(图7A),Bi-TPM-94A(图7B)和Bi-TPM-94B(图7C)。这些拮抗剂包含抗PD-1(PD-01)抗体主链(图7A)或抗PD-1(PD-06/2P17)抗体主链(图7A,7B)以及抗TIGIT scFv,通过3xG4S接头(图7A,7B)或6xG4S接头(图7C)将来自抗TIGIT mAb T-10/B21的重链和轻链可变区分开。

[0358] 图8显示了在图7A-7C中示出的双特异性抗体中存在的功能结构域序列。

[0359] 图9A至图9B示出了对应于图7A-7C中示出的双特异性抗体的示例性重链(HC)和轻链(LC)序列。

[0360] 例3:双特异性抗PD-1/抗TIGIT抗体的表达和功能表征

[0361] 为了评估Bi-TPM-93和Bi-TPM-94A的PD-1阻断能力,进行了PD-1IC50分析,其中将双特异性mAb的系列稀释液与人PD-1转染的CHOK1细胞和7 μ g/ml FITC标记的人PD-L1-Fc蛋白在4 $^{\circ}$ C下温育30分钟,然后洗涤并固定细胞,然后用iQue智能系统进行分析。该测定的在图10中的结果显示,包含来自PD-06/2P17的VH和VL序列的Bi-TPM-94(IC₅₀=0.15nM)比包含来自PD-01的VH和VL序列的Bi-TPM-93(IC₅₀=0.83nM)更好地阻断PD-1与其配体PD-L1之间的相互作用。

[0362] 图11显示了非还原性PAGE分析,证明了Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B在人胚胎肾(HEK)293细胞中的稳健瞬时表达。

[0363] 为了评价与Bi-TPM93,Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B对应的拮抗剂种类的均质程度,纯化样品并进行尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UHPLC)分析。样品的纯化如下进行。首先,对收获的细胞培养液(HCCF)进行0.2 μ m过滤,然后使用Hitrap Protein A HP色谱法(GE

Healthcare)以1mL/min的速度进行亲和纯化。亲和纯化后,使用SepaxProteomix®SCX-NP5色谱柱对材料进行阳离子交换(CEX)层析,梯度洗脱速度为0.8mL/min。使用Tosoh TSKgel UP-G3000SWXL色谱柱通过SE-UPLC测定聚集体(高分子量, HMW)、二聚体和低分子量(LMW)片段的量。

[0364] 该分析的结果(图12)出乎意料地揭示了Bi-TPM 93和Bi-TPM-94A中物种异质性的水平被Bi-TPM-94B中的接头修饰(即,将接头的长度从3xG4S增加至6xG4S)所消除。

[0365] 为了通过Bi-TPM-94A, Bi-TPM-94B和亲本抗PD-1基准(BM)mAb评估与His标记的人PD-1的结合亲和力和结合动力学,使用Octet RED96系统(ForteBio)进行生物层干涉法。简而言之,将20nM的双特异性拮抗剂加载到抗人IgG捕获生物传感器上。通过将生物传感器置于含有系列稀释的His标记的PD-1或His标记的TIGIT的孔中5分钟,观察到分析物(His标记的人PD-1蛋白或His标记的人TIGIT蛋白)的缔合。在将生物传感器单独转移到动力学缓冲液中并监测干涉仪信号10分钟后,测量解离。使用包括至少5个测试浓度的1:1结合整体拟合模型拟合观察到的开和关速率(K_a 和 K_d),然后计算平衡结合常数 K_D 。

[0366] 图13A中分析结果显示,Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B对PD-1的结合亲和力强于基准抗PD-1抗体对PD-1的结合亲和力。同样,图13B显示Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94A对TIGIT的结合亲和力强于基准抗TIGIT抗体对TIGIT的结合亲和力。

[0367] 使用稳定表达TIGIT的CHO细胞和1 μ g/ml生物素化PVR-muFc进行阻断试验以比较Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B阻断TIGIT与其PVR配体TIGIT结合的能力。简而言之,将细胞与生物素化的PVR-Fc和Bi-TPM分子一起温育,洗涤并在iQue Intellicyt系统中使用PE抗生蛋白链菌素检测结合的PVR-muFc。图14A显示,两个分子都类似地阻断TIGIT和PVR的结合。类似地,两个分子都可以阻断PD-1与其PD-L1配体的结合(图14B)。这些测定结果进一步表明,Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B表现出的IC50值略好于相应的抗TIGIT和抗PD-1基准抗体(BM)抗体。

[0368] 为了确定Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B是否可以同时结合PD-1和TIGIT,用在PBS中的1%BSA封闭huPD-1-Fc包被的(5 μ g/ml)96孔ELISA板,并与抗PD-1/抗TIGIT双特异性抗体的系列稀释液一起温育2小时,然后添加His标记的huTIGIT蛋白并一起温育2小时。洗涤后,加入HRP偶联的抗His标签Ab和TMB底物作为检测剂,并用Perkin Elmer多模式读板器进行定量。图15中的测定结果显示,Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B同时结合PD-1和TIGIT。

[0369] 为了评估Bi-TPM-94B诱导IFN- γ 生成的能力,从供体中筛选了250,000个人PBMC用于CMV抗原反应性,即,用0.1 μ g/ml的CMV感染的细胞裂解液(泳道2-7)刺激了供体287(图16A)和供体401(图16B),从而用CMV感染的细胞裂解液刺激CMV反应性T细胞或不用CMV感染的细胞裂解液刺激CMV反应性T细胞(泳道1)。将Shp-77细胞与PBMC共培养以提供免疫功能抑制环境,并进一步与人IgG(泳道3),亲本抗TIGIT mAb B21-35(泳道4),亲本抗PD-1mAb 2P17(泳道5),亲本抗TIGIT mAb B21-35与亲本抗PD-1mAb 2P17的组合(泳道6),或Bi-TPM-94B(泳道7)一起温育。5天后,通过ELISA检测细胞培养上清液的IFN- γ 生成。

[0370] 图16A-16B中的该分析结果显示,相对于单特异性亲本mAb或单特异性亲本抗PD-1和TIGIT抗体的组合以及阴性对照,采用Bi-TPM-94B的人PBMC(供体287,图16A;供体401,图16B)的IFN- γ 分泌增加。

[0371] 为了评估Bi-TPM-94B诱导T细胞增殖的能力,用0.1 μ g/ml的CMV感染的细胞裂解液

刺激来自供体287(图17A)和供体401(图17B)的250,000个人PBMC 2天的时间,以刺激CMV反应性T细胞,然后用羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE)标记。然后将CFSE标记的PBMC与Shp-77细胞共培养以提供免疫功能抑制环境,并进一步与人IgG(泳道1),亲本抗TIGIT mAb B21-35(泳道2),亲本抗PD-1 mAb2P17(泳道3),亲本抗TIGIT mAb B21-35与亲本抗PD-1mAb 2P17的组合(泳道4),或Bi-TPM-94B(泳道5)一起温育。5天后,使用iQue智力系统分析CD3+T细胞上的CFSE信号,并根据CFSE信号的损失计算增殖指数。

[0372] 图17A-17B中的该分析结果显示,Bi-TPM-94B相对于单独的亲本抗PD-1和抗TIGIT或其组合以及阴性对照而言在更大程度上增强了来自供体287PBMC(图17A)和供体401PBMC(图17B)的原代人T细胞的增殖。

[0373] 为了在体内评估Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B的药代动力学特性,生成了药代动力学曲线。简而言之,将10mg/kg的Bi-TMP-94A或Bi-TPM-94B静脉内注射到6-10周龄雌性CD1小鼠($n=2$ 只小鼠)的尾静脉中。注射后3分钟,3小时,1天,3天,7天和10天后收获血清。为了检测血清中的抗体,用5 μ g/ml山羊抗人IgG(Fc特异性)F(ab')₂片段(Sigma,#SAB3701274)包被96孔ELISA板,然后用在PBS中5%牛奶封闭。封闭步骤后,将小鼠血清和纯化的Bi-TPM-94A或Bi-TPM-94B分子(作为标准品)在5%牛奶中系列稀释,然后添加到平板中并温育2小时。温育后,将板孔洗涤,然后与过氧化物酶AffmiPure小鼠抗人IgG Fc γ 片段特异性抗体(Jackson ImmunoResearch#209-035-098)和TMB-ELISA底物溶液(Thermo Scientific#34029)一起温育,并使用Perkin Elmer多模式读板器根据OD650信号进行定量。

[0374] 图18中的该分析结果显示,双特异性拮抗剂Bi-TPM-94A和Bi-TMP-94B的半衰期($T_{1/2}$)为7-10天。因此,与Bi-TPM-93相比,Bi-TPM-94A和Bi-TPM-94B分子具有更高的亲和力结合特性,并且与Bi-TPM-93和Bi-TPM-94A相比,具有扩展的G4S接头的Bi-TPM-94B在抗TIGIT scfv中在同质性方面得到了进一步改善面。

[0375] 例4:抗LAG-3单克隆抗体的鉴定和功能表征

[0376] 在另一个方面,本申请涉及特异性结合人免疫检查点调节剂LAG-3的单克隆抗体或其抗原结合部分的筛查和表征。图19A显示了对应于分离的抗LAG-3mAb 2L2A.1、2L2A.6、2L27B和3L1A的重链CDR1,CD2和CDR3序列。图19B示出了对应于抗LAG-3mAb2L2A.1、2L2A.6、2L27B和3L1A的轻链CDR1,CD2和CDR3序列。图20显示了抗LAG-3mAb 2L2A.1、2L2A.6、2L27B和3L1A的VH和VL序列。

[0377] 进行的阻断试验显示,单克隆抗体2L2A和2L27B(图21A)和2L37A和3L1A(图21B)阻断了人LAG-3及其主要配体,在Raji细胞上表达的主要组织相容性复合物II(MHC II)抗原之间的相互作用。简而言之,制备mAbs 2L2A和2L27B(图21A)和2L37A和3L1A(图21B)的2倍系列稀释液。将系列稀释物和人LAG-3-huFc在室温下温育30分钟,然后添加至Raji细胞,并在冰上进一步温育30分钟。然后,洗涤Raji细胞,并用抗人IgG PE检测在Raji细胞上结合的LAG-3-huFc。将细胞固定,然后使用iQue Intellicyt系统进行分析。图21A-21B中的该分析结果证实,小鼠抗-LAG-3mAb具有阻断LAG-3与其主要配体即主要组织相容性复合物II(MHC II)抗原之间的相互作用的能力,阻断程度与抗LAG-3基准(BM)mAb的相当。

[0378] 上述阻断试验还用于计算IC₅₀值,该IC₅₀值反映了抗LAG-3抗体,特别是人源化抗LAG-3变体2L2A.1、抗LAG-3基准抗体(BM)抗体(BMS-986016,Bristol-Myers Squibb)以及在人Ig中包含小鼠2L2A CDR的嵌合2L2A抗体对LAG-3与MHC II结合的抑制作用。

[0379] 图22中的这些测定结果显示,人源化的抗LAG-3mAb2L2A.1相对于BM mAb和人Ig中包含小鼠2L2A CDR的嵌合2L2A抗体而言是更好的阻断剂,如所获得的较低IC₅₀值所反映的那样。

[0380] 为了评估抗LAG-3mAb 2L2A.1结合His标记的人LAG-3的亲合力和动力学,使用Octet RED96系统(ForteBio)进行了生物层干涉测量,基本如例3(参照图13A-13B)中通过表面等离子体共振(SPR)确定的以及相应的结合亲和常数所示的那样。图23A显示了人源化的2L2A.1抗体与His标记的人LAG-3的结合亲和力。图23B类似地显示了人源化2L2A.1抗体与融合至小鼠IgG2a(huLAG-3-mIgG2a)的人LAG-3结合的结合亲和常数。

[0381] 为了进一步评估2L2A.1结合人LAG-3的能力,将2L2A.1或LAG-3基准(BM)抗体的系列稀释液添加到表达人LAG-3的CHO-K1细胞(20,000个细胞/孔)中。将混合物在4℃温育20分钟,洗涤3次,并用二抗即PE标记的F(ab')₂-山羊抗人IgG Fc(Thermo Scientific#H10104)通过在4℃温育而染色20分钟。洗涤细胞,然后将其重悬于7AAD溶液中,并在10%中性福尔马林缓冲液中固定15分钟,然后使用iQue Intellicyt系统进行分析。还确定了对应的EC₅₀值,该EC₅₀值反映了相对于结合人LAG-3在基线和最大响应之间产生一半响应的最大有效浓度(EC₅₀)。如图24所示,该结果表明2L2A.1对人LAG-3的结合亲和力高于BM抗体。

[0382] 图25显示了非变性聚丙烯酰胺凝胶(PAGE)分析,证明与对照(ctrl)抗体相比,人源化抗LAG-3mAb变体2L2A.1在瞬时表达的人胚胎肾(HEK)293细胞中稳健表达。

[0383] 为了评估LAG-3和PD-1是否在活化的人CD3+T细胞中共表达,对用抗人CD3/CD28活化的供体PBMC上进行了FACS分析。图26中的该分析结果证实,使用葡萄球菌肠毒素B(SEB)激活的人PBMC共表达LAG-3和PD-1。

[0384] 为评估2L2A.1诱导IFN- γ 生成的能力,将来自两个供体(即供体0105(图27A)和供体0817(图27B))的100,000个人PBMC铺在96孔ELISA板上。不刺激PBMC(泳道1)或用0.5 μ g/ml葡萄球菌肠毒素B刺激(SEB;2-4道)。向受刺激的细胞中加入基准(BM)抗LAG-3mAb(泳道3),2L2A.1mAb(泳道4)或同型匹配的对照抗体(泳道2),并在37℃下温育5天。然后通过ELISA检查细胞培养上清液的IFN- γ 生成。图27A-27B中的结果显示,相对于抗LAG-3BM,两种具有2L2A.1的人供体PBMC的IFN- γ 分泌增加。

[0385] 进行了类似的分析,但是还采用另外3个供体,即供体223(图28A),供体224(图28B)和供体225(图28C)的PBMC对评估PBMC的增殖。图28A-28B进一步证实,相对于抗LAG-3BM,具有2L2A.1的人供体PBMC的IFN- γ 分泌增加。为了评估增殖,将3个供体PBMC用CFSE标记,用100ng/ml SEB以及Benchmark(BM)抗LAG-3mAb(泳道3),2L2A.1mAb(泳道4)或同型匹配的对照抗体(泳道2)进行刺激。将PBMC混合物在37℃下温育5天,并通过FACS对CD4⁺T细胞上CFSE信号的损失进行定量以生成增殖指数。图29A和29B中的结果确定,2L2A.1比基准(BM)抗LAG-3mAb可诱导更多的原代T细胞增殖。

[0386] 例5:双特异性抗LAG-3/抗TIGIT scFv拮抗剂的设计和表征

[0387] 基于例1中所述的双特异性抗PD-1/抗TIGIT scFv的设计和表征,有兴趣评估该设计的可制造性和功能性是否可以扩展到类似的双特异性抗LAG-3/抗TIGIT scFv设计。图30A-30B示出了两个示例性的双特异性抗肿瘤拮抗剂,即Bi-LT-1(具有扩展的scfv接头4xG4S(图30A))和Bi-LT-3(具有扩展的scfv接头,6xG4S(图30B))。图31总结了图30A-30B中示出的双特异性拮抗剂中的功能域。图32显示了对应于图30A-30B中示出的双特异性拮抗

剂的重链(HC)和轻链(LC)氨基酸序列。

[0388] 为了评估双特异性抗肿瘤拮抗剂Bi-LT-1和Bi-LT-3阻断TIGIT及其配体人类PVR(CD 155)之间的相互作用以及另外阻断LAG-3与其主要配体,主要组织相容性复合物II(MHC II)抗原之间的相互作用的能力,进行了基于细胞的阻断测定。

[0389] 简而言之,为了显示Bi-LT-1和Bi-LT-3可以阻断TIGIT及其配体人类PVR(CD 155)之间的相互作用,进行了基于细胞的阻断测定,其中将Bi-LT-1,Bi-LT-3或Bi-TPM-94B(如以上例1所述)的系列稀释液与人TIGIT转染的CHOK1细胞和CD155/PVR-小鼠IgG2a在冰上温育30分钟。用抗小鼠IgG PE检测到在CHOK1细胞上的CD155/PVR-小鼠IgG2a结合。将细胞固定,然后使用iQue智能系统进行分析。来自该分析的结果显示在图33A中,并揭示具有扩展的scfv接头的Bi-LT-1和Bi-LT-3保留了它们对TIGIT的生物活性。

[0390] 为了表明双特异性抗肿瘤拮抗剂Bi-LT-1和Bi-LT-3也可以阻断LAG-3及其主要配体即主要组织相容性复合物II(MHC II)抗原之间的相互作用,进行了基于细胞的阻断分析,其中将Bi-LT-1,Bi-LT-3或抗LAG-3基准抗体(BM)的系列稀释液与LAG-3-小鼠IgG2a在室温下温育30分钟,添加到Raji细胞中,并进一步在冰上温育30分钟。然后洗涤Raji细胞,并用抗小鼠IgG PE检测在Raji细胞上的LAG-3-小鼠IgG2a结合。将细胞固定,然后使用iQue智能系统进行分析。该测定的结果示于图33B中,表明与基准抗LAG3抗体相似,Bi-LT-1和Bi-LT-1保留了它们对LAG-3的生物活性。该测定数据还用于计算所示的IC₅₀值(nM),其可与抗LAG-3基准(BM)抗体的IC₅₀值相当。总而言之,图33A和33B中的结果证实,Bi-LT-1和Bi-LT-3对TIGIT和LAG-3都保留了它们的生物活性。

[0391] 为了查看Bi-LT-1和Bi-LT-3是否可以同时结合LAG-3和TIGIT,将5 μ g/ml LAG-3-mIgG在ELISA板上在4 $^{\circ}$ C包被过夜,然后添加LT-1,LT-3或亲本LAG-3mAb的系列稀释液再封闭。在室温下温育1小时后,洗涤板并添加500ng/ml His标记的HuTIGIT,并在室温下温育1小时。然后使用抗His标签HRP和TMB底物检测结合的His标记HuTIGIT的板。图34中该测定结果证明,Bi-LT-1和Bi-LT-3可同时结合LAG-3和TIGIT。

[0392] 图35A-35D示出了对应于亲本抗LAG-3mAb(图35A),抗LAG-3基准mAb(图35B),Bi-LT-1(图35C)或Bi-LT-3(图35D)在向6-10周龄的雌性CD1小鼠中注射尾静脉之后的药代动力学曲线和体内半衰期($T_{1/2}$)。从注射后不同时间采集的血清中回收抗体和双特异性拮抗剂,并通过ELISA进行分析。结果表明,与抗LAG3亲本抗体和基准抗体相比,Bi-LT-1和Bi-LT-3都具有相似的药代动力学,其半衰期($T_{1/2}$)为5-6天。

[0393] 为了评估蛋白A纯化的Bi-LT-1和Bi-LT-3的物种同质性和稳定性,如上所述生成了Bi-LT-1和Bi-LT-3的尺寸排阻色谱(SEC)曲线。图36A中的该分析的结果与扩展scfv接头形成的物质均吻合,并且在4 $^{\circ}$ C下7天后显示良好的稳定性。图36B示出了如上所述进行的尺寸排阻超高效液相色谱(SE-UHPLC)分析。该分析的结果与图36A中观察到的物种同质性吻合,如以下结果所反映的那样:在第0天和第7天,对于低水平高分子量(HMW)物种,Bi-LT-1分别为1.3%,1.5%;Bi-LT-3分别为1.3%,1.4%;在第0天和第7天,对于低分子量(LMW)物种,Bi-LT-1分别为0.2%,0.2%;Bi-LT-3分别为0.3%,0.5%;相比较而言,对于二聚体,在第0天和第7天,Bi-LT-1分别为98.4%,98.3%;Bi-LT-3分别为98.4%,98.1%。

[0394] 为评估Bi-LT-1和Bi-LT-3诱导IFN- γ 生成的能力,在SHP-77细胞(图37A)或H358细胞(图37B)存在的情况下,用100ng/ml SEB刺激人PBMC以提供免疫抑制信号。然后添加人

IgG对照(泳道3),单独的抗TIGIT mAb(B21-35)(泳道4),单独的抗LAG-3mAb(泳道5),抗TIGIT mAb和抗LAG-3mAb的组合(泳道6),Bi-LT-1(泳道7)或Bi-LT-3(泳道8)以挽救(rescue)T细胞功能(图37A,37B)。4天后,收集细胞培养上清液,并通过ELISA检查IFN- γ 水平。图37A和37B中的这些分析结果显示,LT-1和LT-3比亲本TIGIT和LAG-3抗体的组合更有效。

[0395] 图38显示了对Bi-LT-1和Bi-LT-3诱导CD4T细胞增殖的能力的评估。用CFSE标记人PMBC,然后在SHP-77细胞存在下,用100ng/ml SEB刺激以提供免疫抑制信号。使用128nM人IgG对照(泳道3),抗TIGIT mAb B21-35(泳道4),抗LAG-3mAb(泳道5),抗TIGIT mAb和抗LAG-3mAb的组合(泳道6),Bi-LT-1(泳道7)或Bi-LT-3(泳道8)用于挽救T细胞功能。5天后,通过FACS对CD4 T细胞上CFSE信号的损失进行定量,以确定增殖指数。类似于亲本抗体和2个亲本抗体的组合对IFN γ 的增加刺激,Bi-LT-1和Bi-LT-3均具有增强刺激人CD4T细胞增殖的能力。

[0396] 上面的描述是为了教给本领域普通技术人员如何实践本发明,而不是要详述对于本领域技术人员而言在阅读本描述后将变得显而易见的所有那些修改和变化。但是,所有这些显而易见的修改和变化都应包括在本发明的范围内,而本发明的范围由所附权利要求书所限定。除非上下文有明确相反的说明,否则权利要求旨在以能有效地实现所期望的目的的任何顺序来涵盖所要求保护的组分和步骤。

- [0078] <212> PRT
[0079] <213> 人工序列
[0080] <220>
[0081] <223> 合成的
[0082] <400> 8
[0083] Gly Met Leu Arg Trp Phe Ala Asp
[0084] 1 5
[0085] <210> 9
[0086] <211> 17
[0087] <212> PRT
[0088] <213> 人工序列
[0089] <220>
[0090] <223> 合成的
[0091] <400> 9
[0092] Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Asn Val Lys Phe Lys
[0093] 1 5 10 15
[0094] Gly
[0095] <210> 10
[0096] <211> 8
[0097] <212> PRT
[0098] <213> 人工序列
[0099] <220>
[0100] <223> 合成的
[0101] <400> 10
[0102] Gly Met Leu Arg Trp Phe Ala Tyr
[0103] 1 5
[0104] <210> 11
[0105] <211> 5
[0106] <212> PRT
[0107] <213> 人工序列
[0108] <220>
[0109] <223> 合成的
[0110] <400> 11
[0111] Asp Gln Ala Ile His
[0112] 1 5
[0113] <210> 12
[0114] <211> 17
[0115] <212> PRT
[0116] <213> 人工序列

- [0234] <212> PRT
[0235] <213> 人工序列
[0236] <220>
[0237] <223> 合成的
[0238] <400> 25
[0239] Asp Arg Glu Glu Gln Trp Pro Val Gly Gly Phe Asp Tyr
[0240] 1 5 10
[0241] <210> 26
[0242] <211> 11
[0243] <212> PRT
[0244] <213> 人工序列
[0245] <220>
[0246] <223> 合成的
[0247] <400> 26
[0248] Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala
[0249] 1 5 10
[0250] <210> 27
[0251] <211> 7
[0252] <212> PRT
[0253] <213> 人工序列
[0254] <220>
[0255] <223> 合成的
[0256] <400> 27
[0257] Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
[0258] 1 5
[0259] <210> 28
[0260] <211> 9
[0261] <212> PRT
[0262] <213> 人工序列
[0263] <220>
[0264] <223> 合成的
[0265] <400> 28
[0266] Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
[0267] 1 5
[0268] <210> 29
[0269] <211> 11
[0270] <212> PRT
[0271] <213> 人工序列
[0272] <220>

- [0273] <223> 合成的
[0274] <400> 29
[0275] Lys Ala Ser Gln Asp Leu Ser Thr Ala Val Ala
[0276] 1 5 10
[0277] <210> 30
[0278] <211> 7
[0279] <212> PRT
[0280] <213> 人工序列
[0281] <220>
[0282] <223> 合成的
[0283] <400> 30
[0284] Ser Ser Ser Tyr Arg Tyr Thr
[0285] 1 5
[0286] <210> 31
[0287] <211> 11
[0288] <212> PRT
[0289] <213> 人工序列
[0290] <220>
[0291] <223> 合成的
[0292] <400> 31
[0293] Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Thr Val Ala
[0294] 1 5 10
[0295] <210> 32
[0296] <211> 9
[0297] <212> PRT
[0298] <213> 人工序列
[0299] <220>
[0300] <223> 合成的
[0301] <400> 32
[0302] Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
[0303] 1 5
[0304] <210> 33
[0305] <211> 11
[0306] <212> PRT
[0307] <213> 人工序列
[0308] <220>
[0309] <223> 合成的
[0310] <400> 33
[0311] Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala

[0312]	1	5	10
[0313]	<210>	34	
[0314]	<211>	9	
[0315]	<212>	PRT	
[0316]	<213>	人工序列	
[0317]	<220>		
[0318]	<223>	合成的	
[0319]	<400>	34	
[0320]	Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr		
[0321]	1	5	
[0322]	<210>	35	
[0323]	<211>	11	
[0324]	<212>	PRT	
[0325]	<213>	人工序列	
[0326]	<220>		
[0327]	<223>	合成的	
[0328]	<400>	35	
[0329]	Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala		
[0330]	1	5	10
[0331]	<210>	36	
[0332]	<211>	7	
[0333]	<212>	PRT	
[0334]	<213>	人工序列	
[0335]	<220>		
[0336]	<223>	合成的	
[0337]	<400>	36	
[0338]	Ser Ala Ser Tyr His Tyr Thr		
[0339]	1	5	
[0340]	<210>	37	
[0341]	<211>	7	
[0342]	<212>	PRT	
[0343]	<213>	人工序列	
[0344]	<220>		
[0345]	<223>	合成的	
[0346]	<400>	37	
[0347]	Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Thr		
[0348]	1	5	
[0349]	<210>	38	
[0350]	<211>	9	

- [0351] <212> PRT
- [0352] <213> 人工序列
- [0353] <220>
- [0354] <223> 合成的
- [0355] <400> 38
- [0356] Gln His His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
- [0357] 1 5
- [0358] <210> 39
- [0359] <211> 16
- [0360] <212> PRT
- [0361] <213> 人工序列
- [0362] <220>
- [0363] <223> 合成的
- [0364] <400> 39
- [0365] Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
- [0366] 1 5 10 15
- [0367] <210> 40
- [0368] <211> 7
- [0369] <212> PRT
- [0370] <213> 人工序列
- [0371] <220>
- [0372] <223> 合成的
- [0373] <400> 40
- [0374] Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser
- [0375] 1 5
- [0376] <210> 41
- [0377] <211> 9
- [0378] <212> PRT
- [0379] <213> 人工序列
- [0380] <220>
- [0381] <223> 合成的
- [0382] <400> 41
- [0383] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
- [0384] 1 5
- [0385] <210> 42
- [0386] <211> 14
- [0387] <212> PRT
- [0388] <213> 人工序列
- [0389] <220>

[0390]	<223>	合成的
[0391]	<400>	42
[0392]	Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn	
[0393]	1	5 10
[0394]	<210>	43
[0395]	<211>	7
[0396]	<212>	PRT
[0397]	<213>	人工序列
[0398]	<220>	
[0399]	<223>	合成的
[0400]	<400>	43
[0401]	Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro	
[0402]	1	5
[0403]	<210>	44
[0404]	<211>	9
[0405]	<212>	PRT
[0406]	<213>	人工序列
[0407]	<220>	
[0408]	<223>	合成的
[0409]	<400>	44
[0410]	Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val	
[0411]	1	5
[0412]	<210>	45
[0413]	<211>	11
[0414]	<212>	PRT
[0415]	<213>	人工序列
[0416]	<220>	
[0417]	<223>	合成的
[0418]	<400>	45
[0419]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr Leu Asn	
[0420]	1	5 10
[0421]	<210>	46
[0422]	<211>	7
[0423]	<212>	PRT
[0424]	<213>	人工序列
[0425]	<220>	
[0426]	<223>	合成的
[0427]	<400>	46
[0428]	Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser	

[0468] <400> 49
 [0469] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0470] 1 5 10 15
 [0471] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
 [0472] 20 25 30
 [0473] Val Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0474] 35 40 45
 [0475] Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0476] 50 55 60
 [0477] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0478] 65 70 75 80
 [0479] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Gln
 [0480] 85 90 95
 [0481] Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 [0482] 100 105 110
 [0483] Ile Lys Arg
 [0484] 115
 [0485] <210> 50
 [0486] <211> 118
 [0487] <212> PRT
 [0488] <213> 人工序列
 [0489] <220>
 [0490] <223> 合成的
 [0491] <400> 50
 [0492] Gln Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 [0493] 1 5 10 15
 [0494] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 [0495] 20 25 30
 [0496] Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 [0497] 35 40 45
 [0498] Ile Gly Tyr Ile Thr Tyr Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
 [0499] 50 55 60
 [0500] Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 [0501] 65 70 75 80
 [0502] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
 [0503] 85 90 95
 [0504] Ala Arg Arg Gln Ile Gly Leu Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 [0505] 100 105 110
 [0506] Leu Val Thr Val Ser Ala

[0507]	115
[0508]	<210> 51
[0509]	<211> 114
[0510]	<212> PRT
[0511]	<213> 人工序列
[0512]	<220>
[0513]	<223> 合成的
[0514]	<400> 51
[0515]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0516]	1 5 10 15
[0517]	Asp Arg Val Thr Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gln Asp Leu Ser Thr Ala
[0518]	20 25 30
[0519]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0520]	35 40 45
[0521]	Tyr Ser Ser Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0522]	50 55 60
[0523]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0524]	65 70 75 80
[0525]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Gln
[0526]	85 90 95
[0527]	Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys Leu Glu
[0528]	100 105 110
[0529]	Ile Lys
[0530]	<210> 52
[0531]	<211> 118
[0532]	<212> PRT
[0533]	<213> 人工序列
[0534]	<220>
[0535]	<223> 合成的
[0536]	<400> 52
[0537]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0538]	1 5 10 15
[0539]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
[0540]	20 25 30
[0541]	Thr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
[0542]	35 40 45
[0543]	Gly Tyr Phe Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[0544]	50 55 60
[0545]	Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

[0546]	65	70	75	80
[0547]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0548]		85	90	95
[0549]	Ala Thr Gly Met Leu Arg Trp Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
[0550]		100	105	110
[0551]	Ile Thr Val Ser Val Ala			
[0552]		115		
[0553]	<210> 53			
[0554]	<211> 107			
[0555]	<212> PRT			
[0556]	<213> 人工序列			
[0557]	<220>			
[0558]	<223> 合成的			
[0559]	<400> 53			
[0560]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[0561]	1	5	10	15
[0562]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Thr			
[0563]		20	25	30
[0564]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[0565]		35	40	45
[0566]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[0567]		50	55	60
[0568]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[0569]	65	70	75	80
[0570]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu			
[0571]		85	90	95
[0572]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys			
[0573]		100	105	
[0574]	<210> 54			
[0575]	<211> 117			
[0576]	<212> PRT			
[0577]	<213> 人工序列			
[0578]	<220>			
[0579]	<223> 合成的			
[0580]	<400> 54			
[0581]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[0582]	1	5	10	15
[0583]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His			
[0584]		20	25	30

[0585]	Thr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
[0586]	35 40 45
[0587]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Asn Val Lys Phe
[0588]	50 55 60
[0589]	Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
[0590]	65 70 75 80
[0591]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0592]	85 90 95
[0593]	Ala Thr Gly Met Leu Arg Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0594]	100 105 110
[0595]	Val Thr Val Ser Ser
[0596]	115
[0597]	<210> 55
[0598]	<211> 107
[0599]	<212> PRT
[0600]	<213> 人工序列
[0601]	<220>
[0602]	<223> 合成的
[0603]	<400> 55
[0604]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0605]	1 5 10 15
[0606]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
[0607]	20 25 30
[0608]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0609]	35 40 45
[0610]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0611]	50 55 60
[0612]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0613]	65 70 75 80
[0614]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
[0615]	85 90 95
[0616]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0617]	100 105
[0618]	<210> 56
[0619]	<211> 117
[0620]	<212> PRT
[0621]	<213> 人工序列
[0622]	<220>
[0623]	<223> 合成的

[0624] <400> 56
 [0625] Glu Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0626] 1 5 10 15
 [0627] Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln
 [0628] 20 25 30
 [0629] Ala Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [0630] 35 40 45
 [0631] Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Thr Phe
 [0632] 50 55 60
 [0633] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 [0634] 65 70 75 80
 [0635] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 [0636] 85 90 95
 [0637] Ala Arg Gly Met Leu Arg Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [0638] 100 105 110
 [0639] Val Thr Val Ser Ser
 [0640] 115
 [0641] <210> 57
 [0642] <211> 107
 [0643] <212> PRT
 [0644] <213> 人工序列
 [0645] <220>
 [0646] <223> 合成的
 [0647] <400> 57
 [0648] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0649] 1 5 10 15
 [0650] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 [0651] 20 25 30
 [0652] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0653] 35 40 45
 [0654] Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0655] 50 55 60
 [0656] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0657] 65 70 75 80
 [0658] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu
 [0659] 85 90 95
 [0660] Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 [0661] 100 105
 [0662] <210> 58

[0663]	<211>	118
[0664]	<212>	PRT
[0665]	<213>	人工序列
[0666]	<220>	
[0667]	<223>	合成的
[0668]	<400>	58
[0669]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[0670]	1	5 10 15
[0671]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp	
[0672]		20 25 30
[0673]	Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
[0674]		35 40 45
[0675]	Ile Gly Tyr Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu	
[0676]		50 55 60
[0677]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser	
[0678]		65 70 75 80
[0679]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0680]		85 90 95
[0681]	Ala Arg Arg Gln Val Gly Leu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[0682]		100 105 110
[0683]	Leu Val Thr Val Ser Ala	
[0684]		115
[0685]	<210>	59
[0686]	<211>	107
[0687]	<212>	PRT
[0688]	<213>	人工序列
[0689]	<220>	
[0690]	<223>	合成的
[0691]	<400>	59
[0692]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[0693]	1	5 10 15
[0694]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala	
[0695]		20 25 30
[0696]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[0697]		35 40 45
[0698]	Tyr Ser Ala Ser Tyr His Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0699]		50 55 60
[0700]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[0701]		65 70 75 80

[0702]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
[0703]	85 90 95
[0704]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0705]	100 105
[0706]	<210> 60
[0707]	<211> 118
[0708]	<212> PRT
[0709]	<213> 人工序列
[0710]	<220>
[0711]	<223> 合成的
[0712]	<400> 60
[0713]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
[0714]	1 5 10 15
[0715]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
[0716]	20 25 30
[0717]	Ser Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[0718]	35 40 45
[0719]	Ile Gly Tyr Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[0720]	50 55 60
[0721]	Arg Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[0722]	65 70 75 80
[0723]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0724]	85 90 95
[0725]	Thr Arg Arg Gln Val Gly Leu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0726]	100 105 110
[0727]	Leu Val Thr Val Ser Ala
[0728]	115
[0729]	<210> 61
[0730]	<211> 107
[0731]	<212> PRT
[0732]	<213> 人工序列
[0733]	<220>
[0734]	<223> 合成的
[0735]	<400> 61
[0736]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0737]	1 5 10 15
[0738]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
[0739]	20 25 30
[0740]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[0741]	35	40	45
[0742]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Thr Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0743]	50	55	60
[0744]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0745]	65	70	75
[0746]	Glu Asp Phe Gly Ile Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ser Thr Pro Trp		
[0747]	85	90	95
[0748]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Phe Lys		
[0749]	100	105	
[0750]	<210> 62		
[0751]	<211> 121		
[0752]	<212> PRT		
[0753]	<213> 人工序列		
[0754]	<220>		
[0755]	<223> 合成的		
[0756]	<400> 62		
[0757]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala		
[0758]	1	5	10
[0759]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[0760]	20	25	30
[0761]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[0762]	35	40	45
[0763]	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe		
[0764]	50	55	60
[0765]	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr		
[0766]	65	70	75
[0767]	Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0768]	85	90	95
[0769]	Ala Arg Ala Pro Pro Tyr Gly Tyr Asp Val Arg Phe Ala Tyr Trp Gly		
[0770]	100	105	110
[0771]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0772]	115	120	
[0773]	<210> 63		
[0774]	<211> 112		
[0775]	<212> PRT		
[0776]	<213> 人工序列		
[0777]	<220>		
[0778]	<223> 合成的		
[0779]	<400> 63		

[0819] <212> PRT
 [0820] <213> 人工序列
 [0821] <220>
 [0822] <223> 合成的
 [0823] <400> 65
 [0824] Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 [0825] 1 5 10 15
 [0826] Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
 [0827] 20 25 30
 [0828] Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Leu Phe Arg Gly
 [0829] 35 40 45
 [0830] Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Trp Val Pro Ala Arg Phe
 [0831] 50 55 60
 [0832] Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
 [0833] 65 70 75 80
 [0834] Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 [0835] 85 90 95
 [0836] His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [0837] 100 105
 [0838] <210> 66
 [0839] <211> 122
 [0840] <212> PRT
 [0841] <213> 人工序列
 [0842] <220>
 [0843] <223> 合成的
 [0844] <400> 66
 [0845] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0846] 1 5 10 15
 [0847] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [0848] 20 25 30
 [0849] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0850] 35 40 45
 [0851] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Ala Gln Met Phe
 [0852] 50 55 60
 [0853] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 [0854] 65 70 75 80
 [0855] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0856] 85 90 95
 [0857] Ala Arg Asp Arg Glu Glu Gln Trp Pro Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp

[0858]	100	105	110
[0859]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0860]	115	120	
[0861]	<210> 67		
[0862]	<211> 107		
[0863]	<212> PRT		
[0864]	<213> 人工序列		
[0865]	<220>		
[0866]	<223> 合成的		
[0867]	<400> 67		
[0868]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[0869]	1 5 10 15		
[0870]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr		
[0871]	20 25 30		
[0872]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[0873]	35 40 45		
[0874]	Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0875]	50 55 60		
[0876]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0877]	65 70 75 80		
[0878]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Ile Pro Pro		
[0879]	85 90 95		
[0880]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg		
[0881]	100 105		
[0882]	<210> 68		
[0883]	<211> 5		
[0884]	<212> PRT		
[0885]	<213> 人工序列		
[0886]	<220>		
[0887]	<223> 合成的		
[0888]	<400> 68		
[0889]	Asn Phe Leu Met Ser		
[0890]	1 5		
[0891]	<210> 69		
[0892]	<211> 17		
[0893]	<212> PRT		
[0894]	<213> 人工序列		
[0895]	<220>		
[0896]	<223> 合成的		

- [0975] <210> 78
 [0976] <211> 11
 [0977] <212> PRT
 [0978] <213> 人工序列
 [0979] <220>
 [0980] <223> 合成的
 [0981] <400> 78
 [0982] Arg Tyr His Gly Tyr Asp Gly Gly Leu Asp Tyr
 [0983] 1 5 10
 [0984] <210> 79
 [0985] <211> 5
 [0986] <212> PRT
 [0987] <213> 人工序列
 [0988] <220>
 [0989] <223> 合成的
 [0990] <400> 79
 [0991] Ser Tyr Tyr Ile His
 [0992] 1 5
 [0993] <210> 80
 [0994] <211> 17
 [0995] <212> PRT
 [0996] <213> 人工序列
 [0997] <220>
 [0998] <223> 合成的
 [0999] <400> 80
 [1000] Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
 [1001] 1 5 10 15
 [1002] Gly
 [1003] <210> 81
 [1004] <211> 9
 [1005] <212> PRT
 [1006] <213> 人工序列
 [1007] <220>
 [1008] <223> 合成的
 [1009] <400> 81
 [1010] Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr
 [1011] 1 5
 [1012] <210> 82
 [1013] <211> 11

- [1014] <212> PRT
[1015] <213> 人工序列
[1016] <220>
[1017] <223> 合成的
[1018] <400> 82
[1019] Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Ala
[1020] 1 5 10
[1021] <210> 83
[1022] <211> 7
[1023] <212> PRT
[1024] <213> 人工序列
[1025] <220>
[1026] <223> 合成的
[1027] <400> 83
[1028] Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp
[1029] 1 5
[1030] <210> 84
[1031] <211> 9
[1032] <212> PRT
[1033] <213> 人工序列
[1034] <220>
[1035] <223> 合成的
[1036] <400> 84
[1037] Gln Gln Phe Tyr Ser Ile Pro Trp Thr
[1038] 1 5
[1039] <210> 85
[1040] <211> 12
[1041] <212> PRT
[1042] <213> 人工序列
[1043] <220>
[1044] <223> 合成的
[1045] <400> 85
[1046] Arg Ala Ser Ser Thr Leu Tyr Ser Asn Tyr Leu His
[1047] 1 5 10
[1048] <210> 86
[1049] <211> 7
[1050] <212> PRT
[1051] <213> 人工序列
[1052] <220>

- [1053] <223> 合成的
[1054] <400> 86
[1055] Arg Ala Ser Phe Leu Ala Ser
[1056] 1 5
[1057] <210> 87
[1058] <211> 9
[1059] <212> PRT
[1060] <213> 人工序列
[1061] <220>
[1062] <223> 合成的
[1063] <400> 87
[1064] Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro Leu Thr
[1065] 1 5
[1066] <210> 88
[1067] <211> 12
[1068] <212> PRT
[1069] <213> 人工序列
[1070] <220>
[1071] <223> 合成的
[1072] <400> 88
[1073] Ser Ala Ser Ser Ser Leu Tyr Ser Ser Tyr Leu His
[1074] 1 5 10
[1075] <210> 89
[1076] <211> 12
[1077] <212> PRT
[1078] <213> 人工序列
[1079] <220>
[1080] <223> 合成的
[1081] <400> 89
[1082] Arg Ala Ser Ser Ser Leu Tyr Ser Asn Tyr Leu His
[1083] 1 5 10
[1084] <210> 90
[1085] <211> 15
[1086] <212> PRT
[1087] <213> 人工序列
[1088] <220>
[1089] <223> 合成的
[1090] <400> 90
[1091] Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Phe Ser Tyr Ile His

[1092]	1	5	10	15
[1093]	<210> 91			
[1094]	<211> 7			
[1095]	<212> PRT			
[1096]	<213> 人工序列			
[1097]	<220>			
[1098]	<223> 合成的			
[1099]	<400> 91			
[1100]	Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser			
[1101]	1	5		
[1102]	<210> 92			
[1103]	<211> 9			
[1104]	<212> PRT			
[1105]	<213> 人工序列			
[1106]	<220>			
[1107]	<223> 合成的			
[1108]	<400> 92			
[1109]	Gln His Thr Trp Glu Leu Pro Asn Thr			
[1110]	1	5		
[1111]	<210> 93			
[1112]	<211> 11			
[1113]	<212> PRT			
[1114]	<213> 人工序列			
[1115]	<220>			
[1116]	<223> 合成的			
[1117]	<400> 93			
[1118]	Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala			
[1119]	1	5	10	
[1120]	<210> 94			
[1121]	<211> 7			
[1122]	<212> PRT			
[1123]	<213> 人工序列			
[1124]	<220>			
[1125]	<223> 合成的			
[1126]	<400> 94			
[1127]	Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser			
[1128]	1	5		
[1129]	<210> 95			
[1130]	<211> 9			

[1131]	<212>	PRT
[1132]	<213>	人工序列
[1133]	<220>	
[1134]	<223>	合成的
[1135]	<400>	95
[1136]	Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr	
[1137]	1	5
[1138]	<210>	96
[1139]	<211>	117
[1140]	<212>	PRT
[1141]	<213>	人工序列
[1142]	<220>	
[1143]	<223>	合成的
[1144]	<400>	96
[1145]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1146]	1	5 10 15
[1147]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe	
[1148]		20 25 30
[1149]	Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1150]		35 40 45
[1151]	Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val	
[1152]		50 55 60
[1153]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1154]		65 70 75 80
[1155]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1156]		85 90 95
[1157]	Ala Lys Arg Thr Thr Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser	
[1158]		100 105 110
[1159]	Val Thr Val Ser Ser	
[1160]		115
[1161]	<210>	97
[1162]	<211>	107
[1163]	<212>	PRT
[1164]	<213>	人工序列
[1165]	<220>	
[1166]	<223>	合成的
[1167]	<400>	97
[1168]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly	
[1169]	1	5 10 15

[1170]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
[1171]	20 25 30
[1172]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1173]	35 40 45
[1174]	Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1175]	50 55 60
[1176]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1177]	65 70 75 80
[1178]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Ser Ile Pro Trp
[1179]	85 90 95
[1180]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1181]	100 105
[1182]	<210> 98
[1183]	<211> 120
[1184]	<212> PRT
[1185]	<213> 人工序列
[1186]	<220>
[1187]	<223> 合成的
[1188]	<400> 98
[1189]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1190]	1 5 10 15
[1191]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
[1192]	20 25 30
[1193]	Tyr Leu Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1194]	35 40 45
[1195]	Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
[1196]	50 55 60
[1197]	Lys Thr Arg Thr Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[1198]	65 70 75 80
[1199]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
[1200]	85 90 95
[1201]	Thr Arg Arg Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln
[1202]	100 105 110
[1203]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1204]	115 120
[1205]	<210> 99
[1206]	<211> 108
[1207]	<212> PRT
[1208]	<213> 人工序列

[1248]	115	120
[1249]	<210> 101	
[1250]	<211> 108	
[1251]	<212> PRT	
[1252]	<213> 人工序列	
[1253]	<220>	
[1254]	<223> 合成的	
[1255]	<400> 101	
[1256]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1257]	1 5 10 15	
[1258]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Leu Tyr Ser Ser	
[1259]	20 25 30	
[1260]	Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu	
[1261]	35 40 45	
[1262]	Ile Tyr Arg Ala Ser Phe Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser	
[1263]	50 55 60	
[1264]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln	
[1265]	65 70 75 80	
[1266]	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro	
[1267]	85 90 95	
[1268]	Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys	
[1269]	100 105	
[1270]	<210> 102	
[1271]	<211> 120	
[1272]	<212> PRT	
[1273]	<213> 人工序列	
[1274]	<220>	
[1275]	<223> 合成的	
[1276]	<400> 102	
[1277]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1278]	1 5 10 15	
[1279]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asn Ser	
[1280]	20 25 30	
[1281]	Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1282]	35 40 45	
[1283]	Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe	
[1284]	50 55 60	
[1285]	Lys Thr Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
[1286]	65 70 75 80	

[1287]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
[1288]	85 90 95
[1289]	Ala Arg Arg Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln
[1290]	100 105 110
[1291]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1292]	115 120
[1293]	<210> 103
[1294]	<211> 108
[1295]	<212> PRT
[1296]	<213> 人工序列
[1297]	<220>
[1298]	<223> 合成的
[1299]	<400> 103
[1300]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1301]	1 5 10 15
[1302]	Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Leu Tyr Ser Asn
[1303]	20 25 30
[1304]	Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
[1305]	35 40 45
[1306]	Ile Tyr Arg Ala Ser Phe Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[1307]	50 55 60
[1308]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[1309]	65 70 75 80
[1310]	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro
[1311]	85 90 95
[1312]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1313]	100 105
[1314]	<210> 104
[1315]	<211> 120
[1316]	<212> PRT
[1317]	<213> 人工序列
[1318]	<220>
[1319]	<223> 合成的
[1320]	<400> 104
[1321]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1322]	1 5 10 15
[1323]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
[1324]	20 25 30
[1325]	Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[1326]	35	40	45
[1327]	Gly Gly Ile Asn Pro Gly Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe		
[1328]	50	55	60
[1329]	Lys Ile Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
[1330]	65	70	75
[1331]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1332]	85	90	95
[1333]	Ala Arg Arg Tyr His Gly Tyr Asp Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln		
[1334]	100	105	110
[1335]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[1336]	115	120	
[1337]	<210> 105		
[1338]	<211> 111		
[1339]	<212> PRT		
[1340]	<213> 人工序列		
[1341]	<220>		
[1342]	<223> 合成的		
[1343]	<400> 105		
[1344]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly		
[1345]	1	5	10
[1346]	Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser		
[1347]	20	25	30
[1348]	Gly Phe Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
[1349]	35	40	45
[1350]	Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala		
[1351]	50	55	60
[1352]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn		
[1353]	65	70	75
[1354]	Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Thr Trp		
[1355]	85	90	95
[1356]	Glu Leu Pro Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[1357]	100	105	110
[1358]	<210> 106		
[1359]	<211> 117		
[1360]	<212> PRT		
[1361]	<213> 人工序列		
[1362]	<220>		
[1363]	<223> 合成的		
[1364]	<400> 106		

- [1404] <212> PRT
- [1405] <213> 人工序列
- [1406] <220>
- [1407] <223> 合成的
- [1408] <400> 108
- [1409] Asn Tyr Trp Met His
- [1410] 1 5
- [1411] <210> 109
- [1412] <211> 17
- [1413] <212> PRT
- [1414] <213> 人工序列
- [1415] <220>
- [1416] <223> 合成的
- [1417] <400> 109
- [1418] Met Ile His Pro Asn Thr Asn Asn Tyr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
- [1419] 1 5 10 15
- [1420] Ser
- [1421] <210> 110
- [1422] <211> 12
- [1423] <212> PRT
- [1424] <213> 人工序列
- [1425] <220>
- [1426] <223> 合成的
- [1427] <400> 110
- [1428] Ser Asp Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr
- [1429] 1 5 10
- [1430] <210> 111
- [1431] <211> 5
- [1432] <212> PRT
- [1433] <213> 人工序列
- [1434] <220>
- [1435] <223> 合成的
- [1436] <400> 111
- [1437] Ser Tyr Trp Met His
- [1438] 1 5
- [1439] <210> 112
- [1440] <211> 17
- [1441] <212> PRT
- [1442] <213> 人工序列

[1521]	Ser Tyr Gly Ile Asn
[1522]	1 5
[1523]	<210> 121
[1524]	<211> 17
[1525]	<212> PRT
[1526]	<213> 人工序列
[1527]	<220>
[1528]	<223> 合成的
[1529]	<400> 121
[1530]	Cys Ile Tyr Ile Gly Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
[1531]	1 5 10 15
[1532]	Gly
[1533]	<210> 122
[1534]	<211> 9
[1535]	<212> PRT
[1536]	<213> 人工序列
[1537]	<220>
[1538]	<223> 合成的
[1539]	<400> 122
[1540]	Ala Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Asp Tyr
[1541]	1 5
[1542]	<210> 123
[1543]	<211> 11
[1544]	<212> PRT
[1545]	<213> 人工序列
[1546]	<220>
[1547]	<223> 合成的
[1548]	<400> 123
[1549]	Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
[1550]	1 5 10
[1551]	<210> 124
[1552]	<211> 7
[1553]	<212> PRT
[1554]	<213> 人工序列
[1555]	<220>
[1556]	<223> 合成的
[1557]	<400> 124
[1558]	Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
[1559]	1 5

- [1560] <210> 125
[1561] <211> 9
[1562] <212> PRT
[1563] <213> 人工序列
[1564] <220>
[1565] <223> 合成的
[1566] <400> 125
[1567] Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Trp Thr
[1568] 1 5
[1569] <210> 126
[1570] <211> 11
[1571] <212> PRT
[1572] <213> 人工序列
[1573] <220>
[1574] <223> 合成的
[1575] <400> 126
[1576] Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
[1577] 1 5 10
[1578] <210> 127
[1579] <211> 7
[1580] <212> PRT
[1581] <213> 人工序列
[1582] <220>
[1583] <223> 合成的
[1584] <400> 127
[1585] Tyr Thr Ser Arg Leu Gln Ser
[1586] 1 5
[1587] <210> 128
[1588] <211> 9
[1589] <212> PRT
[1590] <213> 人工序列
[1591] <220>
[1592] <223> 合成的
[1593] <400> 128
[1594] Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
[1595] 1 5
[1596] <210> 129
[1597] <211> 9
[1598] <212> PRT

- [1599] <213> 人工序列
[1600] <220>
[1601] <223> 合成的
[1602] <400> 129
[1603] Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Trp Thr
[1604] 1 5
[1605] <210> 130
[1606] <211> 11
[1607] <212> PRT
[1608] <213> 人工序列
[1609] <220>
[1610] <223> 合成的
[1611] <400> 130
[1612] Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Val Ala Val Ala
[1613] 1 5 10
[1614] <210> 131
[1615] <211> 7
[1616] <212> PRT
[1617] <213> 人工序列
[1618] <220>
[1619] <223> 合成的
[1620] <400> 131
[1621] Trp Ala Ser Thr Arg His Ile
[1622] 1 5
[1623] <210> 132
[1624] <211> 9
[1625] <212> PRT
[1626] <213> 人工序列
[1627] <220>
[1628] <223> 合成的
[1629] <400> 132
[1630] Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
[1631] 1 5
[1632] <210> 133
[1633] <211> 11
[1634] <212> PRT
[1635] <213> 人工序列
[1636] <220>
[1637] <223> 合成的

- [1638] <400> 133
[1639] Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala
[1640] 1 5 10
[1641] <210> 134
[1642] <211> 7
[1643] <212> PRT
[1644] <213> 人工序列
[1645] <220>
[1646] <223> 合成的
[1647] <400> 134
[1648] Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro
[1649] 1 5
[1650] <210> 135
[1651] <211> 8
[1652] <212> PRT
[1653] <213> 人工序列
[1654] <220>
[1655] <223> 合成的
[1656] <400> 135
[1657] Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Tyr Thr
[1658] 1 5
[1659] <210> 136
[1660] <211> 8
[1661] <212> PRT
[1662] <213> 人工序列
[1663] <220>
[1664] <223> 合成的
[1665] <400> 136
[1666] Gln Ser Ile Ser Asp Tyr Leu His
[1667] 1 5
[1668] <210> 137
[1669] <211> 8
[1670] <212> PRT
[1671] <213> 人工序列
[1672] <220>
[1673] <223> 合成的
[1674] <400> 137
[1675] Cys Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly
[1676] 1 5

[1677]	<210>	138
[1678]	<211>	9
[1679]	<212>	PRT
[1680]	<213>	人工序列
[1681]	<220>	
[1682]	<223>	合成的
[1683]	<400>	138
[1684]	Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr Thr	
[1685]	1	5
[1686]	<210>	139
[1687]	<211>	121
[1688]	<212>	PRT
[1689]	<213>	人工序列
[1690]	<220>	
[1691]	<223>	合成的
[1692]	<400>	139
[1693]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1694]	1	5 10 15
[1695]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr	
[1696]		20 25 30
[1697]	Trp Met His Trp Met Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1698]		35 40 45
[1699]	Gly Met Ile His Pro Asn Thr Asn Asn Tyr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe	
[1700]		50 55 60
[1701]	Lys Ser Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
[1702]		65 70 75 80
[1703]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys	
[1704]		85 90 95
[1705]	Ala Arg Ser Asp Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly	
[1706]		100 105 110
[1707]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1708]		115 120
[1709]	<210>	140
[1710]	<211>	107
[1711]	<212>	PRT
[1712]	<213>	人工序列
[1713]	<220>	
[1714]	<223>	合成的
[1715]	<400>	140

[1755] <212> PRT
 [1756] <213> 人工序列
 [1757] <220>
 [1758] <223> 合成的
 [1759] <400> 142
 [1760] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1761] 1 5 10 15
 [1762] Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 [1763] 20 25 30
 [1764] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1765] 35 40 45
 [1766] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1767] 50 55 60
 [1768] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1769] 65 70 75 80
 [1770] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
 [1771] 85 90 95
 [1772] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1773] 100 105
 [1774] <210> 143
 [1775] <211> 121
 [1776] <212> PRT
 [1777] <213> 人工序列
 [1778] <220>
 [1779] <223> 合成的
 [1780] <400> 143
 [1781] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [1782] 1 5 10 15
 [1783] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [1784] 20 25 30
 [1785] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [1786] 35 40 45
 [1787] Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 [1788] 50 55 60
 [1789] Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [1790] 65 70 75 80
 [1791] Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1792] 85 90 95
 [1793] Ala Arg Ser Trp Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

[1911]	<223>	合成的
[1912]	<400>	149
[1913]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1914]	1	5 10 15
[1915]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[1916]		20 25 30
[1917]	Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met	
[1918]		35 40 45
[1919]	Gly Trp Cys Ile Tyr Ile Gly Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys	
[1920]		50 55 60
[1921]	Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala	
[1922]		65 70 75 80
[1923]	Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[1924]		85 90 95
[1925]	Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[1926]		100 105 110
[1927]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1928]		115
[1929]	<210>	150
[1930]	<211>	106
[1931]	<212>	PRT
[1932]	<213>	人工序列
[1933]	<220>	
[1934]	<223>	合成的
[1935]	<400>	150
[1936]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val Gly	
[1937]	1	5 10 15
[1938]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr	
[1939]		20 25 30
[1940]	Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1941]		35 40 45
[1942]	His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1943]		50 55 60
[1944]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1945]		65 70 75 80
[1946]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Tyr Thr	
[1947]		85 90 95
[1948]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1949]		100 105

[1950]	<210>	151
[1951]	<211>	119
[1952]	<212>	PRT
[1953]	<213>	人工序列
[1954]	<220>	
[1955]	<223>	合成的
[1956]	<400>	151
[1957]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1958]	1	5 10 15
[1959]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[1960]		20 25 30
[1961]	Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met	
[1962]		35 40 45
[1963]	Gly Trp Cys Ile Tyr Ile Gly Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys	
[1964]		50 55 60
[1965]	Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala	
[1966]		65 70 75 80
[1967]	Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[1968]		85 90 95
[1969]	Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[1970]		100 105 110
[1971]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1972]		115
[1973]	<210>	152
[1974]	<211>	104
[1975]	<212>	PRT
[1976]	<213>	人工序列
[1977]	<220>	
[1978]	<223>	合成的
[1979]	<400>	152
[1980]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1981]	1	5 10 15
[1982]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gln Ser Ile Ser Asp Tyr Leu His Trp	
[1983]		20 25 30
[1984]	Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Lys Cys Ala	
[1985]		35 40 45
[1986]	Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser	
[1987]		50 55 60
[1988]	Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe	

[1989]	65				70					75					80	
[1990]	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn	Gly	His	Ser	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly
[1991]					85					90					95	
[1992]	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys								
[1993]					100											
[1994]	<210>	153														
[1995]	<211>	121														
[1996]	<212>	PRT														
[1997]	<213>	人工序列														
[1998]	<220>															
[1999]	<223>	合成的														
[2000]	<400>	153														
[2001]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[2002]	1				5					10					15	
[2003]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[2004]					20					25					30	
[2005]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[2006]					35					40					45	
[2007]	Gly	Met	Ile	His	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Asn	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
[2008]					50					55					60	
[2009]	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
[2010]	65					70					75					80
[2011]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2012]					85						90					95
[2013]	Ala	Arg	Ser	Trp	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
[2014]					100					105						110
[2015]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[2016]					115											120
[2017]	<210>	154														
[2018]	<211>	107														
[2019]	<212>	PRT														
[2020]	<213>	人工序列														
[2021]	<220>															
[2022]	<223>	合成的														
[2023]	<400>	154														
[2024]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[2025]	1				5						10				15	
[2026]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asp	Asn	Tyr
[2027]					20						25					30

[2028]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2029]	35 40 45
[2030]	Lys Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2031]	50 55 60
[2032]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2033]	65 70 75 80
[2034]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Trp
[2035]	85 90 95
[2036]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2037]	100 105
[2038]	<210> 155
[2039]	<211> 327
[2040]	<212> PRT
[2041]	<213> 人工序列
[2042]	<220>
[2043]	<223> 合成的
[2044]	<400> 155
[2045]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[2046]	1 5 10 15
[2047]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[2048]	20 25 30
[2049]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[2050]	35 40 45
[2051]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[2052]	50 55 60
[2053]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[2054]	65 70 75 80
[2055]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[2056]	85 90 95
[2057]	Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[2058]	100 105 110
[2059]	Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[2060]	115 120 125
[2061]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[2062]	130 135 140
[2063]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[2064]	145 150 155 160
[2065]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[2066]	165 170 175

[2067]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[2068]	180 185 190
[2069]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[2070]	195 200 205
[2071]	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[2072]	210 215 220
[2073]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[2074]	225 230 235 240
[2075]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[2076]	245 250 255
[2077]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[2078]	260 265 270
[2079]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[2080]	275 280 285
[2081]	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[2082]	290 295 300
[2083]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[2084]	305 310 315 320
[2085]	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[2086]	325
[2087]	<210> 156
[2088]	<211> 330
[2089]	<212> PRT
[2090]	<213> 人工序列
[2091]	<220>
[2092]	<223> 合成的
[2093]	<400> 156
[2094]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[2095]	1 5 10 15
[2096]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[2097]	20 25 30
[2098]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[2099]	35 40 45
[2100]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[2101]	50 55 60
[2102]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[2103]	65 70 75 80
[2104]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[2105]	85 90 95

[2106]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[2107]	100 105 110
[2108]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[2109]	115 120 125
[2110]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[2111]	130 135 140
[2112]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[2113]	145 150 155 160
[2114]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[2115]	165 170 175
[2116]	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[2117]	180 185 190
[2118]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[2119]	195 200 205
[2120]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[2121]	210 215 220
[2122]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[2123]	225 230 235 240
[2124]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[2125]	245 250 255
[2126]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[2127]	260 265 270
[2128]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[2129]	275 280 285
[2130]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[2131]	290 295 300
[2132]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[2133]	305 310 315 320
[2134]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2135]	325 330
[2136]	<210> 157
[2137]	<211> 330
[2138]	<212> PRT
[2139]	<213> 人工序列
[2140]	<220>
[2141]	<223> 合成的
[2142]	<400> 157
[2143]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[2144]	1 5 10 15

[2145]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[2146]	20 25 30
[2147]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[2148]	35 40 45
[2149]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[2150]	50 55 60
[2151]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[2152]	65 70 75 80
[2153]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[2154]	85 90 95
[2155]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[2156]	100 105 110
[2157]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[2158]	115 120 125
[2159]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[2160]	130 135 140
[2161]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[2162]	145 150 155 160
[2163]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[2164]	165 170 175
[2165]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[2166]	180 185 190
[2167]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[2168]	195 200 205
[2169]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[2170]	210 215 220
[2171]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[2172]	225 230 235 240
[2173]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[2174]	245 250 255
[2175]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[2176]	260 265 270
[2177]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[2178]	275 280 285
[2179]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[2180]	290 295 300
[2181]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[2182]	305 310 315 320
[2183]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala

[2184]		325		330
[2185]	<210>	158		
[2186]	<211>	698		
[2187]	<212>	PRT		
[2188]	<213>	人工序列		
[2189]	<220>			
[2190]	<223>	合成的		
[2191]	<400>	158		
[2192]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[2193]	1	5	10	15
[2194]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe			
[2195]		20	25	30
[2196]	Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2197]		35	40	45
[2198]	Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val			
[2199]		50	55	60
[2200]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[2201]		65	70	75
[2202]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2203]		85	90	95
[2204]	Ala Lys Arg Thr Thr Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser			
[2205]		100	105	110
[2206]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu			
[2207]		115	120	125
[2208]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
[2209]		130	135	140
[2210]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
[2211]		145	150	155
[2212]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
[2213]		165	170	175
[2214]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
[2215]		180	185	190
[2216]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn			
[2217]		195	200	205
[2218]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro			
[2219]		210	215	220
[2220]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe			
[2221]		225	230	235
[2222]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			

[2223]		245		250		255
[2224]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe					
[2225]		260		265		270
[2226]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro					
[2227]		275		280		285
[2228]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr					
[2229]		290		295		300
[2230]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val					
[2231]		305		310		315
[2232]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala					
[2233]		325		330		335
[2234]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln					
[2235]		340		345		350
[2236]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly					
[2237]		355		360		365
[2238]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro					
[2239]		370		375		380
[2240]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser					
[2241]		385		390		395
[2242]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu					
[2243]		405		410		415
[2244]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His					
[2245]		420		425		430
[2246]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly					
[2247]		435		440		445
[2248]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu					
[2249]		450		455		460
[2250]	Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly					
[2251]		465		470		475
[2252]	Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly					
[2253]		485		490		495
[2254]	Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Arg Thr					
[2255]		500		505		510
[2256]	Ser Tyr Ala Gln Met Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr					
[2257]		515		520		525
[2258]	Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp					
[2259]		530		535		540
[2260]	Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Glu Glu Gln Trp Pro Val					
[2261]		545		550		555
						560

[2262]	Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2263]	565 570 575
[2264]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
[2265]	580 585 590
[2266]	Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[2267]	595 600 605
[2268]	Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr Leu
[2269]	610 615 620
[2270]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[2271]	625 630 635 640
[2272]	Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[2273]	645 650 655
[2274]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
[2275]	660 665 670
[2276]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Ile Pro Pro Thr
[2277]	675 680 685
[2278]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2279]	690 695
[2280]	<210> 159
[2281]	<211> 214
[2282]	<212> PRT
[2283]	<213> 人工序列
[2284]	<220>
[2285]	<223> 合成的
[2286]	<400> 159
[2287]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[2288]	1 5 10 15
[2289]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
[2290]	20 25 30
[2291]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2292]	35 40 45
[2293]	Asp Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2294]	50 55 60
[2295]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2296]	65 70 75 80
[2297]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Ser Ile Pro Trp
[2298]	85 90 95
[2299]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2300]	100 105 110

[2301]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2302]	115 120 125
[2303]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2304]	130 135 140
[2305]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2306]	145 150 155 160
[2307]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2308]	165 170 175
[2309]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2310]	180 185 190
[2311]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2312]	195 200 205
[2313]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2314]	210
[2315]	<210> 160
[2316]	<211> 698
[2317]	<212> PRT
[2318]	<213> 人工序列
[2319]	<220>
[2320]	<223> 合成的
[2321]	<400> 160
[2322]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2323]	1 5 10 15
[2324]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2325]	20 25 30
[2326]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2327]	35 40 45
[2328]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2329]	50 55 60
[2330]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2331]	65 70 75 80
[2332]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2333]	85 90 95
[2334]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2335]	100 105 110
[2336]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[2337]	115 120 125
[2338]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[2339]	130 135 140

[2340]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[2341]	145 150 155 160
[2342]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[2343]	165 170 175
[2344]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[2345]	180 185 190
[2346]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[2347]	195 200 205
[2348]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
[2349]	210 215 220
[2350]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[2351]	225 230 235 240
[2352]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
[2353]	245 250 255
[2354]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
[2355]	260 265 270
[2356]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[2357]	275 280 285
[2358]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[2359]	290 295 300
[2360]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[2361]	305 310 315 320
[2362]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[2363]	325 330 335
[2364]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[2365]	340 345 350
[2366]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[2367]	355 360 365
[2368]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[2369]	370 375 380
[2370]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[2371]	385 390 395 400
[2372]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[2373]	405 410 415
[2374]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[2375]	420 425 430
[2376]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly
[2377]	435 440 445
[2378]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

[2379]	450	455	460
[2380]	Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly		
[2381]	465	470	475 480
[2382]	Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly		
[2383]	485	490	495
[2384]	Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Arg Thr		
[2385]	500	505	510
[2386]	Ser Tyr Ala Gln Met Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr		
[2387]	515	520	525
[2388]	Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp		
[2389]	530	535	540
[2390]	Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Glu Glu Gln Trp Pro Val		
[2391]	545	550	555 560
[2392]	Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2393]	565	570	575
[2394]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp		
[2395]	580	585	590
[2396]	Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp		
[2397]	595	600	605
[2398]	Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr Leu		
[2399]	610	615	620
[2400]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr		
[2401]	625	630	635 640
[2402]	Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
[2403]	645	650	655
[2404]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu		
[2405]	660	665	670
[2406]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Ile Pro Pro Thr		
[2407]	675	680	685
[2408]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2409]	690	695	
[2410]	<210> 161		
[2411]	<211> 214		
[2412]	<212> PRT		
[2413]	<213> 人工序列		
[2414]	<220>		
[2415]	<223> 合成的		
[2416]	<400> 161		
[2417]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly		

[2418]	1	5	10	15
[2419]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn			
[2420]	20	25	30	
[2421]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile			
[2422]	35	40	45	
[2423]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[2424]	50	55	60	
[2425]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[2426]	65	70	75	80
[2427]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr			
[2428]	85	90	95	
[2429]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[2430]	100	105	110	
[2431]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[2432]	115	120	125	
[2433]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
[2434]	130	135	140	
[2435]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[2436]	145	150	155	160
[2437]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[2438]	165	170	175	
[2439]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[2440]	180	185	190	
[2441]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[2442]	195	200	205	
[2443]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[2444]	210			
[2445]	<210> 162			
[2446]	<211> 713			
[2447]	<212> PRT			
[2448]	<213> 人工序列			
[2449]	<220>			
[2450]	<223> 合成的			
[2451]	<400> 162			
[2452]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[2453]	1	5	10	15
[2454]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[2455]	20	25	30	
[2456]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			

[2457]	35	40	45
[2458]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe		
[2459]	50	55	60
[2460]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
[2461]	65	70	75
[2462]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2463]	85	90	95
[2464]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[2465]	100	105	110
[2466]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
[2467]	115	120	125
[2468]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
[2469]	130	135	140
[2470]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
[2471]	145	150	155
[2472]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
[2473]	165	170	175
[2474]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
[2475]	180	185	190
[2476]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn		
[2477]	195	200	205
[2478]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro		
[2479]	210	215	220
[2480]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
[2481]	225	230	235
[2482]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
[2483]	245	250	255
[2484]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe		
[2485]	260	265	270
[2486]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
[2487]	275	280	285
[2488]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
[2489]	290	295	300
[2490]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
[2491]	305	310	315
[2492]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
[2493]	325	330	335
[2494]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln		
[2495]	340	345	350

[2496]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[2497]	355 360 365
[2498]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[2499]	370 375 380
[2500]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[2501]	385 390 395 400
[2502]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[2503]	405 410 415
[2504]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[2505]	420 425 430
[2506]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly
[2507]	435 440 445
[2508]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
[2509]	450 455 460
[2510]	Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
[2511]	465 470 475 480
[2512]	Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
[2513]	485 490 495
[2514]	Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Arg Thr
[2515]	500 505 510
[2516]	Ser Tyr Ala Gln Met Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
[2517]	515 520 525
[2518]	Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
[2519]	530 535 540
[2520]	Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Glu Glu Gln Trp Pro Val
[2521]	545 550 555 560
[2522]	Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2523]	565 570 575
[2524]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2525]	580 585 590
[2526]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
[2527]	595 600 605
[2528]	Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
[2529]	610 615 620
[2530]	Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr Leu Asn
[2531]	625 630 635 640
[2532]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser
[2533]	645 650 655
[2534]	Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

[2535]	660	665	670
[2536]	Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp		
[2537]	675	680	685
[2538]	Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Ile Pro Pro Thr Phe		
[2539]	690	695	700
[2540]	Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2541]	705	710	
[2542]	<210> 163		
[2543]	<211> 5		
[2544]	<212> PRT		
[2545]	<213> 人工序列		
[2546]	<220>		
[2547]	<223> 合成的		
[2548]	<400> 163		
[2549]	Asp Tyr Tyr Met Asn		
[2550]	1	5	
[2551]	<210> 164		
[2552]	<211> 17		
[2553]	<212> PRT		
[2554]	<213> 人工序列		
[2555]	<220>		
[2556]	<223> 合成的		
[2557]	<400> 164		
[2558]	Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys		
[2559]	1	5	10 15
[2560]	Gly		
[2561]	<210> 165		
[2562]	<211> 11		
[2563]	<212> PRT		
[2564]	<213> 人工序列		
[2565]	<220>		
[2566]	<223> 合成的		
[2567]	<400> 165		
[2568]	Asp Asp Gly Tyr Tyr Val His Tyr Phe Asp Tyr		
[2569]	1	5	10
[2570]	<210> 166		
[2571]	<211> 5		
[2572]	<212> PRT		
[2573]	<213> 人工序列		

- [2574] <220>
- [2575] <223> 合成的
- [2576] <400> 166
- [2577] His Tyr Tyr Met Asn
- [2578] 1 5
- [2579] <210> 167
- [2580] <211> 17
- [2581] <212> PRT
- [2582] <213> 人工序列
- [2583] <220>
- [2584] <223> 合成的
- [2585] <400> 167
- [2586] Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
- [2587] 1 5 10 15
- [2588] Asp
- [2589] <210> 168
- [2590] <211> 10
- [2591] <212> PRT
- [2592] <213> 人工序列
- [2593] <220>
- [2594] <223> 合成的
- [2595] <400> 168
- [2596] Thr Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Val Glu His
- [2597] 1 5 10
- [2598] <210> 169
- [2599] <211> 6
- [2600] <212> PRT
- [2601] <213> 人工序列
- [2602] <220>
- [2603] <223> 合成的
- [2604] <400> 169
- [2605] Thr Ala Tyr Thr Ile His
- [2606] 1 5
- [2607] <210> 170
- [2608] <211> 17
- [2609] <212> PRT
- [2610] <213> 人工序列
- [2611] <220>
- [2612] <223> 合成的

- [2613] <400> 170
- [2614] Trp Leu Tyr Pro Gly Asn Asp Asn Ile Met Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
- [2615] 1 5 10 15
- [2616] Asp
- [2617] <210> 171
- [2618] <211> 9
- [2619] <212> PRT
- [2620] <213> 人工序列
- [2621] <220>
- [2622] <223> 合成的
- [2623] <400> 171
- [2624] His Glu Asp Trp Gly Pro Leu Asp Tyr
- [2625] 1 5
- [2626] <210> 172
- [2627] <211> 11
- [2628] <212> PRT
- [2629] <213> 人工序列
- [2630] <220>
- [2631] <223> 合成的
- [2632] <400> 172
- [2633] Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Arg Leu Thr
- [2634] 1 5 10
- [2635] <210> 173
- [2636] <211> 7
- [2637] <212> PRT
- [2638] <213> 人工序列
- [2639] <220>
- [2640] <223> 合成的
- [2641] <400> 173
- [2642] Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
- [2643] 1 5
- [2644] <210> 174
- [2645] <211> 9
- [2646] <212> PRT
- [2647] <213> 人工序列
- [2648] <220>
- [2649] <223> 合成的
- [2650] <400> 174
- [2651] Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Leu Thr

[2652]	1	5
[2653]	<210>	175
[2654]	<211>	11
[2655]	<212>	PRT
[2656]	<213>	人工序列
[2657]	<220>	
[2658]	<223>	合成的
[2659]	<400>	175
[2660]	Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg Leu Asn	
[2661]	1	5 10
[2662]	<210>	176
[2663]	<211>	9
[2664]	<212>	PRT
[2665]	<213>	人工序列
[2666]	<220>	
[2667]	<223>	合成的
[2668]	<400>	176
[2669]	Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro Thr	
[2670]	1	5
[2671]	<210>	177
[2672]	<211>	8
[2673]	<212>	PRT
[2674]	<213>	人工序列
[2675]	<220>	
[2676]	<223>	合成的
[2677]	<400>	177
[2678]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser	
[2679]	1	5
[2680]	<210>	178
[2681]	<211>	7
[2682]	<212>	PRT
[2683]	<213>	人工序列
[2684]	<220>	
[2685]	<223>	合成的
[2686]	<400>	178
[2687]	Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser	
[2688]	1	5
[2689]	<210>	179
[2690]	<211>	9

[2691]	<212>	PRT
[2692]	<213>	人工序列
[2693]	<220>	
[2694]	<223>	合成的
[2695]	<400>	179
[2696]	Gln Gln Ser Asn Gly Leu Pro Tyr Thr	
[2697]	1	5
[2698]	<210>	180
[2699]	<211>	120
[2700]	<212>	PRT
[2701]	<213>	人工序列
[2702]	<220>	
[2703]	<223>	合成的
[2704]	<400>	180
[2705]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2706]	1	5 10 15
[2707]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr	
[2708]		20 25 30
[2709]	Tyr Met Asn Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2710]		35 40 45
[2711]	Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
[2712]		50 55 60
[2713]	Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[2714]		65 70 75 80
[2715]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2716]		85 90 95
[2717]	Val Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Val His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
[2718]		100 105 110
[2719]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2720]		115 120
[2721]	<210>	181
[2722]	<211>	107
[2723]	<212>	PRT
[2724]	<213>	人工序列
[2725]	<220>	
[2726]	<223>	合成的
[2727]	<400>	181
[2728]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2729]	1	5 10 15

[2730]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Arg
[2731]	20 25 30
[2732]	Leu Thr Trp Leu Gln Gln Glu Pro Glu Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
[2733]	35 40 45
[2734]	Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
[2735]	50 55 60
[2736]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2737]	65 70 75 80
[2738]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Leu
[2739]	85 90 95
[2740]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2741]	100 105
[2742]	<210> 182
[2743]	<211> 120
[2744]	<212> PRT
[2745]	<213> 人工序列
[2746]	<220>
[2747]	<223> 合成的
[2748]	<400> 182
[2749]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2750]	1 5 10 15
[2751]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[2752]	20 25 30
[2753]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2754]	35 40 45
[2755]	Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[2756]	50 55 60
[2757]	Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2758]	65 70 75 80
[2759]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2760]	85 90 95
[2761]	Ala Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Val His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[2762]	100 105 110
[2763]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2764]	115 120
[2765]	<210> 183
[2766]	<211> 107
[2767]	<212> PRT
[2768]	<213> 人工序列

[2808]	115	120	125
[2809]	Thr Val Ser Ser		
[2810]	130		
[2811]	<210> 185		
[2812]	<211> 107		
[2813]	<212> PRT		
[2814]	<213> 人工序列		
[2815]	<220>		
[2816]	<223> 合成的		
[2817]	<400> 185		
[2818]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[2819]	1 5 10 15		
[2820]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg		
[2821]	20 25 30		
[2822]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile		
[2823]	35 40 45		
[2824]	Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[2825]	50 55 60		
[2826]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[2827]	65 70 75 80		
[2828]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Pro		
[2829]	85 90 95		
[2830]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2831]	100 105		
[2832]	<210> 186		
[2833]	<211> 118		
[2834]	<212> PRT		
[2835]	<213> 人工序列		
[2836]	<220>		
[2837]	<223> 合成的		
[2838]	<400> 186		
[2839]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2840]	1 5 10 15		
[2841]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr		
[2842]	20 25 30		
[2843]	Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[2844]	35 40 45		
[2845]	Gly Trp Leu Tyr Pro Gly Asn Asp Asn Ile Met Tyr Asn Glu Asn Phe		
[2846]	50 55 60		

[2886]	<211>	20																	
[2887]	<212>	PRT																	
[2888]	<213>	人工序列																	
[2889]	<220>																		
[2890]	<223>	合成的																	
[2891]	<400>	189																	
[2892]	Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly															
[2893]	1		5					10										15	
[2894]	Gly Gly Gly Ser																		
[2895]			20																
[2896]	<210>	190																	
[2897]	<211>	25																	
[2898]	<212>	PRT																	
[2899]	<213>	人工序列																	
[2900]	<220>																		
[2901]	<223>	合成的																	
[2902]	<400>	190																	
[2903]	Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly															
[2904]	1		5					10										15	
[2905]	Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly	Ser																
[2906]			20					25											
[2907]	<210>	191																	
[2908]	<211>	30																	
[2909]	<212>	PRT																	
[2910]	<213>	人工序列																	
[2911]	<220>																		
[2912]	<223>	合成的																	
[2913]	<400>	191																	
[2914]	Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly															
[2915]	1		5					10										15	
[2916]	Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly	Ser Gly																
[2917]			20					25										30	
[2918]	<210>	192																	
[2919]	<211>	706																	
[2920]	<212>	PRT																	
[2921]	<213>	人工序列																	
[2922]	<220>																		
[2923]	<223>	合成的																	
[2924]	<400>	192																	

[2925]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2926]	1 5 10 15
[2927]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
[2928]	20 25 30
[2929]	Tyr Met Asn Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2930]	35 40 45
[2931]	Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[2932]	50 55 60
[2933]	Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2934]	65 70 75 80
[2935]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2936]	85 90 95
[2937]	Val Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Val His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[2938]	100 105 110
[2939]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2940]	115 120 125
[2941]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[2942]	130 135 140
[2943]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2944]	145 150 155 160
[2945]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2946]	165 170 175
[2947]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2948]	180 185 190
[2949]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[2950]	195 200 205
[2951]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
[2952]	210 215 220
[2953]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
[2954]	225 230 235 240
[2955]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[2956]	245 250 255
[2957]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
[2958]	260 265 270
[2959]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[2960]	275 280 285
[2961]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[2962]	290 295 300
[2963]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

[3042]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3043]	165 170 175
[3044]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[3045]	180 185 190
[3046]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[3047]	195 200 205
[3048]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
[3049]	210 215 220
[3050]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
[3051]	225 230 235 240
[3052]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3053]	245 250 255
[3054]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
[3055]	260 265 270
[3056]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3057]	275 280 285
[3058]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3059]	290 295 300
[3060]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3061]	305 310 315 320
[3062]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[3063]	325 330 335
[3064]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3065]	340 345 350
[3066]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3067]	355 360 365
[3068]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3069]	370 375 380
[3070]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3071]	385 390 395 400
[3072]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3073]	405 410 415
[3074]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3075]	420 425 430
[3076]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly
[3077]	435 440 445
[3078]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
[3079]	450 455 460
[3080]	Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

[3081]	465		470		475		480											
[3082]	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln		
[3083]					485					490					495			
[3084]	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly		
[3085]				500						505					510			
[3086]	Gly	Arg	Thr	Ser	Tyr	Ala	Gln	Met	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr		
[3087]				515						520					525			
[3088]	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg		
[3089]		530								535					540			
[3090]	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Arg	Glu	Glu	Gln		
[3091]	545					550					555					560		
[3092]	Trp	Pro	Val	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr		
[3093]					565						570					575		
[3094]	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly		
[3095]				580							585					590		
[3096]	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly		
[3097]				595							600					605		
[3098]	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val		
[3099]		610									615					620		
[3100]	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Arg	Arg		
[3101]	625						630					635				640		
[3102]	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu		
[3103]					645						650					655		
[3104]	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser		
[3105]				660							665					670		
[3106]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln		
[3107]				675							680					685		
[3108]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ile	Ile	Pro		
[3109]		690									695					700		
[3110]	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
[3111]	705					710						715						
[3112]	<210>	194																
[3113]	<211>	214																
[3114]	<212>	PRT																
[3115]	<213>	人工序列																
[3116]	<220>																	
[3117]	<223>	合成的																
[3118]	<400>	194																
[3119]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly		

[3120]	1	5	10	15
[3121]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Arg			
[3122]	20	25	30	
[3123]	Leu Thr Trp Leu Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile			
[3124]	35	40	45	
[3125]	Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[3126]	50	55	60	
[3127]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[3128]	65	70	75	80
[3129]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Leu			
[3130]	85	90	95	
[3131]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[3132]	100	105	110	
[3133]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[3134]	115	120	125	
[3135]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
[3136]	130	135	140	
[3137]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[3138]	145	150	155	160
[3139]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[3140]	165	170	175	
[3141]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[3142]	180	185	190	
[3143]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[3144]	195	200	205	
[3145]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[3146]	210			
[3147]	<210> 195			
[3148]	<211> 227			
[3149]	<212> PRT			
[3150]	<213> 人工序列			
[3151]	<220>			
[3152]	<223> 合成的			
[3153]	<400> 195			
[3154]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
[3155]	1	5	10	15
[3156]	Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
[3157]	20	25	30	
[3158]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			

[3159]	35	40	45
[3160]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[3161]	50	55	60
[3162]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[3163]	65	70	75
[3164]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[3165]	85	90	95
[3166]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu		
[3167]	100	105	110
[3168]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[3169]	115	120	125
[3170]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[3171]	130	135	140
[3172]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[3173]	145	150	155
[3174]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[3175]	165	170	175
[3176]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[3177]	180	185	190
[3178]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[3179]	195	200	205
[3180]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[3181]	210	215	220
[3182]	Pro Gly Lys		
[3183]	225		
[3184]	<210> 196		
[3185]	<211> 227		
[3186]	<212> PRT		
[3187]	<213> 人工序列		
[3188]	<220>		
[3189]	<223> 合成的		
[3190]	<400> 196		
[3191]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[3192]	1	5	10
[3193]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[3194]	20	25	30
[3195]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[3196]	35	40	45
[3197]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		

[3198]	50	55	60
[3199]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr		
[3200]	65	70	75
[3201]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[3202]	85	90	95
[3203]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[3204]	100	105	110
[3205]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[3206]	115	120	125
[3207]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[3208]	130	135	140
[3209]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[3210]	145	150	155
[3211]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[3212]	165	170	175
[3213]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[3214]	180	185	190
[3215]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[3216]	195	200	205
[3217]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[3218]	210	215	220
[3219]	Pro Gly Lys		
[3220]	225		
[3221]	<210> 197		
[3222]	<211> 225		
[3223]	<212> PRT		
[3224]	<213> 人工序列		
[3225]	<220>		
[3226]	<223> 合成的		
[3227]	<400> 197		
[3228]	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
[3229]	1	5	10
[3230]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
[3231]	20	25	30
[3232]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
[3233]	35	40	45
[3234]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[3235]	50	55	60
[3236]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		

[3237]	65	70	75	80
[3238]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
[3239]		85	90	95
[3240]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys			
[3241]		100	105	110
[3242]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
[3243]		115	120	125
[3244]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
[3245]		130	135	140
[3246]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
[3247]	145	150	155	160
[3248]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
[3249]		165	170	175
[3250]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys			
[3251]		180	185	190
[3252]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
[3253]		195	200	205
[3254]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
[3255]		210	215	220
[3256]	Lys			
[3257]	225			
[3258]	<210> 198			
[3259]	<211> 232			
[3260]	<212> PRT			
[3261]	<213> 人工序列			
[3262]	<220>			
[3263]	<223> 合成的			
[3264]	<400> 198			
[3265]	Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro			
[3266]	1	5	10	15
[3267]	Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
[3268]		20	25	30
[3269]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
[3270]		35	40	45
[3271]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val			
[3272]		50	55	60
[3273]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
[3274]	65	70	75	80
[3275]	Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln			

[3276]		85		90		95													
[3277]	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly			
[3278]					100					105					110				
[3279]	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro			
[3280]					115					120					125				
[3281]	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr			
[3282]					130					135					140				
[3283]	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser			
[3284]					145					150					155				160
[3285]	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr			
[3286]					165					170					175				
[3287]	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr			
[3288]					180					185					190				
[3289]	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe			
[3290]					195					200					205				
[3291]	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys			
[3292]					210					215					220				
[3293]	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
[3294]					225					230									
[3295]	<210>	199																	
[3296]	<211>	226																	
[3297]	<212>	PRT																	
[3298]	<213>	人工序列																	
[3299]	<220>																		
[3300]	<223>	合成的																	
[3301]	<400>	199																	
[3302]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly			
[3303]					1					5					10				15
[3304]	Gly	Pro	Asp	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met			
[3305]					20					25					30				
[3306]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His			
[3307]					35					40					45				
[3308]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val			
[3309]					50					55					60				
[3310]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr			
[3311]					65					70					75				80
[3312]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly			
[3313]					85					90					95				
[3314]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu			

[3354]	115	120	125
[3355]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[3356]	130	135	140
[3357]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[3358]	145	150	155
[3359]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[3360]	165	170	175
[3361]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[3362]	180	185	190
[3363]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[3364]	195	200	205
[3365]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[3366]	210	215	220
[3367]	Pro Gly		
[3368]	225		
[3369]	<210> 201		
[3370]	<211> 224		
[3371]	<212> PRT		
[3372]	<213> 人工序列		
[3373]	<220>		
[3374]	<223> 合成的		
[3375]	<400> 201		
[3376]	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
[3377]	1	5	10
[3378]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
[3379]	20	25	30
[3380]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
[3381]	35	40	45
[3382]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[3383]	50	55	60
[3384]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
[3385]	65	70	75
[3386]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[3387]	85	90	95
[3388]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
[3389]	100	105	110
[3390]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[3391]	115	120	125
[3392]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		

[3393]	130	135	140
[3394]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[3395]	145	150	155
[3396]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[3397]	165	170	175
[3398]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
[3399]	180	185	190
[3400]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[3401]	195	200	205
[3402]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[3403]	210	215	220
[3404]	<210> 202		
[3405]	<211> 231		
[3406]	<212> PRT		
[3407]	<213> 人工序列		
[3408]	<220>		
[3409]	<223> 合成的		
[3410]	<400> 202		
[3411]	Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro		
[3412]	1	5	10
[3413]	Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
[3414]	20	25	30
[3415]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
[3416]	35	40	45
[3417]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val		
[3418]	50	55	60
[3419]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
[3420]	65	70	75
[3421]	Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln		
[3422]	85	90	95
[3423]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly		
[3424]	100	105	110
[3425]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro		
[3426]	115	120	125
[3427]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
[3428]	130	135	140
[3429]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
[3430]	145	150	155
[3431]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		

[3471]		180		185		190										
[3472]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys
[3473]		195		200		205										
[3474]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro
[3475]		210		215		220										
[3476]	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[3477]		225		230		235										
[3478]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[3479]		245		250		255										
[3480]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu
[3481]		260		265		270										
[3482]	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[3483]		275		280		285										
[3484]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[3485]		290		295		300										
[3486]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[3487]		305		310		315										
[3488]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[3489]		325		330		335										
[3490]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[3491]		340		345		350										
[3492]	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[3493]		355		360		365										
[3494]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[3495]		370		375		380										
[3496]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[3497]		385		390		395										
[3498]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[3499]		405		410		415										
[3500]	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[3501]		420		425		430										
[3502]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	
[3503]		435		440		445										
[3504]	<210>	204														
[3505]	<211>	214														
[3506]	<212>	PRT														
[3507]	<213>	人工序列														
[3508]	<220>															
[3509]	<223>	合成的														

[3510]	<400> 204
[3511]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[3512]	1 5 10 15
[3513]	Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Arg
[3514]	20 25 30
[3515]	Leu Thr Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
[3516]	35 40 45
[3517]	Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Asn Gly
[3518]	50 55 60
[3519]	Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
[3520]	65 70 75 80
[3521]	Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Leu
[3522]	85 90 95
[3523]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3524]	100 105 110
[3525]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3526]	115 120 125
[3527]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3528]	130 135 140
[3529]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3530]	145 150 155 160
[3531]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3532]	165 170 175
[3533]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3534]	180 185 190
[3535]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3536]	195 200 205
[3537]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3538]	210
[3539]	<210> 205
[3540]	<211> 330
[3541]	<212> PRT
[3542]	<213> 人工序列
[3543]	<220>
[3544]	<223> 合成的
[3545]	<400> 205
[3546]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3547]	1 5 10 15
[3548]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

[3627]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3628]	260 265 270
[3629]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3630]	275 280 285
[3631]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3632]	290 295 300
[3633]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3634]	305 310 315 320
[3635]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3636]	325 330
[3637]	<210> 207
[3638]	<211> 327
[3639]	<212> PRT
[3640]	<213> 人工序列
[3641]	<220>
[3642]	<223> 合成的
[3643]	<400> 207
[3644]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[3645]	1 5 10 15
[3646]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3647]	20 25 30
[3648]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3649]	35 40 45
[3650]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3651]	50 55 60
[3652]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[3653]	65 70 75 80
[3654]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3655]	85 90 95
[3656]	Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3657]	100 105 110
[3658]	Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3659]	115 120 125
[3660]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3661]	130 135 140
[3662]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3663]	145 150 155 160
[3664]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[3665]	165 170 175

[3666]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3667]	180 185 190
[3668]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[3669]	195 200 205
[3670]	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3671]	210 215 220
[3672]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[3673]	225 230 235 240
[3674]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3675]	245 250 255
[3676]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3677]	260 265 270
[3678]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3679]	275 280 285
[3680]	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3681]	290 295 300
[3682]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3683]	305 310 315 320
[3684]	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[3685]	325
[3686]	<210> 208
[3687]	<211> 326
[3688]	<212> PRT
[3689]	<213> 人工序列
[3690]	<220>
[3691]	<223> 合成的
[3692]	<400> 208
[3693]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[3694]	1 5 10 15
[3695]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3696]	20 25 30
[3697]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3698]	35 40 45
[3699]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3700]	50 55 60
[3701]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[3702]	65 70 75 80
[3703]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3704]	85 90 95

[3705]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3706]	100 105 110
[3707]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[3708]	115 120 125
[3709]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[3710]	130 135 140
[3711]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[3712]	145 150 155 160
[3713]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[3714]	165 170 175
[3715]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[3716]	180 185 190
[3717]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
[3718]	195 200 205
[3719]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[3720]	210 215 220
[3721]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[3722]	225 230 235 240
[3723]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[3724]	245 250 255
[3725]	Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[3726]	260 265 270
[3727]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[3728]	275 280 285
[3729]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[3730]	290 295 300
[3731]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[3732]	305 310 315 320
[3733]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3734]	325
[3735]	<210> 209
[3736]	<211> 329
[3737]	<212> PRT
[3738]	<213> 人工序列
[3739]	<220>
[3740]	<223> 合成的
[3741]	<400> 209
[3742]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3743]	1 5 10 15

[3744]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3745]	20 25 30
[3746]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3747]	35 40 45
[3748]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3749]	50 55 60
[3750]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3751]	65 70 75 80
[3752]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3753]	85 90 95
[3754]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3755]	100 105 110
[3756]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[3757]	115 120 125
[3758]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3759]	130 135 140
[3760]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3761]	145 150 155 160
[3762]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3763]	165 170 175
[3764]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3765]	180 185 190
[3766]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3767]	195 200 205
[3768]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3769]	210 215 220
[3770]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[3771]	225 230 235 240
[3772]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3773]	245 250 255
[3774]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3775]	260 265 270
[3776]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3777]	275 280 285
[3778]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3779]	290 295 300
[3780]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3781]	305 310 315 320
[3782]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[3783]		325	
[3784]	<210>	210	
[3785]	<211>	329	
[3786]	<212>	PRT	
[3787]	<213>	人工序列	
[3788]	<220>		
[3789]	<223>	合成的	
[3790]	<400>	210	
[3791]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[3792]	1	5	10 15
[3793]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[3794]		20	25 30
[3795]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[3796]		35	40 45
[3797]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[3798]		50	55 60
[3799]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[3800]		65	70 75 80
[3801]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[3802]		85	90 95
[3803]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[3804]		100	105 110
[3805]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[3806]		115	120 125
[3807]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[3808]		130	135 140
[3809]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[3810]		145	150 155 160
[3811]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[3812]		165	170 175
[3813]	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[3814]		180	185 190
[3815]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[3816]		195	200 205
[3817]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[3818]		210	215 220
[3819]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
[3820]		225	230 235 240
[3821]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		

[3822]		245		250		255													
[3823]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn			
[3824]					260						265								270
[3825]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe			
[3826]					275														285
[3827]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn			
[3828]					290														300
[3829]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr			
[3830]					305														310
[3831]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly										315
[3832]																			320
[3833]					325														
[3833]	<210>	211																	
[3834]	<211>	326																	
[3835]	<212>	PRT																	
[3836]	<213>	人工序列																	
[3837]	<220>																		
[3838]	<223>	合成的																	
[3839]	<400>	211																	
[3840]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg			
[3841]	1				5														10
[3842]	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
[3843]																			15
[3844]					20														25
[3845]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			30
[3846]																			35
[3847]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			40
[3848]																			45
[3849]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr			50
[3850]																			55
[3851]	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			60
[3852]																			65
[3853]	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro			70
[3854]																			75
[3855]					100														80
[3856]	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys			85
[3857]																			90
[3858]																			95
[3859]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val			100
[3860]																			105
[3861]																			110
[3862]																			115
[3863]																			120
[3864]																			125
[3865]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val			130
[3866]																			135
[3867]																			140
[3868]	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp			145
[3869]																			150
[3870]																			155
[3871]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe			160

[3861]		165		170		175													
[3862]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp			
[3863]				180						185					190				
[3864]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu			
[3865]				195						200					205				
[3866]	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg			
[3867]		210								215					220				
[3868]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys			
[3869]	225									230					235				240
[3870]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp			
[3871]					245						250					255			
[3872]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys			
[3873]				260							265					270			
[3874]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser			
[3875]				275							280					285			
[3876]	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser			
[3877]		290								295					300				
[3878]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser			
[3879]	305									310					315				320
[3880]	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly													
[3881]					325														
[3882]	<210>	212																	
[3883]	<211>	325																	
[3884]	<212>	PRT																	
[3885]	<213>	人工序列																	
[3886]	<220>																		
[3887]	<223>	合成的																	
[3888]	<400>	212																	
[3889]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg			
[3890]	1				5					10					15				
[3891]	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
[3892]					20					25					30				
[3893]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			
[3894]					35					40					45				
[3895]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			
[3896]		50								55					60				
[3897]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr			
[3898]	65									70					75				80
[3899]	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			

[3978]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala
[3979]	325 330
[3980]	<210> 214
[3981]	<211> 330
[3982]	<212> PRT
[3983]	<213> 人工序列
[3984]	<220>
[3985]	<223> 合成的
[3986]	<400> 214
[3987]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3988]	1 5 10 15
[3989]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3990]	20 25 30
[3991]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3992]	35 40 45
[3993]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3994]	50 55 60
[3995]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3996]	65 70 75 80
[3997]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3998]	85 90 95
[3999]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[4000]	100 105 110
[4001]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[4002]	115 120 125
[4003]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[4004]	130 135 140
[4005]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[4006]	145 150 155 160
[4007]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[4008]	165 170 175
[4009]	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[4010]	180 185 190
[4011]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[4012]	195 200 205
[4013]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[4014]	210 215 220
[4015]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[4016]	225 230 235 240

[4017]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[4018]	245 250 255
[4019]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[4020]	260 265 270
[4021]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[4022]	275 280 285
[4023]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[4024]	290 295 300
[4025]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[4026]	305 310 315 320
[4027]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala
[4028]	325 330
[4029]	<210> 215
[4030]	<211> 327
[4031]	<212> PRT
[4032]	<213> 人工序列
[4033]	<220>
[4034]	<223> 合成的
[4035]	<400> 215
[4036]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[4037]	1 5 10 15
[4038]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[4039]	20 25 30
[4040]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[4041]	35 40 45
[4042]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[4043]	50 55 60
[4044]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[4045]	65 70 75 80
[4046]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[4047]	85 90 95
[4048]	Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[4049]	100 105 110
[4050]	Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[4051]	115 120 125
[4052]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[4053]	130 135 140
[4054]	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[4055]	145 150 155 160

[4056]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[4057]	165 170 175
[4058]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[4059]	180 185 190
[4060]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[4061]	195 200 205
[4062]	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[4063]	210 215 220
[4064]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[4065]	225 230 235 240
[4066]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[4067]	245 250 255
[4068]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[4069]	260 265 270
[4070]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[4071]	275 280 285
[4072]	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[4073]	290 295 300
[4074]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[4075]	305 310 315 320
[4076]	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala
[4077]	325
[4078]	<210> 216
[4079]	<211> 30
[4080]	<212> PRT
[4081]	<213> 人工序列
[4082]	<220>
[4083]	<223> 合成的
[4084]	<400> 216
[4085]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4086]	1 5 10 15
[4087]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr
[4088]	20 25 30
[4089]	<210> 217
[4090]	<211> 14
[4091]	<212> PRT
[4092]	<213> 人工序列
[4093]	<220>
[4094]	<223> 合成的

- [4095] <400> 217
- [4096] Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
- [4097] 1 5 10
- [4098] <210> 218
- [4099] <211> 32
- [4100] <212> PRT
- [4101] <213> 人工序列
- [4102] <220>
- [4103] <223> 合成的
- [4104] <400> 218
- [4105] Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
- [4106] 1 5 10 15
- [4107] Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
- [4108] 20 25 30
- [4109] <210> 219
- [4110] <211> 11
- [4111] <212> PRT
- [4112] <213> 人工序列
- [4113] <220>
- [4114] <223> 合成的
- [4115] <400> 219
- [4116] Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
- [4117] 1 5 10
- [4118] <210> 220
- [4119] <211> 23
- [4120] <212> PRT
- [4121] <213> 人工序列
- [4122] <220>
- [4123] <223> 合成的
- [4124] <400> 220
- [4125] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [4126] 1 5 10 15
- [4127] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
- [4128] 20
- [4129] <210> 221
- [4130] <211> 15
- [4131] <212> PRT
- [4132] <213> 人工序列
- [4133] <220>

[4134]	<223>	合成的
[4135]	<400>	221
[4136]	Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr	
[4137]	1	5 10 15
[4138]	<210>	222
[4139]	<211>	39
[4140]	<212>	PRT
[4141]	<213>	人工序列
[4142]	<220>	
[4143]	<223>	合成的
[4144]	<400>	222
[4145]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[4146]	1	5 10 15
[4147]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys	
[4148]		20 25 30
[4149]	Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro	
[4150]		35
[4151]	<210>	223
[4152]	<211>	11
[4153]	<212>	PRT
[4154]	<213>	人工序列
[4155]	<220>	
[4156]	<223>	合成的
[4157]	<400>	223
[4158]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
[4159]	1	5 10
[4160]	<210>	224
[4161]	<211>	30
[4162]	<212>	PRT
[4163]	<213>	人工序列
[4164]	<220>	
[4165]	<223>	合成的
[4166]	<400>	224
[4167]	Gln Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[4168]	1	5 10 15
[4169]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr	
[4170]		20 25 30
[4171]	<210>	225
[4172]	<211>	32

- [4173] <212> PRT
 [4174] <213> 人工序列
 [4175] <220>
 [4176] <223> 合成的
 [4177] <400> 225
 [4178] Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 [4179] 1 5 10 15
 [4180] Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Ala Arg
 [4181] 20 25 30
 [4182] <210> 226
 [4183] <211> 11
 [4184] <212> PRT
 [4185] <213> 人工序列
 [4186] <220>
 [4187] <223> 合成的
 [4188] <400> 226
 [4189] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 [4190] 1 5 10
 [4191] <210> 227
 [4192] <211> 23
 [4193] <212> PRT
 [4194] <213> 人工序列
 [4195] <220>
 [4196] <223> 合成的
 [4197] <400> 227
 [4198] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [4199] 1 5 10 15
 [4200] Asp Arg Val Thr Ile Pro Cys
 [4201] 20
 [4202] <210> 228
 [4203] <211> 15
 [4204] <212> PRT
 [4205] <213> 人工序列
 [4206] <220>
 [4207] <223> 合成的
 [4208] <400> 228
 [4209] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 [4210] 1 5 10 15
 [4211] <210> 229

- [4251] <210> 233
 [4252] <211> 12
 [4253] <212> PRT
 [4254] <213> 人工序列
 [4255] <220>
 [4256] <223> 合成的
 [4257] <400> 233
 [4258] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Val Ala
 [4259] 1 5 10
 [4260] <210> 234
 [4261] <211> 32
 [4262] <212> PRT
 [4263] <213> 人工序列
 [4264] <220>
 [4265] <223> 合成的
 [4266] <400> 234
 [4267] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 [4268] 1 5 10 15
 [4269] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 [4270] 20 25 30
 [4271] <210> 235
 [4272] <211> 10
 [4273] <212> PRT
 [4274] <213> 人工序列
 [4275] <220>
 [4276] <223> 合成的
 [4277] <400> 235
 [4278] Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 [4279] 1 5 10
 [4280] <210> 236
 [4281] <211> 11
 [4282] <212> PRT
 [4283] <213> 人工序列
 [4284] <220>
 [4285] <223> 合成的
 [4286] <400> 236
 [4287] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [4288] 1 5 10
 [4289] <210> 237

[4290]	<211>	32
[4291]	<212>	PRT
[4292]	<213>	人工序列
[4293]	<220>	
[4294]	<223>	合成的
[4295]	<400>	237
[4296]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[4297]	1	5 10 15
[4298]	Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys	
[4299]		20 25 30
[4300]	<210>	238
[4301]	<211>	10
[4302]	<212>	PRT
[4303]	<213>	人工序列
[4304]	<220>	
[4305]	<223>	合成的
[4306]	<400>	238
[4307]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[4308]	1	5 10
[4309]	<210>	239
[4310]	<211>	30
[4311]	<212>	PRT
[4312]	<213>	人工序列
[4313]	<220>	
[4314]	<223>	合成的
[4315]	<400>	239
[4316]	Glu Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[4317]	1	5 10 15
[4318]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr	
[4319]		20 25 30
[4320]	<210>	240
[4321]	<211>	32
[4322]	<212>	PRT
[4323]	<213>	人工序列
[4324]	<220>	
[4325]	<223>	合成的
[4326]	<400>	240
[4327]	Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu	
[4328]	1	5 10 15

[4329]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
[4330]	20 25 30
[4331]	<210> 241
[4332]	<211> 30
[4333]	<212> PRT
[4334]	<213> 人工序列
[4335]	<220>
[4336]	<223> 合成的
[4337]	<400> 241
[4338]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4339]	1 5 10 15
[4340]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser
[4341]	20 25 30
[4342]	<210> 242
[4343]	<211> 30
[4344]	<212> PRT
[4345]	<213> 人工序列
[4346]	<220>
[4347]	<223> 合成的
[4348]	<400> 242
[4349]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
[4350]	1 5 10 15
[4351]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr
[4352]	20 25 30
[4353]	<210> 243
[4354]	<211> 32
[4355]	<212> PRT
[4356]	<213> 人工序列
[4357]	<220>
[4358]	<223> 合成的
[4359]	<400> 243
[4360]	Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
[4361]	1 5 10 15
[4362]	Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
[4363]	20 25 30
[4364]	<210> 244
[4365]	<211> 32
[4366]	<212> PRT
[4367]	<213> 人工序列

- [4368] <220>
- [4369] <223> 合成的
- [4370] <400> 244
- [4371] Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 [4372] 1 5 10 15
- [4373] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ile Tyr Tyr Cys
 [4374] 20 25 30
- [4375] <210> 245
- [4376] <211> 10
- [4377] <212> PRT
- [4378] <213> 人工序列
- [4379] <220>
- [4380] <223> 合成的
- [4381] <400> 245
- [4382] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Phe Lys
 [4383] 1 5 10
- [4384] <210> 246
- [4385] <211> 30
- [4386] <212> PRT
- [4387] <213> 人工序列
- [4388] <220>
- [4389] <223> 合成的
- [4390] <400> 246
- [4391] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 [4392] 1 5 10 15
- [4393] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 [4394] 20 25 30
- [4395] <210> 247
- [4396] <211> 14
- [4397] <212> PRT
- [4398] <213> 人工序列
- [4399] <220>
- [4400] <223> 合成的
- [4401] <400> 247
- [4402] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 [4403] 1 5 10
- [4404] <210> 248
- [4405] <211> 32
- [4406] <212> PRT

[4407]	<213>	人工序列
[4408]	<220>	
[4409]	<223>	合成的
[4410]	<400>	248
[4411]	Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln	
[4412]	1	5 10 15
[4413]	Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg	
[4414]		20 25 30
[4415]	<210>	249
[4416]	<211>	23
[4417]	<212>	PRT
[4418]	<213>	人工序列
[4419]	<220>	
[4420]	<223>	合成的
[4421]	<400>	249
[4422]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly	
[4423]	1	5 10 15
[4424]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys	
[4425]		20
[4426]	<210>	250
[4427]	<211>	15
[4428]	<212>	PRT
[4429]	<213>	人工序列
[4430]	<220>	
[4431]	<223>	合成的
[4432]	<400>	250
[4433]	Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Val Leu Ile Tyr	
[4434]	1	5 10 15
[4435]	<210>	251
[4436]	<211>	32
[4437]	<212>	PRT
[4438]	<213>	人工序列
[4439]	<220>	
[4440]	<223>	合成的
[4441]	<400>	251
[4442]	Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[4443]	1	5 10 15
[4444]	Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys	
[4445]		20 25 30

[4485]		20		25		30
[4486]	<210>	256				
[4487]	<211>	22				
[4488]	<212>	PRT				
[4489]	<213>	人工序列				
[4490]	<220>					
[4491]	<223>	合成的				
[4492]	<400>	256				
[4493]	Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly					
[4494]	1	5		10		15
[4495]	Thr Val Thr Leu Thr Cys					
[4496]		20				
[4497]	<210>	257				
[4498]	<211>	15				
[4499]	<212>	PRT				
[4500]	<213>	人工序列				
[4501]	<220>					
[4502]	<223>	合成的				
[4503]	<400>	257				
[4504]	Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Leu Phe Arg Gly Leu Ile Gly					
[4505]	1	5		10		15
[4506]	<210>	258				
[4507]	<211>	32				
[4508]	<212>	PRT				
[4509]	<213>	人工序列				
[4510]	<220>					
[4511]	<223>	合成的				
[4512]	<400>	258				
[4513]	Trp Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala					
[4514]	1	5		10		15
[4515]	Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys					
[4516]		20		25		30
[4517]	<210>	259				
[4518]	<211>	10				
[4519]	<212>	PRT				
[4520]	<213>	人工序列				
[4521]	<220>					
[4522]	<223>	合成的				
[4523]	<400>	259				

- [4563] <400> 263
 [4564] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [4565] 1 5 10 15
 [4566] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 [4567] 20 25 30
 [4568] <210> 264
 [4569] <211> 14
 [4570] <212> PRT
 [4571] <213> 人工序列
 [4572] <220>
 [4573] <223> 合成的
 [4574] <400> 264
 [4575] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 [4576] 1 5 10
 [4577] <210> 265
 [4578] <211> 32
 [4579] <212> PRT
 [4580] <213> 人工序列
 [4581] <220>
 [4582] <223> 合成的
 [4583] <400> 265
 [4584] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 [4585] 1 5 10 15
 [4586] Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 [4587] 20 25 30
 [4588] <210> 266
 [4589] <211> 11
 [4590] <212> PRT
 [4591] <213> 人工序列
 [4592] <220>
 [4593] <223> 合成的
 [4594] <400> 266
 [4595] Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 [4596] 1 5 10
 [4597] <210> 267
 [4598] <211> 23
 [4599] <212> PRT
 [4600] <213> 人工序列
 [4601] <220>

- [4602] <223> 合成的
- [4603] <400> 267
- [4604] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
- [4605] 1 5 10 15
- [4606] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
- [4607] 20
- [4608] <210> 268
- [4609] <211> 15
- [4610] <212> PRT
- [4611] <213> 人工序列
- [4612] <220>
- [4613] <223> 合成的
- [4614] <400> 268
- [4615] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
- [4616] 1 5 10 15
- [4617] <210> 269
- [4618] <211> 32
- [4619] <212> PRT
- [4620] <213> 人工序列
- [4621] <220>
- [4622] <223> 合成的
- [4623] <400> 269
- [4624] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
- [4625] 1 5 10 15
- [4626] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
- [4627] 20 25 30
- [4628] <210> 270
- [4629] <211> 10
- [4630] <212> PRT
- [4631] <213> 人工序列
- [4632] <220>
- [4633] <223> 合成的
- [4634] <400> 270
- [4635] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
- [4636] 1 5 10
- [4637] <210> 271
- [4638] <211> 30
- [4639] <212> PRT
- [4640] <213> 人工序列

- [4641] <220>
- [4642] <223> 合成的
- [4643] <400> 271
- [4644] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
- [4645] 1 5 10 15
- [4646] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr
- [4647] 20 25 30
- [4648] <210> 272
- [4649] <211> 14
- [4650] <212> PRT
- [4651] <213> 人工序列
- [4652] <220>
- [4653] <223> 合成的
- [4654] <400> 272
- [4655] Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
- [4656] 1 5 10
- [4657] <210> 273
- [4658] <211> 32
- [4659] <212> PRT
- [4660] <213> 人工序列
- [4661] <220>
- [4662] <223> 合成的
- [4663] <400> 273
- [4664] Arg Thr Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
- [4665] 1 5 10 15
- [4666] Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
- [4667] 20 25 30
- [4668] <210> 274
- [4669] <211> 11
- [4670] <212> PRT
- [4671] <213> 人工序列
- [4672] <220>
- [4673] <223> 合成的
- [4674] <400> 274
- [4675] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
- [4676] 1 5 10
- [4677] <210> 275
- [4678] <211> 23
- [4679] <212> PRT

- [4680] <213> 人工序列
- [4681] <220>
- [4682] <223> 合成的
- [4683] <400> 275
- [4684] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [4685] 1 5 10 15
- [4686] Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys
- [4687] 20
- [4688] <210> 276
- [4689] <211> 10
- [4690] <212> PRT
- [4691] <213> 人工序列
- [4692] <220>
- [4693] <223> 合成的
- [4694] <400> 276
- [4695] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
- [4696] 1 5 10
- [4697] <210> 277
- [4698] <211> 14
- [4699] <212> PRT
- [4700] <213> 人工序列
- [4701] <220>
- [4702] <223> 合成的
- [4703] <400> 277
- [4704] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
- [4705] 1 5 10
- [4706] <210> 278
- [4707] <211> 31
- [4708] <212> PRT
- [4709] <213> 人工序列
- [4710] <220>
- [4711] <223> 合成的
- [4712] <400> 278
- [4713] Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
- [4714] 1 5 10 15
- [4715] Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys Ala
- [4716] 20 25 30
- [4717] <210> 279
- [4718] <211> 11

- [4719] <212> PRT
- [4720] <213> 人工序列
- [4721] <220>
- [4722] <223> 合成的
- [4723] <400> 279
- [4724] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
- [4725] 1 5 10
- [4726] <210> 280
- [4727] <211> 23
- [4728] <212> PRT
- [4729] <213> 人工序列
- [4730] <220>
- [4731] <223> 合成的
- [4732] <400> 280
- [4733] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [4734] 1 5 10 15
- [4735] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
- [4736] 20
- [4737] <210> 281
- [4738] <211> 10
- [4739] <212> PRT
- [4740] <213> 人工序列
- [4741] <220>
- [4742] <223> 合成的
- [4743] <400> 281
- [4744] Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys
- [4745] 1 5 10
- [4746] <210> 282
- [4747] <211> 10
- [4748] <212> PRT
- [4749] <213> 人工序列
- [4750] <220>
- [4751] <223> 合成的
- [4752] <400> 282
- [4753] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
- [4754] 1 5 10
- [4755] <210> 283
- [4756] <211> 30
- [4757] <212> PRT

[4758]	<213>	人工序列
[4759]	<220>	
[4760]	<223>	合成的
[4761]	<400>	283
[4762]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[4763]	1	5 10 15
[4764]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr	
[4765]		20 25 30
[4766]	<210>	284
[4767]	<211>	32
[4768]	<212>	PRT
[4769]	<213>	人工序列
[4770]	<220>	
[4771]	<223>	合成的
[4772]	<400>	284
[4773]	Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu	
[4774]	1	5 10 15
[4775]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg	
[4776]		20 25 30
[4777]	<210>	285
[4778]	<211>	23
[4779]	<212>	PRT
[4780]	<213>	人工序列
[4781]	<220>	
[4782]	<223>	合成的
[4783]	<400>	285
[4784]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly	
[4785]	1	5 10 15
[4786]	Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys	
[4787]		20
[4788]	<210>	286
[4789]	<211>	15
[4790]	<212>	PRT
[4791]	<213>	人工序列
[4792]	<220>	
[4793]	<223>	合成的
[4794]	<400>	286
[4795]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr	
[4796]	1	5 10 15

- [4797] <210> 287
 [4798] <211> 32
 [4799] <212> PRT
 [4800] <213> 人工序列
 [4801] <220>
 [4802] <223> 合成的
 [4803] <400> 287
 [4804] Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 [4805] 1 5 10 15
 [4806] Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys
 [4807] 20 25 30
 [4808] <210> 288
 [4809] <211> 31
 [4810] <212> PRT
 [4811] <213> 人工序列
 [4812] <220>
 [4813] <223> 合成的
 [4814] <400> 288
 [4815] Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
 [4816] 1 5 10 15
 [4817] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 [4818] 20 25 30
 [4819] <210> 289
 [4820] <211> 23
 [4821] <212> PRT
 [4822] <213> 人工序列
 [4823] <220>
 [4824] <223> 合成的
 [4825] <400> 289
 [4826] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [4827] 1 5 10 15
 [4828] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 [4829] 20
 [4830] <210> 290
 [4831] <211> 15
 [4832] <212> PRT
 [4833] <213> 人工序列
 [4834] <220>
 [4835] <223> 合成的

- [4836] <400> 290
- [4837] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr
- [4838] 1 5 10 15
- [4839] <210> 291
- [4840] <211> 32
- [4841] <212> PRT
- [4842] <213> 人工序列
- [4843] <220>
- [4844] <223> 合成的
- [4845] <400> 291
- [4846] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
- [4847] 1 5 10 15
- [4848] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
- [4849] 20 25 30
- [4850] <210> 292
- [4851] <211> 10
- [4852] <212> PRT
- [4853] <213> 人工序列
- [4854] <220>
- [4855] <223> 合成的
- [4856] <400> 292
- [4857] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
- [4858] 1 5 10
- [4859] <210> 293
- [4860] <211> 14
- [4861] <212> PRT
- [4862] <213> 人工序列
- [4863] <220>
- [4864] <223> 合成的
- [4865] <400> 293
- [4866] Trp Met Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
- [4867] 1 5 10
- [4868] <210> 294
- [4869] <211> 23
- [4870] <212> PRT
- [4871] <213> 人工序列
- [4872] <220>
- [4873] <223> 合成的
- [4874] <400> 294

- [4914] <220>
- [4915] <223> 合成的
- [4916] <400> 298
- [4917] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 [4918] 1 5 10 15
- [4919] Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys
 [4920] 20 25 30
- [4921] <210> 299
- [4922] <211> 10
- [4923] <212> PRT
- [4924] <213> 人工序列
- [4925] <220>
- [4926] <223> 合成的
- [4927] <400> 299
- [4928] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [4929] 1 5 10
- [4930] <210> 300
- [4931] <211> 32
- [4932] <212> PRT
- [4933] <213> 人工序列
- [4934] <220>
- [4935] <223> 合成的
- [4936] <400> 300
- [4937] Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 [4938] 1 5 10 15
- [4939] Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 [4940] 20 25 30
- [4941] <210> 301
- [4942] <211> 32
- [4943] <212> PRT
- [4944] <213> 人工序列
- [4945] <220>
- [4946] <223> 合成的
- [4947] <400> 301
- [4948] Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
 [4949] 1 5 10 15
- [4950] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 [4951] 20 25 30
- [4952] <210> 302

[4992]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
[4993]	20
[4994]	<210> 306
[4995]	<211> 15
[4996]	<212> PRT
[4997]	<213> 人工序列
[4998]	<220>
[4999]	<223> 合成的
[5000]	<400> 306
[5001]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe
[5002]	1 5 10 15
[5003]	<210> 307
[5004]	<211> 32
[5005]	<212> PRT
[5006]	<213> 人工序列
[5007]	<220>
[5008]	<223> 合成的
[5009]	<400> 307
[5010]	Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
[5011]	1 5 10 15
[5012]	Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys
[5013]	20 25 30
[5014]	<210> 308
[5015]	<211> 15
[5016]	<212> PRT
[5017]	<213> 人工序列
[5018]	<220>
[5019]	<223> 合成的
[5020]	<400> 308
[5021]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp
[5022]	1 5 10 15
[5023]	<210> 309
[5024]	<211> 32
[5025]	<212> PRT
[5026]	<213> 人工序列
[5027]	<220>
[5028]	<223> 合成的
[5029]	<400> 309
[5030]	Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[5031]	1	5	10	15
[5032]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg			
[5033]		20	25	30
[5034]	<210>	310		
[5035]	<211>	23		
[5036]	<212>	PRT		
[5037]	<213>	人工序列		
[5038]	<220>			
[5039]	<223>	合成的		
[5040]	<400>	310		
[5041]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val Gly			
[5042]	1	5	10	15
[5043]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys			
[5044]		20		
[5045]	<210>	311		
[5046]	<211>	15		
[5047]	<212>	PRT		
[5048]	<213>	人工序列		
[5049]	<220>			
[5050]	<223>	合成的		
[5051]	<400>	311		
[5052]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile His			
[5053]	1	5	10	15
[5054]	<210>	312		
[5055]	<211>	32		
[5056]	<212>	PRT		
[5057]	<213>	人工序列		
[5058]	<220>			
[5059]	<223>	合成的		
[5060]	<400>	312		
[5061]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr			
[5062]	1	5	10	15
[5063]	Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys			
[5064]		20	25	30
[5065]	<210>	313		
[5066]	<211>	23		
[5067]	<212>	PRT		
[5068]	<213>	人工序列		
[5069]	<220>			

- [5070] <223> 合成的
- [5071] <400> 313
- [5072] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
- [5073] 1 5 10 15
- [5074] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
- [5075] 20
- [5076] <210> 314
- [5077] <211> 15
- [5078] <212> PRT
- [5079] <213> 人工序列
- [5080] <220>
- [5081] <223> 合成的
- [5082] <400> 314
- [5083] Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Lys
- [5084] 1 5 10 15
- [5085] <210> 315
- [5086] <211> 31
- [5087] <212> PRT
- [5088] <213> 人工序列
- [5089] <220>
- [5090] <223> 合成的
- [5091] <400> 315
- [5092] Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu
- [5093] 1 5 10 15
- [5094] Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
- [5095] 20 25 30
- [5096] <210> 316
- [5097] <211> 30
- [5098] <212> PRT
- [5099] <213> 人工序列
- [5100] <220>
- [5101] <223> 合成的
- [5102] <400> 316
- [5103] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
- [5104] 1 5 10 15
- [5105] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
- [5106] 20 25 30
- [5107] <210> 317
- [5108] <211> 14

- [5109] <212> PRT
- [5110] <213> 人工序列
- [5111] <220>
- [5112] <223> 合成的
- [5113] <400> 317
- [5114] Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
- [5115] 1 5 10
- [5116] <210> 318
- [5117] <211> 32
- [5118] <212> PRT
- [5119] <213> 人工序列
- [5120] <220>
- [5121] <223> 合成的
- [5122] <400> 318
- [5123] Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
- [5124] 1 5 10 15
- [5125] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
- [5126] 20 25 30
- [5127] <210> 319
- [5128] <211> 11
- [5129] <212> PRT
- [5130] <213> 人工序列
- [5131] <220>
- [5132] <223> 合成的
- [5133] <400> 319
- [5134] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
- [5135] 1 5 10
- [5136] <210> 320
- [5137] <211> 23
- [5138] <212> PRT
- [5139] <213> 人工序列
- [5140] <220>
- [5141] <223> 合成的
- [5142] <400> 320
- [5143] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [5144] 1 5 10 15
- [5145] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
- [5146] 20
- [5147] <210> 321

[5226]		20		25		30
[5227]	<210>	329				
[5228]	<211>	15				
[5229]	<212>	PRT				
[5230]	<213>	人工序列				
[5231]	<220>					
[5232]	<223>	合成的				
[5233]	<400>	329				
[5234]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Leu					
[5235]	1	5		10		15
[5236]	<210>	330				
[5237]	<211>	30				
[5238]	<212>	PRT				
[5239]	<213>	人工序列				
[5240]	<220>					
[5241]	<223>	合成的				
[5242]	<400>	330				
[5243]	Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu					
[5244]	1	5		10		15
[5245]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys					
[5246]		20		25		30
[5247]	<210>	331				
[5248]	<211>	26				
[5249]	<212>	PRT				
[5250]	<213>	人工序列				
[5251]	<220>					
[5252]	<223>	合成的				
[5253]	<400>	331				
[5254]	Phe Asp Tyr Trp Asp Asp Gly Tyr Tyr Val Glu His Phe Asp Tyr Trp					
[5255]	1	5		10		15
[5256]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[5257]		20		25		
[5258]	<210>	332				
[5259]	<211>	15				
[5260]	<212>	PRT				
[5261]	<213>	人工序列				
[5262]	<220>					
[5263]	<223>	合成的				
[5264]	<400>	332				

[5304]	<223>	合成的
[5305]	<400>	336
[5306]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr	
[5307]	1	5 10 15
[5308]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys	
[5309]		20 25 30
[5310]	<210>	337
[5311]	<211>	10
[5312]	<212>	PRT
[5313]	<213>	人工序列
[5314]	<220>	
[5315]	<223>	合成的
[5316]	<400>	337
[5317]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[5318]	1	5 10

抗TIGIT mAb序列

Mab	重链 CDR1	重链 CDR2	重链 CDR3
T-01	SDYAWN (SEQ ID:1)	YISYSGSTGYNPSLKS	RMIGYAMDY (SEQ ID:3)
T-02	SDYAWN (1)	YIYSGGTSYNPSLKS	RQICLGFY (SEQ ID:5)
T-03	DHTH (SEQ ID:6)	YFYPBDGSTKYNEKFKG	GMLRWFAY (SEQ ID:8)
T-04	DHTH (6)	YIYPRDGSSTKYNVKFKG	GMLRWFAY (SEQ ID:10)
T-05	DQAIH (SEQ ID:11)	YIYPRDGSSTKYNETFKG	GMLRWFAY (10)
T-06	SDYAWN (1)	YIYSGSTSYNPSLKS	RQVGLGFAY (SEQ ID:14)
T-07	SBSAWN (SEQ ID:15)	YIYSGSTSYNPSLRS	RQVGLGFAY (14)
T-08	NYGMN (SEQ ID:17)	WINTYTGPTVADDFKG	APPYGYDVFAY (SEQ ID:19)
T-09	TFAMGVG (SEQ ID:20)	HIWWDDBDKYYNPALKS	MDYSYFAWFAY (SEQ ID:22)
T-10 (B21-35)	SYVMH (SEQ ID:23)	INPSGGRTSYAQMFGQ	DREEQWPVGGFDY (SEQ ID:25)
Mab	轻链 CDR1	轻链 CDR2	轻链 CDR3
T-01	KASQDVSTVVA (SEQ ID:26)	SASRYT (SEQ ID:27)	QQHYSTPWT (SEQ ID:28)
T-02	KASQDLSTAVA (SEQ ID:29)	SSSYRYT (SEQ ID:30)	QQHYSTPWT (28)
T-03	KASQDVSTTVA (SEQ ID:31)	SASRYT (27)	QQHYSTPWT (SEQ ID:32)
T-04	KASQDVFTAVA (SEQ ID:33)	SASRYT (27)	QQHYSIPLT (SEQ ID:34)
T-05	KASQDVSTAVA (SEQ ID:35)	SASRYT (27)	QQHYSTPWT (32)
T-06	KASQDVSTAVA (35)	SASYHYT (SEQ ID:36)	QQHYSTPWT (28)
T-07	KASQDVSTAVA (35)	SASVRFY (SEQ ID:37)	QHHYSTPWT (SEQ ID:38)
T-08	RSSQSIHNSNGNTYLE (SEQ ID:39)	KVSDRFY (SEQ ID:40)	FQGSHPWT (SEQ ID:41)
T-09	RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID:42)	GTNNRAP (SEQ ID:43)	ALWYSNHWV (SEQ ID:44)
T-10	RASQSIRRYLN (SEQ ID:45)	SASNLSQ (SEQ ID:46)	QQSYIIPPT (SEQ ID:47)

图1

抗TIGIT抗体可变域序列

T-01

VH (SEQ ID NO: 48)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSITSDYAWNWIWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTGY
NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRMIGYAMDYWGQGTSVTVSS

VL (SEQ ID NO: 49)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTVVAWHQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP
SRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPQQHYSTPWTFGGGKLEIKR

T-02

VH (SEQ ID NO: 50)

QVKLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSDYAWNWIWIRQPPGKGLEWIGYITYSGGTSY
NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYSCARRQIGLGFTYWGQGLVTVSA

VL (SEQ ID NO: 51)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIPCKASQDLSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSSSYRYTGVP
SRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPQQHYSTPWTFGEGTKLEIK

T-03

VH (SEQ ID NO: 52)

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFDHTIHWVQQAPGKGLEWMGYFYPRDGST
KYNEFKGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCATGMLRWFADWGQGLITV
VA

VH (SEQ ID NO: 53)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTTVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP
SRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYSTPLTFGAGTKLELK

图2A

T-04

VH (SEQ ID NO: 54):

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFDHTIHWVQQAPGKGLEWMGYIYPRDGSS
KYNVKFKGRVTITADTSTDATAYMELSSLRSEDVAVYYCATGMLRWFAYWGQGLVTV
SS

VL (SEQ ID NO: 55):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVFTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP
SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQHYSIPLTFGAGTKLEIK

T-05

VH (SEQ ID NO: 56):

EVQLKQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFDQAIHWVQQAPGKGLEWMGYIYPRDGST
KYNETFKGRVTITADTSTDATAYMELSSLRSEDVAVYFCARGMLRWFAYWGQGLVTVS
S

VL (SEQ ID NO: 57):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPLTFGAGTKLELK

T-06

VH (SEQ ID NO: 58):

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSVSSDYAWNWRQPPGKGLEWIGYITYSGSTS
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRQVGLGFAYWGQGLVTVS
A

VL (SEQ ID NO: 59):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYHYTGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPWTFGGGTKLEIK

T-07

VH (SEQ ID NO: 60):

EVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGYSITSDSAWNWRQPPGKGLEWIGYITYSGSTNY
NPSLRSRVMTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAVDVAVYYCTRRQVGLGFAYWGQGLVTVSA

VL (SEQ ID NO: 61):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRFTGAP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGIYYCQHHYSTPWTFGGGTKLEFK

图2B

T-08

VH (SEQ ID NO: 62):

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTG
EPTYADDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARAPPYGYDVRFAFWGQG
TLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 63):

DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWFQQRPGQSPRVLIYKVSDRF
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPVWTFGRGTKLEIK

T-09

VH (SEQ ID NO: 64):

QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTFAMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDD
KYYPALKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARMDYSYFAWFAYWGQG
TLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 65):

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQLFRGLIGGTNNRAP
WVPARFSGSLIGDKAALTLSGVQPEDEAEYFCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

T-10 (B21-35)

VH (SEQ ID NO: 66):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGR
TSYAQMFGQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDREEQWPVGGFDYWGQ
GTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 67):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRRYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYIIPPTFGQGTKVEIK

图2C

抗PD1 mAb序列

Mab	重链 CDR1	重链 CDR2	重链 CDR3	(SEQ ID:70)
D-01	NFLMS (SEQ ID:68)	TISGGGRDITYVDSVKG	RTTYSMDY (SEQ ID:69)	(SEQ ID:70)
D-02	NSYLY (SEQ ID:71)	GINPSNGGTNFNEKFKT	RDYNYDGGFDS (SEQ ID:72)	(SEQ ID:73)
D-03	NSYIV (SEQ ID:74)	GINPSNGGTNFNEKFKT	RRDYRYDGGFDS (72)	(SEQ ID:75)
D-04	NSYIY (74)	GINPSNGGTNFNEKFKT	RDYNYDGGFDS (72)	(53)
D-05 (2P16)	TYYIY (SEQ ID:76)	GINPSNGGTNFNEKFKI	RYHGYDGGGLDY (SEQ ID:77)	(SEQ ID:78)
D-06 (2P17)	SYYIH (SEQ ID:79)	WIFPGSGNSKYNENFKG	SETYDYG DY (SEQ ID:80)	(SEQ ID:81)
Lab	轻链 CDR1	轻链 CDR2	轻链 CDR3	(SEQ ID:84)
D-01	LASQTIGTWLA (SEQ ID:82)	AATSLAD (SEQ ID:83)	QQFYSIPWT (SEQ ID:84)	(SEQ ID:87)
D-02	RASSILYSNYLH (SEQ ID:85)	RASFLAS (SEQ ID:86)	QQGSSIPLT (SEQ ID:87)	(87)
D-03	SASSLYSSYLH (SEQ ID:88)	RASFLAS (86)	QQGSSIPLT (87)	(87)
D-04	RASSLYSNYLH (SEQ ID:89)	RASFLAS (86)	QQGSSIPLT (87)	(SEQ ID:92)
D-05	RASKSVSTSGFSYIH (SEQ ID:90)	LASNLES (SEQ ID:91)	QHTWELPNT (SEQ ID:92)	(SEQ ID:95)
D-06	KASQNVGTNVA (SEQ ID:93)	SASYRYS (SEQ ID:94)	QQYYSYPYT (SEQ ID:95)	

图3

抗PD1抗体可变域序列

PD-01

VH (SEQ ID NO: 96):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFLMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGR
DTYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRRTYSMDYWGQGT
SVTVSS

VL (SEQ ID NO: 97):

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLADG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFY SIPWTFGGG TKLEIK

PD-02

VH (SEQ ID NO: 98):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASDYTF TNSYLYWLRQAPGQGLEWMGGINPSN
GGTNFNEKFKTRTTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCTRRDYN YDGGFDSWG
QGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 99):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTCRASSTLYSNYLHWYQQKPGKAPKLLIYRASFLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGSSIPLTFGGG TKVEIK

PD-03

VH (SEQ ID NO: 100)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASDYTF TNSYIYWVRQAPGQGLEWMGGINPSN
GGTNFNEKFKTRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARRDYRYDGGFDSWG
QGTTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 101)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSLYSSYLHWYQQKPGKAPKLLIYRASFLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGSSIPLTFGAGTKLDLK

图4A

PD-04
VH (SEQ ID NO: 102):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTNSYIYWVRQAPGQGLEWMGGINPSN
GGTNFNEKFKTRVTSTRDTSISTAYMELSRLSDDTVVYYCARRDYNVDGGFDSWG
QGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 103):
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVFTFCRASSLSYNYLHWYQQKPGKAPKLLIYRASFLAS
GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQGSSIPITFGGGTKVEIK

PD-05
VH (SEQ ID NO: 104):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYYIYWVRQAPGQGLEWMGGINPGN
GGTNFNEKFKIRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRYHGYDGGGLDYWG
QGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 105):
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGFSYIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLE
SGVPARFSGSGSGTDFLTINPVEANDTANYCYCQHTWELPNTFGGGTKVEIK

PD-06
VH (SEQ ID NO: 106):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGWIFPGS
GNSKYNENFKGRVTLTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASETYDYGDYWGQGT
LTVSS

VL (SEQ ID NO: 107):
DIQMTQSPSFLSASVGDRTVITCKASQNVGTVVAWYQQKPGKAPKALISASRYSG
VPSRFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCQQYYSYPYTFGQGTKLEIK

图4B

抗PD-L1 mAb序列

Mab	重链 CDR1	重链 CDR2	重链 CDR3	重链 SEQ ID	轻链 CDR1	轻链 CDR2	轻链 CDR3	轻链 SEQ ID
PL-01	NYWMH	MIHPNTNNVNYNEKFKS	SDYGSSPYFFDY	(SEQ ID:108)	YTSRLHS	YTSRLHS	QQGYTLPWT	(SEQ ID:125)
PL-02	SYWMH	MIHPNVGSTNYNEKFKS	SRYGSSPYFFDY	(SEQ ID:111)	YTSRLQS	YTSRLQS	QQGNTLPWT	(SEQ ID:128)
PL-03	SYWMH	MIHPNSGGNNYNEKFKS	SWYGSSPYFFDY	(111)	YTSRLHS	YTSRLHS	QQGNTLPWT	(128)
PL-04	SYWMH	MIHPTGVSTDYNEKFKS	SDYGSSPYFFDY	(111)	YTSRLHS	YTSRLHS	QQGDTLPWT	(SEQ ID:129)
PL-05	SDYAWN	YISDSGSTSYNPSLKS	SFLRLRSYFDH	(SEQ ID:117)	WASTRHI	WASTRHI	QQHYSTPYT	(SEQ ID:132)
PL-06	SYGIN	CIVIGNDYTYNEKFKG	AVYGSRVBY	(SEQ ID:120)	YTSRLQS	YTSRLQS	LQYDNLTYT	(SEQ ID:135)
PL-07	SYGIN	CIVIGNDYTYNEKFKG	AVYGSRVBY	(120)	CASQSISG	CASQSISG	QNGHSFPYT	(SEQ ID:138)
PL-08	SYWMH	MIHPNSGGNNYNEKFKS	SWYGSSPYFFDY	(111)	YTSRLHS	YTSRLHS	QQGYTLPWT	(123)

图5

抗PD-L1抗体可变域序列

PL-01

VH (SEQ ID NO: 139):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWMKQAPGQGLEWMGMIHP
NTNNYNYNEKFKSRVTSTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTVVYYCARSDYGSSPYYFDY
WGQGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 140):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIKYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGYTLPWTFGGGTKVEIK

PL-02

VH (SEQ ID NO: 141):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGMIHPN
VGSTNYNEKFKSKATMTRDKSSSTVYMESSLRSEDYAVYYCARSRYGSSPYYFDY
WGQGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 142):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK

PL-03

VH (SEQ ID NO: 143):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGMIHPN
SGGNYYNEKFKSRVTMTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCARSWYGSSPYYFDY
WGQGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 144):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGV
PSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIK

图6A

PL-04

VH (SEQ ID NO: 145):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGMIHPT
GVSTDYNEKFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCARSДYGSSPYFDY
WGQGLTVTVSS

VL (SEQ ID NO: 146):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVISCRAEQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIKYTSRLHSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGDTLPWTFGGGTKVEIK

PL-05

VH (SEQ ID NO: 147):

DVQLQESGPGLVKPSQSLTCTVTGYSDYAWNWRQFPGNKLEWMGYISDSGS
TSYNPSLKSRSITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCANSFLRLRSYFDHWGQGT
LTVSS

VL (SEQ ID NO: 148):

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNVAVAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRHI
GVPDRFTGSGSGTDYTLTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPYTFGGGTKLEIK

PL-06

VH (SEQ ID NO: 149):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGINWVRQAPGQRLEWMGWCIYIG
NDYTNYNEKFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARAYYGSРVDYWG
QGTLTVTVSS

VL (SEQ ID NO: 150):

DIQMTQSPSSLSAFVGDRTVITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQPGV
PSRFSGSGSGRDFTFITSLQPEDFATYYCLQYDNLYTFGGGTKVEIK

PL-07

VH (SEQ ID NO: 151):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGINWVRQAPGQRLEWMGWCIYIG
NDYTNYNEKFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARAYYGSРVDYWG
QGTLTVTVSS

VL (SEQ ID NO: 152):

EIVLTQSPVTLSPGERATLSCQSISDYLHWYLQKPGQAPRLLIKCASQSIGIPARFS
GSGSGSDFTLTISSLEPEDFAVYYCQNGHSFPYTFGGGTKVEIK

图6B

PL-08

VH (SEQ ID NO: 153):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGMHPN
SGGNYYNEKFKSRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARSWYGSSPYYFDY
WGQGTLTVSS

VL (SEQ ID NO: 154):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVISCRAEQDIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIKYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQGYTLPWTFGGGGTKVEIK

图6C

具有TIGIT scfv的Anti-PD-1抗体

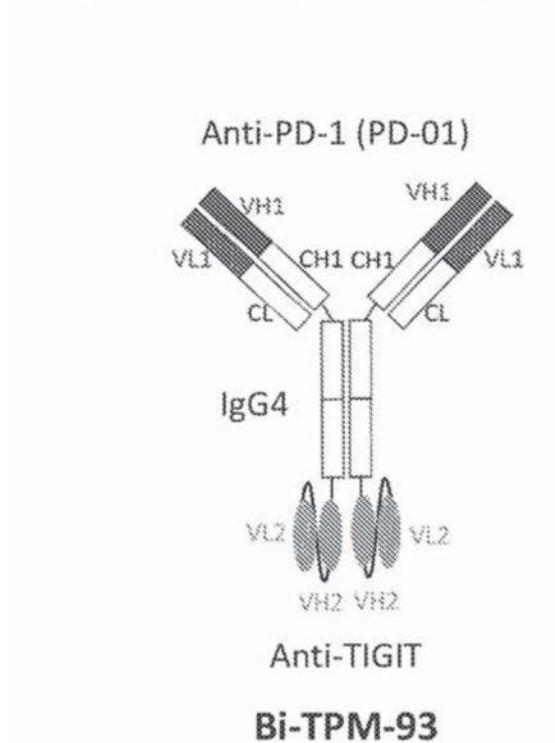


图7A

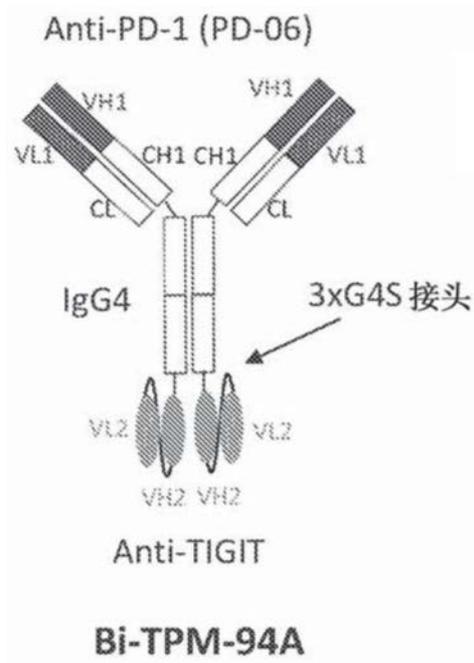


图7B

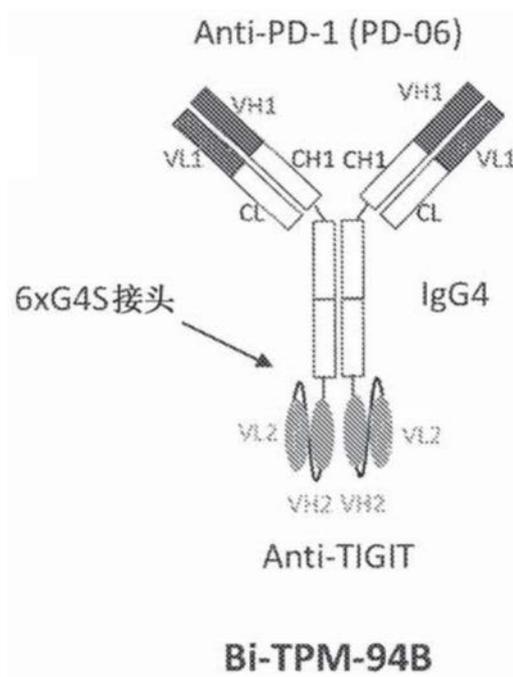


图7C

图7A至7C中的功能域序列

VH/VL 或者融合蛋白结构域	功能域的氨基酸序列
Anti-PD-1 HCVR (PD-01)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFLMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGRDYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRTTYSMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO:96)
Anti-PD-1 LCVR (PD-01)	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFYSPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:97)
Anti-PD-1 HCVR (PD-06, 2P17)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGNSKYENFKGRVTLTADTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCASETYDYGDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:106)
Anti-PD-1 LCVR (PD-06, 2P17)	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASYRYSRVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYYSYPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:107)
Anti-TIGIT HCVR (B21-35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGRTSYAQMFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDREEQWPVGGFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:66)
Anti-TIGIT LCVR (B21-35)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRRYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYIIPPTFGGKVEIK (SEQ ID NO:67)
IgG4 CH1-CH2-CH3 (铰链稳定化S231P)	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 155)
3xG4S 接头	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:188)
6xG4S 接头	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:191)

附图8

图7A-7C中的拮抗剂的HC和LC序列

拮抗剂 (HC/LC)	氨基酸序列
Bi-TPM-93 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFLMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGG RDTYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRTTYSMDYWGQGT SVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLKGKGGGGSGGGGS QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGRTSYAQMFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDREEQWPVGGF DYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SIRRYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYIIPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 158) (PD-01)
TPM-93 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCLASQTIGTGLAWYQQKPGKAPKLLIDAATSLADG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFYIPWTFGGGKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 159) (PD-01)
Bi-TPM-94A HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGWIFPG SGNSKYNENFKGRVTLTADTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCASETYDYGDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLKGKGGGGSGGGGS QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPS GGRTSYAQMFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDREEQWPVGGF DYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ SIRRYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYIIPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 160)
Bi-TPM-94A LC	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASYRSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSYPYTFGQGTLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 161)

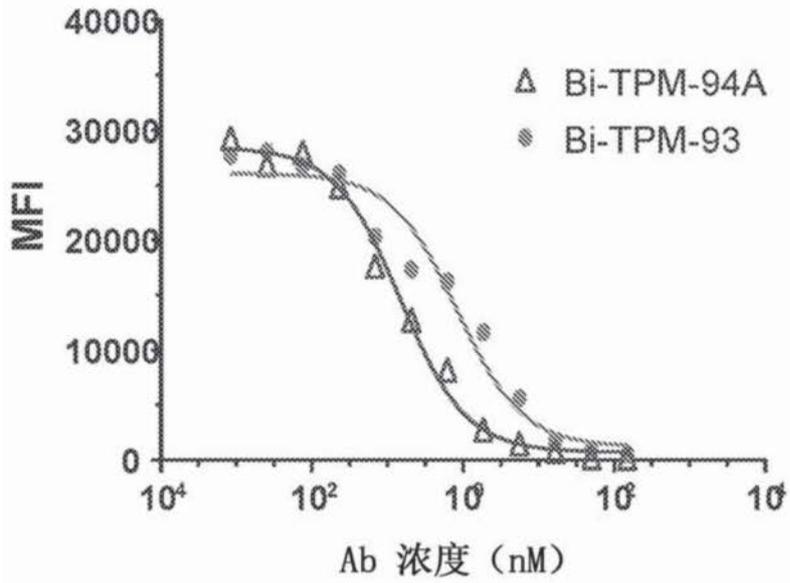
图9A

图7A-7C中的拮抗剂的HC和LC序列

拮抗剂 (HC/LC)	氨基酸序列
Bi-TPM-94B HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSG NSKYNENFKGRVTLTADTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCASETYDYGDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGRTSYAQMFGQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDREEQWPVGGFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGG GGGGGGGSGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRRYLN WYQQKPKGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYIIPP TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 162)
Bi-TPM-94B LC	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASYRYSQVPS SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 161)

图9B

Bi-TPM-94A是PD-1的比Bi-TPM-93更有效的阻断剂



分子	IC50 (nM)
Bi-TPM-93	0.83
Bi-TPM-94A	0.15

图10

Bi-TPM-94B的稳健瞬时表达水平

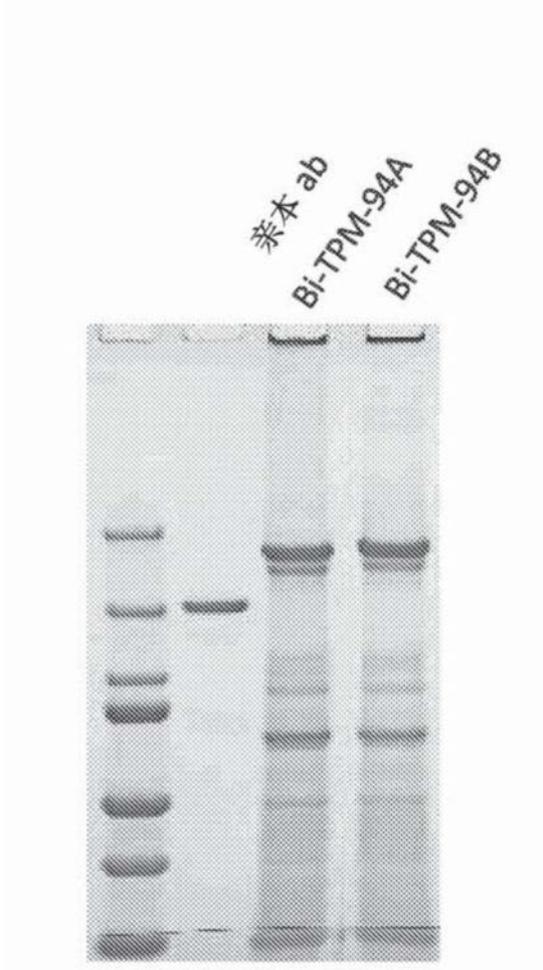


图11

尺寸排阻超高效液相色谱揭示了Bi-TPM-93和Bi-TPB-94A中的物种异质性，通过Bi-TPM-94B中的接头修饰消除了所述异质性

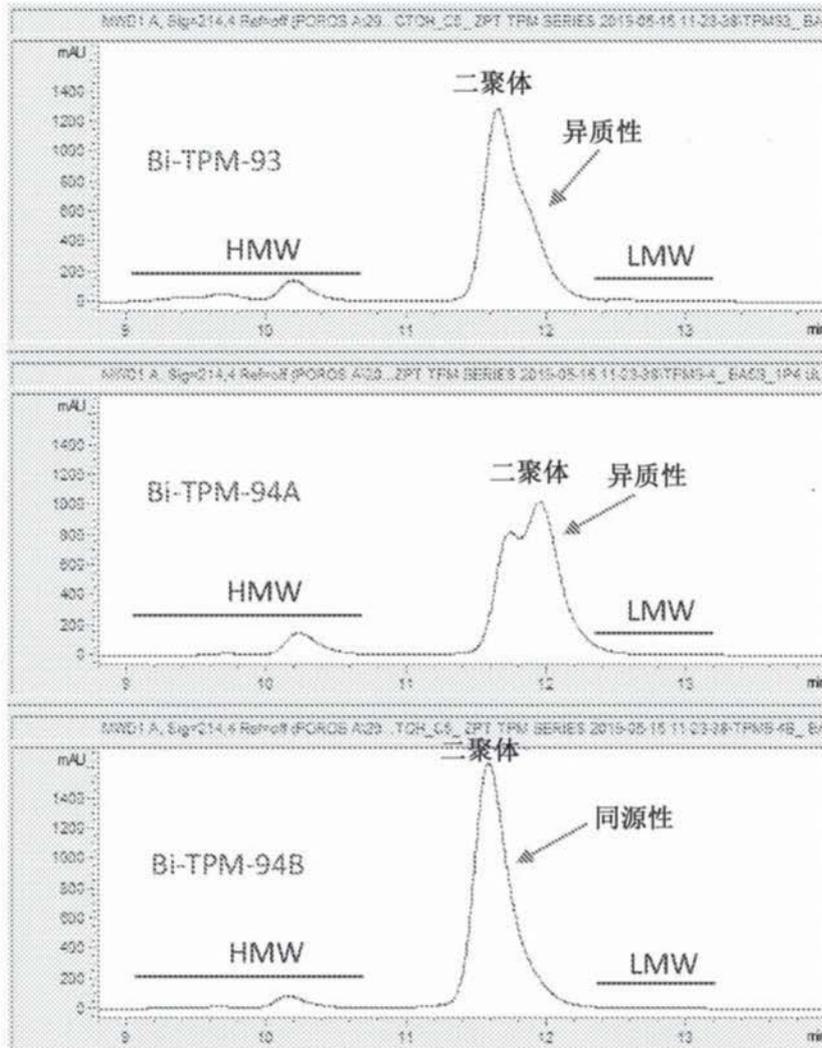
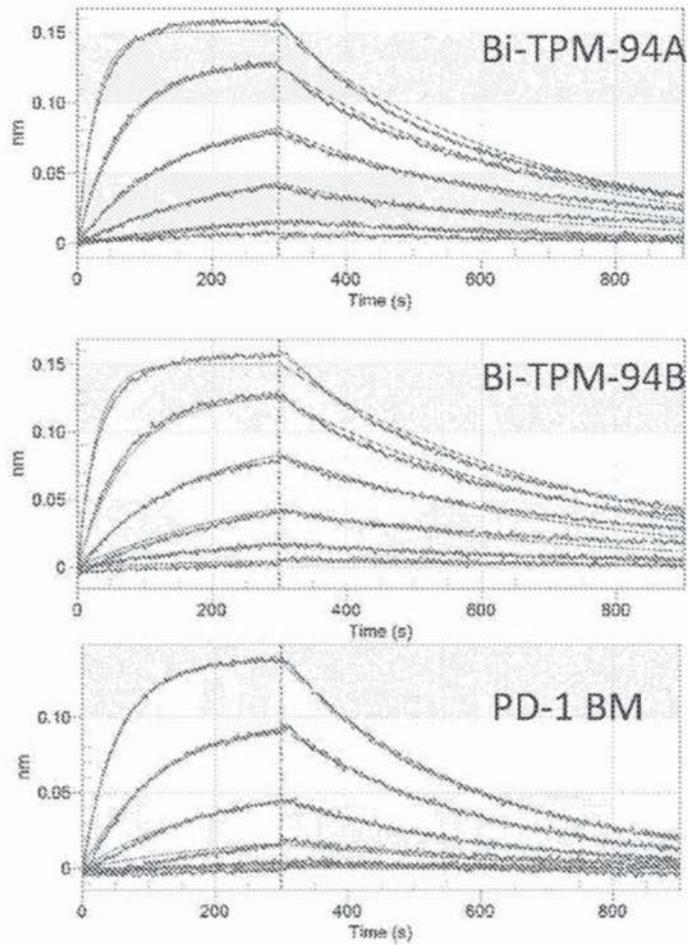


图12

Bi-TPM-94A和-94B与PD-1 的结合优于基准抗体

PD-1
结合

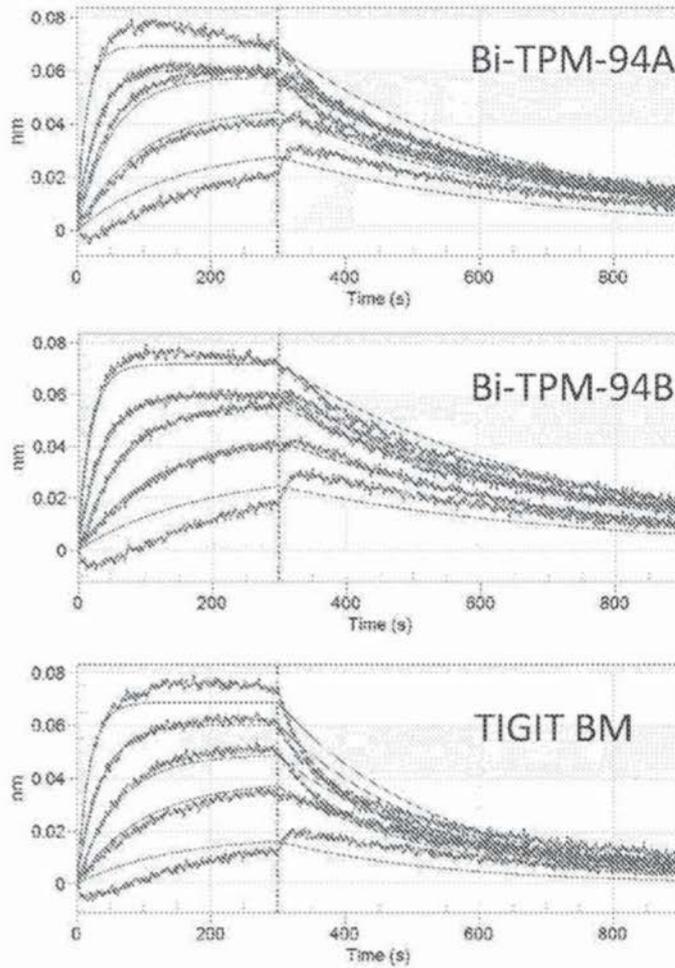


抗体	可溶性人 PD-1		
	K_D (nM)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})
Bi-TPM-94A	2.9	4.37E+05	1.27E-03
Bi-TPM-94B	2.7	4.11E+05	1.10E-03
PD-1 基准	8.8	1.88E+05	1.66E-03

图13A

Bi-TPM-94A和-94B与TIGIT的结合优于基准抗体

TIGIT
结合



拮抗剂	可溶性人TIGIT		
	K_D (nM)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})
Bi-TPM-94A	1.5	1.80E+06	2.71E-03
Bi-TPM-94B	1.7	1.35E+06	2.33E-03
TIGIT基准	3.1	1.34E+06	4.11E-03

图13B

Bi-TPM-94A 和 Bi-TPM-94B有效地同时
阻断PD1和TIGIT与它们的配体的结合

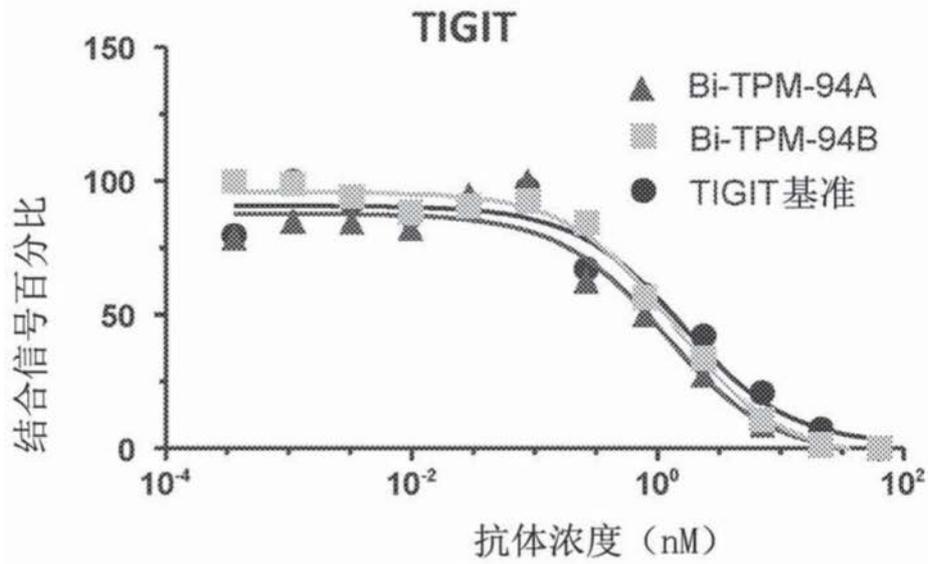


图14A

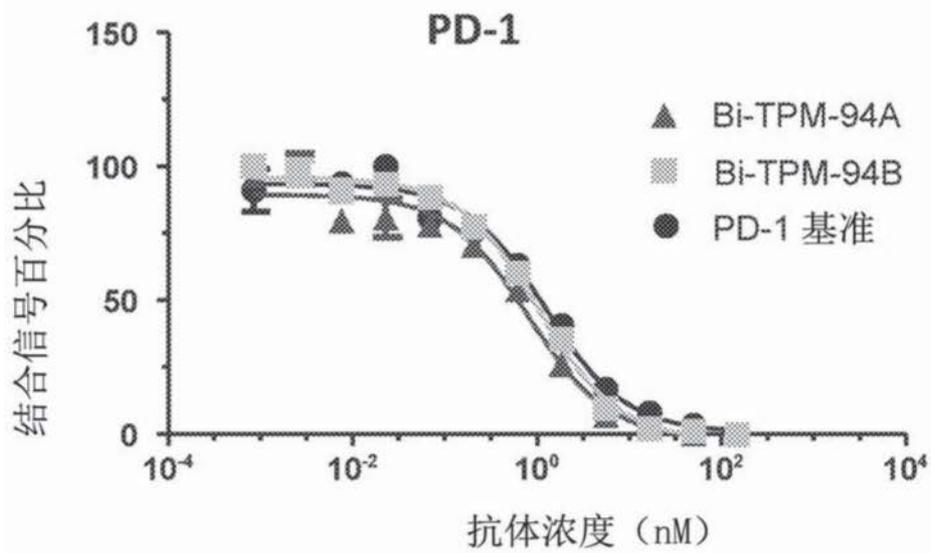


图14B

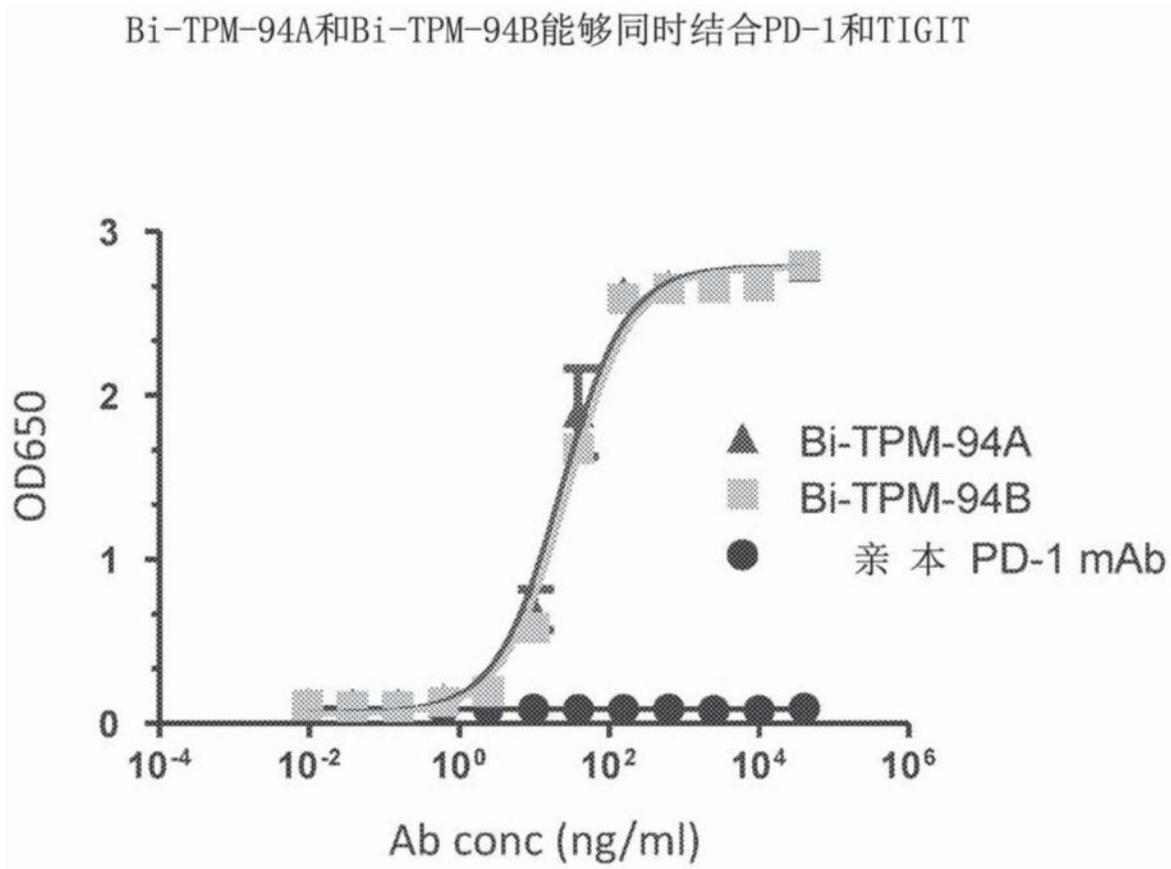
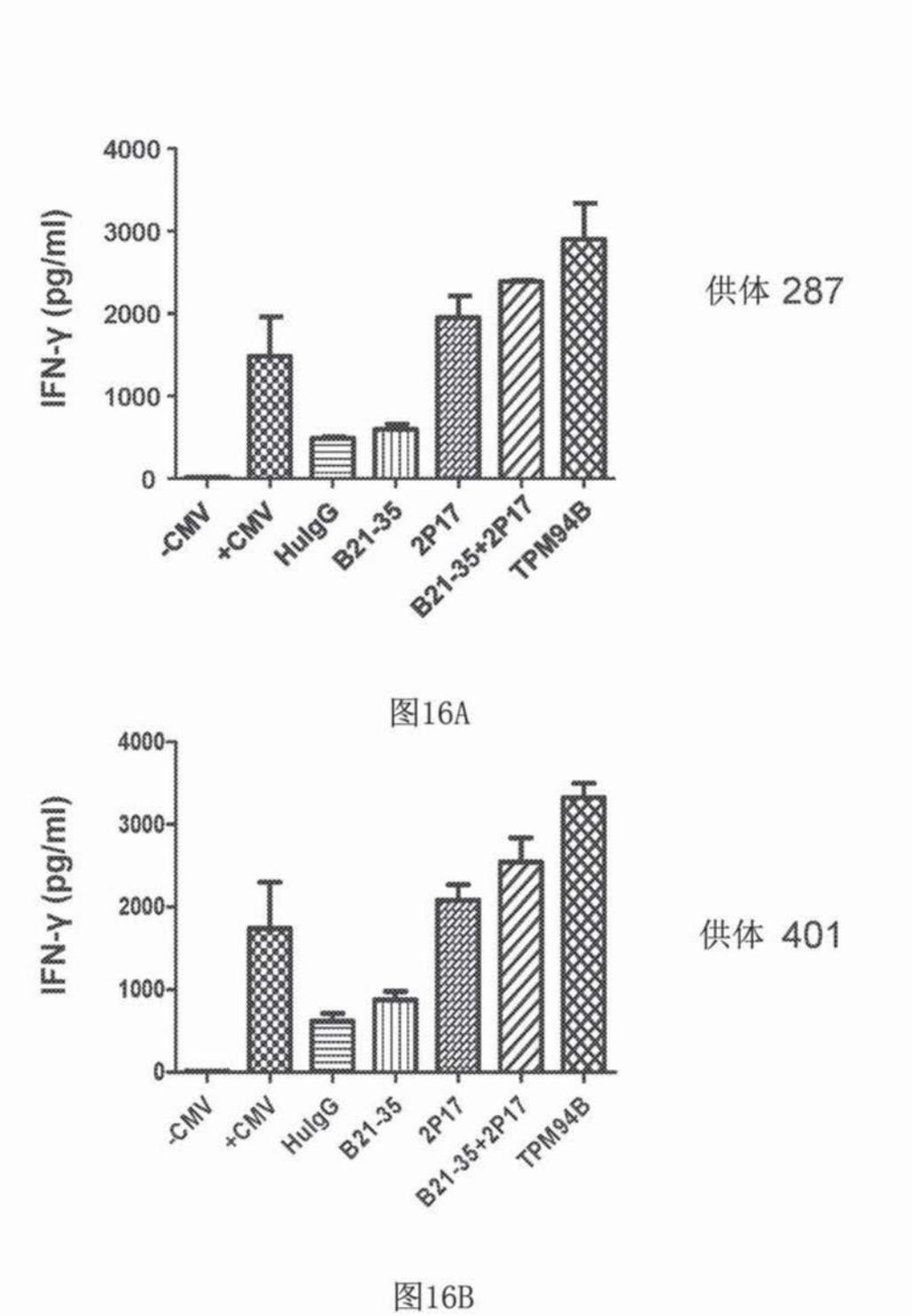


图15

Bi-TPM-94B在人PBMC的CMV召回反应(recall response)过程中比单独(individual)的抗体组合诱导更多的IFN- γ 生成



Bi-TPM-94B在人PBMC的CMV召回反应(recall response)过程中比抗体组合诱导更多的T细胞增殖

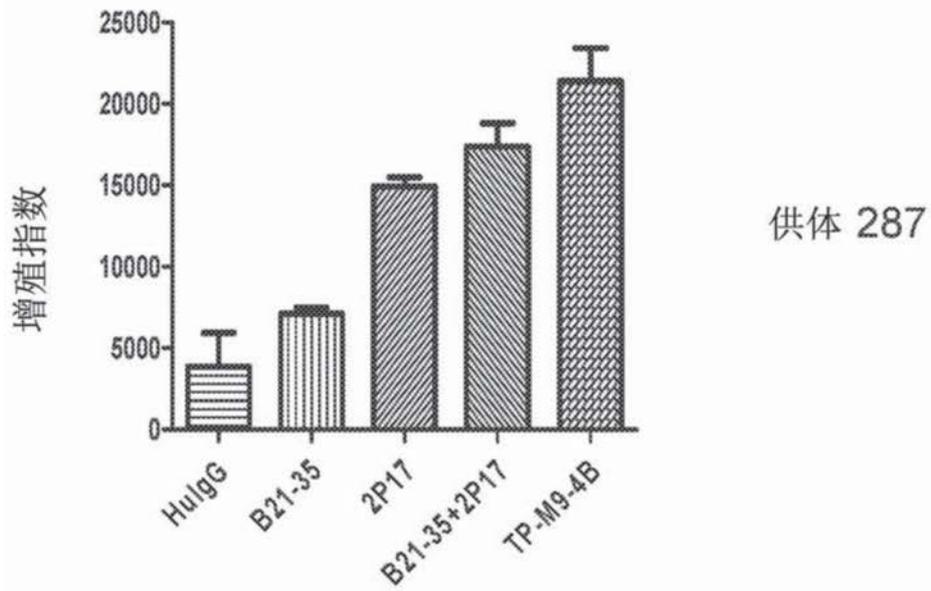


图17A

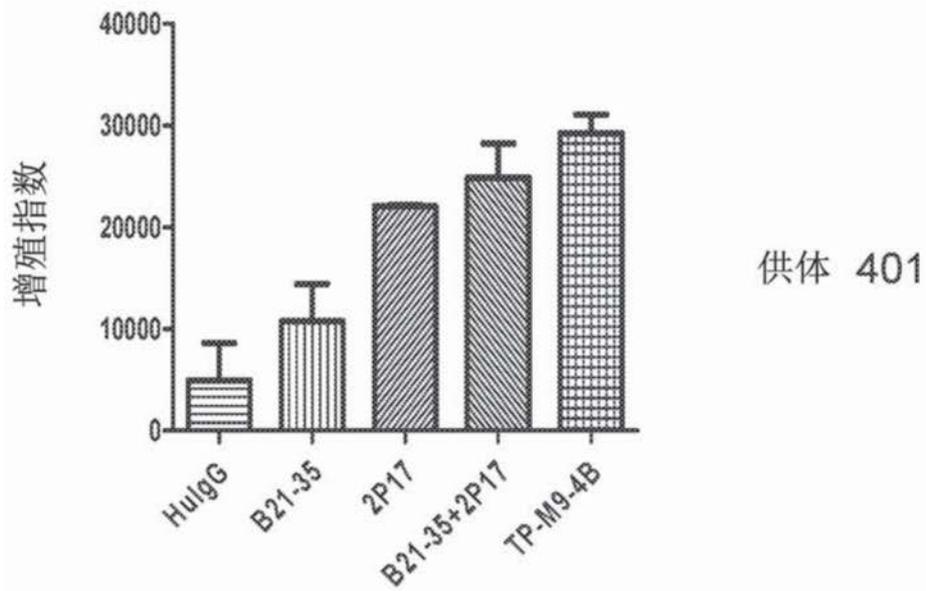


图17B

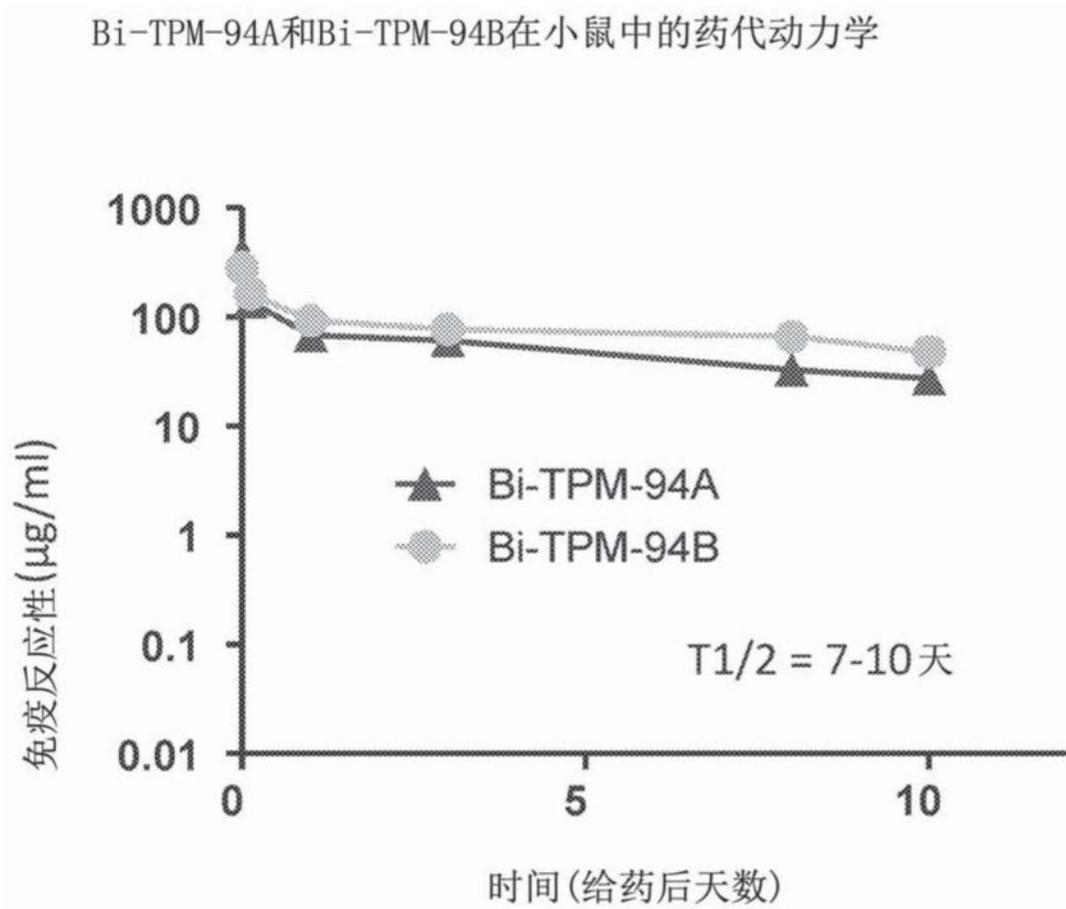


图18

抗LAG-3 mAb CDR1、CDR2和CDR3氨基酸序列

mAb	HCDR1	HCDR2	HCDR3
2L2A.1	DYYMN (SEQ ID:163)	VINPYNGDTSYNQKFKG (SEQ ID:164)	DDGYVVHYFDY (SEQ ID:165)
2L2A.6	DYYMN (SEQ ID:163)	VINPYNGDTSYNQKFKG (SEQ ID:164)	DDGYVVHYFDY (SEQ ID:165)
2L27B	HYYMN (SEQ ID:166)	LINPYNGDTAYNQKFKD (SEQ ID:167)	TRDDGYVVEH (SEQ ID:168)
3L1A	TAYTIH (SEQ ID:169)	WLYPGNDNIMYNENFKD (SEQ ID:170)	HEDWGPLDY (SEQ ID:171)

图19A

mAb	LCDR1	LCDR2	LCDR3
2L2A.1	RASQDISSRLT (SEQ ID:172)	ATSSLDS (SEQ ID:173)	LQYASSPLT (SEQ ID:174)
2L2A.6	RASQDISSRLT (SEQ ID:172)	ATSSLDS (SEQ ID:173)	LQYASSPLT (SEQ ID:174)
2L27B	RASQDIGSRLN (SEQ ID:175)	ATSSLDS (SEQ ID:173)	LQYASSPPT (SEQ ID:176)
3L1A	RASQSISS (SEQ ID:177)	RASNLES (SEQ ID:178)	QQSNGLPYT (SEQ ID:179)

图19B

抗LAG-3 mAb可变域序列

2L2A.1

VH (SEQ ID NO: 180)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTLTDYYMNWMRQAPGQGLEWMGVINPYNGDTSYNQKFKGRVTMTR
DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVRDDGYVHYFDYWGQGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 181)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISRLTWLQQEPEKAPKRLIYATSSLDSGVPKRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCLQYASSPLTFGGGTKVEIK

2L2A.6

VH (SEQ ID NO: 182)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGVINPYNGDTSYNQKFKGRVTMTR
DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYVHYFDYWGQGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 183)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISRLTWLQQKPGKAPKRLIYATSSLDSGVPKRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCLQYASSPLTFGGGTKVEIK

2L27B

VH (SEQ ID NO: 184)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTFSHYMNWVRQAPGQGLEWMGLINPYNGDTAYNQKFKDRVTMTR
DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCTRDDGYVVEHFDYWDDGYVVEHFDYWGQGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 185)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGSRLNWWYQQKPGKAPKRLIYATSSLDSGVPKRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCLQYASSPPTFGGGTKVEIK

3L1A

VH (SEQ ID NO: 186)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTAYTIHWVRQAPGQGLEWMGWLYPGNDNIMYNENFKDRVTMTR
DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHEDWGPLDYWGQGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 187)

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP
DDFATYYCQSNGLPYTFGQGTKLEIK

图20

小鼠抗LAG-3 mAb阻断LAG-3与其MHC II配体之间的相互作用

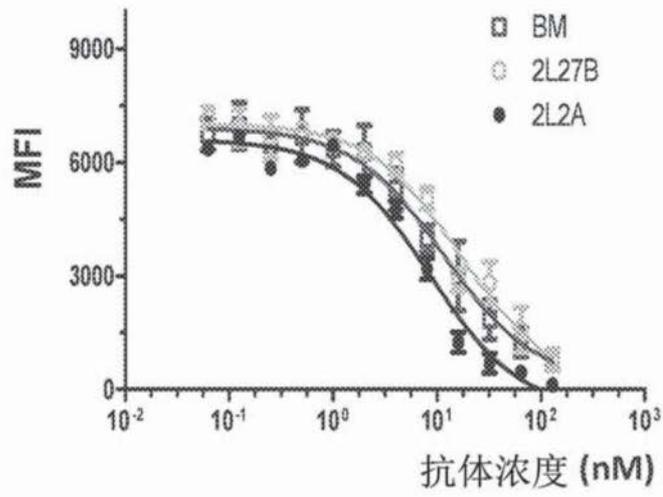


图21A

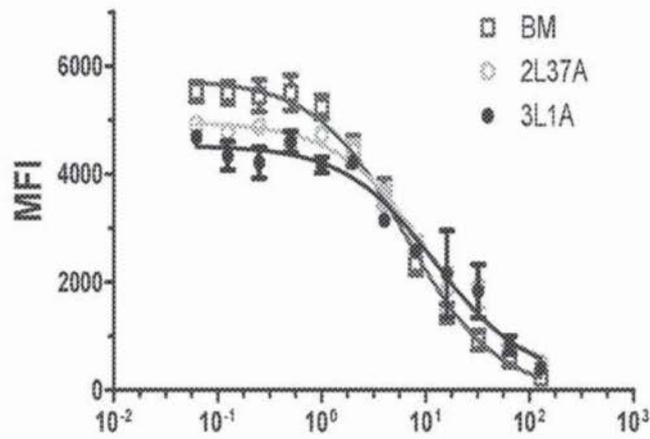
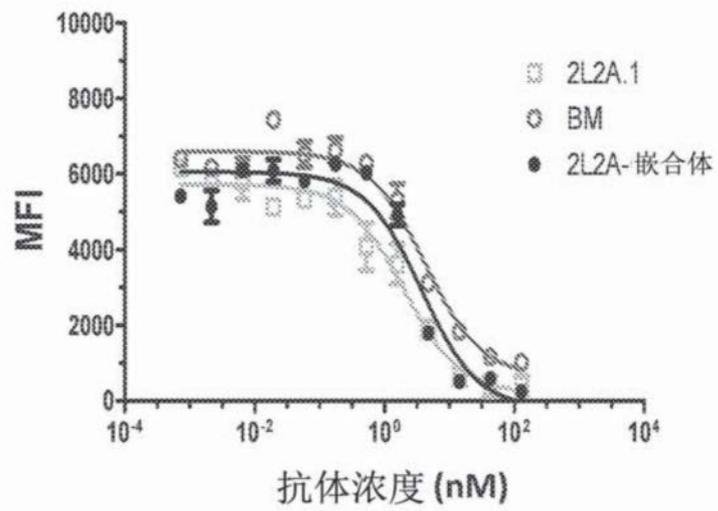


图21B

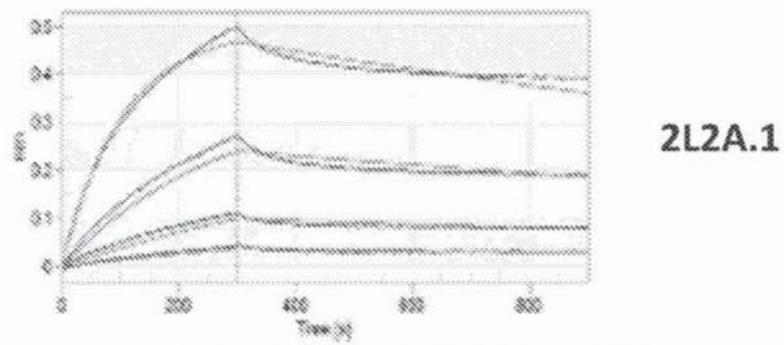
人源化抗LAG-3 2L2A.1 mAb是比基准(BM)更好的阻断剂



抗体	IC50 (nM)
2L2A.1	1.97
基准	4.14
2L2A-嵌合体	3.74

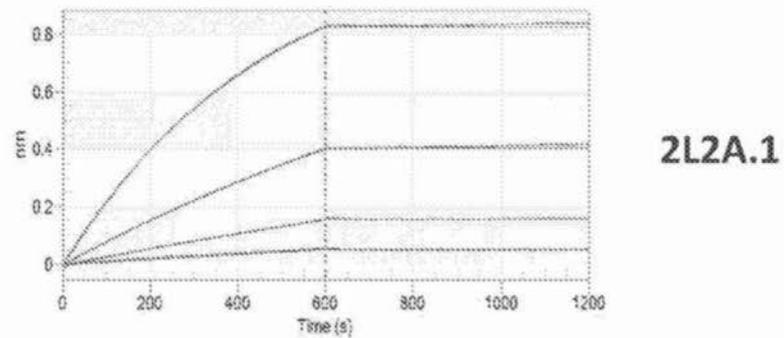
图22

表面等离子共振的2L2A.1亲和力分析 (SPR)



huLAG-3-His			
抗体	K_D (pM)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})
2L2A.1	1420 (± 13)	3.93E+05	5.56E-04

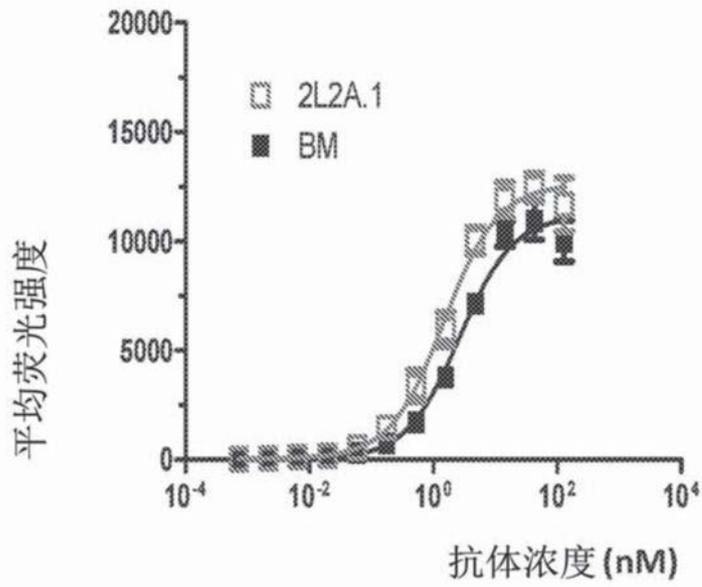
图23A



huLAG-3-mIgG2a			
抗体	K_D (pM)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})
2L2A.1	1 (± 11)	8.49E+04	<1.0E-07

图23B

与LAG-3结合的2L2A.1



抗体	EC50 (nM)
基准抗体	2.64
2L2A.1	1.48

图24

2L2A.1表达

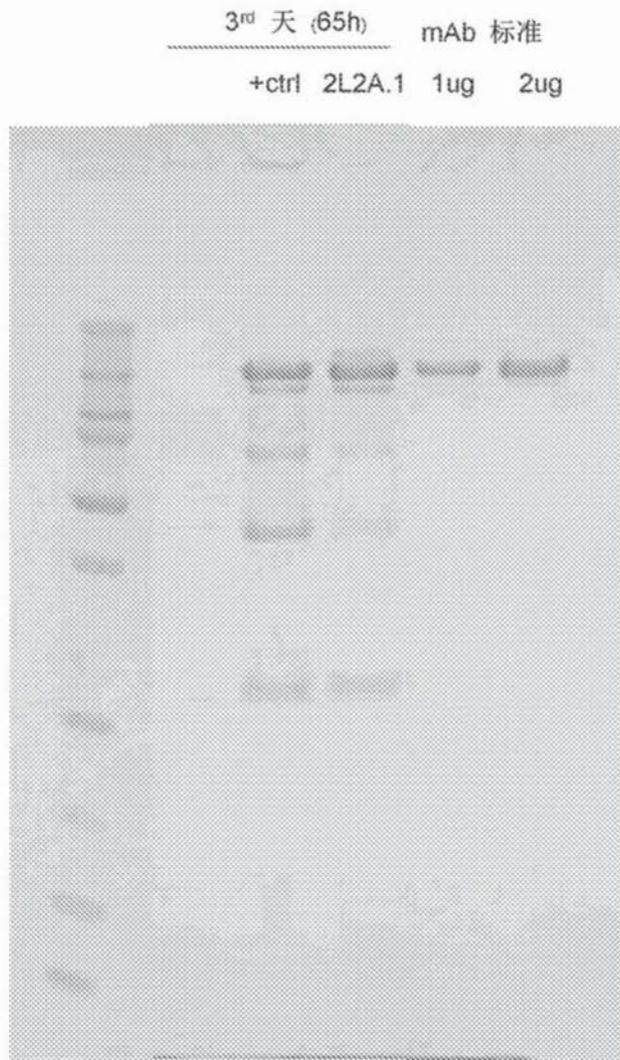


图25

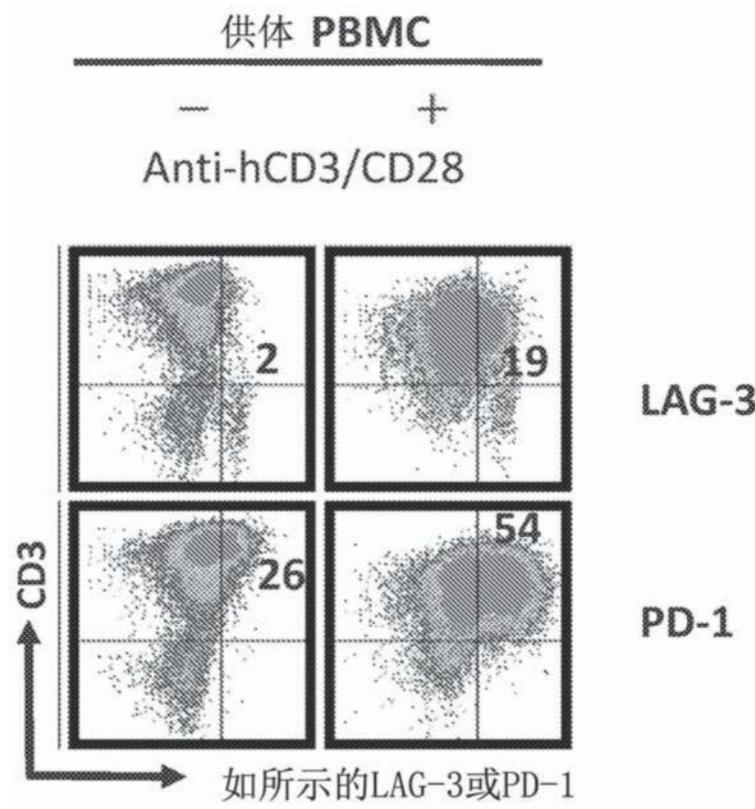


图26

抗LAG-3 mAb 2L2A.1比基准(BM) 抗LAG-3 mAb诱导更多的IFN- γ 生成

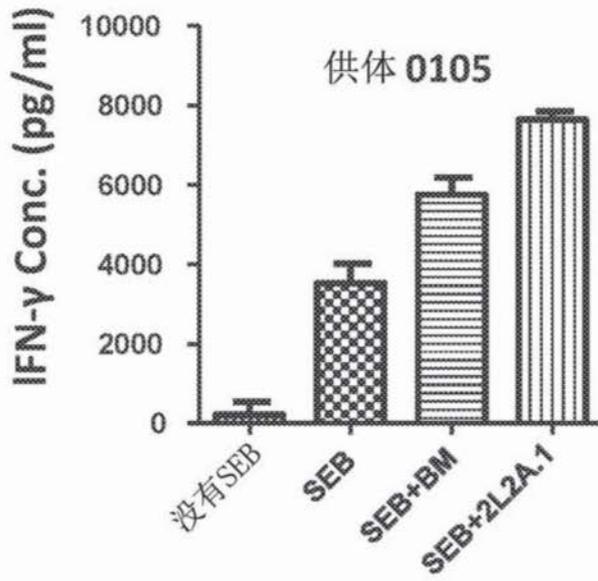


图27A

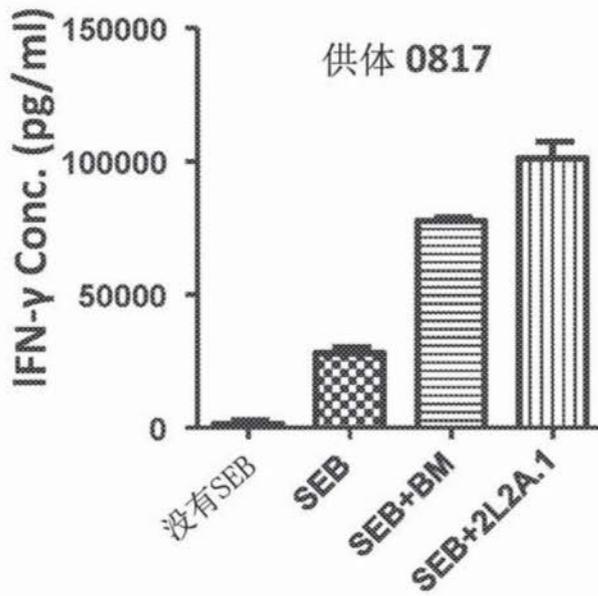


图27B

抗LAG-3 mAb 2L2A.1比基准(BM)抗LAG-3 mAb诱导更多的IFN- γ 生成

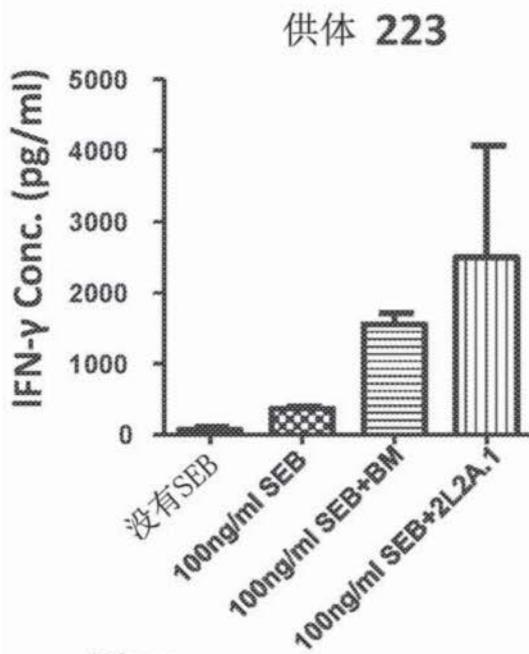


图28A

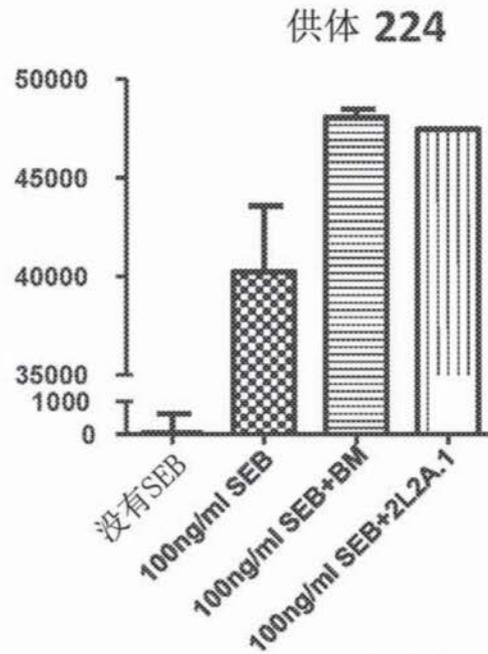


图28B

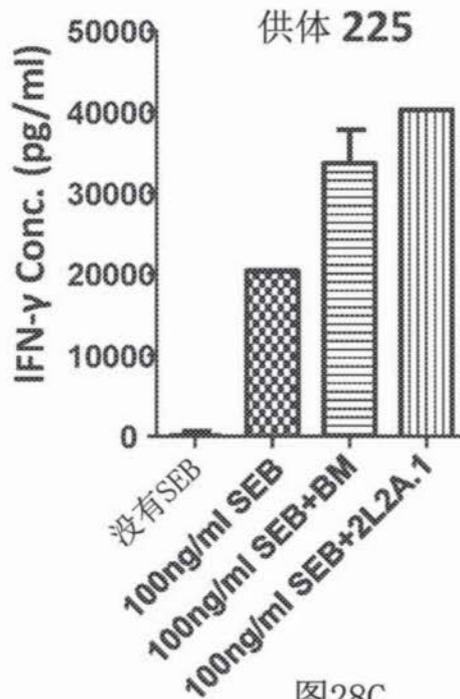


图28C

抗LAG-3 mAb 2L2A.1比基准(BM)抗LAG-3 mAb诱导更多的初始T细胞增殖

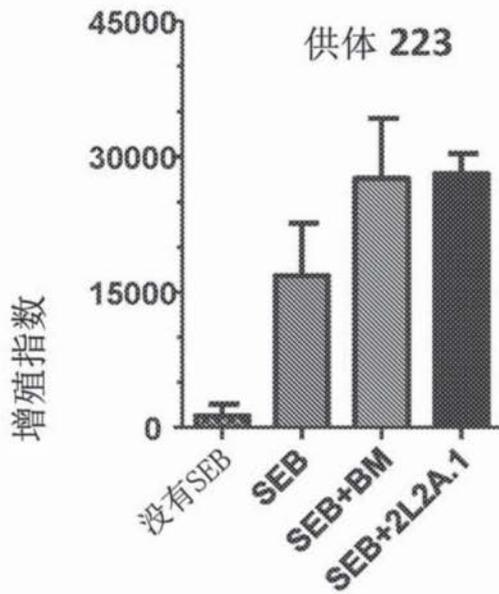


图29A

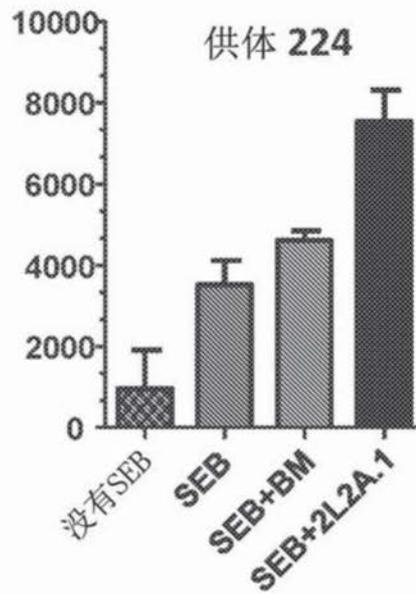


图29B

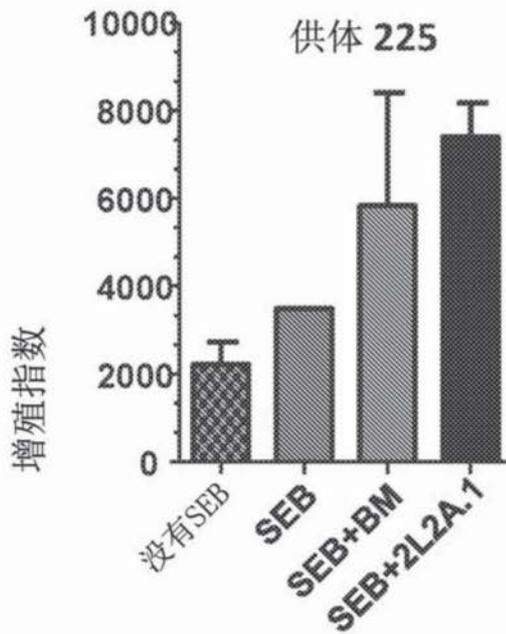


图29C

带有TIGIT scfv的抗LAG-3抗体

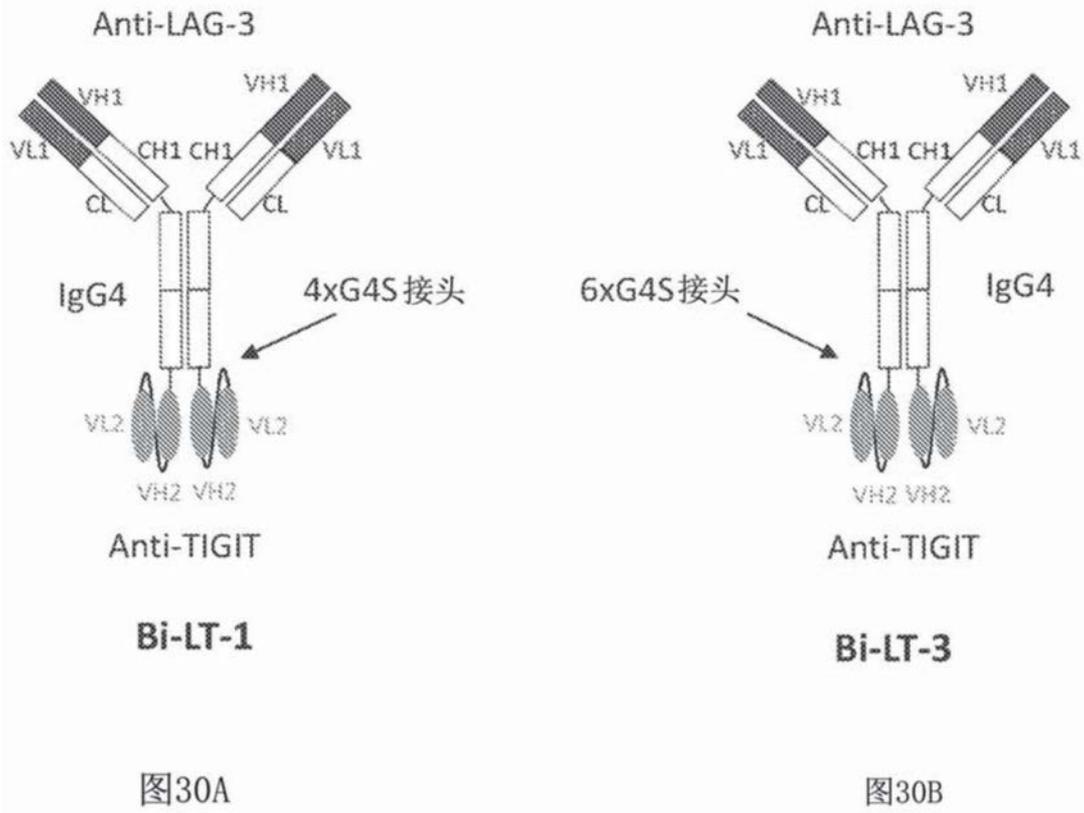


图30A-30B中的功能域序列

VH/VL 或者融合蛋白结构域	功能域的氨基酸序列
Anti-LAG-3 HCVR (2L2A.1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYLTLDYYMNWMRQAPGQGLEWMGVINPYNGDTSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCVRDDGYVHYFDYWGQGLTLTVSS (SEQ ID NO: 180)
Anti-LAG-3 LCVR (2L2A.1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISSRLTWLQQEPEKAPKRLIYATSSLDGVPKRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCLQYASSPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 181)
Anti-TIGIT HCVR (B21-35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGRTSYAQMFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDREEQWPVGGFDYWGQGLTLTVSS (SEQ ID NO: 66)
Anti-TIGIT LCVR (B21-35)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIIRYLNWYQQKPKGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYIIPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 67)
IgG4 CHI-CH2-CH3 (铰链稳定化 S231P)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 155)
4xG4S 接头	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 189)
6xG4S 接头	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 191)

图31

图30A-30B中的Bi-LT-1和Bi-LT-3的拮抗剂的HC和LC序列

拮抗剂 (HC/LC)	氨基酸序列
Bi-LT-1 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTDYYMNWMRQAPGQGLEWMGVINPYNGDT SYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCVRDDGYYVHYFDYWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTEPVTGVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLGKGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWR QAPGQGLEWMGIINPSGGRTSYAQMFGGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARD REEQWPVGGFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWR DRVTITCRASQIRRYLNWYQKPKGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPE DFATYYCQSYIIPPTFGQGTQVEIK (SEQ ID NO:192)
Bi-LT-1 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISRLTLWLQKPEKAPKRLIYATSSLDGVPSPRFSGS GGGTDFLTISLQPEDFATYYCLQYASSPLTGGGKTKVEIKRTVAAPSVEFIPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:194)
Bi-LT-3 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTDYYMNWMRQAPGQGLEWMGVINPYNGDT SYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCVRDDGYYVHYFDYWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTEPVTGVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLGKGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWR QAPGQGLEWMGIINPSGGRTSYAQMFGGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARD REEQWPVGGFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWR TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIRRYLNWYQKPKGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGS TDFLTISLQPEDFATYYCQSYIIPPTFGQGTQVEIK (SEQ ID NO:193)
Bi-LT-3 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISRLTLWLQKPEKAPKRLIYATSSLDGVPSPRFSGS GGGTDFLTISLQPEDFATYYCLQYASSPLTGGGKTKVEIKRTVAAPSVEFIPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:194)

图32

带有融合到抗LAG3抗体的延长的4xG4S 或 6xG4S接头的改进TIGIT scFv同时保留TIGIT和LAG3生物学活性

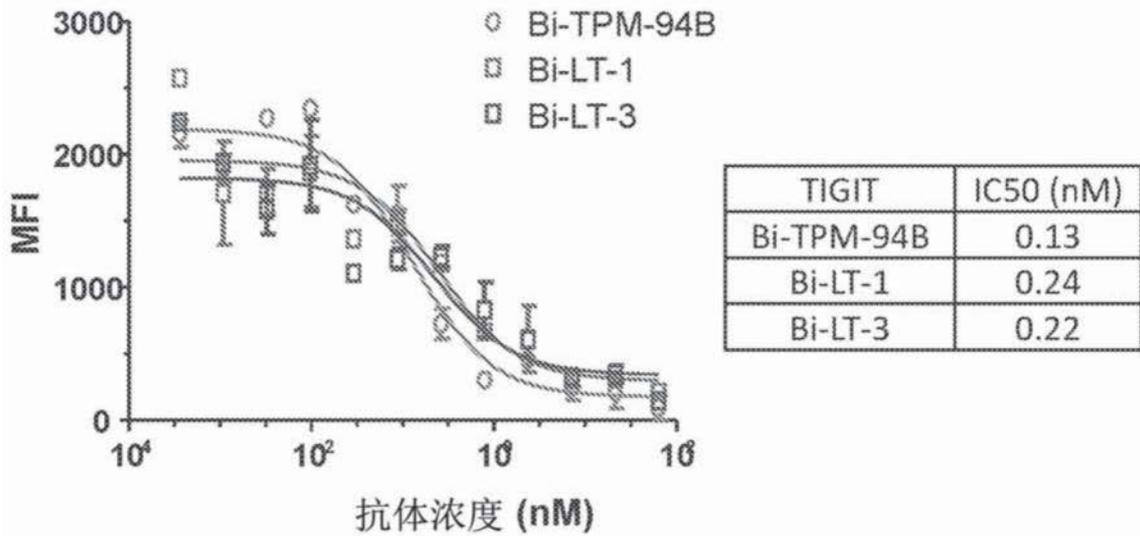


图33A

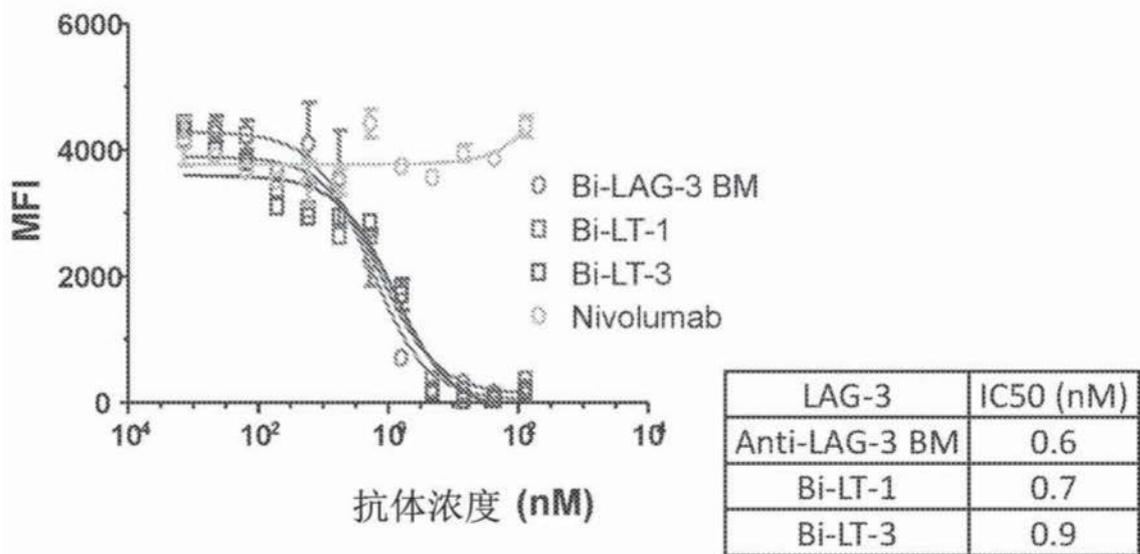
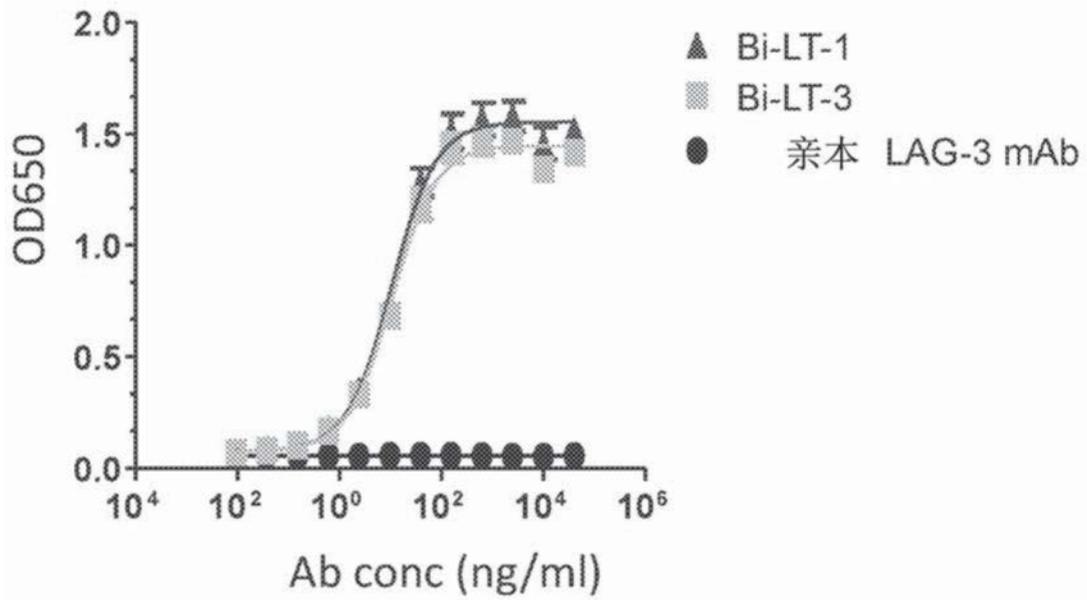


图33B

Bi-LT-1和Bi-LT-3能够同时结合LAG-3和TIGIT



抗体	下	上	EC50 (ng/ml)
LAG-3 mAb	0.06	0.06	NA
Bi-LT-1	0.08	1.55	10.67
Bi-LT-3	0.08	1.45	10.75

图34

融合到抗LAG3抗体的改进TIGIT scFv具有类似于未融合LAG3抗体的良好的药代动力学性能

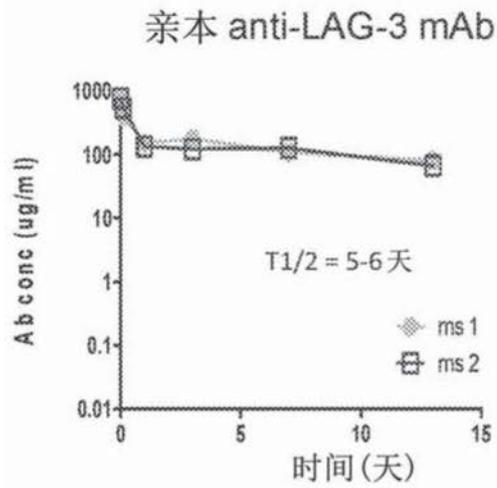


图35A

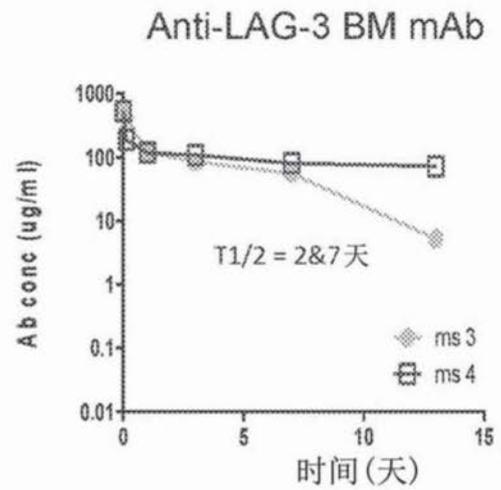


图35B

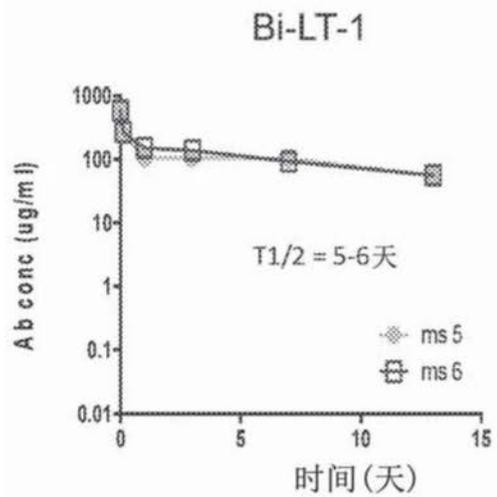


图35C

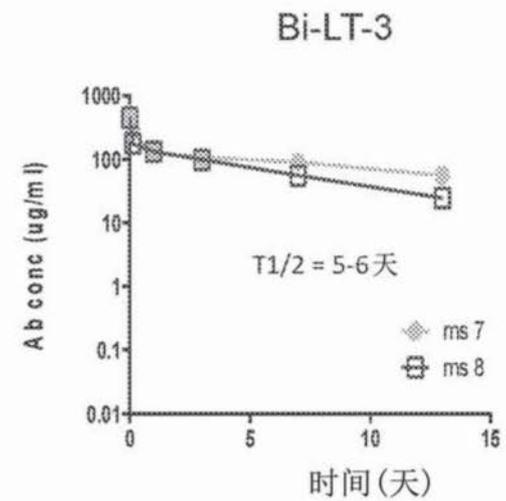


图35D

带有改进的TIGIT scFv的Bi-LT-1和Bi-LT-3是
同源的并且具有良好的稳定性(4℃, 7天)

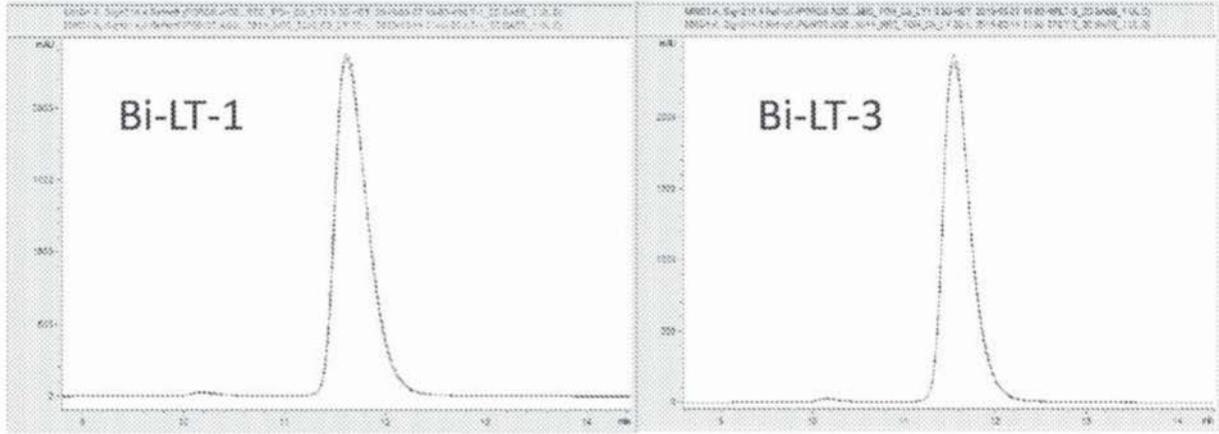


图36A

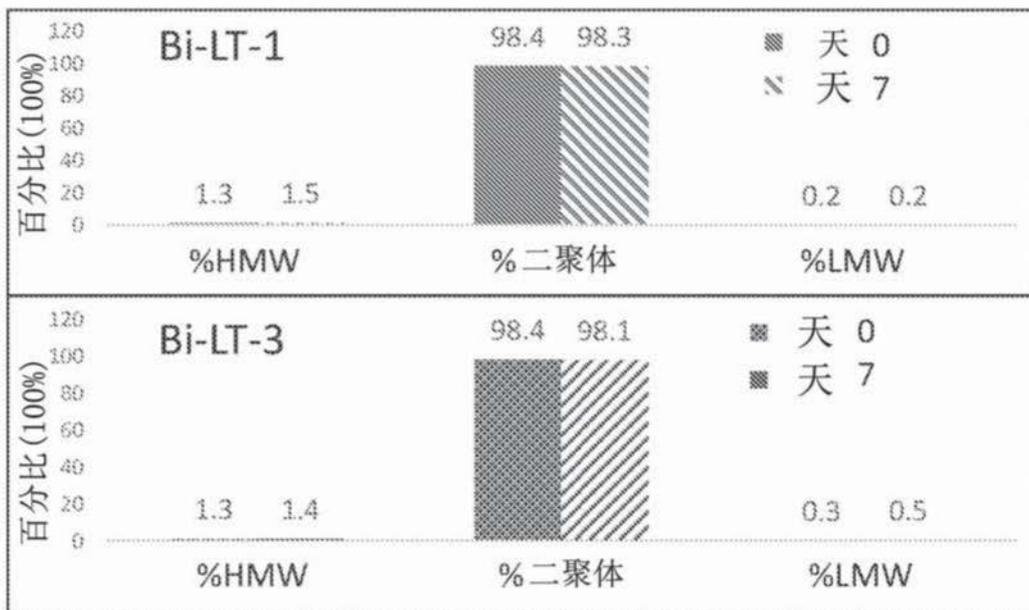


图36B

Bi-LT-1和Bi-LT-3比亲本TIGIT和LAG-3抗体的组合更加有效，因为它们能在SEB刺激PBMC测试中诱导更多的IFN- γ

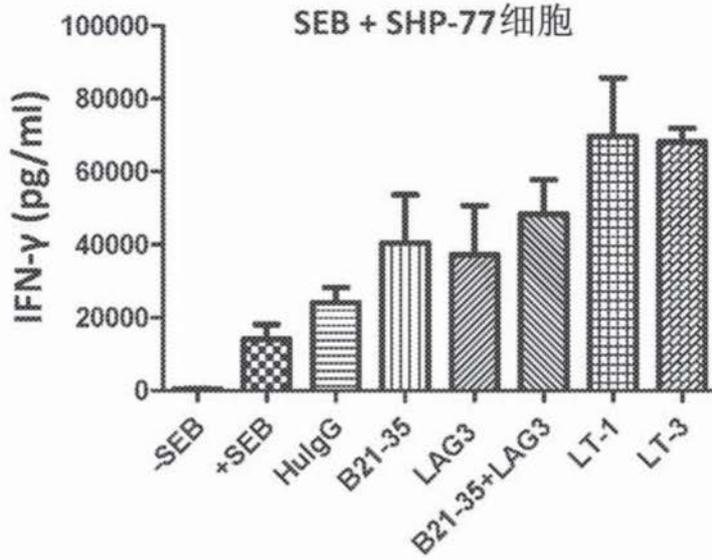


图37A

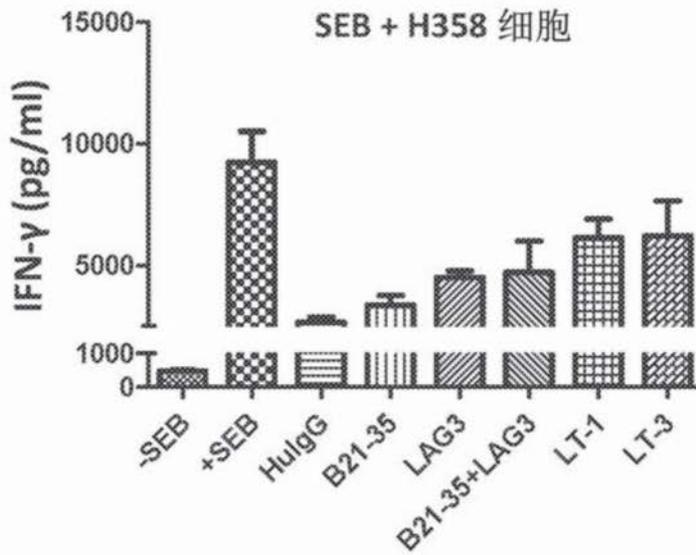


图37B

对于SEB刺激PBMC的T细胞增殖的诱导而言，
Bi-LT-1和Bi-LT-3比亲本TIGIT和LAG-3抗体的组合更加有效

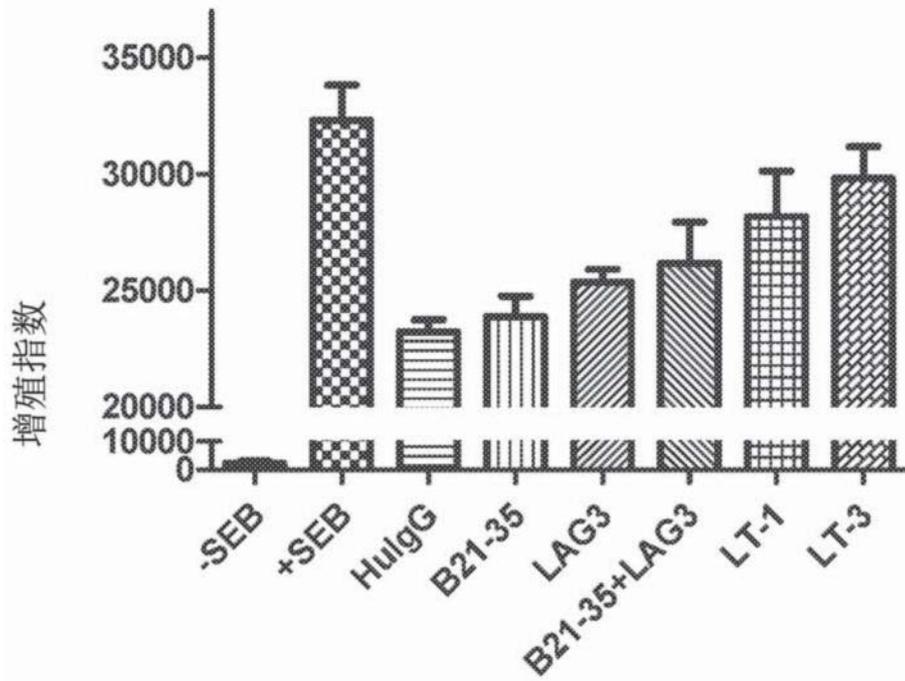


图38

SEQ ID NO	序列	说明/注释
216	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSIT	T-01 HFR1
217	WIRQPPGKGLEWIG	T-01, 02, 06, 07 HFR2
218	RVTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCAR	T-01, 06 HFR3
219	WGQGTSTVTVSS	T-01 HFR4
220	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	T-01, 03, 04, 05, 06, 07, 10 LFR1
221	WHQKPKGKAPKLLIY	T-01 LFR2
222	GVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTP	T-01, 02 LFR3
223	FGGGTKLEIKR	T-01, 06 LFR4
224	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSIT	T-02 HFR1
225	RVTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYSCAR	T-02 HFR3
226	WGQGTSLTVVSA	T-02, 06, 07 HFR4
227	DIQMTQSPSSLSASVGDRTIPC	T-02 LFR1
228	WYQKPKGKAPKLLIY	T-02, 03, 04, 05, 06, 07, 10 LFR2
229	FGEGTKLEIK	T-02 LFR4
230	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFT	T-03, 04 HFR1
231	WVQQAPGKGLEWIMG	T-03, 04, 05 HFR2
232	RVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCAT	T-03, 04 HFR3
233	WGQGTSLTVVSA	T-03 HFR4
234	GVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC	T-03, 05, 06, 10 LFR3
235	FGAGTKLELK	T-03, 05 LFR4
236	WGQGTSLTVVSS	T-04, 05, 08, 09, 10 HFR4
237	GVPSRFSGSGSDFTFTLISLQPEDIATYYC	T-04 LFR3
238	FGAGTKLEIK	T-04 LFR4
239	EVQLKQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFT	T-05 HFR1
240	RVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDVAVYFCAR	T-05 HFR3
241	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSVS	T-06 HFR1
242	EVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCVAVSGYSIT	T-07 HFR1
243	RVTMSVDTSKNQFSLKSSVTAVDVAVYYCTR	T-07 HFR3
244	GAPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFGIYYC	T-07 LFR3
245	FGGGTKLEFK	T-07 LFR4
246	QVQLVQSGSELKPGASVKVSKASGYTFT	T-08 HFR1
247	WVRQAPGQGLEWIMG	T-08, 10 HFR2
248	RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR	T-08 HFR3
249	DVVMVTSPLSLPVTLGQPASISC	T-08 LFR1
250	WFQQRPGQSPRVLIY	T-08 LFR2
251	GVPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDVGVYYC	T-08 LFR3
252	FGRGKLEIK	T-08 LFR4
253	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSL	T-09 HFR1
254	WIRQPPGKALEWLA	T-09 HFR2
255	RLTITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCAR	T-09 HFR3
256	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC	T-09 LFR1
257	WVQQKPGQLFRGLIG	T-09 LFR2
258	WVPARFSGSLIGDKAALTLSGVQPEDEAEYFC	T-09 LFR3
259	FGGGTKLTVL	T-09 LFR4
260	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT	T-10 HFR1
261	RVTMTRDTSSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAR	T-10 HFR3
262	FGGQTKVEIK	T-10 LFR4

图39A

SEQ ID NO	序列	说明/注释
263	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	PD-01 HFR1
264	WVRQAPGKGLEWVS	PD-01 HFR2
265	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	PD-01 HFR3
266	WGQGTSTVTVSS	PD-01 HFR4
267	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITC	PD-01 LFR1
268	WYQQKPGKAPKLLIY	PD-01, 02, 03, 04; PL-02, 03 LFR2
269	GVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	PD-01, 02, 03, 04 LFR3
270	FGGGTKLEIK	PD-01; PL-05 LFR4
271	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASDYTFT	PD-02, 03, 04 HFR1
272	WLRQAPGQGLEWMG	PD-02 HFR2
273	RTTSTRDTSISTAYMELSRRLSDDTVVYCTR	PD-02 HFR3
274	WGQGTLLTVSS	PD-02, 04, 05, 06; PL-01, 02, 03, 04, 06, 07, 08 HFR4
275	DIQMTQSPSSLSASVGDRTFTC	PD-02, 04 LFR1
276	FGGGTKVEIK	PD-02, 04, 05; PL-01, 04, 06, 07, 08 LFR4
277	WVRQAPGQGLEWMG	PD-03, 04, 05, 06; PL-02, 03, 04, 08 HFR2
278	RVTSTRDTSISTAYMELSRRLSDDTVVYCA	PD-03, 04; PL-01 HFR3
279	WGQGTLLTVSS	PD-03; PL-05 HFR4
280	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	PD-03 LFR1
281	FGAGTKLDLK	PD-03 LFR4
282	FGGGTKVEIK	PD-04, 05; PL-01, 04, 06, 07, 08 LFR4
283	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT	PD-05, 06; PL-01, 02, 03, 04, 06, 07, 08 HFR1
284	RVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	PD-05 HFR3
285	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITC	PD-05 LFR1
286	WYQQKPGQPPKLLIY	PD-05 LFR2
287	GVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYC	PD-05 LFR3
288	RVTLTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA	PD-06 HFR3
289	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITC	PD-06 LFR1
290	WYQQKPGKAPKALIIY	PD-06 LFR2
291	GVPSPRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	PD-06 LFR3
292	FGGGTKLEIK	PD-06 LFR4

图39B

SEQ ID NO	序列	说明/注释
293	WMKQAPGQGLEWMG	PL-01 HFR2
294	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIS	PL-01, 02, 03, 04, 08 LFR1
295	WYQKPKGKAPKLLIK	PL-01, 04, 08 LFR2
296	GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYFC	PL-01, 04, 08 LFR3
297	KATMTRDKSSSTVYMEISSLRSEDTAVYYCAR	PL-02 HFR3
298	GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDATYFC	PL-02, 03 LFR3
299	FGQGTKVEIK	PL-02, 03 LFR4
300	RVTMTRDTSISTAYMELSLRSDTAVYYCAR	PL-03, 08 HFR3
301	RVTMTRDTSSTVYMEISSLRSEDTAVYYCAR	PL-04 HFR3
302	DVQLQESGPGLVKPSQSLTCTVTGYSIT	PL-05 HFR1
303	WIRQFPGNKLEWMG	PL-05 HFR2
304	RISITRDTSKNQFFLQLNSVTEDTATYYCAN	PL-05 HFR3
305	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	PL-05 LFR1
306	WYQKPKGQSPKLLIF	PL-05 LFR2
307	GVPRDFRTGSGSGTDYTLTISSVQAEDLALYYC	PL-05 LFR3
308	WVRQAPGQRLEWMGW	PL-06, 07 HFR2
309	RVITITRDTASTAYMELSLRSEDTAVYYCAR	PL-06, 07 HFR3
310	DIQMTQSPSSLSAFVGDRVITITC	PL-06 LFR1
311	WYQKPKGKAPKLLIH	PL-06 LFR2
312	GVPSRFSGSGSGRDFLTISLQPEDATYYC	PL-06 LFR3
313	EIVLTQSPVTLTSLSPGERATLSC	PL-07 LFR1
314	WYLQKPGQAPRLLIK	PL-07 LFR2
315	IPARFSGSGSGSDFLTISLLEPEDFAVYYC	PL-07 LFR3
316	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTLT	2L2A.1 HFR1
317	WMRQAPGQGLEWMG	2L2A.1 HFR2
318	RVTMTRDTSSTVYMEISSLRSEDTAVYYCVR	2L2A.1 HFR3
319	WGQGTLVTVSS	2L2A.1, 2L2A.6, 3L1A HFR4
320	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC	2L2A.1, 2L2A.6, 2L27B LFR1
321	WLQKPKGKAPKRLIY	2L2A.1 LFR2
322	GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC	2L2A.1, 2L2A.6, 2L27B LFR3
323	FGGGTKVEIK	2L2A.1, 2L2A.6, 2L27B LFR4
324	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFT	2L2A.6 HFR1
325	WVRQAPGQGLEWMG	2L2A.6 HFR2
326	RVTMTRDTSSTVYMEISSLRSEDTAVYYCAR	2L2A.6 3L1A HFR3
327	WLQKPKGKAPKRLIY	2L2A.6, 3L1A LFR2
328	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGFTFS	2L27B HFR1
329	WVRQAPGQGLEWMGL	2L27B HFR2
330	RVTMTRDTSSTVYMEISSLRSEDTAVYFC	2L27B HFR3
331	FDYWDDGYYVEHFDYWGGQTLTVSS	2L27B HFR4
332	WYQKPKGKAPKRLIY	2L27B LFR2
333	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTF	3L1A HFR1
334	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITC	3L1A LFR1
335	WLAWYQKPKGKAPKLLIY	3L1A LFR2
336	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFATYYC	3L1A LFR3
337	FGQGTKLEIK	3L1A LFR4

图39C