



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113603795 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 05

(21) 申请号 202111021056.1

(22) 申请日 2015.12.04

(30) 优先权数据

62/088,309 2014.12.05 US

(62) 分案原申请数据

201580075540.9 2015.12.04

(71) 申请人 纪念斯隆-凯特琳癌症中心

地址 美国纽约州

申请人 尤里卡治疗公司

(72) 发明人 R·J·布伦特延斯 E·L·史密斯

C·刘

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

公司 11322

代理人 龙淳 周琴

(51) Int.Cl.

C07K 19/00 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

C12N 15/867 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

权利要求书2页 说明书120页

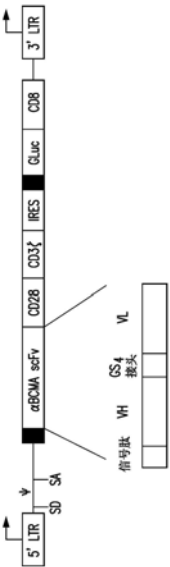
序列表124页 附图29页

(54) 发明名称

靶向B-细胞成熟抗原的嵌合抗原受体及其用途

(57) 摘要

本发明公开的主题在于提供用于治疗多发性骨髓瘤的方法和组合物。其涉及与B-细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的嵌合抗原受体 (CAR) 以及包括该CAR的免疫应答细胞。本发明公开的BMCA-特异性CAR具有提高的包括抗肿瘤活性的免疫激活特性。



1. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv), 其中所述人scFv包括:

(a) 包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

2. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv), 其中所述人scFv包括:

(b) 包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

3. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv), 其中所述人scFv包括:

(c) 包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

4. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv), 其中所述人scFv包括:

(d) 包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

5. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv), 其中所述人scFv包括:

(e) 包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:118所示序

列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

6. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv), 其中所述人scFv包括:

(f) 包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

7. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv), 其中所述人scFv包括:

(g) 包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

8. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域, 其中所述细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv), 其中所述人scFv包括:

(h) 包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

靶向B-细胞成熟抗原的嵌合抗原受体及其用途

[0001] 本申请是2017年8月4日提交到中华人民共和国国家知识产权局的发明名称为“靶向B-细胞成熟抗原的嵌合抗原受体及其用途”、申请号为“201580075540.9”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年12月5日提交的序列号为62/088,309的美国临时专利申请的优先权,在此将其全部内容引入本文以供参考,并要求其优先权。

技术领域

[0004] 本发明公开的主题提供用于治疗癌症的方法和组合物。其涉及特异性靶向B-细胞成熟抗原(BCMA)的嵌合抗原受体(CAR)、包括该CAR的免疫应答细胞以及使用这些细胞用于治疗癌症(例如,多发性骨髓瘤)的方法。

背景技术

[0005] 基于细胞的免疫疗法是对癌症治疗具有治疗潜力的疗法。T细胞和其它免疫细胞可以通过引入编码针对抗原的人工或合成受体的遗传物质被修饰为靶向肿瘤抗原,所述受体称为嵌合抗原受体(CAR),其对所选择的抗原具有特异性。使用CAR的靶向T细胞疗法已经显示最近在治疗恶性血液病中获得临床成功。

[0006] 多发性骨髓瘤(MM)是第二常见的恶性血液病⁸。大约25%的患者具有高风险细胞遗传学,这预示着中位生存期小于2年^{9,10}。尽管最近取得进展,且不论细胞遗传学,在同种异体移植的移植物抗骨髓瘤(GvM)效应以外,该疾病仍被视为是不能治愈的。但是,同种异体移植受不适格(ineligibility)及移植相关的高致病率和高死亡率所限¹¹。与GvM效应类似,通过自体过继(adoptive)T细胞疗法,可能治愈的T细胞效应可以通过最小的毒性实现。

[0007] 骨髓瘤可以是检验过继T细胞疗法的理想病症。首先,如上文所示,同种异体移植表明即使用最少的或无伴行的化疗例如在非清髓性移植或移植后供体淋巴细胞输注之后,T细胞也可以是治愈性治疗方式。第二,可能通过消耗调节性T细胞(Tregs)而进行的调节化疗提高了过继T细胞疗法的效力^{4,12},这样,刚完成自体移植后的期间可以是给予T细胞的最佳时间,骨髓瘤是为数不多的自体干细胞移植是标准治疗的疾病之一。第三,免疫调节药物来那度胺(Lenalidomide)可以改善基于CAR的疗法,如已在小鼠中所示¹³,来那度胺常用于治疗MM。第四,当与实体瘤或髓外CLL相比⁴,过继T细胞疗法在骨髓为主的疾病例如ALL中作用最好^{6,7},与A11类似,骨髓瘤是骨髓的疾病。

[0008] 尽管有各种原因预计过继T细胞疗法可以在MM中作用良好,但将过继T细胞疗法扩展至骨髓瘤仍面临独特的挑战。与其他B细胞恶性肿瘤不类似,仅在2%的骨髓瘤患者中观察到CD19的表达¹⁴。而且,与CD19不类似,骨髓瘤中常见的细胞外免疫表型标志物(CD138、CD38和CD56)均在其他的基本的细胞类型中得以共表达,我们预料针对任何这些靶标的CAR将导致不能接受的“脱肿瘤/在靶(off tumor,on target)”毒性⁶,这即使在抗体良好耐受的靶标中也是致命的,靶向HER2的CAR既是如此¹⁵。因此,需要有新的治疗策略以设计针对在

MM细胞中高度表达而在正常组织中限制性表达的抗原的CAR用于治疗多发性骨髓瘤,该策略能够以最小的毒性和免疫原性诱导有效的肿瘤根除。

发明内容

[0009] 本发明公开的主题通常提供与B-细胞成熟抗原 (BCMA) 特异性结合的嵌合抗原受体 (CAR)、包括该CAR的免疫应答细胞以及这些CAR和免疫应答细胞用于治疗多发性骨髓瘤的用途。

[0010] 本发明公开的主题提供CAR。在一非限定性实施例中,CAR包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域,其中细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv)。在某些实施方式中,人scFv以大约 1×10^{-9} M至大约 3×10^{-6} M的结合亲和力(K_D)与BMCA特异性结合。在某些实施方式中,人scFv以大约 1×10^{-9} M至大约 1×10^{-8} M的结合亲和力(K_D)与BCMA特异性结合。

[0011] 在某些实施方式中,人scFv包括:包括与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的重链可变区。

[0012] 在某些实施方式中,人scFv包括:包括与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的轻链可变区。

[0013] 在某些实施方式中,人scFv包括:(a) 包括与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的重链可变区;和(b) 包括与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的轻链可变区。

[0014] 在某些实施方式中,人scFv包括:包括选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区。

[0015] 在某些实施方式中,人scFv包括:包括选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区。

[0016] 在某些实施方式中,人scFv包括:(a) 包括选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区;和(b) 包括选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区。

[0017] 在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的序列的氨基酸的重链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:(a) 包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区;(b) 包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区;(c) 包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区;(d) 包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区;(e) 包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区;(f) 包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区;(g) 包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区;(h) 包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区;(i) 包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区;(j) 包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区;(k) 包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区;(l) 包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区;(m) 包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区;(n) 包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区;(o) 包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区;(p) 包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区;或(q) 包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区;和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID

N0:53所示序列的氨基酸的重链可变区;和包括具有SEQ ID N0:54所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID N0:57所示序列的氨基酸的重链可变区;和包括具有SEQ ID N0:58所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID N0:61所示序列的氨基酸的重链可变区;和包括具有SEQ ID N0:62所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID N0:65所示序列的氨基酸的重链可变区;和包括具有SEQ ID N0:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0018] 在某些非限定性实施方式中,人scFv包括所述重链和轻链二者,任选地具有接头(linker)序列,例如,在重链可变区和轻链可变区之间具有接头肽。例如,在某些非限定性实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID N0:53所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID N0:54所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。在某些实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID N0:21所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID N0:22所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。在某些实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID N0:57所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID N0:58所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。在某些实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID N0:61所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID N0:62所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。在某些实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID N0:65所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID N0:66所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。

[0019] 在某些实施方式中,人scFv包括:(a)包括选自SEQ ID N0:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列的重链可变区CDR3;和(b)包括选自SEQ ID N0:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。

[0020] 在某些实施方式中,人scFv包括:(a)包括选自SEQ ID N0:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区CDR2;和(b)包括选自SEQ ID N0:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区CDR2。

[0021] 在某些实施方式中,人scFv包括:(a)包括选自SEQ ID N0:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区CDR1;和(b)包括选自SEQ ID N0:92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区CDR1。在某些实施方式中,人scFv包括:(a)包括选自SEQ ID N0:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列的重链可变区CDR1;(b)包括选自SEQ ID N0:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186的氨基酸序列的重链可变区CDR2;(c)包括选自SEQ ID N0:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列的重链可变区CDR3;(d)包括选自

SEQ ID NO:92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188的氨基酸序列的轻链可变区CDR1；(e)包括选自SEQ ID NO:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189的氨基酸序列的轻链可变区CDR2；和(f)包括选自SEQ ID NO:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中，人scFv包括：(a)包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(b)包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(c)包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(d)包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(e)包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(f)包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(g)包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(h)包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(i)包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(j)包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(k)包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(l)包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；(m)包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸

或其保守修饰的重链可变区CDR3; (n) 包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3; (o) 包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3; (p) 包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3; 或 (q) 包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3。在某些实施方式中, 人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。在某些实施方式中, 人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。在某些实施方式中, 人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。在某些实施方式中, 人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。在某些实施方式中, 人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。

[0022] 在某些实施方式中, 人scFv包括: (a) 包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3; (b) 包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3; (c) 包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3; (d) 包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3; (e) 包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3; (f) 包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨

氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(g)包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(h)包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(i)包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(j)包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(k)包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(l)包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(m)包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(n)包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(o)包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;(p)包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;或(q)包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨

基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0023] 在某些实施方式中,人scFv包括:(a) 包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;(b) 包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;(c) 包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;(d) 包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;(e) 包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;(f) 包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;(g) 包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;(h) 包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;

[illegible]

NO:190所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0024] 在某些实施方式中,BCMA包括SEQ ID NO:71所示的氨基酸序列。在某些实施方式中,人scFv与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0025] 根据本发明公开的主题,细胞外抗原结合结构域与跨膜结构域共价连接。细胞外抗原结合结构域可以包括与细胞外抗原结合结构域的5'端共价连接的信号肽。在某些实施方式中,CAR的跨膜结构域包括CD8多肽、CD28多肽、CD3 ζ 多肽、CD4多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、CTLA-4多肽、PD-1多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(非基于与免疫应答有关的蛋白质)或其组合。在某些实施方式中,跨膜结构域包括CD8多肽。在某些实施方式中,跨膜结构域包括CD28多肽。

[0026] 根据本发明公开的主题,细胞内结构域包括CD3 ζ 多肽。在某些实施方式中,细胞内结构域还包括至少一个信号区。在某些实施方式中,至少一个信号区包括CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽、PD-1多肽、CTLA-4多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(非基于与免疫应答有关的蛋白质)或其组合。在某些实施方式中,信号区是共刺激信号区。在某些实施方式中,共刺激信号区包括CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽或其组合。在某些实施方式中,至少一个共刺激信号区包括CD28多肽。在某些实施方式中,至少一个共刺激信号区包括4-1BB多肽。在一具体的非限定性实施方式中,跨膜结构域包括CD28多肽,细胞内结构域包括CD3 ζ 多肽,至少一个信号结构域包括CD28多肽。

[0027] 在某些实施方式中,CAR被重组表达。CAR可以由载体表达。在某些实施方式中,载体是 γ -逆转录病毒载体。

[0028] 本发明公开的主题还提供分离的包括上述的CAR的免疫应答细胞。在某些实施方式中,分离的免疫应答细胞用CAR转导,例如,CAR在免疫应答细胞的表面上被组成性地表达。在某些实施方式中,分离的免疫应答细胞进一步用至少一种共刺激配体转导,使得免疫应答细胞表达至少一种共刺激配体。在某些实施方式中,至少一种共刺激配体选自4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14及其组合。在某些实施方式中,分离的免疫应答细胞进一步用至少一种细胞因子转导,使得免疫应答细胞分泌至少一种细胞因子。在某些实施方式中,至少一种细胞因子选自IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、IL-21及其组合。在某些实施方式中,分离的免疫应答细胞选自T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、调节性T细胞、人胚胎干细胞、淋巴祖细胞、T细胞-前体细胞和可以由其分化出淋巴细胞的多能干细胞。在某些实施方式中,免疫应答细胞是T细胞。

[0029] 本发明公开的主题进一步提供编码本发明公开的CAR的核酸分子、包括该核酸分子的载体以及表达该核酸分子的宿主细胞。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:207所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:208所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:209所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:229所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:230所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:231所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:232所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:233所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:234所示序列的核酸。在某些实施方式中,核酸分子包括具有SEQ ID NO:235所示序列的核酸。在某些实施方式中,载体是 γ -逆转录病毒载体。在某些实施方式中,宿主细胞是T细胞。

[0030] 而且,本发明公开的主题提供使用上述免疫应答细胞降低受试者的肿瘤负荷的方法。例如,本发明公开的主题提供降低受试者的肿瘤负荷的方法,其中该方法包括将有效量的本发明公开的免疫应答细胞给予受试者,从而诱导受试者的肿瘤细胞死亡。在某些实施方式中,该方法降低肿瘤细胞的数量。在另一实施方式中,该方法减小肿瘤的尺寸。在再另一实施方式中,该方法根除受试者的肿瘤。在某些实施方式中,肿瘤选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,肿瘤是多发性骨髓瘤。在某些实施方式中,受试者是

人。在某些实施方式中,免疫应答细胞是T细胞。

[0031] 而且,本发明公开的主题提供使用上述免疫应答细胞增加或延长具有瘤形成的受试者的生存期的方法。例如,本发明公开的主题提供增加或延长具有瘤形成的受试者的生存期的方法,其中该方法包括将有效量的本发明公开的免疫应答细胞给予受试者,从而增加或延长受试者的生存期。在某些实施方式中,瘤形成选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,瘤形成是多发性骨髓瘤。在某些实施方式中,该方法降低或根除受试者的肿瘤负荷。

[0032] 本发明公开的主题还提供产生与BCMA结合的免疫应答细胞的方法。在一非限定性实施例中,该方法包括向免疫应答细胞中导入编码包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域的嵌合抗原受体 (CAR) 的核酸序列,其中细胞外抗原结合结构域包括与BCMA特异性结合的人scFv。

[0033] 本发明公开的主题进一步提供药物组合物,其包括有效量的本发明公开的免疫应答细胞和药学可接受的赋形剂。在某些实施方式中,药物组合物用于治疗瘤形成。在某些实施方式中,瘤形成选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,瘤形成是多发性骨髓瘤。

[0034] 本发明公开的主题进一步提供用于治疗瘤形成的药盒,其包括本发明公开的免疫应答细胞。在某些实施方式中,药盒还包括用于使用免疫应答细胞治疗瘤形成的书面说明书。在某些实施方式中,瘤形成选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,瘤形成是多发性骨髓瘤。

[0035] 1. 一种嵌合抗原受体 (CAR), 其包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域,其中所述细胞外抗原结合结构域是与B细胞成熟抗原 (BMCA) 特异性结合的人单链可变片段 (scFv)。

[0036] 2. 根据实施方式1所述的CAR,其中所述CAR的所述人scFv以大约 1×10^{-9} M至大约 3×10^{-6} M的结合亲和力 (K_D) 与B细胞成熟抗原 (BMCA) 结合。

[0037] 3. 根据实施方式1或2所述的CAR,其中所述CAR的所述人scFv以大约 1×10^{-9} M至大约 1×10^{-8} M的结合亲和力 (K_D) 与B细胞成熟抗原 (BMCA) 结合。

[0038] 4. 根据实施方式1-3中任一项所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的重链可变区。

[0039] 5. 根据实施方式1-4中任一项所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区。

[0040] 6. 根据实施方式1-5中任一项所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的序列的氨基酸的重链可

变区。

[0041] 7. 根据实施方式6所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区。

[0042] 8. 根据实施方式6所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区。

[0043] 9. 根据实施方式6所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区。

[0044] 10. 根据实施方式6所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区。

[0045] 11. 根据实施方式6所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区。

[0046] 12. 根据实施方式1-11中任一项所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的同源性为至少大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的序列的氨基酸的轻链可变区。

[0047] 13. 根据实施方式1-12中任一项所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区。

[0048] 14. 根据实施方式1-13中任一项所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的序列的氨基酸的轻链可变区。

[0049] 15. 根据实施方式14所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0050] 16. 根据实施方式14所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0051] 17. 根据实施方式14所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0052] 18. 根据实施方式14所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0053] 19. 根据实施方式14所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0054] 20. 根据实施方式1-19中任一项所述的CAR, 其中所述人scFv包括: (a) 包括与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的同源性为至少80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的重链可变区; 和 (b) 包括与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的同源性为至少80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约

88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%的氨基酸序列的轻链可变区。

[0055] 21. 根据实施方式1-20中任一项所述的CAR, 其中所述人scFv包括: (a) 包括选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区; 和(b) 包括选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区。

[0056] 22. 根据实施方式1-21中任一项所述的CAR, 其中所述人scFv包括: (a) 包括具有选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的序列的氨基酸的重链可变区; 和(b) 包括具有选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的序列的氨基酸的轻链可变区。

[0057] 23. 根据实施方式22所述的CAR, 其中所述人scFv包括:

[0058] (a) 包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0059] (b) 包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0060] (c) 包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0061] (d) 包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0062] (e) 包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0063] (f) 包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0064] (g) 包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0065] (h) 包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0066] (i) 包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0067] (j) 包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0068] (k) 包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0069] (l) 包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0070] (m) 包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0071] (n) 包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区, 和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0072] (o) 包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区;

[0073] (p) 包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区;或

[0074] (q) 包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区,和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0075] 24. 根据实施方式23所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0076] 25. 根据实施方式23所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0077] 26. 根据实施方式23所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0078] 27. 根据实施方式23所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0079] 28. 根据实施方式23所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0080] 29. 根据实施方式1-28中任一项所述的CAR,其中所述人scFv在人scFv的重链可变区和轻链可变区之间包括接头。

[0081] 30. 根据实施方式1-29中任一项所述的CAR,其中所述人scFv包括:(a) 包括选自SEQ ID NO:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区CDR3;和(b) 包括选自SEQ ID NO:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区CDR3。

[0082] 31. 根据实施方式30所述的CAR,其中所述人scFv包括:(a) 包括选自SEQ ID NO:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区CDR2;和(b) 包括选自SEQ ID NO:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区CDR2。

[0083] 32. 根据实施方式30或31所述的CAR,其中所述人scFv包括:(a) 包括选自SEQ ID NO:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区CDR1;和(b) 包括选自SEQ ID NO:92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区CDR1。

[0084] 33. 根据实施方式1-32中任一项所述的CAR,其中所述人scFv包括:(a) 包括选自SEQ ID NO:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列的重链可变区CDR1;(b) 包括选自SEQ ID NO:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186的氨基酸序列的重链可变区CDR2;(c) 包括选自SEQ ID NO:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列的重链可变区CDR3;(d) 包括选自SEQ ID NO:92、98、104、110、116、122、

128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188的氨基酸序列的轻链可变区CDR1；(e) 包括选自SEQ ID NO:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189的氨基酸序列的轻链可变区CDR2；和(f) 包括选自SEQ ID NO:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。

[0085] 34. 根据实施方式1-33中任一项所述的CAR, 其中所述人scFv包括:

[0086] (a) 包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0087] (b) 包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0088] (c) 包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0089] (d) 包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0090] (e) 包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0091] (f) 包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0092] (g) 包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0093] (h) 包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0094] (i) 包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0095] (j) 包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0096] (k) 包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0097] (l) 包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0098] (m) 包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0099] (n) 包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0100] (o) 包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；

[0101] (p) 包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3；或

[0102] (q) 包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸或其保守修饰的重链可变区CDR3。

[0103] 35. 根据实施方式34所述的CAR，其中所述人scFv包括：包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。

[0104] 36. 根据实施方式34所述的CAR，其中所述人scFv包括：包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。

[0105] 37. 根据实施方式34所述的CAR，其中所述人scFv包括：包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。

[0106] 38. 根据实施方式34所述的CAR，其中所述人scFv包括：包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。

[0107] 39. 根据实施方式34所述的CAR，其中所述人scFv包括：包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3。

[0108] 40. 根据实施方式1-39中任一项所述的CAR，其中所述人scFv包括：

[0109] (a) 包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0110] (b) 包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有

SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3:

[0111] (c) 包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0112] (d) 包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0113] (e) 包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0114] (f) 包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0115] (g) 包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0116] (h) 包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0117] (i) 包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0118] (j) 包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0119] (k) 包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0120] (1) 包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0121] (m) 包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0122] (n) 包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1；包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2；和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3；

[0123] (o) 包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2; 和包括具有

SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0124] (p) 包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3; 或

[0125] (q) 包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸或其保守修饰的轻链可变区CDR3。

[0126] 41. 根据实施方式40所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0127] 42. 根据实施方式40所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0128] 43. 根据实施方式40所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0129] 44. 根据实施方式40所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0130] 45. 根据实施方式40所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0131] 46. 根据实施方式1-45中任一项所述的CAR, 其中所述人scFv包括:

[0132] (a) 包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0133] (b) 包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0134] (c) 包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2; 包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3; 包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1; 包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2; 和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0135] (d) 包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1; 包括具有SEQ

ID NO:108所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0136] (e) 包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0137] (f) 包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0138] (g) 包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0139] (h) 包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0140] (i) 包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0141] (j) 包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0142] (k) 包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0143] (l) 包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0144] (m) 包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0145] (n) 包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0146] (o) 包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;

[0147] (p) 包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3;或

[0148] (q) 包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0149] 47. 根据实施方式46所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0150] 48. 根据实施方式46所述的CAR, 其中所述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸

的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0151] 49.根据实施方式46所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0152] 50.根据实施方式46所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0153] 51.根据实施方式46所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的重链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的重链可变区CDR2;包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的重链可变区CDR3;包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR1;包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR2;和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

[0154] 52.根据实施方式1-51中任一项所述的CAR,其中所述BCMA包括SEQ ID NO:71所示的氨基酸序列。

[0155] 53.根据实施方式1-52中任一项所述的CAR,其中所述人scFv与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合。

[0156] 54.根据实施方式53所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的V_L。

[0157] 55.根据实施方式53或54所述的CAR,其中所述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0158] 56.根据实施方式1-55中任一项所述的CAR,其中所述人scFv包括与所述细胞外抗原结合结构域的5'端共价连接的信号肽。

[0159] 57.根据实施方式1-56中任一项所述的CAR,其中所述跨膜结构域包括CD8多肽、CD28多肽、CD3 ζ 多肽、CD4多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、CTLA-4多肽、PD-1多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(非基于与免疫应答有关的蛋白质)或其组合。

[0160] 58.根据实施方式57所述的CAR,其中所述跨膜结构域包括CD8多肽。

[0161] 59.根据实施方式57所述的CAR,其中所述跨膜结构域包括CD28多肽。

[0162] 60.根据实施方式1-59中任一项所述的CAR,其中所述细胞内结构域包括CD3 ζ 多肽。

[0163] 61.根据实施方式1-60中任一项所述的CAR,其中所述细胞内结构域还包括至少一个信号区。

[0164] 62.根据实施方式61所述的CAR,其中所述至少一个信号区包括CD28多肽、4-1BB多

肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽、PD-1多肽、CTLA-4多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(非基于与免疫应答有关的蛋白质)或其组合。

[0165] 63. 根据实施方式61或62所述的CAR,其中所述信号区是共刺激信号区。

[0166] 64. 根据实施方式63所述的CAR,其中所述至少一个共刺激信号区包括CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽或其组合。

[0167] 65. 根据实施方式64所述的CAR,其中所述至少一个共刺激信号区包括CD28多肽。

[0168] 66. 根据实施方式64所述的CAR,其中所述至少一个共刺激信号区包括4-1BB多肽。

[0169] 67. 根据实施方式61-65中任一项所述的CAR,其中所述跨膜结构域包括CD28多肽,所述细胞内结构域包括CD3 ζ 多肽,且所述信号结构域包括CD28多肽。

[0170] 68. 根据实施方式61-64和66中任一项所述的CAR,其中所述跨膜结构域包括CD8多肽,所述细胞内结构域包括CD3 ζ 多肽,且所述信号结构域包括4-1BB多肽。

[0171] 69. 根据实施方式1-68中任一项所述的CAR,其中所述CAR是重组表达的。

[0172] 70. 根据实施方式1-69中任一项所述的CAR,其中所述CAR由载体表达。

[0173] 71. 根据实施方式70所述的CAR,其中所述载体是 γ -逆转录病毒载体。

[0174] 72. 一种分离的免疫应答细胞,其包括根据前述实施方式中任一项所述的CAR。

[0175] 73. 根据实施方式72所述的分离的免疫应答细胞,其中所述免疫应答细胞用所述CAR转导。

[0176] 74. 根据实施方式72或73所述的分离的免疫应答细胞,其中所述CAR在所述免疫应答细胞的表面上组成性地表达。

[0177] 75. 根据实施方式72-74中任一项所述的分离的免疫应答细胞,其中所述分离的免疫应答细胞进一步用至少一种共刺激配体转导,使得所述免疫应答细胞表达所述至少一种共刺激配体。

[0178] 76. 根据实施方式75所述的分离的免疫应答细胞,其中所述至少一种共刺激配体选自4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14及其组合。

[0179] 77. 根据实施方式72-76中任一项所述的分离的免疫应答细胞,其中所述分离的免疫应答细胞进一步用至少一种细胞因子转导,使得所述免疫应答细胞分泌所述至少一种细胞因子。

[0180] 78. 根据实施方式77所述的分离的免疫应答细胞,其中所述至少一种细胞因子选自IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、IL-21及其组合。

[0181] 79. 根据实施方式72-78中任一项所述的分离的免疫应答细胞,其中所述免疫应答细胞选自T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、调节性T细胞、人胚胎干细胞、淋巴祖细胞、T细胞-前体细胞和可以由其分化出淋巴细胞的多能干细胞。

[0182] 80. 根据实施方式79所述的分离的免疫应答细胞,其中所述免疫应答细胞是T细胞。

[0183] 81. 一种分离的核酸分子,其编码实施方式1-71中任一项所述的嵌合抗原受体(CAR)。

[0184] 82. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:207所示序列的核酸。

[0185] 83. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:208所示序列

的核酸。

[0186] 84. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:209所示序列的核酸。

[0187] 85. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:229所示序列的核酸。

[0188] 86. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:230所示序列的核酸。

[0189] 87. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:231所示序列的核酸。

[0190] 88. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:232所示序列的核酸。

[0191] 89. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:233所示序列的核酸。

[0192] 90. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:234所示序列的核酸。

[0193] 91. 根据实施方式81所述的分离的核酸分子,其包括具有SEQ ID NO:235所示序列的核酸。

[0194] 92. 一种载体,其包括实施方式81-91中任一项所述的分离的核酸分子。

[0195] 93. 根据实施方式92所述的载体,其中所述载体是 γ -逆转录病毒载体。

[0196] 94. 一种宿主细胞,其表达实施方式81-91中任一项所述的核酸分子。

[0197] 95. 根据实施方式94所述的宿主细胞,其中所述宿主细胞是T细胞。

[0198] 96. 一种降低受试者的肿瘤负荷的方法,其包括将有效量的实施方式72-80中任一项所述的免疫应答细胞给予受试者,从而诱导所述受试者的肿瘤细胞死亡。

[0199] 97. 根据实施方式96所示的方法,其中所述方法降低肿瘤细胞的数量。

[0200] 98. 根据实施方式96所述的方法,其中所述方法减小肿瘤的尺寸。

[0201] 99. 根据实施方式96所述的方法,其中所述方法根除所述受试者的肿瘤。

[0202] 100. 根据实施方式96-99中任一项所述的方法,其中所述肿瘤选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。

[0203] 101. 根据实施方式100所述的方法,其中所述肿瘤是多发性骨髓瘤。

[0204] 102. 根据实施方式96-101中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

[0205] 103. 根据实施方式96-102中任一项所述的方法,其中所述免疫应答细胞是T细胞。

[0206] 104. 一种增加或延长具有瘤形成的受试者的生存期的方法,其包括将有效量的实施方式72-80中任一项所述的免疫应答细胞给予受试者,从而增加或延长所述受试者的生存期。

[0207] 105. 根据实施方式104所述的方法,其中所述瘤形成选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。

[0208] 106. 根据实施方式105所述的方法,其中所述瘤形成是多发性骨髓瘤。

[0209] 107. 根据实施方式104-106中任一项所述的方法, 其中所述方法降低或根除所述受试者的肿瘤负荷。

[0210] 108. 一种产生与B细胞成熟抗原 (BMCA) 结合的免疫应答细胞的方法, 其包括向所述免疫应答细胞中导入核酸序列, 所述核酸序列编码包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域的嵌合抗原受体 (CAR), 其中所述细胞外抗原结合结构域包括与BMCA特异性结合的人scFv。

[0211] 109. 一种药物组合物, 其包括有效量的实施方式72-80中任一项所述的免疫应答细胞和药学可接受的赋形剂。

[0212] 110. 根据实施方式109所述的药物组合物, 其中所述药物组合物用于治疗瘤形成。

[0213] 111. 根据实施方式110所述的药物组合物, 其中所述瘤形成选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。

[0214] 112. 根据实施方式111所述的药物组合物, 其中所述瘤形成是多发性骨髓瘤。

[0215] 113. 一种用于治疗瘤形成的药盒, 其包括实施方式72-80中任一项所述的免疫应答细胞。

[0216] 114. 根据实施方式113所述的药盒, 其中所述药盒还包括用于使用所述免疫应答细胞治疗具有瘤形成的受试者的书面说明书。

[0217] 115. 根据实施方式113或114所述的药盒, 其中所述瘤形成选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。

[0218] 116. 根据实施方式115所述的药盒, 其中所述瘤形成是多发性骨髓瘤。

附图说明

[0219] 以下可以结合附图理解以举例方式给出的具体实施方式, 但无意于将本发明限定为所描述的具体的实施方式。

[0220] 图1表示根据本发明公开主题的一个非限定性实施方式的靶向BCMA的嵌合抗原受体。

[0221] 图2显示正常组织和人癌细胞系中的人BCMA表达。

[0222] 图3显示本发明公开的BCMA CAR在人T细胞上的表达。

[0223] 图4显示靶向人BCMA的人scFv与小鼠BCMA的交叉反应活性。

[0224] 图5显示本发明公开的BCMA对于过量表达BCMA的3T3细胞的杀伤活性。

[0225] 图6显示本发明公开的BCMA对于人多发性骨髓瘤细胞系的杀伤活性。

[0226] 图7表示根据本发明公开主题的一个非限定性实施方式的靶向BCMA的嵌合抗原受体。

[0227] 图8显示根据本发明公开主题的一个非限定性实施方式的编码靶向BCMA的CAR的核酸分子。

[0228] 图9显示根据本发明公开主题的一个非限定性实施方式的编码靶向BCMA的CAR的核酸分子。

[0229] 图10显示根据本发明公开主题的一个非限定性实施方式的编码靶向BCMA的CAR的

核酸分子。

[0230] 图11显示根据本发明公开主题的一个非限定性实施方式的编码靶向BCMA的CAR的核酸分子。

[0231] 图12显示根据本发明公开主题的一个非限定性实施方式的编码靶向BCMA的CAR的核酸分子。

[0232] 图13显示靶向BCMA的CAR T细胞对于人多发性骨髓瘤细胞系的细胞毒性。

[0233] 图14显示靶向BCMA的CAR T细胞的细胞因子分泌的诱导。

[0234] 图15显示靶向BCMA的CAR T细胞的抗肿瘤活性。

[0235] 图16A和16B显示靶向BCMA的CAR T细胞的杀伤活性。(A)表示时间0时GFP⁺肿瘤系的百分比。(B)表示时间36小时时杀伤GFP⁺肿瘤系的百分比。

[0236] 图17描述ET140-3的表位定位。

[0237] 图18描述ET140-24的表位定位。

[0238] 图19描述ET140-54的表位定位。

[0239] 图20描述ET140-3、ET140-24和ET140-54的表位定位。

[0240] 图21描述ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40和ET140-54的ELISA筛选数据。

[0241] 图22描述ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40和ET140-54的FCAS筛选数据。

具体实施方式

[0242] 本发明公开的主题通常提供靶向BCMA的嵌合抗原受体(CAR)。在一非限定性实例中,CAR包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域,其中细胞外抗原结合结构域与BCMA特异性结合。本发明公开的主题还提供表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞(例如,T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、调节性T细胞、人胚胎干细胞和可由其分化出淋巴样细胞的多能干细胞),以及使用这些免疫应答细胞治疗肿瘤例如多发性骨髓瘤的方法。

[0243] I. 定义

[0244] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。以下参考文献为本领域技术人员提供本发明中使用的许多术语的一般定义:Singleton等,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology(第二版,1994);The Cambridge Dictionary of Science and Technology(Walker编,1988);The Glossary of Genetics,第五版,R.Rieger等(编),Springer Verlag(1991);和Hale&Marham,The Harper Collins Dictionary of Biology(1991)。除非另有说明,本文使用的以下术语具有下文给出的含义。

[0245] 本文使用的术语“约”或“大约”是指在由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内,这将部分地取决于如何测量或确定该值,即测量系统的局限性。例如,根据本领域的惯例,“约”可以指在3个或多于3个标准偏差的范围内。或者,“约”可以表示给定值的高达20%、优选高达10%、更优选高达5%、再更优选高达1%的范围。或者,特别是关于生物系统或过程,该术语可以表示在数值的一个数量级内、优选在5倍以内、更优选在2倍以内。

[0246] 本文使用的术语“细胞群体”是指表达相似或不同表型的至少两种细胞的组。在非

限定性实例中,细胞群体可以包括至少约10个、至少约100个、至少约200个、至少约300个、至少约400个、至少约500个、至少约600个、至少约700个、至少约800个、至少约900个、至少约1000个表达相似或不同表型的细胞。

[0247] 本文使用的术语“抗体”不仅指完整的抗体分子,而且指保留免疫原结合能力的抗体分子片段。此类片段在本领域中也是众所周知的,并且在体外和体内常规使用。因此,本文使用的术语“抗体”不仅指完整的免疫球蛋白分子,而且指众所周知的活性片段 $F(ab')_2$ 和Fab。缺少完整抗体的Fc片段的 $F(ab')_2$ 和Fab片段,更快地从循环中清除,并且可能具有更少的完整抗体的非特异性组织结合(Wahl等,J.Nucl.Med.24:316~325(1983))。本发明的抗体包括完整天然抗体、双特异性抗体;嵌合抗体;Fab、Fab'、单链V区片段(scFv)、融合多肽和非常规抗体。

[0248] 本文使用的术语“单链可变片段”或“scFv”是免疫球蛋白(例如小鼠或人)的重链(V_H)和轻链(V_L)的可变区的融合蛋白,其共价连接形成 $V_H:VL$ 异源二聚体。重链(V_H)和轻链(V_L)直接连接或通过肽编码接头(例如,10、15、20、25个氨基酸)连接,该肽编码接头将 V_H 的N-端与 V_L 的C-端连接,或者将 V_H 的C-端与 V_L 的N-端连接。接头通常富含用于柔性的甘氨酸,以及用于溶解性的丝氨酸或苏氨酸。接头可以连接细胞外抗原结合结构域的重链可变区和轻链可变区。接头的非限定性的例子公开于以下文献中:Shen等,Anal.Chem.80(6):1910-1917(2008)和WO 2014/087010,在此将其内容全文并入作为参考。在某些实施方式中,接头是G4S接头。

[0249] 在某些非限制性实例中,接头包括具有如下文所提供的SEQ ID NO:210所示序列的氨基酸:

[0250] GGGSGGGSGGGGS[SEQ ID NO:210]。

[0251] 在某些实施方式中,编码氨基酸序列SEQ ID NO:210的核酸序列在下面提供的SEQ ID NO:211中给出:

[0252] GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT[SEQ ID NO:211]。

[0253] 在某些实施方式中,接头包括具有如下提供的SEQ ID NO:69中所示序列的氨基酸。

[0254] SRGGGSGGGSGGGGSLEMA[SEQ ID NO:69]。

[0255] 在某些实施方式中,编码氨基酸序列SEQ ID NO:69的核酸序列在下面提供的SEQ ID NO:70中给出:

[0256] tctagaggtggtggtggttagcggcggcgcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc[SEQ ID NO:70]。

[0257] 尽管去除了恒定区并引入了接头,scFv蛋白仍保留了原始免疫球蛋白的特异性。单链Fv多肽抗体可以由包括 V_H -和 V_L -编码序列的核酸表达,如Huston等人所述(Proc.Nat.Acad.Sci.USA,85:5879~5883,1988)。还可参见美国专利第5,091,513、5,132,405和4,956,778号;以及美国专利公开第20050196754和20050196754号。具有抑制活性的拮抗性scFv已有描述(参见例如,Zhao等,Hybridoma (Larchmt) 200827(6):455~51;Peter等,J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012年8月12日;Shieh等,J Immunol 2009 183(4):2277~85;Giomarelli等,Thromb Haemost 2007 97(6):955~63;Fife等,J Clin Invest 2006 116(8):2252~61;Brocks等,Immunotechnology 1997 3(3):173~84;Moosmayer等,

Ther Immunol 1995 2(10:31~40)。具有刺激活性的激动性scFv已有描述(参见,例如, Peter等, J Bioi Chern 2003 25278(38):36740~7; Xie等, Nat Biotech 1997 15(8):768~71; Ledbetter等, Crit Rev Immunol 1997 17(5-6):427~55; Ho等, Biochim Biophys Acta 2003 1638(3):257~66)。

[0258] 本文使用的“F(ab)”是指结合抗原、但是是单价的并且不具有Fc部分的抗体结构的片段,例如,由木瓜蛋白酶消化的抗体产生两个F(ab)片段和一个Fc片段(例如,重(H)链恒定区;不结合抗原的Fc区)。

[0259] 本文使用的“F(ab')₂”是指由胃蛋白酶消化完整IgG抗体产生的抗体片段,其中该片段具有两个抗原结合(ab') (二价)区,其中每个(ab')区包括两条分开的氨基酸链,H链的一部分通过S-S键与轻(L)链连接用于结合抗原,其中H链的剩余部分连接在一起。“F(ab')₂”片段可以分裂成两个单独的Fab'片段。

[0260] 本文使用的术语“载体”是指任何遗传元件,例如质粒、噬菌体、转座子、粘粒、染色体、病毒、病毒颗粒等,其当关联有适当的控制元件时能够复制,并且其可以将基因序列转移到细胞中。因此,该术语包括克隆和表达载体,以及病毒载体和质粒载体。

[0261] 本文使用的术语“表达载体”是指一种重组核酸序列,即重组DNA分子,其含有所需的编码序列和在特定宿主生物体中表达可操作地连接的编码序列所必需的适当的核酸序列。用于在原核生物中表达所必需的核酸序列通常包括启动子、操纵子(可选的)和核糖体结合位点,通常伴有其它序列。已知真核细胞利用启动子、增强子和终止子及聚腺苷酸化信号。

[0262] 本文使用的术语“CDR”定义为抗体的互补决定区氨基酸序列,其为免疫球蛋白重链和轻链的高变区。参见例如, Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)。通常,抗体在可变区中包括三个重链和三个轻链CDR或CDR区。CDR提供了大多数使抗体与抗原或表位结合的接触残基。在某些实施方式中,CDR区利用Kabat系统加以界定(Kabat, E.A.等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)。

[0263] 本文使用的术语“亲和力”(affinity)是指结合强度的量度。不受理论的束缚,亲和力取决于抗体结合位点和抗原决定簇之间的立体化学匹配的紧密程度、它们之间接触区域的大小以及带电和疏水基团的分布。亲和力还包括术语“亲合力”(avidity),其是指形成可逆复合物后抗原-抗体键的强度。用于计算抗体对抗原的亲合力的方法在本领域是已知的,包括使用结合实验来计算亲和力。功能试验(例如,流式细胞术试验)中的抗体活性也反映抗体亲和力。可以使用功能试验(例如,流式细胞术试验)对抗体和亲和力进行表型鉴定和比较。

[0264] 可用于本发明方法的核酸分子包括任何编码本发明多肽或其片段的核酸分子。此类核酸分子不需要与内源核酸序列100%相同,但通常表现出基本同一性。与内源序列具有“基本同一性”的多核苷酸通常能够与双链核酸分子的至少一条链杂交。“杂交”是指在各种严格条件下,在互补多核苷酸序列(例如,本文所述的基因)或其部分之间配对形成双链分子。(参见,例如, Wahl, G.M. 和 S.L. Berger (1987) Methods Enzymol, 152:399; Kimmel, A.R. (1987) Methods Enzymol, 152:507)。

[0265] 例如,严格的盐浓度通常小于约750mM NaCl和75mM柠檬酸三钠,优选小于约500mM NaCl和50mM柠檬酸三钠,更优选小于约250mM NaCl和25mM柠檬酸三钠。低严格杂交可以在不存在有机溶剂例如甲酰胺的情况下获得,而高严格杂交可以在至少约35%甲酰胺、更优选至少约50%甲酰胺的存在下获得。严格温度条件通常包括至少约30℃、更优选至少约37℃、最优选至少约42℃的温度。改变其它参数,例如杂交时间、洗涤剂例如十二烷基硫酸钠(SDS)的浓度、以及载体DNA的包含或排除,对本领域技术人员来说是公知的。通过根据需要组合这些不同条件来实现各种严格的水平。在优选的实施方式中,杂交将在30℃在750mM NaCl、75mM柠檬酸三钠和1%SDS中发生。在更优选的实施方式中,杂交将在37℃在500mM NaCl、50mM柠檬酸三钠、1%SDS、35%甲酰胺和100μg/ml变性鲑鱼精子DNA(ssDNA)中发生。在最优选的实施方式中,杂交将在42℃在250mM NaCl、25mM柠檬酸三钠、1%SDS、50%甲酰胺和200μg/ml ssDNA中发生。这些条件的有用改变对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0266] 对于大多数应用,杂交后的洗涤步骤也将在严格性上变化。洗涤严格性条件可以通过盐浓度和温度来定义。如上文,可以通过降低盐浓度或通过升高温度来提高洗涤严格性。例如,洗涤步骤的严格的盐浓度优选小于约30mM NaCl和3mM柠檬酸三钠,最优选小于约15mM NaCl和1.5mM柠檬酸三钠。洗涤步骤的严格温度条件通常包括至少约25℃、更优选至少约42℃、甚至更优选至少约68℃的温度。在优选的实施方式中,洗涤步骤将在25℃在30mM NaCl、3mM柠檬酸三钠和0.1%SDS中发生。在更优选的实施方式中,洗涤步骤将在42℃在15mM NaCl、1.5mM柠檬酸三钠和0.1%SDS中发生。在更优选的实施方式中,洗涤步骤将在68℃在15mM NaCl、1.5mM柠檬酸三钠和0.1%SDS中发生。这些条件的其他变化对于本领域技术人员将是显而易见的。杂交技术是本领域技术人员公知的,并且描述于例如Benton和Davis(*Science* 196:180,1977);Grunstein和Rogness(*Proc.Natl.Acad.Sci.,USA* 72:3961,1975);Ausubel等(*Current Protocols in Molecular Biology*,Wiley Interscience,New York,2001);Berger和Kimmel(*Guide to Molecular Cloning Techniques*,1987,Academic Press,New York);和Sambrook等,*Molecular Cloning:A Laboratory Manual*,Cold Spring Harbor Laboratory Press,New York。

[0267] “基本同一性”是指与参照氨基酸序列(例如,本文所述的任何一种氨基酸序列)或核酸序列(例如,本文所述的任何一种核酸序列)表现出至少50%同一性的多肽或核酸分子。优选地,此类序列在氨基酸水平或核酸水平上与用于比较的序列的同一性为至少60%,更优选80%或85%,更优选90%、95%或甚至99%相同。

[0268] 序列同一性通常使用序列分析软件(例如,Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group,University of Wisconsin Biotechnology Center,1710University Avenue,Madison,Wis.53705、BLAST、BESTFIT、GAP或PILEUP/PRETTYBOX程序)测量。此类软件通过对各种取代、缺失和/或其它修饰指定同源性程度来匹配相同或相似的序列。在确定同一性程度的示例性方法中,可以使用BLAST程序,e-3和e-100之间的概率得分表示密切相关的序列。

[0269] 本文使用的术语“类似物”是指结构相关的多肽或核酸分子,其具有参照多肽或核酸分子的功能。

[0270] 本文使用的术语“配体”是指结合受体的分子。具体地,配体结合另一个细胞上的受体,使细胞-细胞识别和/或相互作用。

[0271] 本文使用的术语“疾病”是指破坏或干扰细胞、组织或器官的正常功能的任何病症或障碍。疾病的实例包括瘤形成或细胞的病原体感染。

[0272] 本文使用的术语“有效量”是指足以具有治疗效果的量。在某些实施方式中，“有效量”是足以阻止、改善或抑制瘤形成的持续增殖、生长或转移(例如,侵袭或迁移)的量。

[0273] 本文使用的术语“异源性核酸分子或多肽”是指在正常情况下不存在于细胞或获自细胞的样品中的核酸分子(例如cDNA、DNA或RNA分子)或多肽。该核酸可以来自另一有机体,或者其可以是,例如,在细胞或样品中通常不表达的mRNA分子。

[0274] 如本文所用,术语“免疫应答细胞”是指在免疫应答中发挥功能的细胞或其祖细胞或子代。

[0275] 如本文所用,术语“调节”是指正向或负向地改变。示例性调节包括约1%、约2%、约5%、约10%、约25%、约50%、约75%或约100%的变化。

[0276] 如本文所用,术语“增加”是指正向地改变至少约5%,包括但不限于正向地改变约5%、约10%、约25%、约30%、约50%、约75%、或约100%。

[0277] 如本文所用,术语“减少”是指负向地改变至少约5%,包括但不限于负向地改变约5%、约10%、约25%、约30%、约50%、约75%或约100%。

[0278] 如本文所用,术语“分离的细胞”是指与天然地伴随细胞的分子和/或细胞组分分离的细胞。

[0279] 如本文所用,术语“分离的”、“纯化的”或“生物纯的”是指材料不同程度地不含在其天然状态下发现的通常伴随其的组分。“分离”表示与原始来源或环境的分开程度。“纯化”表示比分离更高的分开程度。“纯化的”或“生物纯的”蛋白质充分地不含其它物质,使得没有任何杂质对蛋白质的生物特性产生实质影响或引起其他不利后果。也就是说,如果本发明的核酸或肽在通过重组DNA技术产生时基本上不含细胞物质、病毒物质或培养基,或化学合成时基本上不含化学前体或其它化学品,则其是纯化的。纯度和均一性通常使用分析化学技术例如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱法测定。术语“纯化的”可以表示核酸或蛋白质在电泳凝胶中产生基本上一条带。对于可以进行修饰例如磷酸化或糖基化的蛋白质,不同的修饰可以产生不同的分离蛋白,其可以分别纯化。

[0280] 如本文所用,“分泌的”是指多肽通过内质网、高尔基体经由分泌通路从细胞中释放,以及作为暂时融合在细胞质膜处并将蛋白质释放到细胞外部的囊泡而释放。

[0281] 如本文所用,术语“特异性结合”或“特异性与...结合”或“特异性靶向”是指多肽或其片段识别并结合所关注的生物分子(例如多肽),但基本上不识别并结合样品中的其他分子,例如天然地包括本发明多肽的生物样品中的其他分子。

[0282] 如本文所用,术语“治疗(treating、treatment)”是指试图改变所治疗的个体或细胞的疾病进程的临床干预,并且可以用于预防,或在临床病理过程期间进行。治疗的治疗效果包括,但不限于,预防疾病的发生或复发、减轻症状、减少疾病的任何直接或间接病理学后果、防止转移、降低疾病进展的速度、改善或减轻疾病状态、以及缓解或改善预后。通过预防疾病或病症的进展,治疗可以防止受影响或经诊断的受试者或疑似患有该病症的受试者中的病症引起的恶化,而且治疗还可以防止具有该病症风险或疑似患有该病症的受试者中病症的发作或病症症状。

[0283] 如本文所用,术语“受试者”是指任何动物(例如哺乳动物),其包括但不限于人、非

人灵长类动物、啮齿动物等(例如,其将是特定治疗的接受者、或从其中收获细胞)。

[0284] II. B细胞成熟抗原(BCMA)

[0285] BCMA是过继T细胞疗法(例如CAR疗法)的理想靶标,因为BCMA参与B细胞分化和信号转导,并且已知在非恶性分化的B细胞和浆细胞上表达。尽管诱导B细胞发育不全可能有风险,CD19 CAR诱导的B细胞发育不全已经显著地耐受良好。一些研究小组已经确认了BCMA的多发性骨髓瘤(MM)表面表达,一个研究小组发现它是作为来自新鲜或冷冻的患者骨髓样品中的恶性浆细胞的FACS标志物的CD138的替代物,平均相对平均荧光强度(MFI)为9-16 ($n=35$)^{1,2}。

[0286] 在某些非限定性实施方式中,BCMA是具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的人BCMA或其片段。

[0287] SEQ ID NO:71提供如下:

[0288] MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDFCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR[SEQ ID NO:71]。

[0289] III. 嵌合抗原受体(CAR)

[0290] 嵌合抗原受体(CAR)是工程化的受体,其将感兴趣的特异性移植或赋予到免疫效应细胞。CAR可以用于通过逆转录病毒载体促进其编码序列的转移将单克隆抗体的特异性移植到T细胞上。

[0291] 具有三代CAR。“第一代”CAR通常由细胞外抗原结合结构域(例如单链可变片段(scFv))与跨膜结构域融合、再与T细胞受体链的胞质/细胞内结构域融合而构成。“第一代”CAR通常具有来自CD3 ζ 链的细胞内结构域,其是来自内源性TCR的信号转导的主要传递者。“第一代”CAR可以提供从头(de novo)的抗原识别,并通过其在单个融合分子中的CD3 ζ 链信号结构域导致CD4⁺和CD8⁺T细胞的激活,而不依赖于HLA介导的抗原递呈。“第二代”CAR将来自各种共刺激分子(例如CD28、4-1BB、ICOS、OX40)的细胞内结构域添加到CAR的胞质尾区,以向T细胞提供额外的信号。“第二代”CAR包括既提供共刺激(例如CD28或4-1BB)又提供激活(CD3 ζ)的那些CAR。临床前研究表明,“第二代”CAR可以提高T细胞的抗肿瘤活性。例如,在慢性淋巴细胞白血病(CLL)和急性淋巴细胞白血病(ALL)患者中,靶向CD19分子的临床试验证实了“第二代”CAR修饰的T细胞的强烈功效。“第三代”CAR包括提供多种共刺激(例如CD28和4-1BB)和激活(CD3 ζ)的那些CAR。

[0292] 根据本发明公开的主题,CAR包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域,其中细胞外抗原结合结构域与BCMA结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是scFv。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是任选地交联的Fab。在某些实施方式中,细胞外结合结构域是F(ab)₂。在某些实施方式中,任何前述分子均可以包括在具有异源序列的融合蛋白中以形成细胞外抗原结合结构域。在一具体的非限定性实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括与人BCMA特异性结合的人scFv。

[0293] 在某些非限定性实施方式中,CAR的细胞外抗原结合结构域对BCMA具有高结合特异性以及高结合亲和力。例如,在这些实施方式中,CAR的细胞外抗原结合结构域(例如以人scFv或其类似物实施者)以约 3×10^{-6} M或更低的解离常数(K_D)与BCMA结合。在某些实施方式中, K_D 为约 1×10^{-6} M或更低、约 1×10^{-7} M或更低、约 1×10^{-8} M或更低、约 1×10^{-9} M或更低、约 1×10^{-10} M

或更低、或者约 1×10^{-11} M或更低。在某些实施方式中, K_D 为约 1×10^{-8} M或更低。在某些实施方式中, K_D 为约 1×10^{-11} M至约 3×10^{-6} M,例如约 1×10^{-11} M至约 1×10^{-10} M、约 1×10^{-10} M至约 1×10^{-9} M、约 1×10^{-9} M至约 1×10^{-8} M、约 1×10^{-8} M至约 1×10^{-7} M、或者约 1×10^{-7} M至约 1×10^{-6} M、或者约 1×10^{-6} M至约 3×10^{-6} M。在某些实施方式中, K_D 为约 1×10^{-9} M至约 1×10^{-8} M。在某些实施方式中, K_D 为约 1×10^{-9} M至约 1.5×10^{-9} M。在某些实施方式中, K_D 为约 1.2×10^{-9} M。在某些实施方式中, K_D 为约 4×10^{-9} M至约 5×10^{-9} M。在某些实施方式中, K_D 为约 5×10^{-9} M。在某些实施方式中, K_D 为约 4.8×10^{-9} M。在某些实施方式中, K_D 为约 8×10^{-9} M至约 9×10^{-9} M。在某些实施方式中, K_D 为约 8×10^{-9} M。在某些实施方式中, K_D 为约 8.1×10^{-9} M。

[0294] 本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域(例如以人scFv或其类似物的实施方式)与BCMA的结合可以通过例如酶联免疫吸附法(ELISA)、放射免疫法(RIA)、FACS分析、生物检测法(例如,生长抑制)或Western Blot检测来确认。这些检测中的每一种通常通过使用对目的复合物具有特异性的标记试剂(例如,抗体或scFv)来检测特定目的蛋白质-抗体复合物的存在。例如,scFv可以被施加放射性标记,并用于放射免疫法(RIA)(见例如Weintraub,B.,Principles of Radioimmunoassays,Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques,The Endocrine Society,March,1986,其引入本文以供参考)。放射性同位素可以通过例如使用 γ 计数器或闪烁计数器或者通过放射自显影术的方法检测。在某些实施方式中,用荧光标志物标记BCMA靶向的细胞外抗原结合结构域。荧光标志物的非限定性实例包括绿色荧光蛋白(GFP)、蓝色荧光蛋白(例如EBFP、EBFP2、Azurite和mKalamal)、青色荧光蛋白(例如ECFP、Cerulean和CyPet)和黄色荧光蛋白(例如YFP、Citrine、Venus和YPet)。在某些实施方式中,用GFP标记靶向BCMA的人scFv。

[0295] 在某些实施方式中,本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域包括单链可变片段(scFv)。在一具体的非限定性实施方式中,本发明公开的CAR的细胞外抗原结合结构域包括与人BCMA特异性结合的人scFv。在某些实施方式中,通过用BCMA-Fc融合蛋白筛选scFv噬菌体文库来鉴定scFv。

[0296] CAR的细胞外抗原结合结构域

[0297] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的序列的氨基酸的重链可变区。编码氨基酸序列SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的核酸序列分别为SEQ ID NO:3、7、11、15、19、23、27、31、35、39、43、47、51、55、59、63和67。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的序列的氨基酸的轻链可变区。编码氨基酸序列SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的核酸序列分别为SEQ ID NO:4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64和68。序列SEQ ID NO:1-68示于下表1-17中。

[0298] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包括:包括与本文所述并如表1-17所公开的氨基酸序列同源的氨基酸序列的重链可变区和轻链可变区。例如,不加以任何限定,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包括:包括与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的同源性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%或99%的氨基酸序列的重链可变区。

[0299] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包括:包括与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的同源性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的轻链可变区。

[0300] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包括:(a)包括与选自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61和65的氨基酸序列的同源性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的重链可变区;和(b)包括与选自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62和66的氨基酸序列的同源性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的轻链可变区。

[0301] 本发明公开的主题进一步提供包括如本文表1-17所公开的重链可变区和轻链可变区CDR例如CDR1、CDR2和CDR3的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)。CDR结构域使用Kabat系统加以界定(Kabat,E.A.等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242)。本发明公开的主题进一步提供包括本文公开的抗体序列的保守修饰的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)。例如,不加以任何限定,本发明公开主题的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包括:包括CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区和包括CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中这些CDR序列中的一个或多个包括本文公开的特定氨基酸序列或其保守修饰,其中细胞外抗原结合结构域保留所需的功能特性。

[0302] 在某些实施方式中,本发明公开的主题提供一种包括重链可变区的细胞外抗原结合结构域(例如scFv),其中重链可变区包括:(a)包括选自SEQ ID NO:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列及其保守修饰的CDR1;(b)包括选自SEQ ID NO:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186的氨基酸序列及其保守修饰的CDR2;和(c)包括选自SEQ ID NO:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列及其保守修饰的CDR3。

[0303] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如scFv)包括轻链可变区,其中轻链结构区包括:(a)包括选自SEQ ID NO:92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188的氨基酸序列及其保守修饰的CDR1;(b)包括选自SEQ ID NO:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189的氨基酸序列及其保守修饰的CDR2;和(c)包括选自SEQ ID NO:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190的氨基酸序列及其保守修饰的CDR3。

[0304] 本发明公开的主题提供一种细胞外抗原结合结构域(例如scFv),其包括:包括CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区和包括CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中:(a)重链可变区CDR3包括选自SEQ ID NO:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列及其保守修饰;且(b)轻链可变区CDR3包括选自SEQ ID NO:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190

的氨基酸序列及其保守修饰；其中细胞外抗原结合结构域与BCMA多肽（例如人BCMA多肽）特异性结合。在某些实施方式中，重链可变区CDR2包括选自SEQ ID NO:125、131、137、143、149、155、161、167、173、179、185、191、197、203、209、215、221、227、233、239、245、251、257、263、305、317、329、341、353、365、377和389的氨基酸序列及其保守修饰；且(b)轻链可变区CDR2包括选自SEQ ID NO:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189的氨基酸序列及其保守修饰；其中细胞外抗原结合结构域与BCMA多肽（例如人BCMA多肽）特异性结合。在某些实施方式中，重链可变区CDR1包括选自SEQ ID NO:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列及其保守修饰；且(b)轻链可变区CDR1包括选自SEQ ID NO:92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188的氨基酸序列及其保守修饰；其中细胞外抗原结合结构域与BCMA多肽（例如人BCMA多肽）特异性结合。

[0305] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域是人scFv，其包括氨基酸序列SEQ ID NO:72，并与BCMA多肽（例如，具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段）特异性结合，其命名为ET140-192 scFv（也称作“ET140-42 scFv”）。

[0306] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域是人scFv，其包括：包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的轻链可变区，其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列，例如接头多肽。在某些实施方式中，接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域是具有选自表1的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包括：包括与SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ，如表1所示。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包括：具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的 V_H ，如表1所示。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包括：包括与SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ，如表1所示。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包括：包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的 V_L ，如表1所示。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包括：包括具有SEQ ID NO:1所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:2所示序列的氨基酸的 V_L ，如表1所示。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包括：包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3，如表1所示。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包括：包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3，如表1所示。在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域包括：包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括

具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表1所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:89所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:90所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:91所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:92所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:93所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:94所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0307] 表1

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	VSSNSAAWN [SEQ ID NO:89]	YRSKWYN [SEQ ID NO:90]	ARQGYSYYGYS DV [SEQ ID NO:91]
V _L	SSNIGHND [SEQ ID NO:92]	FDD [SEQ ID NO:93]	AAWDGSLNAFV [SEQ ID NO:94]
V _H 全长	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR TYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGY SYYGYS DVWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:1]		
DNA	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctctcactcactgtgccatctccggg acagtgctctagcaacagtgctgcttgaactggatcaggcagtcctccatcgagaggccttgagtgctgggaaggac atactacaggtccaagtgggtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatccaagaac cagttctccctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcgcgccagggttactcttactacg gttactctgatgtttgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:3]		
V _L 全长	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSNIGHNDVSWYQHLP GKAPRLLIYFDD LLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWD GSLNAFVFGTGT KTVTLG [SEQ ID NO:2]		
DNA	Cagtgctgtgctgactcagccaccctcgggtgctgtgtagccccaggcagagggtcaccatctcgtgttctggaagcagctc caacatcggacataatgatgtaagctggtaccagcatctcccagggaaggctccagactcctcatctattttgatgactg ctgccgtcaggggtctctgaccgattctctgctccaagctctggcacctcagcctccctggccatcagtggggtccagctc gaggatgaggtgattattactgtgcagcatggatggcagcctgaatgcctttgtctcggaaactgggaccaaggtcacc gtcctaggt [SEQ ID NO:4]		
scFv	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSNIGHNDVSWYQHLP GKAPRLLIYFDD LLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWD GSLNAFVFGTGT KTVTLGSRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAI SGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR TYRSKWYNDYAVSVKSRITINPD TSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGYSYYGYS DVWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:72]		

[0309] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:73,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-197 scFv(也称作“ET140-47 scFv”)。

[0310] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表2的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表2所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的V_H,如表2所示。在某

些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表2所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的 V_L ,如表2所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:5所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:6所示序列的氨基酸的 V_L ,如表2所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表2所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表2所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表2所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:95所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:96所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:97所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:99所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:100所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0311] 表2

[0312]

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	VSSNSAAWN [SEQ ID NO:95]	YRSKWYN [SEQ ID NO:96]	ARYGFSGRFYDT [SEQ ID NO:97]
V _L	SSNIGNNA [SEQ ID NO:98]	FDD [SEQ ID NO:99]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO:100]
V _H 全长	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR TYYSK WYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYGFS GSRFYDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:5]		
DNA	Caggtacagctgcagcagtcaggctccaggactgtggaagccctgcagaccctctcactcacctgtgccatctccggg gacagtgtctctagcaacagtgtgcttgaactggatcaggcagtcacccatcgagaggccttgagtggtgggaagg acatactacaggtccaagtggataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatccaag aaccagttctccctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcgcgtacggtttctctggtt ctcgtttctacgatacttgggtcaaggctactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:7]		
V _L 全长	QPVLTPPPSVSEAPRQRTVISCSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYFDD LLSSGVSDRFSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTG TKVTVLG [SEQ ID NO:6]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccaccctcgtgtctgaagccccaggcagagggtcaccatctcctgttctggaagcagc tccacatcggaataatgtgttaactggatcagcagctccaggaaaggctccaaactcctcatctatttgatgat ctgctgtcctcaggggtctctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtcca gtctgaagatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtatgtcttcggaactgggaccaaggt caccgtcctaggt [SEQ ID NO:8]		
scFv	QPVLTPPPSVSEAPRQRTVISCSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYFDD LLSSGVSDRFSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTG TKVTVLGSRRGGSGGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTC AISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYGFSGRFYDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:73]		

[0313] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:74,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-180 scFv(也称作“ET140-30scFv”)。

[0314] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表3的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表3所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的V_H,如表3所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L,如表3所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的V_L,如表3所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的V_L,如表3所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸或其保守修饰

的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表3所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表3所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表3所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:101所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:102所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:103所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:104所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:105所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:106所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0315] 表3

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽					
CDR	1		2		3	
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:101]	ID	IIPILGIA [SEQ ID NO:102]	ID	ARSGYSKIVSYMDY [SEQ ID NO:103]	ID
V _L	SSNIGSNV [SEQ ID NO:104]	ID	RNN [SEQ ID NO:105]	ID	AAWDDSLSGYV [SEQ ID NO:106]	ID
V _H 全长	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRITPILGIANAYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSED TAVYYCARS GYSKSI VSYMDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:9]					
DNA	Gaggtccagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggttcttgga ggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggaaggatcatcc ctatccttggtatagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacagc ctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgctctggttactctaaatctatcg tttcttatcatggattactggggtcaagggtactctgtgtgacctctcctca [SEQ ID NO:11]					
V _L 全长	LPVLTPPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVVFWYQQLPGTAPKLVIYRNN QRPSPVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGYVF GTGT KVTVLG [SEQ ID NO:10]					
DNA	Ctgctgtgctgactcagccccctccagctctgggacccccgggcagagggtcacctgtctctgttctggaagcagctc caacatcggaagtaattgtgtattctggtaccagcagctcccaggcacggcccccaaactgtcatctataggaataatcaa cggccctcaggggtccctgaccgattctctgtctccaagtctggcacctcagctccctggccatcagtggtgccctcc gagcagaggctgattattattgtgcagcttgggatgacagcctgagtggttatgtcttcggaaactggaccaaggtcacc gtccctaggt [SEQ ID NO:12]					
scFv	LPVLTPPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVVFWYQQLPGTAPKLVIYRNN QRPSPVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGYVF GTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRITPILGIANAYAQKFQGRVTMTEDTST DTAYMELSSLRSED TAVYYCAR SGYSKSI VSYMDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:74]					

[0317] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:75,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-172 scFv(也称作“ET140-22 scFv”)。

[0318] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表4的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ,如表4所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的 V_H ,如表4所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:14所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表4所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的 V_L ,如表4所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:13所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:14所示序列的氨基酸的 V_L ,如表4所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表4所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表4所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表4所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:107所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:108所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:109所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:110所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:111所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:112所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0319] 表4

[0320]

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY [SEQ ID NO:107]	INPSGGST [SEQ ID NO:108]	ARSQWGGVLDY [SEQ ID NO:109]
V _L	SSNIGARYD [SEQ ID NO:110]	GNN [SEQ ID NO:111]	QSYDSSLSASV [SEQ ID NO:112]
V _H 全长	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDATAVYYCARSQWGVLDYWGQGTLLTVSS [SEQ ID NO:13]		
DNA	Gaggtccagctggtacagtctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggttctcgaaggcatctggat acacftcaccagctactatgactggtgacagggccctggacaagggttgagtggatgggaataatcaaccct agtgggtgtagcacaagctacgcacagaagttcagggcagagtcaccatgaccaggacacgtccacgagcacagt ctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgtctcagtgggtggtgtctgg attactgggtcaaggctactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:15]		
V _L 全长	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGN NNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSASVFGGG TKLTVLG [SEQ ID NO:14]		
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagcccccctcagtgtctggggcccccagggcagaggtcaccatctctcagtgaggagcag ctccaacatcggggcagcttatgatgttcagtggtaccagcagctccaggacagccccaaactcctcatcttggtaac aacaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcagctcagctccctggccatcactgggt ccaggctgaggatgaggctgattactgcccagtcctatgacagcagcctgagtgcttcggtgttcggcgaggaggacca agctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:16]		
scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGN NNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSASVFGGG TKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMESSLRSEDATAVYYCARSQWGGVLDYWGQGTLLTVSS [SEQ ID NO:75]		

[0321] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:76,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-157 scFv(也称作“ET140-7 scFv”)。

[0322] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表5的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:17所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表5所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的V_H,如表5所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:18所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L,如表5所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:17所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:18所示序列的氨基酸的V_L,如表5所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸或其保守修

饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表5所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表5所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表5所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:113所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:114所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:115所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:116所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:117所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:118所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0323] 表5

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:113]	IIPILGIA [SEQ ID NO:114]	ARTGYESWGSYEVIDR [SEQ ID NO:115]
V _L	SSNIGSNT [SEQ ID NO:116]	SNN [SEQ ID NO:117]	AAWDDSLNGVV [SEQ ID NO:118]
V _H 全长	QVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRITPILGIANAYAKFKQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:17]		
DNA	Caggtgcagctggtgagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtagaggtctcctgcaaggctcttggaggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttagtgatgggaaggtatccctatccttggtatagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtatattactgtgcgcgcactggttacgaatcttgggttctacgaagtatcgatcgttgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:19]		
V _L 全长	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFVGGGT KLTVLG [SEQ ID NO:18]		
DNA	Caggtgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatactgtaaaactgtaccggcagctcccagggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcgccctcagggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccttgccatcagtggtccagctctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtgtgtattcggcggaggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:20]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFVGGGT KLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRITPILGIANAYAKFKQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:76]		

[0325] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:77,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-153 scFv(也称作“ET140-3 scFv”)。

[0326] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表6的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ,如表6所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的 V_H ,如表6所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表6所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的 V_L ,如表6所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的 V_L ,如表6所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表6所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表6所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表6所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0327] 表6

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:119]	IIPILGIA [SEQ ID NO:120]	ARGGYSHDMWSED [SEQ ID NO:121]
V _L	SSNIGSNS [SEQ ID NO:122]	SNN [SEQ ID NO:123]	ATWDDNLNVHYV [SEQ ID NO:124]
V _H 全长	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDATAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGTTLTVSS [SEQ ID NO:21]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtcctgcaaggctctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcacaggccctggacaagggttgagtgatgggaaggatcatcctatccttggtatagcaactacgcacagaagttccaggggcagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtgttactactctcatgacatgtgtctgaagattggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:23]		
V _L 全长	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGT KVTVLG [SEQ ID NO:22]		
DNA	Ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggacgcagttccaacatcgggagtaattctgttaactggtatcgacaactccaggagcggcccccaactcctcatatagtaataatcagcggccccagggttcctgtgcgattctctgggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtcctcagctgaagatgagccacttattactgtgcaacatgggatgacaatctgaatgttcactatgtcttggaaactgggaccaaggtcacgctcctaggt [SEQ ID NO:24]		
scFv	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDATAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGTTLTVSS [SEQ ID NO:77]		

[0329] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:78,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-201 scFv(也称作“ET140-51 scFv”)。

[0330] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表7的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表7所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的V_H,如表7所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L,如表7所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的V_L,如表7所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:25所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:26所示序列的氨基酸的V_L,如表7所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸或其保守修

饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表7所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表7所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表7所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:125所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:126所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:127所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:128所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:129所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:130所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0331] 表7

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GGISNSNW [SEQ ID NO:125]	IYHSGST [SEQ ID NO:126]	ARRDNWKTPTTKIDGFDI [SEQ ID NO:127]
V _L	SGYSNYK [SEQ ID NO:128]	VGTGGIVG [SEQ ID NO:129]	GADHGSNSNFVYV [SEQ ID NO:130]
V _H 全长	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVSGGISNSNWWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTKYNPSLRSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGTMTVSS [SEQ ID NO:25]		
DNA	Caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagcctcggggaccctgtccctcacctgcggtgtctctggtggctccatcagcaatagtaactggtgagtggtccgccagccccgggaagggctggagtgattggggaatctatcatagtgggagcaccaagtacaaccgtccctcaggagtcgagtcaccatcatcagtagacaagtccaagaaccagttctcctaaaattgagctctgtgaccgccggacacggccgtatattactgtgcgagacgagataactggaagaccccactacaaaattgatggtttgatatctggggccaagggacaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO:27]		
V _L 全长	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSGGYSNYKVDWYQQRPGKGRPFVVRVGTGGIVGSKGDIPIRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHGSNSNFYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:26]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccactctctgcatcagcctcctgggagcctcggtcacactcacctgcaccctgagcagcggctacagtaattataaagtggactggtaccagcagagaccagggaaggcccccgtttgtgatgcagtgggcactggtgggattgtgggatccaaggggatggcatccctgatcgctctcagtcctgggctcaggcctgaatcggtacctgaccatcaagaacatccaggaagaagatgagggtgactatcactgtggggcagaccatggcagtgaggagcaactcggtatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:28]		
scFv	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSGGYSNYKVDWYQQRPGKGRPFVVRVGTGGIVGSKGDIPIRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHGSNSNFYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVSGGISNSNWWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTKYNPSLRSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGTMTVSS [SEQ ID NO:78]		

[0333] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:79,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-167 scFv(也称作“ET140-17 scFv”)。

[0334] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表8的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ,如表8所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的 V_H ,如表8所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表8所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的 V_L ,如表8所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:29所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:30所示序列的氨基酸的 V_L ,如表8所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表8所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表8所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表8所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:131所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:132所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:133所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:134所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:135所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:136所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0335] 表8

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTGYY [SEQ ID NO:131]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 132]	ARSQWGSSWDY [SEQ ID NO: 133]
V _L	QSISY [SEQ ID NO: 134]	AAS [SEQ ID NO: 135]	QQSYSTPPT [SEQ ID NO: 136]
V _H 全长	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWNPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSQWGSSWDYWGGTLTVSS [SEQ ID NO:29]		
DNA	Caggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctgggcctcagtgaaggctctctgcaaggctctggat acaccttcaccggctactatatgcactgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcaacctt aacagtgggtggcacaaactatgcacagaagttcagggcagggtcaccatgaccaggggacacgtccatcagcacagcc tacatggagctgagcaggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgtctcagtggggttctctgggatt actggggtaagggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:31]		
V _L 全长	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKR [SEQ ID NO:30]		
DNA	Gacatccagttagccagctctcatctcctgtctgcatctgtaggagacagatgccatcacttgcggggcaagtcag agcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagttgc aaagtgggggtccatcaagggtcagtgagtgatctgggacagatttctctcaccatcagcagctctgcaacctgaag attttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccctccgacgttcggccaagggaaggtggagatcaaacgt [SEQ ID NO:32]		
scFv	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKRSRGSGSGSGSGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TGYYMHWRQAPGQGLEWMGWNPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSRLRSDDTAVYYCARSQWGSSWDYWGGTLTVSS [SEQ ID NO:79]		

[0337] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:80,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-163 scFv(也称作“ET140-13 scFv”)。

[0338] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表9的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表9所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的V_H,如表9所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:34所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L,如表9所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的V_L,如表9所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:33所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:34所示序列的氨基酸的V_L,如表9所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括

具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表9所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表9所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表9所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:137所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:138所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:139所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:140所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:141所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:142所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0339] 表9

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTGYY [SEQ ID NO:137]	INPNSGGT [SEQ ID NO:138]	ARSSYHLYGYDS [SEQ ID NO:139]
V _L	NDYTNYK [SEQ ID NO:140]	VGPGGIVG [SEQ ID NO:141]	GADHGTGSNFVYV [SEQ ID NO:142]
V _H 全长	EVQLVESGAIEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:33]		
DNA	Gaggtgcagctggtgagtcggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggtctcctgcaaggctctggtatacaccctcaccggctactatatgcactgggtgcgacaggccctggacaaggcctgagtgatggatggatcaaccataacagtgggtgcacaaactatgcacagaagtttcagggcagggtcaccatgaccaggggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggtgagatctgacgacacggccgtatattactgtgcgcgtctcttaccatctgtacggtaacgattcttggggtaagggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:35]		
V _L 全长	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSNDYTNYKVDWYQRRPGKGPFRFVVRVPGGIVGSKGDIPIRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:34]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccaccttctgcatcagcctccctgggagcctcggtcactctcacctgcaccctgagcaacgactacactaattataaagtggactggtaccagcagagaccagggaaggggcccccgtttgtgatgcagtgaggccctggtgggattgtgggaccaaaggggatggcatccctgatcgcttctcagctctgggctcaggcctgaatcgatactgaccatcaagaacatccaggaggaggtgagagtgactaccactgtggggcgaccatggcaccgggagcaactcggtacgtgttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:36]		
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSNDYTNYKVDWYQRRPGKGPFRFVVRVPGGIVGSKGDIPIRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTKLTVLGSRGGGSGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGAIEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:80]		

[0341] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:81,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-127_{scFv}(也称作“ET140-57_{scFv}”)。

[0342] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID

N0:37所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID N0:38所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID N0:98所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表10的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID N0:37所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:37所示序列的氨基酸的 V_H ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID N0:38所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:38所示序列的氨基酸的 V_L ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:37所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID N0:38所示序列的氨基酸的 V_L ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:143所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID N0:144所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID N0:145所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:146所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID N0:147所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID N0:148所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:143所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID N0:144所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID N0:145所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID N0:146所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID N0:147所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID N0:148所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:143所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID N0:144所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID N0:145所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID N0:146所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID N0:147所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID N0:148所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0343] 表10

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:143]	IPIFSTA [SEQ ID NO:144]	ARQPWTWYSPYDQ [SEQ ID NO:145]
V _L	SGYSNYK [SEQ ID NO:146]	VDTGGIVG [SEQ ID NO:147]	GADHGSGSNFVWV [SEQ ID NO:148]
V _H 全长	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI IPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTW YSPYDQWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:37]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtcctcgaaggctctgga ggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggagggatcatcc ctatcttttagtacagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagc ctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgccagccgtggacttggtactctc cgtacgatcagtggtgcaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:39]		
V _L 全长	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRVDT GGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGSGSNFV WVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:38]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccacctctgcatcagcctccctgggagcctcggtcacactcacctgcaccctgagcagcg gctacagtaattataaagtggactggtatcaacagagaccagggaagggcccccgtttctgatgcgagtagacaccggt gggattgtgggatccaaggggatggcatccctgatcgcttctcagtcctcggtcaggtctgaatcggtagctgaccatc aagaacattcaggaagaggatgagagtgactaccactgtggggcagaccatggcagtgaggagcaactctgtgtgggtg ttcgcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:40]		
scFv	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRVDT GGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGSGSNFV WVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGS SVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFSTANYAQKFQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGTLVTV SS [SEQ ID NO:81]		

[0345] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:82,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-165 scFv(也称作“ET140-15 scFv”)。

[0346] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表11的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表11所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的V_H,如表11所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L,如表11所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的V_L,如表11所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:41所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:42所示序列的氨基酸的V_L,如表11所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸或其保守

修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表11所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表11所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表11所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:149所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:150所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:151所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:152所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:153所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:154所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0347] 表11

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFSTYA [SEQ ID NO: 149]	ITPGGDRT [SEQ ID NO: 150]	ARYYGYMIDM [SEQ ID NO: 151]
V _L	QSLHNSNGYNY [SEQ ID NO: 152]	LGS [SEQ ID NO: 153]	MQALQTPLT [SEQ ID NO:154]
V _H 全长	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRTYYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYGYMIDMWGQGTLTVSS [SEQ ID NO:41]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagactgggggagcgctgtacagcctggggggtccctgagactctctgtgctgcctctggattcaccttttagcacctatgccatgacctgggtccgaggtccaggaaggggctggagtgggtctcagctattactcctggtggtgatcgacatactacgcagactcgtgaaggcgctttcactatctccagagacaattccaggaacacgcgtgatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacggcggtatattactgtgcgcgctactacggttacatgatcgatatgtggggtcaaggtactctggtgacctctcctca [SEQ ID NO:43]		
V _L 全长	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKR [SEQ ID NO:42]		
DNA	Gatgtgtgatgactcagctccactctccctgcccgccacccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctcctgcatagtaatggatacaactatttggattggtacctgcagaagccaggcgagctccacagctcctgatctatttgggttctaactcggcctccgggtccctgacaggttccagtggtgagtgatcaggcacagattttactgaaatcagcagagtgagagctgaggtgtgggtttattactgatgcaagctctacaaactcctcactttcgcgaggaggaccaaggtggaaatcaaacgt [SEQ ID NO:44]		
scFv	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKRSRGGGSGGGGSGGGGSGGSGGSLMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRTYYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYGYMIDMWGQGTLTVSS [SEQ ID NO:82]		

[0349] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:83,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-188 scFv(也称作“ET140-38 scFv”)。

[0350] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID

N0:45所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID N0:46所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID N0:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表12的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID N0:45所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:45所示序列的氨基酸的 V_H ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID N0:46所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:46所示序列的氨基酸的 V_L ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:45所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID N0:46所示序列的氨基酸的 V_L ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:155所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID N0:156所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID N0:157所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:158所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID N0:159所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID N0:160所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:155所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID N0:156所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID N0:157所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID N0:158所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID N0:159所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID N0:160所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:155所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID N0:156所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID N0:157所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID N0:158所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID N0:159所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID N0:160所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0351] 表12

[0352]

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTGY [SEQ ID NO: 155]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 156]	ARSQWGGTYDY [SEQ ID NO: 157]
V _L	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 158]	SNN [SEQ ID NO: 159]	AAWDDSLNGWV [SEQ ID NO: 160]
V _H 全长	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYVHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:45]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggtctcctgcaaggctcttgatacaccttcacggctattatgtacactggttgcgacaggccctggacaagggttgagtgatgggttgatcaaccctaacagtggcggcacaacaatgcacaggagttcaaggcaggatcaccatgaccaggacacgtccatcaacacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgtctcagtgagggtgtacttacgattactgggtcaagggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:47]		
V _L 全长	SYVLTQPPSASGTPGQVRVITSCSGSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:46]		
DNA	Tcctatgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatactgtaaaactgtaccagcaggtcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcaggcggcctcagggtccctgaccgattctctggtccaagtctggtgcctcagcctccctggccatcagttggtccagctctgagatgagctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtgtgttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:48]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQVRVITSCSGSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSGLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYVHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:83]		

[0353] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:84,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-196 scFv(也称作“ET140-46 scFv”)。

[0354] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表13的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表13所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的V_H,如表13所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:50所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L,如表13所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的V_L,如表13所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:49所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:50所示序列的氨基酸的V_L,如表13所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸或其保守

修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表13所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表13所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表13所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:161所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:162所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:163所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:164所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:165所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:166所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0355] 表13

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYDFTTYW [SEQ ID NO: 161]	IYPGDSDT [SEQ ID NO: 162]	ARMWTFSDQG [SEQ ID NO: 163]
V _L	SSNIGSYT [SEQ ID NO: 164]	SNN [SEQ ID NO:165]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO:166]
V _H 全长	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSVRGRVTISADKSINTAYLQWSSLEASDTAMYYCARMWTFSDQGWGQGT LVT VSS [SEQ ID NO:49]		
DNA	gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccgggggagtgctctgaagatctcctgtaaggggtctggat atgactttaccacactactggatcgggtgggtgcgccagatgccgggaaggcctggagtgatgggcatcatctatcct ggtgactctgataccagatacagccgtccgtccgagggcgggtcaccatctcagccgacaagtcacatcaacaccgcct atttgagtgagtagcctggagggcctccgacaccgccatgtattactgtgcgcgcatgtggactttctcaggatggttg gggtaagggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:51]		
V _L 全长	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGK VTVLG [SEQ ID NO:50]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagct ccaacatcggaagtatactgtaagctgggtaccagcaactcccaggaacggccccaaattctcattctataataatca gggccctcaggggtccctgaccgattctctggctcaagctctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccagct ctgaggatgaggctgattactgtgctgcatgggatgacagcctgaatggtatgtcttcggaactgggaccaaggtca ccgtcctaggt [SEQ ID NO:52]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGK VTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSVRGRVTISADKSIN TAYLQWSSLEASDTAMYYCARMWTFSDQGWGQGT LVT VSS [SEQ ID NO:84]		

[0357] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:85,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-204 scFv(也称作“ET140-54 scFv”)。

[0358] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表14的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:53所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表14所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的V_H,如表14所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:54所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L,如表14所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的V_L,如表14所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的V_L,如表14所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表14所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表14所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表14所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:167所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:168所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:169所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:170所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:171所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:172所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0359] 表14

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFIDYY [SEQ ID NO: 167]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 168]	ARSQRDGYMDY [SEQ ID NO: 169]
V _L	ISCTGTSSD [SEQ ID NO: 170]	EDS [SEQ ID NO: 171]	SSNTRSSTLV [SEQ ID NO: 172]
V _H 全长	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMDGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:53]		
DNA	Gaatgcagctggtgcagctctgggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctgcaaggctctggat acacctcatcgactactatgtatactggatgcgacaggccctggacaagggctgagtcctatggatgacacacct aacagtgtgtggcacaaactatgcacagaagtctcagggcagggtcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagcc tacatggagctgagcaggctgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgtcccagcgtgacgggtacatgga ttactgggtcaaggctactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:55]		
V _L 全长	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:54]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtctcctggacagtcgatcgccatctcctgactggaaccagcagtgacgttggtgtgtatcaacagcaccaggcaaaagccccaaactcatgatttatgaggacagtaagcgccctcagggtgtttctaategcttctctggtccaaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtcctcaggctgaggacaggctgattattactgcagctcaatacaagaagcagcacttgggtgtcggcgagggaagcgaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:56]		
scFv	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIEDSKRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMDGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYYCARSORDGYMDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:85]		

[0361] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:86,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-190_{scFv}(也称作“ET140-40_{scFv}”)。

[0362] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表15的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:57所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表15所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的V_H,如表15所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:58所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L,如表15所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的V_L,如表15所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的V_L,如表15所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包

括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表15所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表15所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表15所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:173所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:174所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:175所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:176所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:177所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:178所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0363] 表15

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTDYY [SEQ ID NO: 173]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 174]	ARSPYSGVLDK [SEQ ID NO: 175]
V _L	SSNIGAGFD [SEQ ID NO: 176]	GNS [SEQ ID NO: 177]	QSYDSSLGYY [SEQ ID NO: 178]
V _H 全长	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMHVWRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDK WGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:57]		
DNA	Caggtccagctggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggtctcctgcaaggctcttgat acacctcaccgactactatgcactgggtgcgacaggccctggacaacggctgagtgatggatggatcaaccct aacagtgggtggcacaactatgcacagaagtttcaggacaggatcaccgtgaccaggacacctccagcaacacaggct acatggagctgaccaggctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgctcctcgtactctggtgtcttgataa atgggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:59]		
V _L 全长	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGYYVFGTGT KVTVLG [SEQ ID NO:58]		
DNA	Cagctctgctgacgcagccgcctcagtgctggggcccccaggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagct ccaacatcggggcaggttttgatgtacactggtaccagcagctccaggaacagccccaactcctcatgtatgtaaca gcaatcgccctcaggggtcctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctcc aggctgaggatgaggtgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggtatgtctcggaaactgggaccaaggt caccgtcctaggt [SEQ ID NO:60]		
scFv	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGYYVFGTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTDYYMHVWRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRD TSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDK WGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:86]		

[0365] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:87,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-187 scFv(也称作“ET140-37 scFv”)。

[0366] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID

N0:61所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID N0:62所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID N0:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表16的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID N0:61所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:61所示序列的氨基酸的 V_H ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID N0:62所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:62所示序列的氨基酸的 V_L ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:61所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID N0:62所示序列的氨基酸的 V_L ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:179所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID N0:180所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID N0:181所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:182所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID N0:183所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID N0:184所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:179所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID N0:180所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID N0:181所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID N0:182所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID N0:183所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID N0:184所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID N0:179所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID N0:180所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID N0:181所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID N0:182所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID N0:183所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID N0:184所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0367] 表16

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 179]	IIPILGTA [SEQ ID NO: 180]	ARSGYGSYRWEDS [SEQ ID NO: 181]
V _L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 182]	SNN [SEQ ID NO: 183]	AAWDDSLASASYV [SEQ ID NO: 184]
V _H 全长	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRI IIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGSYR WEDSWGQGTLTVSS [SEQ ID NO:61]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgtgaaggtcctcgaaggctcttgga ggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtgatgggaaggatcatcc ctatccttggtacagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccggacgaatccacgagcacagc ctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcgctctgtgtacggttctaccgttg ggaagattctgggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:63]		
V _L 全长	QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASASYVFGTGT KVTVLG [SEQ ID NO:62]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggaccccgaggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagct ccaacatcggaagtaattacgtattctgtaccagcagctccaggacggccccaactcctcatctatagtaataatca gcgccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagtctggcacctcagctccctggccatcagtggtcctcggt ccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgctcttatgttttcggaactgggaccaagg tcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:64]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASASYVFGTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSK ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGSYRWEDSWGQGTLTVSS [SEQ ID NO:87]		

[0369] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:88,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-174 scFv(也称作“ET140-24 scFv”)。

[0370] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表17的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:65所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H,如表17所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的V_H,如表17所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:66所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L,如表17所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的V_L,如表17所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的V_L,如表17所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸或其保守

修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3,如表17所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表17所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3,如表17所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:185所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:186所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:187所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:188所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:189所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:190所示序列的氨基酸的V_L CDR3。

[0371] 表17

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYSFTSYW [SEQ ID NO: 185]	IYPGDSDT [SEQ ID NO: 186]	ARYSGSFDN [SEQ ID NO: 187]
V _L	SSNIGSHS [SEQ ID NO: 188]	TNN [SEQ ID NO: 189]	AAWDGSLNGLV [SEQ ID NO: 190]
V _H 全长	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLTVSS [SEQ ID NO:65]		
DNA	Gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaagcccgaggagctctgaagatctcctgtaagggtctgatacacgtttaccagctactggatcggtgggtgcgccagatgcccgggaaagccctggagtgatgggcatctatcctggtgactctgataccagatacagcccgctcctccaaggccacgtcaccatctcagctgacaagtccatcagcactgctacctgcagtgagcagcctgaaggcctcgacaccgcatgtattactgtgctgctactctggtctttcgataactgggtaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:67]		
V _L 全长	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNHWYQQLPGTAPKLLIYTN NQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGG GTKLTVLG [SEQ ID NO:66]		
DNA	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatgtcttctggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaactcctcatctatactaataatcagcgccctcaggggtcctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgccctccagctctgaggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgggtctgtattcgcgaggaggacaa gctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:68]		
scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNHWYQQLPGTAPKLLIYTN NQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGG GTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLTVSS [SEQ ID NO:88]		

[0373] 包括与上述序列的V_H和V_L区具有高度(即80%或更高)同源性的V_H和/或V_L区的细胞外抗原结合结构域(例如scFv)可以通过突变(例如,定点突变或PCR介导的突变)获得,然后使用本文所述的结合试验测试所编码的改变的scFv保留的功能(即结合亲和力)。在某些

实施方式中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的 V_H 序列相对于参照序列含有取代(例如,产生序列保守修饰的保守取代)、插入或缺失,但是细胞外抗原结构域(例如scFv)包括保持与BCMA多肽结合的能力的序列。在某些实施方式中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的 V_L 序列相对于参照序列含有取代(例如,保守取代)、插入或缺失,但是细胞外抗原结构域(例如scFv)包括保持与BCMA多肽结合的能力的序列。在某些实施方式中,在公开的序列中共计大约1至大约10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。例如,不加以任何限定, V_H 序列或 V_L 序列可以具有至多大约1个、至多大约2个、至多大约3个、至多大约4个、至多大约5个、至多大约6个、至多大约7个、至多大约8个、至多大约9个或至多大约10个修饰和/或取代的氨基酸残基。保守修饰的非限定性例子提供如下,例如提供于表18。

[0374] 如本文所用,术语“保守序列修饰”是指不会显著影响或改变包括氨基酸序列的本发明公开的CAR(例如细胞外抗原结合结构域)的结合特征的氨基酸修饰。这种保守修饰包括氨基酸取代、添加和缺失。可以通过本领域已知的标准技术,比如定点突变和PCR介导的突变,将修饰引入到本发明公开主题的人scFv中。可以根据氨基酸的物理化学性质如电荷和极性将氨基酸分组。保守氨基酸取代是其中氨基酸残基被相同组内的氨基酸取代。例如,氨基酸可以通过电荷分类:带正电荷的氨基酸包括赖氨酸、精氨酸、组氨酸,带负电荷的氨基酸包括天冬氨酸、谷氨酸,中性电荷氨基酸包括丙氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。此外,氨基酸可以通过极性分类:极性氨基酸包括精氨酸(碱性极性)、天冬酰胺、天冬氨酸(酸性极性)、谷氨酸(酸性极性)、谷氨酰胺、组氨酸(碱性极性)、赖氨酸(碱性极性)、丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸;非极性氨基酸包括丙氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、色氨酸和缬氨酸。因此,CDR区内的一个或多个氨基酸残基可以被来自相同组的其他氨基酸残基替换,并且可以使用本文所述的功能试验检测改变的抗体保留的功能(即,以上(c)至(1)中所述的功能)。在某些实施方式中,在特定序列或CDR区内改变不超过一个、不超过两个、不超过三个、不超过四个、不超过五个残基。示例性保守氨基酸取代示于表18中。

[0375] 表18

[0376]

原始残基	示例性保守氨基酸取代
Ala (A)	Val;Leu;Ile
Arg (R)	Lys;Gln;Asn
Asn (N)	Gln;His;Asp,Lys;Arg
Asp (D)	Glu;Asn
Cys (C)	Ser;Ala
Gln (Q)	Asn;Glu
Glu (E)	Asp;Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn;Gln;Lys;Arg
Ile (I)	Leu;Val;Met;Ala;Phe
Leu (L)	Ile;Val;Met;Ala;Phe

Lys (K)	Arg;Gln;Asn
Met (M)	Leu;Phe;Ile
Phe (F)	Trp;Leu;Val;Ile;Ala;Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val;Ser
Trp (W)	Tyr;Phe
Tyr (Y)	Trp;Phe;Thr;Ser
Val (V)	Ile;Leu;Met;Phe;Ala

[0377] 在某些非限定性实施方式中, CAR的细胞外抗原结合结构域可以包括连接细胞外抗原结合结构域的重链可变区和轻链可变区的接头。本文使用的术语“接头(linker)”是指共价连接两个或多个多肽或核酸使得它们彼此连接的官能团(例如, 化学的或多肽)。本文使用的“肽接头”是指用于将两个蛋白偶联在一起(例如, 偶联V_H和V_L结构域)的一个或多个氨基酸。肽接头的非限定性例子公开于Shen等人, Anal.Chem.80(6):1910-1917(2008)和WO 2014/087010。

[0378] 在一非限定性实例中, 接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中, 编码氨基酸序列SEQ ID NO:69的核苷酸序列示于SEQ ID NO:70中。在一非限定性实例中, 接头包括具有SEQ ID NO:210所示序列的氨基酸。在某些实施方式中, 编码氨基酸序列SEQ ID NO:98的核苷酸序列示于SEQ ID NO:211中。

[0379] 在某些实施方式中, 包括具有SEQ ID NO:212所示序列的氨基酸的接头如下文提供:

[0380] GGGGS[SEQ ID NO:212]。

[0381] 在某些实施方式中, 包括具有SEQ ID NO:213所示序列的氨基酸的接头如下文提供:

[0382] SGGSGGS[SEQ ID NO:213]。

[0383] 在某些实施方式中, 包括具有SEQ ID NO:214所示序列的氨基酸的接头如下文提供:

[0384] GGGSGGGGS[SEQ ID NO:214]。

[0385] 在某些实施方式中, 包括具有SEQ ID NO:215所示序列的氨基酸的接头如下文提供:

[0386] GGGSGGGGS[SEQ ID NO:215]。

[0387] 在某些实施方式中, 包括具有SEQ ID NO:216所示序列的氨基酸的接头如下文提供:

[0388] GGGSGGGSGGGGGGS[SEQ ID NO:216]。

[0389] 在某些实施方式中, 包括具有SEQ ID NO:217所示序列的氨基酸的接头如下文提供:

[0390] GGGSGGGSGGGSGGGGS[SEQ ID NO:217]。

[0391] 在某些实施方式中, 包括具有SEQ ID NO:218所示序列的氨基酸的接头如下文提供:

[0414] ATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGA[SEQ ID NO:206]

[0415] 在某些实施方式中,人scFv包括重链可变区、轻链可变区、重链可变区和轻链可变区之间的接头肽、以及His-标签和HA-标签。在某些实施方式中,His-标签和HA-标签的氨基酸序列包括如下文提供的氨基酸序列SEQ ID NO:275:

[0416] TSGQAGQHSHHHHGAYPYDVPDYAS[SEQ ID NO:275]

[0417] 编码SEQ ID NO:275的核苷酸序列是下文提供的SEQ ID NO:276:

[0418] ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT[SEQ ID NO:276]

[0419] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)与包括SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的人BCMA多肽结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)与SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的一个或多个部分结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)与选自SEQ ID NO:71的氨基酸8-22、9-23、10-24、11-25、12-26、13-27、14-28和8-28的1、2、3、4、5、6或7个表位区结合。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有SEQ ID NO:9所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:10所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域是具有选自表6的V_H和V_L区或CDR的人scFv。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域是具有选自表6的V_H和V_L区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括与SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_H。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的V_H。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括与SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的V_L。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的V_H和包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的V_L。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H

CDR3。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸或其保守修饰的V_L CDR3。在某些实施方式中,与包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的表位区结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFv)包括:包括具有SEQ ID NO:119所示序列的氨基酸的V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:120所示序列的氨基酸的V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:121所示序列的氨基酸的V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:122所示序列的氨基酸的V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:123所示序列的氨基酸的V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:124所示序列的氨基酸的V_L CDR3。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是ET140-3(或“ET140-153”) scFv。

[0420] CAR的跨膜结构域

[0421] 在某些非限定性实施方式中,CAR的跨膜结构域包括跨越至少一部分膜的疏水性 α 螺旋。不同的跨膜结构域导致不同的受体稳定性。在抗原识别之后,受体聚簇且信号被传送至细胞。根据本发明公开的主题,CAR的跨膜结构域可以包括CD8多肽、CD28多肽、CD3 ζ 多肽、CD4多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、CTLA-4多肽、PD-1多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(非基于与免疫应答有关的蛋白质)或其组合。

[0422] 在某些实施方式中,本发明公开的CAR的跨膜结构域包括CD28多肽。CD28多肽可以具有与序列NCBI参照No:P10747或NP_006130(SEQ ID No:193)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。在某些实施方式中,CD28多肽可以具有作为SEQ ID NO:193保守部分的氨基酸序列,其长度为至少20、或者至少30、或者至少40、或者至少50并且至多220个氨基酸。另外可选地或者额外地,在非限定性的各种实施方式中,CD28多肽具有SEQ ID NO:193的氨基酸1-220、1-50、50-100、100-150、150-200或200-220的氨基酸序列。在某些实施方式中,本发明公开的CAR包括:包括CD28多肽的跨膜结构域和包括有包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域。在某些实施方式中,跨膜结构域和细胞内结构域中包括的CD28具有SEQ ID NO:193的氨基酸114-220的氨基酸序列。

[0423] SEQ ID NO:193提供如下:

1 MLRLLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSC
KYSYNLFSRE FRASLHKGLD

61 SAVEVCVVYG NYSQQQLQVYS KTGFNCDGKL GNESVTFYLO
NLYVNQTDIY FCKIEVMYPP

[0424]

121 PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG
GVLACYSLLV TVAFIIFWVR

181 SKRSRLLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS
[SEQ ID NO: 193]

[0425] 根据本发明公开的主题,“CD28核酸分子”是指编码CD28多肽的多核苷酸。在某些实施方式中,编码本发明公开的CAR的跨膜结构域和细胞内结构域(例如共刺激信号区)中包括的CD28多肽(SEQ ID NO:193的氨基酸114-220)的CD28核酸分子包括具有下文提供的SEQ ID NO:194所示序列的核酸。

[0426] ATTGAAGTTATGTATCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAA
AGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGGA
GTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCC
TGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACC
ACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC[SEQ ID NO:194]

[0427] 在某些实施方式中,本发明公开的CAR的跨膜结构域包括CD8多肽。CD8多肽可以具有与序列NCBI参照No:AAH25715(SEQ ID No:226)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。在非限定性实施方式中,CD8多肽可以具有作为SEQ ID NO:226保守部分的氨基酸序列,其长度为至少20、或者至少30、或者至少40、或者至少50、或者至少70、或者至少100、或者至少150、或者至少200并且至多235个氨基酸。另外可选地或者额外地,在非限定性的各种实施方式中,CD8多肽具有SEQ ID NO:226的氨基酸1-235、1-50、50-100、100-150、150-200、130-210或200-235的氨基酸序列。在某些实施方式中,跨膜结构域中包括的CD8多肽具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的氨基酸序列。

[0428] SEQ ID NO:226提供如下:

1 MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE
LKCQVLLSNP TSGCSWLFQP

61 RGAAASPTFL LYLSQNKPKA AEGLDTQRFS GKRLGDTFVL
TLSDFRRENE GCYFCSALSN

[0429]

121 SIMYFSHFVP VFLPAKPTTT PAPRPPTPAP TIASQPLSLR
PEACRPAAGG AVHTRGLDFA

181 CDIYIWAPLA GTCGVLLLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP
VVKSGDKPSL SARYV [SEQ ID NO:226]

[0430] 根据本发明公开的主题,“CD8核酸分子”是指编码CD8多肽的多核苷酸。在某些实施方式中,编码本发明公开的CAR跨膜结构域中包括的CD8多肽(SEQ ID NO:226的氨基酸137-207)的CD8核酸分子包括具有下文提供的SEQ ID NO:227所示序列的核酸。

[0431] CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCAGAGGCGTGCCGCGCCAGCGGCGGGGGCGCAGTGACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCTTTACTGCAAC[SEQ ID NO:227]

[0432] 在某些非限定性实施方式中,CAR还可以包括连接细胞外抗原结合结构域与跨膜结构域的间隔区。间隔区的柔性可以足以使抗原结合结构域在不同的方向取向,以促进抗原识别。间隔区可以是来自IgG1的铰链区,或者免疫球蛋白的CH₂CH₃区和CD3部分。

[0433] CAR的细胞内结构域

[0434] 在某些非限定性实施方式中,CAR的细胞内结构域可以包括可以激活或刺激细胞(例如,淋巴样谱系细胞如T细胞)的CD3 ζ 多肽。CD3 ζ 包括3个ITAM,在结合抗原之后将激活信号传至细胞(例如,淋巴样谱系细胞如T细胞)。CD3 ζ 多肽可以具有与SEQ ID NO:195所示序列的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。在非限定性实施方式中,CD3 ζ 肽可以具有作为SEQ ID NO:195保守部分的氨基酸序列,其长度为至少20、或者至少30、或者至少40、或者至少50并且至多163个氨基酸。另外可选地或者额外地,在非限定性的不同实施方式中,CD3 ζ 多肽具有SEQ ID NO:195的氨基酸1-163、1-50、50-100、100-150或150-163的氨基酸序列。在某些实施方式中,本发明公开的CAR的细胞内结构域中包括的CD3 ζ 具有SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列。

[0435] SEQ ID NO:195提供如下:

1 MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGILF
IYGVILTALF LRVKFSRSAD

[0436] 61 APAYQQGQNQ LYNELNLGRR EEYDVLDKRR GRDPEMGGKP
RRKNPQEGLY NELQKDKMAE

121 AYSEIGMKGE RRRGKGHDGL YQGLSTATKD TYDALHMQAL
PPR [SEQ ID NO:195]

[0437] 根据本发明公开的主题,“CD3 ζ 核酸分子”是指编码CD3 ζ 多肽的多核苷酸。在某些实施方式中,编码本发明公开的CAR的细胞内结构域中包括的CD3 ζ 多肽(SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列)的CD3 ζ 核酸分子包括具有下文提供的SEQ ID NO:196所示序列的核酸。

[0438] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA[SEQ ID NO:196]

[0439] 在某些非限定性实施方式中,CAR的细胞内结构域进一步包括至少一个信号区。至少一个信号区可以包括CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽、PD-1多肽、CTLA-4多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(非基于与免疫应答有关的蛋白质)或其组合。

[0440] 在某些实施方式中,信号区是共刺激信号区。在某些实施方式中,共刺激区包括至少一个共刺激分子,其可以提供最佳的淋巴细胞激活。如本文所用,“共刺激分子”是指淋巴细胞对抗原有效响应所需的抗原受体或其配体以外的细胞表面分子。至少一种共刺激信号区可以包括CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽或其组合。共刺激分子可以与共刺激配体结合,该共刺激配体是一经与其受体结合便产生共刺激响应的在细胞表面上表达的蛋白质,上述共刺激响应即为当抗原与其CAR分子结合时提供的影响刺激的细胞内响应。共刺激配体包括,但不限于CD80、CD86、CD70、OX40L、4-1BBL、CD48、TNFRSF14和PD-L1。作为一实例,4-1BB配体(即4-1BBL)可以与4-1BB(也称作“CD137”)结合,用于提供与CAR信号结合诱导CAR⁺T细胞的效应细胞功能的细胞内信号。包括具有包括4-1BB、ICOS或DAP-10的共刺激信号区的细胞内结构域的CAR公开于U.S.7,446,190中(例如,编码4-1BB的核苷酸序列示于SEQ ID NO:15,编码ICOS的核苷酸序列示于SEQ ID NO:16,编码DAP-10的核苷酸序列示于SEQ ID NO:17),在此将其全文并入作为参考。在某些实施方式中,CAR的分子内结构域具有包括CD28多肽的共刺激信号区。在某些实施方式中,CAR的分子内结构域具有包括两种共刺激分子CD28和4-1BB或者CD28和OX40的共刺激信号区。

[0441] 4-1BB可以作为肿瘤坏死因子(TNF)配体发挥作用,并具有刺激活性。4-1BB多肽可以具有与序列NCBI参考号P41273或NP_001552的序列(SEQ ID NO:197)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。在某些实施方式中,本发明公开的CAR的细胞内结构域中包括的4-1BB多肽具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的氨基酸序列。

[0442] SEQ ID NO:197提供如下:

1 MGNSCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN
RNQICSPCPP NSFSSAGGQR

61 TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS
MCEQDCKQGQ ELTKKGCKDC

[0443] 121 CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP
SPADLSPGAS SVTPPAPARE

181 PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTLEF SVVKRGRKKL
LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG

241 CSCRFPEEEE GGCEL [SEQ ID NO: 197]

[0444] 根据本发明公开的主题,“4-1BB核酸分子”是指编码4-1BB多肽的多核苷酸。在某些实施方式中,编码本发明公开的CAR的细胞内结构域中包括的4-1BB多肽(SEQ ID NO:197的氨基酸214-255)的4-1BB核酸分子包括具有如下提供的SEQ ID NO:228所示序列的核酸。

[0445] aaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaacaaccatttatgagaccagtacaaactactca
agaggaagatggctgttagctgccgatttccagaagaagaaggaggatgtgaactg[SEQ ID NO:228]

[0446] OX40多肽可以具有与序列NCBI参考号P43489或NP_003318(SEQ ID NO:198)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0447] SEQ ID NO:198提供如下:

1 MCVGARRLGR GPCAALLLLG LGLSTVTGLH CVGDTYPSND
RCCHECRPGN GMVSRCSRSQ

61 NTVCRPCGPG FYNDVVSSKP CKPCTWCNLR SGSERKQLCT
ATQDTVCRCR AGTQPLDSYK

[0448] 121 PGVDCAPCPP GHFSPGDNQA CKPWTNCTLA GKHTLQPASN
SSDAICEDRD PPATQPQETQ

181 GPPARPITVQ PTEAWPRTSQ GPSTRPVEVP GGRAVAAILG
LGLVLGLLGP LAILLALYLL

241 RRDQRLPPDA HKPPGGGSFR TPIQEEQADA HSTLAKI [SEQ
ID NO: 198]

[0449] 根据本发明公开的主题,“OX40核酸分子”是指编码OX40多肽的多核苷酸。

[0450] ICOS多肽可以具有与序列NCBI参考号NP_036224 (SEQ ID NO:199) 的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0451] SEQ ID NO:199提供如下:

1 MKSGLWYFFL FCLRIKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI
LCKYPDIVQQ FKMQLLKGGQ

[0452] 61 ILCDLTKTKG SGNTVSIKSL KFCHSQLSNN SVSFFLYNLD
HSHANYYFCN LSIFDPPPFK

121 VTLTGGYLHI YESQLCCQLK FWLPIGCAAF VVVCILGCIL
ICWLTKKKYS SSVHDPNGEY

181 MFMRAVNTAK KSRLTDVTL [SEQ ID NO: 199]

[0453] 根据本发明公开的主题,“ICOS核酸分子”是指编码ICOS多肽的多核苷酸。

[0454] CTLA-4是激活的T细胞所表达的抑制性受体,其在被其对应的配体(分别为CD80和CD86;B7-1和B7-2)占据时介导激活的T细胞抑制或无免疫反应性。在临床前和临床研究中,CTLA-4经由全身性抗体输注的阻断,尽管会增强内源性抗肿瘤应答,但在临床环境中具有重大无法预料的毒性。

[0455] CTLA-4含有细胞外V结构域、跨膜结构域和胞质尾区。编码不同的同种型的可替代的剪接变体已经被鉴定。膜结合的同种型作为由二硫键互连的同型二聚体发挥功能,而可溶性同种型作为单体发挥作用。细胞内结构域与CD28的细胞内结构域类似,在于其没有固有的催化活性,含有一个能够结合PI3K、PP2A和SHP-2的YVKM基序和一个能够结合含SH3蛋白质的富含脯氨酸的基序。CTLA-4在抑制T细胞反应中的一个作用似乎是直接经由TCR-近端的信号蛋白质例如CD3和LAT的SHP-2和PP2A去磷酸化。CTLA-4也可以经由与CD28竞争结合CD80/86而间接影响信号转导。另外已经显示CTLA-4与PI3K、CD80、AP2M1和PPP2R5A结合和/或相互作用。

[0456] 根据本发明公开的主题,CTLA-4多肽可以具有与UniProtKB/Swiss-Prot

Ref.No.:P16410.3 (SEQ ID NO:200) 的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列(本文的同源性可以使用标准软件例如BLAST或FASTA确定)或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0457] SEQ ID NO:200提供如下:

1 MACLGFRHK AQLNLATRTW PCTLLFFLLF IPVFCKAMHV
AQPAVVLASS RGIASFVCEY

61 ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD

[0458] SICTGTSSGN QVNLTIQGLR

121 AMDTGLYICK VELMYPPPY LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS
DFLLWILAAV SSGLEFFYSFL 181 LTAVSLSKML KKRSPLTTGV
YVKMPPTPEPE CEKQFQPYFI PIN [SEQ ID NO: 200]

[0459] 根据本发明公开的主题,“CTLA-4核酸分子”是指编码CTLA-4多肽的多核苷酸。

[0460] PD-1是在与其对应的表达在内源性巨噬细胞和树突细胞上的配体PD-L1和PD-L2接合时的活化T细胞的负性免疫调节物。PD-1是268个氨基酸的I型膜蛋白。PD-1具有两种配体,PD-L1和PD-L2,其为B7家族的成员。蛋白质的结构包括细胞外IgV结构域,然后是跨膜区和胞内尾区。胞内尾区含有两个位于基于免疫受体酪氨酸的抑制性基序内和基于免疫受体酪氨酸的开关基序内的磷酸化位点,该PD-1对TCR信号进行负调节。SHP-1和SHP-2磷酸酶在配体结合时与PD-1的胞质尾区结合。PD-L1的上调是肿瘤细胞可以逃避(evade)宿主免疫系统的一种机制。在临床前和临床试验中,拮抗性抗体所引起的PD-1阻断诱发经宿主内源性免疫系统介导的抗肿瘤应答。

[0461] 根据本发明公开的主题,PD-1多肽可以具有与NCBI编号NP_005009.2 (SEQ ID NO: 201) 的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0462] SEQ ID NO:201提供如下:

1 MQIPQAPWPV VWAFLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPTTFSPA
LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS

[0463] 61 ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL
PNGRDFHMSV VRARRNDSGT

121 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP
RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS

[0464] 181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS
VDYGELDFQW REKTPEPPVP

241 CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE
DGHCSWPL [SEQ ID NO: 201]

[0465] 根据本发明公开的主题,“PD-1核酸分子”是指编码PD-1多肽的多核苷酸。

[0466] 淋巴细胞激活蛋白3 (LAG-3) 是免疫细胞的负免疫调节物。LAG-3属于免疫球蛋白

(Ig)超家族并含有4个细胞外Ig样结构域。LAG3基因含有8个外显子。序列数据、外显子/内含子结构和染色体定位均表明LAG3与CD4有密切关系。LAG3也称作CD223(分化簇223)。

[0467] 根据本发明公开的主题,LAG-3多肽可以具有与UniProtKB/Swiss-Prot Ref.No.: P18627.5 (SEQ ID NO:202)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0468] SEQ ID NO:202提供如下:

1 MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAIEVP VVWAQEGAPA
QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG

61 VTWQHQPDSG PPAAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT
VLSVGPGLR SGRLPLQPRV

121 QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC
RLRLRLGQAS MTASPPGSLR

181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH
LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG

[0469] 241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL
PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP

301 PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YTCHIHLEEQ
QLNATVTLAI ITVTPKSFGS

361 PGS LGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA
QEAQLLSQPW QCQLYQGERL

421 LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS
LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP

[0470] 481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP
EPEQL [SEQ ID NO: 202]

[0471] 根据本发明公开的主题,“LAG-3核酸分子”是指编码LAG-3多肽的多核苷酸。

[0472] 自然杀伤细胞受体2B4 (2B4) 介导在NK细胞和T细胞亚型上的非MHC限制的细胞杀死。迄今为止,2B4的功能仍在研究中,据认为2B4-S同种型是激活性受体,据认为2B4-L同种型是免疫细胞的负性免疫调节物。2B4在与其高亲和性配体CD48结合时被占据。2B4含有酪氨酸类开关基序,即使蛋白质与各种磷酸酶结合的分子开关。2B4也被称作CD244(分化簇244)。

[0473] 根据本发明公开的主题,2B4多肽可以具有与UniProtKB/Swiss-Prot Ref.No.: Q9BZW8.2 (SEQ ID NO:203)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0474] SEQ ID NO:203提供如下:

1 MLGQVVTLIL LLLLKVYQ GK GCQGSADHVV SISGVPLQLQ
PNSIQTKVDS IAWKKLLPSQ

61 NGFHHILKWE NGSLPSNTSN DRFSFIVKNL SLLIKAAQQQ
DSGLYCLEV T SISGKVQTAT

121 FQVFVFESLL PDKVEKPRLQ GQ GKILDRGR CQVALSCLVS
RDGNVSYAWY RGSKLIQTAG

[0475] 181 NLTYLDEEVD INGTHYTCN VSNPVSWE SH TLNLTQDCQN
AHQEFRFWPF LVIIIVILSAL

241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSPKEFLTI YEDVKDLKTR
RNHEQEQTFF GGGSTIYSMI

301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGSRK RNHSPSFNST
IYEVIGKSQP KAQNPARLSR

361 KELENFDVYS [SEQ ID NO: 203]

[0476] 根据本发明公开的主题,“2B4核酸分子”是指编码2B4多肽的多核苷酸。

[0477] B-和T-淋巴细胞衰减因子(BTLA)在T细胞的激活过程中被诱导,BTLA保持在Th1细胞上表达,但在Th2细胞上不表达。类似于PD1和CTLA4,BTLA与B7同系物B7H4相互作用。但是,与PD-1和CTLA-4不同,BTLA经由与肿瘤坏死家族受体(TNF-R)、而不仅仅是细胞表面受体的B7家族相互作用表现出T-细胞抑制。BTLA是肿瘤坏死因子(受体)超家族成员14(TNFRSF14)也称作单纯疱疹病毒侵入介导子(HVEM)的配体。BTLA-HVEM复合物对T-细胞免疫应答进行负调节。BTLA激活已经显示抑制人CD8⁺癌症特异性T细胞的功能。BTLA也称作CD272(分化簇272)。

[0478] 根据本发明公开的主题,BTLA多肽可以具有与UniProtKB/Swiss-Prot Ref.No.: Q7Z6A9.3(SEQ ID NO:204)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0479] SEQ ID NO:204提供如下:

1 MKTLPAMLGT GKLFWVFFLI PYLDIWNHIG KESCDVQLYI
KRQSEHSILA GDPFELECPV

61 KYCANRPHVT WCKLNGTTCV KLEDRQTSWK EEKNISFFIL
HFEPVLPNDN GSYRCSANFQ

[0480] 121 SNLIESHSTT LYVTDVKSAS ERPSKDEMAS RPWLLYRLLP
LGGLPLLITT CFCLFCCLRR

181 HQGKQNELSD TAGREINLVD AHLKSEQTEA STRQNSQVLL
SETGIYDNDP DLCFRMQEGS

241 EVYSNPCLEE NKPGIVYASL NHSVIGPNSR LARNVKEAPT
EYASICVRS [SEQ ID NO: 204]

[0481] 根据本发明公开的主题,“BTLA核酸分子”是指编码BTLA多肽的多核苷酸。

[0482] 在某些实施方式中,CAR包括:包括与人BCMA特异性结合的人scFv的细胞外抗原结合区、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及包括CD3 ζ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域,如图1所示。如图1所示,CAR还包括与细胞外抗原结合结构域的5'端共价连接的信号肽或前导序列。在某些实施方式中,信号肽包括具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸。

[0483] 在某些实施方式中,CAR包括:包括与人BCMA特异性结合的人scFv的细胞外抗原结合区、包括CD8多肽的跨膜结构域、以及包括CD3ζ多肽和包括4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域,如图7所示。如图7所示,CAR还包括与细胞外抗原结合结构域的5'端共价连接的信号肽或前导序列。在某些实施方式中,信号肽包括具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸。

[0484] 在某些实施方式中,本发明公开主题的CAR可以进一步包括诱导型启动子,用于在人细胞中表达核酸序列。用于表达CAR基因的启动子可以是组成型启动子,例如泛素C (UbiC) 启动子。

[0485] 本发明公开的主题还提供分离的核酸分子,其编码本文所述的靶向BCMA的CAR或其功能性部分。在某些实施方式中,分离的核酸分子编码本发明公开的靶向BCMA的CAR,该CAR包括:与人BCMA特异性结合的人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及包括CD3 ζ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域。在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:207所示序列的核酸:

[0486] caatctgccttgactcagcctgcctccgtgtctcgtctcctggacagtcgatcgccatctcctgcaac
tggaaccagcagtgacgttggttggtatcaacagcaccaggcaaaagcccccactcatgatttatgaggacagt
aagcggccctcaggggtttctaatecgttctcttggtccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggc
tccaggtgaggacgaggctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagcactttggtgttcggcggaggga
caagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcgggcgggcgtctggtggtggtggatccctcgag
atggccgaagtgcagctggtgcagctctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctgcaagg
cttctggatacaccttcacgactactatgtatactggatgcgacaggccctggacaagggttgagtccatggg
atggatcaaccctaacagtgggtggcacaaaactatgcacagaagtttcagggcagggtcaccatgaccagggaacg
tccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgtccc
agcgtgacggttacatggattactggggctcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaattgaagttat
gtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtcca
agtcccctatttcccggaccttctaagcccttttgggtgctggtggtggtggtggagtccctggcttgctatagct
tgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaa
catgactccccgccgccccgggcccaccgcgaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctat
cgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagc
tcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaagcc
gagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaaagataagatggcggaggcctacagtgaatt
gggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggaca
cctacgacgccttcacatgcaggcctgccccctcgc[SEQ ID NO:207]

[0487] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO: 208所示序列的核酸:

[0488] cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcac
tgggagcagctccaacatcggggcaggttttgatgtacactgggtaccagcagcttcaggaaacagccccaaactc
ctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcct
ccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtgg
ttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacgccttaggttctagaggtgggtggtagcggcggcgggcgtctt
gggtgggtggatccctcgagatggcccaggtccagctgggtacagctctggggctgaggtaagaagcctggggcct
cagtgaaggtctcctgcaaggcttctggatacaccttcaccgactactatatgcactgggtgcgacaggccccctgg
acaacggcttgagtggatgggatggatcaaccctaacagtggtggcacaaaactatgcacagaagtttcaggacagg
atcacctgaccaggacacctccagcaacacaggctacatggagctgaccaggctgagatctgacgacacggccg
tgtattactgtgcgcgtctccgtactctgggtgttctggataaatggggctcaaggtactctgggtgaccgtctcctc
agcgccgcgaattgaagtatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtg
aaagggaacacctttgtccaagtcacctatctccggaccttctaagcccttttgggtgctgggtgggtgggtg
gagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggtcctttattatcttgggtgaggagtaagaggagcaggt
cctgcacagtgactacatgaacatgactccccgcgcgcgcggggcccccgcaagcattaccagccctatgcccc
ccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggcc
agaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccggga
ccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatg
gcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtc
tcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgc[SEQ ID NO:208]

[0489] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
209所示序列的核酸:

[0490] tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatgtcttgttc
tggaaccagctccaacatcgggaagtcactctgtaaactgggtaccagcagctcccaggaaacggcccccaactcctc
atctatactaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccc
tggccatcagtggcctccagctctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtct
gggtattcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcgggcgtctggt
gggtgggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctgggtgcagctctggagcagagggtgaaaaagccggggagtctc
tgaagatctcctgtaagggttctggatacagctttaccagctactggatcggtgggtgcgccagatgcccgggaa
aggcctggagtgatggggatcatctatcctgggtgactctgataccagatacagccgtccttccaaggccacgtc
accatctcagctgacaagtcctcagcactgcctacctgcagtgagcagcctgaaggcctcgacacccgcatgt
attactgtgcgcgtactctgggtcttttcgataactggggctcaaggtactctgggtgaccgtctcctcagcggccgc
aattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaa
cacctttgtccaagtcacctatctccggaccttctaagcccttttgggtgctgggtgggtgggtggagtcttg
cttgctatagcttgctagtaacagtggtcctttattatcttgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacag
tgactacatgaacatgactccccgcgcgcgcggggcccccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgac
ttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcaggggccagaaccagc
tctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggacccctgagat
ggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcc
tacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacag

ccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgc[SEQ ID NO:209]

[0491] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO: 229所示序列的核酸:

[0492] CCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAACTTC
CCTGACCCTGA

[0493] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGA
AGTCTGGAGAC

[0494] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCT
GCTGTGGGTGC

[0495] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCC
CCGGGCAGAGG

[0496] GTCACCATCTCTTGTCTGGACGCAGTTCCAACATCGGGAGTAATTCTGTAACTGGTATCGACAACCTC
CCAGGAGCGGC

[0497] CCCCAAACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCCCAGGGGTCCCTGTGCGATTCTCTGGCTCCAA
GTCTGGCACCT

[0498] CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCCACTTATTACTGTGCAACATGGGATG
ACAATCTGAAT

[0499] GTTCACTATGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGC
GGCGGCGGCTC

[0500] TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC
TGGGTCCTCGG

[0501] TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCC
CTGGACAAGGG

[0502] CTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATCCTTGGTATAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA
GTCACGATTAC

[0503] CGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA
TTACTGTGCGC

[0504] GCGGTGGTTACTACTCTCATGACATGTGGTCTGAAGATTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCC
TCAGCggccgca

[0505] cccaccacgacgccagcgccgcgaccaccaaccccggcgcccacgatcgcgctgcagcccctgtccct
gcgcccagaggc

[0506] gtgccggccagcgcgggggcgcgagtgcacacgagggggctggacttcgcctgtgatattacatct
ggcgcccctgg

[0507] ccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacccctttactgcaacaaacggggcagaaag
aagctcctgtat

[0508] atattcaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatt
tccagaagaaga

[0509] agaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccgcgctaccagcagggcc
agaaccagctct

[0510] ataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccct
gagatgggggga

[0511] aagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggc
ctacagtgagat

[0512] tgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagcca
ccaaggacacct

[0513] acgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagttccaat
ttgttaaagaca

[0514] ggatatcagtggtccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgag
ccatagataaaa

[0515] taaaagatttttattttagtctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagct
agcttaagtaac

[0516] gccattttgcaaggcatggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacag
atggaacagctg

[0517] aatatgggccaacaggatatctgttgtaagcagttcctgccccggctcagggccaaacagatgga
acagctgaatat

[0518] gggccaaacaggatatctgttgtaagcagttcctgccccggctcagggccaaacagatggtcccca
gatgcggtccag

[0519] ccctcagcagtttctagagaaccatcagatgtttccagggtgccccaaaggacctgaaatgacctgtg
ccttatttgaac

[0520] taaccaatcagttcgcttctcgcttctgttcgcgcgcttctgctccccgagctcaataaaagagccca
caaccctcact

[0521] cggggcgccagtcctccgattgactgagtcgcccgggtaccctgttatccaataaacctcttgcagt
tgcacccgactt

[0522] gtggtctcgctgttccttgggaggggtctcctctgagtgattgactaccctgcagcgggggtctttcac
acatgcagcatg

[0523] tatcaaaattaatttggttttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacat
tggcttccttga

[0524] aataaacatggagtatcagaatgtgtcataaatatttctaattttaagatagtatctccattggctt
tctactttttct

[0525] tttatTTTTTTTTgtcctctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgggttg
ttggttaatttt

[0526] tttttaagatcctacactatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgaccttga
agtcattgggtag

[0527] cctgctgttttagccttcccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggatatattgattga
ttgattgattga

[0528] tgtgtgtgtgtgtgattgtgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtg
tgtatgtatgtg

[0529] tgtgtgtgagtggtgtgtgtgtgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtg

[0549] CTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAG
ACCAAGTTTAC

[0550] TCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTT
GATAATCTCAT

[0551] GACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATC
TTCTTGAGATC

[0552] CTTTTTTTCTGCGGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTGC
CGGATCAAGAG

[0553] CTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTG
TAGCCGTAGTT

[0554] AGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACC GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGC
TGCTGCCAGTG

[0555] GCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGA CTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCTGGCT
GAACGGGGGGT

[0556] TCGTGACACAGCCCAGCTTGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGA
GAAAGCGCCAC

[0557] GCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAG
GGAGCTTCCAG

[0558] GGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCTGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGT
GATGCTCGTCA

[0559] GGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCT
TTTGCTCACAT

[0560] GTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGC
TCGCCGCAGCC

[0561] GAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCC
CCGCGCGTTGG

[0562] CCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATT
AATGTGAGTTA

[0563] GCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAG
CGGATAACAAT

[0564] TTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCC
AAACTCAAATA

[0565] TATAAAGCATTTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAAACATTT
AAAATGTTAAT

[0566] TCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTATTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCTT
GTTACCAAAGC

[0567] TAGTATAAATAAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAG
TTGACAACATA

[0568] AATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATT

ACTAGTCAATT

[0569] AGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTT
AAGTAACGCCA

[0570] TTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGA
ACAGCTGAATA

[0571] TGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGC
TGAATATGGGC

[0572] CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGC
GGTCCAGCCCT

[0573] CAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTA
TTTGAATAAC

[0574] CAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACC
CCTCACTCGGG

[0575] GCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCTCTTGCAGTTGCAT
CCGACTTGTGG

[0576] TCTCGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTCATTTGGG
GGCTCGTCCGG

[0577] GATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTG
TGTCTGTCCGA

[0578] TTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTG
GCGGACCCGTG

[0579] GTGGAAGTACGAGTTCGGAACACCCGGCCGAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTT
TTTGTGGCCCG

[0580] ACCTGAGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGT
TCTGGTAGGAG

[0581] ACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCG
CGCGTCTTGTC

[0582] TGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCG
GGCTAGACTGT

[0583] TACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGT
AGATGTCAAGA

[0584] AGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCA
CCTTTAACCGA

[0585] GACCTCATCACCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCC
TACATCGTGAC

[0586] CTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCC
TCTTCCTCCAT

[0587] CCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCA
CT

[0588] [SEQ ID NO:229]

[0589] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:230所示序列的核酸:

[0590] GGCCCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAAGTTCCTGACCCTGA

[0591] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC

[0592] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC

[0593] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAtcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacc
cccgggcagagg

[0594] gtcaccatgtcttgttctggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaaactggtaccagcagct
cccaggaacggc

[0595] ccccaaactcctcatctataactaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggtctcca
agtctggcacct

[0596] cagcctccctggccatcagtggcctccagctctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggat
ggcagcctgaat

[0597] ggtctggtatttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgg
cggcggctctgg

[0598] tggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagcccg
gggagtctctga

[0599] agatctcctgtaagggttctggatacagctttaccagctactggatcggttggtgcccagatgccc
gggaaaggcctg

[0600] gagtggatggggatcatctatcctggtgactctgataccagatacagcccgtccttccaaggccacgt
caccatctcagc

[0601] tgacaagtccatcagcactgcctacctgcagtggagcagcctgaaggcctcggacaccgccatgtatt
actgtgcgcgct

[0602] actctggttctttcgataactggggtaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaccacc
acgacgccagcg

[0603] ccgcgaccaccaacccccggcgcccacgatcgcgctgcagccccctgtccctgcgcccagaggcgtgccg
gccagcggcggg

[0604] gggcgcagtgacacagagggggtggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccctggccggga
cttgtggggtcc

[0605] ttctcctgtcactggttatcacctttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatatattc
aaacaaccattt

[0606] atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaagg
aggatgtgaact

[0607] gagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacg
agctcaatctag

[0608] gacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccg
agaaggaagaac

[0609] cctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggat
gaaaggcgagcg

[0610] ccggagggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacg
cccttcacatgc

[0611] aggccttgccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgttaaagacaggatat
cagtgggtccagg

[0612] ctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaaataaaag
attttatttagt

[0613] ctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccatt
ttgcaaggcatg

[0614] gaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatg
ggccaaacagga

[0615] tatctgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaaagaacagatggaacagctgaatatgggcc
aacaggatatct

[0616] gtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctca
gcagtttctaga

[0617] gaaccatcagatgtttccagggtgccccaaaggacctgaaatgacctgtgccttatttgaactaacca
atcagttcgctt

[0618] ctgcgttctgttcgcgcgttctgtctccccgagctcaataaaagagcccacaaccctcactcggggc
gccagtcctccg

[0619] attgactgagtcgccccgggtaccctgttatccaataaacctcttgcagttgcatccgacttgtggtc
tcgctgttcctt

[0620] gggagggtctcctctgagtgattgactaccctgcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaa
aattaatttgg

[0621] tttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacattggcttccttgaaataaa
catggagtattc

[0622] agaatgtgtcataaatatttctaatttttaagatagtatctccattggctttctactttttcttttatt
ttttttgtcct

[0623] ctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttggttaattttttttta
aagatcctacac

[0624] tatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgaccttgaagtcattgggtagcctgct
gttttagccttc

[0625] ccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttgggtatattgattgattgattgattgatgtgtg
tgtgtgtgattg

[0626] tgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtg
tgagtgtgtgtg

[0627] tgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg

tgtgtgtgtgtg

[0628] tgtgtgtgtgtgtgtgtgtgaaaaatattctatggtagttagagagccaacgctccggctcaggtgtcaggt
tggtttttgaga

[0629] cagagtctttcacttagcttggAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTG
GCGTTACCCAAC

[0630] TTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCC
CTTCCCAACAG

[0631] TTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCA
CACCGCATATG

[0632] GTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGC
TGACGCGCCCT

[0633] GACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTC
AGAGGTTTTCA

[0634] CCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCAT
GATAATAATGG

[0635] TTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAA
TACATTCAAAT

[0636] ATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGT
ATTCAACATTT

[0637] CCGTGTGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGT
GAAAGTAAAAG

[0638] ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTG
AGAGTTTTCGC

[0639] CCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATT
GACGCCGGGCA

[0640] AGAGCAACTCGGTCGCCCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAA
GCATCTTACGG

[0641] ATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTAC
TTCTGACAACG

[0642] ATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGT
TGGAACCGGA

[0643] GCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCG
CAAATATTAA

[0644] CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAG
GACCACTTCTG

[0645] CGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGT
ATCATTGCAGC

[0646] ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGA
TGAACGAAATA

[0647] GACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATA
TACTTTAGATT

[0648] GATTTAAACTTCATTTTAAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAA
ATCCCTTAACG

[0649] TGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTT
TCTGCGCGTAA

[0650] TCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGGATCAAGAGCTACCAA
CTCTTTTTCCG

[0651] AAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCAC
CACTTCAAGAA

[0652] CTCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAA
GTCGTGTCTTA

[0653] CCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCTGTCA
CACAGCCCAGC

[0654] TTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCC
GAAGGGAGAAA

[0655] GCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAA
CGCCTGGTATC

[0656] TTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGC
GGAGCCTATGG

[0657] AAAACGCCAGCAACGCGGCCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTT
CCTGCGTTATC

[0658] CCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACCCGAACGAC
CGAGCGCAGCG

[0659] AGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGGTTGGCCGATTC
ATTAATGCAGC

[0660] TGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACT
CATTAGGCACC

[0661] CCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACAC
AGGAAACAGCT

[0662] ATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAG
CATTTGACTTG

[0663] TTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAAACATTTAAAATGTTAATTCCATTT
TAAATGCACAG

[0664] ATGTTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATA
AATAAAAATAG

[0665] ATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGC
TGCTGAGCAAG

[0666] CCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGAT

TTTTATTTTGTG

[0667] ACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCA
AGGCATGGAAA

[0668] AATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCA
AACAGGATATC

[0669] TGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAG
GATATCTGTGG

[0670] TAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGT
TTCTAGAGAAC

[0671] CATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAG
TTCGCTTCTCG

[0672] CTTCTGTTGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAG
TCCTCCGATTG

[0673] ACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCT
GTTCCCTTGGGA

[0674] GGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGG
AGACCCCTGCC

[0675] CAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTA
GTGTCTATGAC

[0676] TGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGAAC
TGACGAGTTCG

[0677] GAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAG
TCCTAAAATCC

[0678] CGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAA
CCTAAAACAGT

[0679] TCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTCTTGTCTGCTGCA
GCATCGTTCTG

[0680] TGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCCGGCTAGACTGTTACCACT
CCCTTAAGTTT

[0681] GACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACG
TTGGGTACCT

[0682] TCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCA
TCACCCAGGTT

[0683] AAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAA
GCCTTGGCTTT

[0684] TGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCC
GTCTCTCCCC

[0685] TTGAACCTCCTCGTTGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT[SEQ ID NO:230]

[0686] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:

231所示序列的核酸：

[0687] CCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAACTTC
CCTGACCCTGA

[0688] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGA
AGTCTGGAGAC

[0689] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCT
GCTGTGGGTGC

[0690] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCC
CCGGGCAGAGG

[0691] GTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTACGTATTCTGGTACCAGCAGCTC
CCAGGAACGGC

[0692] CCCCAAACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAA
GTCTGGCACCT

[0693] CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATG
ACAGCCTGAGT

[0694] GCCTCTTATGTTTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGC
GGCGGCGGCTC

[0695] TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC
TGGGTCCTCGG

[0696] TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCC
CTGGACAAGGG

[0697] CTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATCCTTGGTACAGCAAACACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA
GTCACGATTAC

[0698] CGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA
TACTGTGCGC

[0699] GCTCTGGTTACGGTTCTTACCGTTGGGAAGATTCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA
GCggccgcaccc

[0700] accacgacgccagcgccgcgaccaccaaccccgcgccacgacgcgctcgagccccctgtccctgcg
cccagaggcgtg

[0701] ccggccagcggcgggggcgcgagtgacacagagggggctggacttcgcctgtgatctctacatctggg
cgccccctggcgg

[0702] ggacttgtggggtccttctcctgtcactgggttatcaccctttactgcaacaaacggggcagaaagaag
ctcctgtatata

[0703] ttcaaacaaccatztatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttcc
agaagaagaaga

[0704] aggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccccgcgtaccagcagggccaga
accagctctata

[0705] acgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgag
atgggggggaaag

88

gctcaggtgtca

[0726] ggttggttttttgagacagagtctttcacttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTG
ACTGGGAAAACC

[0727] CTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGG
CCCGCACCGAT

[0728] CGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCAT
CTGTGCGGTAT

[0729] TTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACA
CCCGCCAACAC

[0730] CCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCG
GGAGCTGCATG

[0731] TGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTT
ATAGGTTAATG

[0732] TCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTT
GTTTATTTTTT

[0733] TAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAA
AGGAAGAGTAT

[0734] GAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCA
CCCAGAAACGC

[0735] TGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACA
GCGGTAAGATC

[0736] CTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCG
GTATTATCCCG

[0737] TATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGTTGAGTACTC
ACCAGTCACAG

[0738] AAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACA
CTGCGGCCAAC

[0739] TTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGGGGGATCATGTA
ACTCGCCTTGA

[0740] TCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAAT
GGCAACAACGT

[0741] TGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGG
CGGATAAAGTT

[0742] GCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAG
CGTGGGTCTCG

[0743] CGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAG
TCAGGCAACTA

[0744] TGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACC
AAGTTTACTCA

[0745] TATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGAT
AATCTCATGAC

[0746] CAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTC
TTGAGATCCTT

[0747] TTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGG
ATCAAGAGCTA

[0748] CCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAG
CCGTAGTTAGG

[0749] CCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGC
TGCCAGTGGCG

[0750] ATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAA
CGGGGGGTTTCG

[0751] TGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAA
AGCGCCACGCT

[0752] TCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGA
GCTTCCAGGGG

[0753] GAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGAT
GCTCGTCAGGG

[0754] GGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTT
GCTCACATGTT

[0755] CTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCG
CCGCAGCCGAA

[0756] CGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCG
CGCGTTGGCCG

[0757] ATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAAT
GTGAGTTAGCT

[0758] CACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGG
ATAACAATTTT

[0759] ACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCCAA
CTCAAATATAT

[0760] AAAGCATTTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAA
ATGTTAATTCC

[0761] ATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTT
ACCAAAGCTAG

[0762] TATAAATAAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTG
ACAACATAAAT

[0763] GCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACT
AGTCAATTAGT

[0764] TGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAG

TAACGCCATTT

[0765] TGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACA
GCTGAATATGG

[0766] GCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGA
ATATGGGCCAA

[0767] ACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGT
CCAGCCCTCAG

[0768] CAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTT
GAACTAACCAA

[0769] TCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCT
CACTCGGGGCG

[0770] CCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCG
ACTTGTGGTCT

[0771] CGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGC
TCGTCCGGGAT

[0772] CGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGT
CTGTCCGATTG

[0773] TCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCG
GACCCGTGGTG

[0774] GAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGCCGAACCCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTT
GTGGCCCGACC

[0775] TGAGTCTTAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCT
GGTAGGAGACG

[0776] AGAACCTAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGC
GTCTTGTCTGC

[0777] TGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCCGGC
TAGACTGTTAC

[0778] CACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGA
TGTCAAGAAGA

[0779] GACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCT
TTAACCGAGAC

[0780] CTCATCACCCAGGTAAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTAC
ATCGTGACCTG

[0781] GGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCT
TCCTCCATCCG

[0782] CCCCCTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT

[SEQ ID NO:231]

[0783] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
232所示序列的核酸:

[0784] CCTTCTCTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAACTTC
CCTGACCCTGA

[0785] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGA
AGTCTGGAGAC

[0786] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCT
GCTGTGGGTGC

[0787] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAacagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctggggcc
ccagggcagagg

[0788] gtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatcggggcaggttttgatgtacactggtaccagca
gcttcagggaac

[0789] agccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggct
ccaagtctggca

[0790] cctcagcctccctggccatcactgggctccaggtgaggatgaggctgattattactgccagtcctat
gacagcagcctg

[0791] agtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacgcctcctaggttctagaggtggtggtgtagcgg
cggcgggcggtc

[0792] tggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagc
ctggggcctcag

[0793] tgaaggtctcctgcaaggcttctggatacaccttcaccgactactatatgcactgggtgcgacaggcc
cctggacaacgg

[0794] cttgagtggatgggatggatcaaccctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagtttcaggacag
gatcacctgac

[0795] cagggacacctccagcaacacaggctacatggagctgaccaggctgagatctgacgacacggccgtgt
attactgtgcgc

[0796] gctctccgtactctgggtgttctggataaatggggtaaggtactctggtgacctctcctcagcggcc
gcaccaccacg

[0797] acgccagcgccgcgaccaccaacccggcgccacgatcgcgctgcagcccctgtccctgcgcccaga
ggcgtgccggcc

[0798] agcggcgggggcgagtgacacagagggggctggacttcgcctgtgatattctacatctggcgcccc
tgccgggactt

[0799] gtggggctccttctcctgtcactggttatcaccttttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctg
tatatattcaaa

[0800] caaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaaga
agaagaaggagg

[0801] atgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcagggccagaaccagc
tctataacgagc

[0802] tcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggacctgagatgggg
ggaaagccgaga

[0803] aggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtga

gattgggatgaa

[0804] aggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggaca
cctacgacgccc

[0805] ttcacatgcaggccctgccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgttaaag
acaggatatcag

[0806] tgggtccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagata
aaataaaaagatt

[0807] ttatattagtctccagaaaaaggggggaatgaaagacccacctgtaggtttggcaagctagcttaagt
aacgccattttg

[0808] caaggcatggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacag
ctgaatatgggc

[0809] caaacaggatatctgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaa
tatgggccaac

[0810] aggatatctgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtc
cagccctcagca

[0811] gtttctagagaaccatcagatgtttccagggtgccccaggacctgaaatgaccctgtgccttatttg
aactaaccaatc

[0812] agttcgcttctcgttctgttcgcgcgttctgtccccgagctcaataaaagagcccacaaccctc
actcggggcgccc

[0813] agtcctccgattgactgagtcgccccgggtaccctgttatccaataaacctcttgcaattgcattccga
cttggtgtctcg

[0814] ctgttccttgggaggggtctcctctgagtgattgactaccctgcagcgggggtctttcacacatgcagc
atgtatcaaaat

[0815] taatttgggttttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacattggcttcct
tgaaataaacat

[0816] ggagtattcagaatgtgtcataaatatttctaattttaagatagtatctccattggctttctactttt
tcttttattttt

[0817] ttttgtcctctgtcttccatttggt
ttttttttaag

[0818] atcctacactatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgaccttgaagtcattggg
tagcctgctgtt

[0819] tttagccttcccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgattgattgat
tgatgtgtgtgt

[0820] gtgtgattgtgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtat
gtgtgtgtgtga

[0821] gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgcattgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgt
gtgtgtgtgtgt

[0822] gt
gtgtcaggttgg

[0823] tttttgagacagagtctttcacttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGG
AAAACCCTGGCG

[0824] TTACCCAACCTTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCA
CCGATCGCCCT

[0825] TCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGC
GGTATTTTACA

[0826] CCGCATATGGTGCACCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCC
AACACCCGCTG

[0827] ACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCT
GCATGTGTCAG

[0828] AGGTTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGT
TAATGTCATGA

[0829] TAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTAT
TTTTCTAAATA

[0830] CATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAG
AGTATGAGTAT

[0831] TCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGA
AACGCTGGTGA

[0832] AAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTA
AGATCCTTGAG

[0833] AGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTA
TCCCGTATTGA

[0834] CGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGTTGAGTACTCACCAGT
CACAGAAAAGC

[0835] ATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGG
CCAACTTACTT

[0836] CTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGC
CTTGATCGTTG

[0837] GGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAAC
AACGTTGCGCA

[0838] AACTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATA
AAGTTGCAGGA

[0839] CCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGG
TCTCGCGGTAT

[0840] CATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGC
AACTATGGATG

[0841] AACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTT
ACTCATATATA

[0842] CTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTC

ATGACCAAAAT

[0843] CCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGA
TCCTTTTTTTC

[0844] TGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAG
AGCTACCAACT

[0845] CTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAG
TTAGGCCACCA

[0846] CTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAG
TGGCGATAAGT

[0847] CGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGTCCGGGCTGAACGGGGG
GTTCTGTCACA

[0848] CAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCC
ACGCTTCCCGA

[0849] AGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCC
AGGGGGAAACG

[0850] CCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGT
CAGGGGGGCGG

[0851] AGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCAC
ATGTTCTTTCC

[0852] TGC GTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAG
CCGAACGACCG

[0853] AGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTT
GGCCGATTCAT

[0854] TAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGT
TAGCTCACTCA

[0855] TTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACA
ATTTACACAG

[0856] GAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAA
TATATAAAGCA

[0857] TTTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAATGTTA
ATTCCATTTTA

[0858] AATGCACAGATGTTTTTATTTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAA
GCTAGTATAAA

[0859] TAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACA
TAAATGCGCTG

[0860] CTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAA
TTAGTTGATTT

[0861] TTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGC
CATTTTGCAAG

- [0862] GCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAA
TATGGGCCAAA
- [0863] CAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGG
GCCAAACAGGA
- [0864] TATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCC
CTCAGCAGTTT
- [0865] CTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTA
ACCAATCAGTT
- [0866] CGCTTCTCGCTTCTGTTGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCG
GGGCGCCAGTC
- [0867] CTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGT
GGTCTCGCTGT
- [0868] TCCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCC
GGGATCGGGAG
- [0869] ACCCCTGCCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCC
GATTGTCTAGT
- [0870] GTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCG
TGGTGGAAGT
- [0871] ACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCC
CGACCTGAGTC
- [0872] CTAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGG
AGACGAGAACC
- [0873] TAAACAGTTCCTCGCTCTGAATTTTGCCTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTCTTG
TCTGCTGCAGC
- [0874] ATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCCGGGCTAGACT
GTTACCACTCC
- [0875] CTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAA
GAAGAGACGTT
- [0876] GGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACC
GAGACCTCATC
- [0877] ACCCAGGTAAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTG
ACCTGGGAAGC
- [0878] CTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCTCTCC
ATCCGCCCCGT
- [0879] CTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT[SEQ ID
NO:232]
- [0880] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
233所示序列的核酸:
- [0881] CCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCCCTTGTAACCTTC

CCTGACCCTGA

[0882] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGA
AGTCTGGAGAC

[0883] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCT
GCTGTGGGTGC

[0884] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAcaatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtct
cctggacagtgc

[0885] atcgccatctcctgcaactggaaccagcagtgacgttggttggtatcaacagcaccaggcaaagcccc
caaactcatgat

[0886] ttatgaggacagtaagcgccctcaggggtttctaatacgttctctggctccaagtctggcaacacgg
cctccctgacca

[0887] tctctgggctccaggctgaggacgaggtgattattactgcagctcaaatacaagaagcagcactttg
gtgttcggcgga

[0888] gggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcgggcggtcttggtggtg
tggateccctga

[0889] gatggccgaagtgcagctggtgcagtctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctct
cctgcaaggctt

[0890] ctggatacaccttcacgactactatgtatactggatgcgacaggccccctggacaagggttgagtcc
atgggatggatc

[0891] aaccctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagtttcagggcagggtcacatgaccaggagac
gtccatcagcac

[0892] agcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcgtcccagc
gtgacggttaca

[0893] tggattactggggtcaaggctctggtgaccgtctcctcagcggccgcacccaccacgacgccagcg
ccgcgaccacca

[0894] accccggcgcccacgatcgctcgcagccccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcggg
ggcgcgagtga

[0895] cacgagggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgccccctggccgggacttgtggggtcc
ttctcctgtcac

[0896] tggttatcacccctttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaacaaccattt
atgagaccagta

[0897] caaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaaggaggatgtgaact
gagagtgaagtt

[0898] cagcaggagcgcagagccccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctag
gacgaagagagg

[0899] agtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaac
cctcaggaaggc

[0900] ctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcg
ccggaggggcaa

[0901] ggggcacgatggcctttaccaggggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgca
aggccctgcccc

[0902] ctcgctaacagccactcgaggatccggattagtgccaatttgttaaagacaggatatcagtggtccagg
ctctagttttga

[0903] ctcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtagcagccatagataaaaataaaagattttatttagt
ctccagaaaaag

[0904] ggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcatg
gaaaaatacata

[0905] actgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatgggccaaacagga
tatctgtggttaa

[0906] gcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatgggccaaacaggatatct
gtggtaagcagt

[0907] tcctgccccggctcagggccaagaacagatgggtcccagatgcggtccagccctcagcagtttctaga
gaaccatcagat

[0908] gtttccagggtgcccccaaggacctgaaatgacctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgctt
ctcgcttctgtt

[0909] cgcgcgcttctgctccccgagctcaataaaagagcccacaacccctcactcggggcgccagtcctccg
attgactgagtc

[0910] gcccggggtacccgtgtatccaataaacctcttgcagttgcatccgacttgtggtctcgctgttcctt
gggaggggtctcc

[0911] tctgagtgattgactaccgctcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaattaatttggt
tttttttcttaa

[0912] gtattttacattaaatggccatagtagttaagttacattggcttccttgaaataaacatggagtattc
agaatgtgtcat

[0913] aaatatTTTCTAATTTAAGATAGTATCTCCATTGGCTTTCTACTTTTTCTTTATTTTTTTTTTGTCCT
CTGTCTTCATT

[0914] tgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttggtttaatttttttttaaagatcctacac
tatagttcaagc

[0915] tagactattagctactctgtaaccagggtgaccttgaagtcatgggtagcctgctgttttagccttc
ccacatctaaga

[0916] ttacaggatagagctatcatttttgggtatattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtgtgattg
tgtttggtgtgtg

[0917] tgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtggtgtgtg
tgtgtgtgtgca

[0918] tgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg
tgtgtgtgtgtg

[0919] ttgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcagggtgtcaggttggtttttgaga
cagagtctttca

[0920] cttagcttggAATTCAC TGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAAACCCTGGCGTTACCCAAC

TTAATCGCCTTG

[0921] CAGCACATCCCCCTTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGT
TGCGCAGCCTG

[0922] AATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGG
TGCACTCTCAG

[0923] TACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTG
ACGGGCTTGTC

[0924] TGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTTAC
CGTCATCACCG

[0925] AAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGT
TTCTTAGACGT

[0926] CAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATA
TGTATCCGCTC

[0927] ATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTT
CGTGTCGCCCT

[0928] TATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGA
TGCTGAAGATC

[0929] AGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCC
CCGAAGAACGT

[0930] TTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAA
GAGCAACTCGG

[0931] TCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGA
TGGCATGACAG

[0932] TAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGA
TCGGAGGACCG

[0933] AAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAG
CTGAATGAAGC

[0934] CATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAAC
TGCGCAACTAC

[0935] TTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGC
GCTCGGCCCTT

[0936] CCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCA
CTGGGGCCAGA

[0937] TGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAG
ACAGATCGCTG

[0938] AGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTG
ATTTAAACTT

[0939] CATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGT
GAGTTTTCGTT

[0940] CCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC

[0941] AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTCCGAAGGTAAGTGGC

[0942] TTCAGCAGAGCGCAGATACAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAAC TCTGTAGCACC

[0943] GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTAC CGGGTTGGACT

[0944] CAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCT TGGAGCGAACG

[0945] ACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAG GCGGACAGGTA

[0946] TCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCT TTATAGTCCTG

[0947] TCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGA AAAACGCCAGC

[0948] AACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCC CCTGATTCTGT

[0949] GGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGA GTCAGTGAGCG

[0950] AGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCT GGCACGACAGG

[0951] TTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCC CAGGCTTTACA

[0952] CTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCACACAGGAAACAGCTA TGACCATGATT

[0953] ACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGTGACTTGT TCTATGCCCTA

[0954] GGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAAACATTTAAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAGA TGTTTTTATTT

[0955] CATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATAGA TAAACGTGGAA

[0956] ATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAGC CAGTTTGCATC

[0957] TGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGA CATATACATGT

[0958] GAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAA ATACATAACTG

[0959] AGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCT

GTGGTAAGCAG

[0960] TTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGT
AAGCAGTTCCT

[0961] GCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACC
ATCAGATGTTT

[0962] CCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGC
TTCTGTTCGCG

[0963] CGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCCGATTGA
CTGAGTCGCCC

[0964] GGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAG
GGTCTCCTCTG

[0965] AGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCC
AGGGACCACCG

[0966] ACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACT
GATTTTATGCG

[0967] CCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCGG
AACACCCGGCC

[0968] GCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATCCC
GATCGTTTAGG

[0969] ACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAACAGTT
CCCGCCTCCGT

[0970] CTGAATTTTTGCTTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGT
GTTGTCTCTGT

[0971] CTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTG
ACCTTAGGTCA

[0972] CTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTACCTT
CTGCTCTGCAG

[0973] AATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCAGGTTA
AGATCAAGGTC

[0974] TTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTT
GACCCCCCTCC

[0975] CTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCCCT
TGAACCTCCTC

[0976] GTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT[SEQ ID NO:233]

[0977] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
234所示序列的核酸:

[0978] atggaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggactgcctgt
gctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggacgcagttccaac
atcgggagtaattctgttaactggtatcgacaactcccaggagcggcccccaactcctcatctatagtaataatc

agcggccccaggggtccctgtgcatctcttggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggt
ccagtctgaagatgaggccacttattactgtgcaacatgggatgacaatctgaatgttactatgtcttcggaact
gggaccaaggtcacgctcctaggttctagaggtggtggtggttagcggcgcgcggtcttggtggtggtgatccc
tcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctg
caaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgacagggccccctggacaagggttgagtgg
atgggaaggatcatccctatccttggtatagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgg
acaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcg
cgggtggttactactctcatgacatgtggtctgaagattggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggcc
gcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaaggga
aacacctttgtccaagtccccctatttcccgaccttctaagcccttttgggtgctggtggtggttggtgagtcct
ggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattatcttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcac
agtgaactacatgaacatgactccccgcgccccggggcccccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcg
acttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccggtaccagcaggggccagaacca
gctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggacccctgag
atggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggagg
cctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggagggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtac
agccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctaa[SEQ ID NO:234]

[0979] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO: 235所示序列的核酸:

[0980] atggaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggacaggctgt
gctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaac
atcggaagtaattacgtattctggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatc
agcggccctcaggggtccctgaccgattctcttggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggt
ccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgcccttctatgttttcggaact
gggaccaaggtcacgctcctaggttctagaggtggtggtggttagcggcgcgcggtcttggtggtggtgatccc
tcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctg
caaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgacagggccccctggacaagggttgagtgg
atgggaaggatcatccctatccttggtacagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgg
acgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcg
ctctggttacggttcttaccggttggaagattcttgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgca
attgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaac
acctttgtccaagtccccctatttcccgaccttctaagcccttttgggtgctggtggtggttggtgagtcctggc
ttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattatcttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagt
gactacatgaacatgactccccgcgccccggggcccccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgact
tcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccggtaccagcaggggccagaaccagct
ctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggacccctgagatg
gggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcct
acagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggagggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacgc
accaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctaa[SEQ ID NO:235]

[0981] 具有SEQ ID NO:207所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR54), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[0982] 具有SEQ ID NO:208所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR40), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及具有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[0983] 具有SEQ ID NO:209所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR24), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及具有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[0984] 具有SEQ ID NO:234所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR3), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及具有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[0985] 具有SEQ ID NO:235所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR37), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及具有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[0986] 具有SEQ ID NO:229所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的BBz CAR3), 该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结

构域,上述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:229的核苷酸序列270-1031编码人scFv。SEQ ID NO:229的核苷酸序列1041-1253编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID NO:229的核苷酸序列1254-1379编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:229的核苷酸序列1380-1718编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:229的其他部分示于表19中。

[0987] 表19

部分	SEQ ID NO: 229 核苷酸序列位置	核苷酸数量
Kappa sp	210..269	60
LTR	1998..2467	470
M13 fwd	3166..3182	17
AmpR 启动子	3657..3761	105
AmpR	3762..4622	861
ori	4793..5381	589
[0988] CAP 结合位点	5669..5690	22
Lac 启动子	5705..5735	31
Lac 操纵子	5743..5759	17
M13 rev	5767..5783	17
LTR	6192..6785	594
MMLV Psi	6848..7205	358
gag (截短的)	7270..15	417

[0989] 具有SEQ ID NO:230所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的BBz CAR24),该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域,上述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:230的核苷酸序列270-1015编码人scFv。SEQ ID NO:230的核苷酸序列1023-1235编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID NO:230的核苷酸序列1236-1361编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:230的核苷酸序列1362-1700编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:230的其他部分示于表20中。

[0990] 表20

	部分	SEQ ID NO: 230 的核苷酸序列部分	核苷酸数量
	Kappa sp	210..269	60
	LTR	1980..2449	470
	M13 fwd	3148..3164	17
	AmpR 启动子	3639..3743	105
[0991]	AmpR	3744..4604	861
	ori	4775..5363	589
	CAP 结合位点	5651..5672	22
	Lac 启动子	5687..5717	31
	Lac 操纵子	5725..5741	17
	M13 rev	5749..5765	17
	LTR	6174..6767	594
[0992]	MMLV Psi	6830..7187	358
	gag (截短的)	7252..15	417

[0993] 具有SEQ ID NO:231所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的BBz CAR37),该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域,上述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:231的核苷酸序列270-1028编码人scFv。SEQ ID NO:231的核苷酸序列1038-1250编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID NO:231的核苷酸序列1251-1376编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:231的核苷酸序列1377-1715编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:231的其他部分示于表21中。

[0994] 表21

	部分	SEQ ID NO: 231 的核苷酸序列部分	核苷酸数量
	Kappa sp	210..269	60
	LTR	1995..2464	470
	M13 fwd	3163..3179	17
	AmpR 启动子	3654..3758	105
	AmpR	3759..4619	861
	ori	4790..5378	589
[0995]	CAP 结合部分	5666..5687	22
	Lac 启动子	5702..5732	31
	Lac 操纵子	5740..5756	17
	M13 rev	5764..5780	17
	LTR	6189..6782	594
	MMLV Psi	6845..7202	358
	gag (截短的)	7267..15	417

[0996] 具有SEQ ID NO:232所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的BBz CAR40),该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域,上述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区、包括

具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:232的核苷酸序列270-1024编码人scFv。SEQ ID NO:232的核苷酸序列1032-1244编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID NO:232的核苷酸序列1245-1370编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:232的核苷酸序列1371-1709编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:232的其他部分示于表22中。

[0997] 表22

部分	SEQ ID NO: 232 的核苷酸序列部分	核苷酸数量
Kappa sp	210..269	60
LTR	1989..2458	470
M13 fwd	3157..3173	17
AmpR 启动子	3648..3752	105
AmpR	3753..4613	861
ori	4784..5372	589
[0998] CAP 结合位点	5660..5681	22
Lac 启动子	5696..5726	31
Lac 操纵子	5734..5750	17
M13 rev	5758..5774	17
LTR	6183..6776	594
MMLV Psi	6839..7196	358
gag (截短的)	7261..15	417

[0999] 具有SEQ ID NO:233所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的BBz CAR54), 该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:233的核苷酸序列270-1003编码人scFv。SEQ ID NO:233的核苷酸序列1011-1223编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID NO:233的核苷酸序列1224-1349编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:233的核苷酸序列1350-1688编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:233的其他部分示于表23中。

[1000] 表23

部分	SEQ ID NO: 233 核苷酸序列部分	核苷酸数量
Kappa sp	210..269	60
LTR	1968..2437	470
M13 fwd	3136..3152	17
AmpR 启动子	3627..3731	105
AmpR	3732..4592	861
ori	4763..5351	589
[1001] CAP 结合位点	5639..5660	22
Lac 启动子	5675..5705	31
Lac 操纵子	5713..5729	17
M13 rev	5737..5753	17
LTR	6162..6755	594
MMLV Psi	6818..7175	358
gag (截短的)	7240..15	417

[1002] 在某些实施方式中,分离的核酸分子编码本发明公开的靶向BCMA的CAR的功能性部分。如本文所用,术语“功能性部分”是指本发明公开的靶向BCMA的CAR的保留靶向BCMA的CAR(亲本CAR)的生物活性的任意部分(portion)、一部分(part)或片段。例如,功能性部分包括靶向BCMA的CAR在与亲本CAR类似、相同甚至更高的程度上保留识别靶标细胞、治疗疾病例如多发性骨髓瘤的能力的部分、一部分或片段。在某些实施方式中,编码本发明公开的靶向BCMA的CAR的功能性部分的分离的核酸分子可以编码包括例如亲本CAR的约10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%和95%或更多的蛋白质。

[1003] 美国国家癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)进行的一项I期临床试验(NCT02215967)使用抗BCMA CAR-转导的T细胞治疗多发性骨髓瘤^{33,34}。NCI的临床试验中应用的抗BCMA CAR包括与人BCMA结合的小鼠scFv。使用小鼠抗体或小鼠scFv治疗人可以导致抗小鼠抗体(HAMA)应答,这可能是威胁生命的。不与NCI的临床试验类似,在某些实施方式中,本发明公开的靶向BCMA-的CAR包括人scFv,因此,与包括鼠科动物抗体的CAR相比较(参见Maus等人,Cancer Immunol Res (2003);1(1):26-31,该文献报道了源自鼠科动物抗体的CAR潜在的免疫原性可能造成mRNACAR的安全性问题)提供了大大降低的免疫原性风险。

[1004] III. 免疫应答细胞

[1005] 本发明公开的主题提供了表达包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域的CAR的免疫应答细胞,如上所述,其中细胞外抗原结合结构域与BCMA(例如人BCMA)特异性结合。免疫应答细胞可以用本发明公开的CAR来转导,使得细胞表达CAR。本发明公开的主题还提供了使用此类细胞治疗肿瘤例如多发性骨髓瘤(MM)的方法。本发明公开主题的免疫应答细胞可以是淋巴谱系细胞。包括B细胞、T细胞和自然杀伤(NK)细胞的淋巴谱系细胞,提供抗体的产生、细胞免疫系统的调节、血液中外来物质的检测、对宿主外源细胞的检测等。淋巴谱系细胞的非限定性实例包括T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、调节性T细胞、胚胎干细胞和多能干细胞(例如,可分化成淋巴样细胞的多能干细胞)。T细胞可以是在胸腺中成熟的淋巴细胞,并且主要负责细胞介导的免疫。T细胞参与获得性免疫系统。本发明公开主题的T细胞可以是任何类型的T细胞,包括但不限于辅助性T细胞、细胞毒性T细胞、记忆T细胞(包括中心记忆T细胞、干细胞样记忆T细胞(或干样记忆T细

胞)和两种类型的效应记忆T细胞(例如, T_{EM} 细胞和 T_{EMRA} 细胞)、调节性T细胞(也称为抑制性T细胞)、自然杀伤T细胞、粘膜相关恒定T细胞、和 $\gamma\delta$ T细胞。在某些实施方式中,表达CAR的T细胞表达Foxp3以实现和维持T调节表型。自然杀伤(NK)细胞可以是作为细胞介导的免疫的一部分、并且在先天免疫应答过程中发挥作用的淋巴细胞。NK细胞不需要预先激活,以便对靶细胞发挥其细胞毒性作用。细胞毒性T细胞(CTL或杀伤T细胞)是能够诱导受感染的体细胞或肿瘤细胞死亡的T淋巴细胞的亚型。

[1006] 本发明公开主题的免疫应答细胞可以表达与BCMA(例如人BCMA)特异性结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFV、任选交联的Fab、或 $F(ab)_2$),用于治疗多发性骨髓瘤。此类免疫应答细胞可以给予对其有需求的受试者(例如人受试者),用于治疗多发性骨髓瘤。在某些实施方式中,免疫应答细胞是T细胞。T细胞可以是 $CD4^+$ T细胞或 $CD8^+$ T细胞。在某些实施方式中,T细胞是 $CD4^+$ T细胞。在某些实施方式中,T细胞是 $CD8^+$ T细胞。

[1007] 本公开的免疫应答细胞可以进一步用至少一种共刺激配体转导,使得免疫应答细胞共表达或者诱导成共表达靶向BCMA的CAR和至少一种共刺激配体。靶向BCMA的CAR和至少一种共刺激配体之间的相互作用提供了对于免疫应答细胞(例如T细胞)的完全激活而言很重要的非抗原特异性信号。共刺激配体包括,但不限于,肿瘤坏死因子(TNF)超家族成员和免疫球蛋白(Ig)超家族配体。TNF是参与全身性炎症并刺激急性期反应的细胞因子。它的主要作用是调节免疫细胞。TNF超家族的成员具有许多共同的特征。大多数TNF超家族成员被合成作为含有短胞质链段和相对长的细胞外区域的II型跨膜蛋白(细胞外C端)。TNF超家族成员包括,但不限于,神经生长因子(NGF)、CD40L(CD40L)/CD154、CD137L/4-1BBL、TNF- α 、CD134L/OX40L/CD252、CD27L/CD70、Fas配体(FasL)、CD30L/CD153、肿瘤坏死因子 β (TNF β)/淋巴毒素- α (LT α)、淋巴毒素- β (LT β)、CD257/B细胞激活因子(BAFF)/Blys/THANK/Ta11-1、糖皮质激素诱导的TNF受体配体(GITRL)和TNF相关的细胞凋亡诱导配体(TRAIL)、LIGHT(TNFSF14)。免疫球蛋白(Ig)超家族是一大类参与细胞识别、结合或粘附过程的细胞表面蛋白和可溶性蛋白。这些蛋白与免疫球蛋白共享结构特征——它们具有免疫球蛋白结构域(折叠)。免疫球蛋白超家族配体包括,但不限于,CD80和CD86、CD28的两个配体、PD-1的配体PD-L1/(B7-H1)。在某些实施方式中,至少一种共刺激配体选自4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、PD-L1及其组合。在某些实施方式中,免疫应答细胞用一种共刺激配体4-1BBL转导。在某些实施方式中,免疫应答细胞用两种共刺激配体4-1BBL和CD80转导。用至少一种共刺激配体转导的CAR描述于美国专利第8,389,282号中,在此将其全文并入作为参考。

[1008] 而且,本发明公开的免疫应答细胞可以进一步用至少一种细胞因子转导,使得免疫应答细胞分泌至少一种细胞因子并且表达靶向BCMA的CAR。在某些实施方式中,至少一种细胞因子选自IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17和IL-21。在某些实施方式中,细胞因子是IL-12。

[1009] BCMA特异性或者靶向BCMA的人淋巴细胞可以用于外周供体淋巴细胞,例如以下文献中所公开:Sadelain,M.等人,2003Nat Rev Cancer 3:35-45(公开了遗传修饰成表达CAR的外周供体淋巴细胞);Morgan,R.A.等人,2006Science 314:126-129(公开了遗传修饰成表达包括 α 和 β 异质二聚体的全长肿瘤抗原识别T细胞受体复合物);Panelli,M.C.等人,2000J Immunol 164:495-504;Panelli,M.C.等人,2000J Immunol 164:4382-4392(公开了

源自肿瘤活组织检查中的肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL) 的淋巴细胞培养物); 和 Dupont, J. 等人, 2005 Cancer Res 65:5417-5427; Papanicolaou, G.A. 等人, 2003 Blood 102:2498-2505 (公开了使用人工抗原呈递细胞 (AAPC) 或脉冲树突细胞选择性地体外扩增的抗原特异性外周血白细胞)。免疫应答细胞 (例如 T 细胞) 可以是自体的、非自体的 (例如同种异体的) 或者在体外得自工程化的祖细胞或干细胞。

[1010] 在某些实施方式中, 本发明公开的免疫应答细胞 (例如 T 细胞) 表达约 1 至约 4、约 2 至约 4、约 3 至约 4、约 1 至约 2、约 1 至约 3、或约 2 至约 3 个载体拷贝数/细胞的本发明公开的靶向 BCMA 的 CAR。

[1011] CTL 的未纯化来源可以是本领域任何已知的, 例如骨髓、胎儿、新生儿或成人或其他造血细胞来源, 例如胎肝、外周血或脐带血。可以采用各种技术来分离细胞。例如, 阴性选择方法可以在最初除去非 CTL。对于阳性选择和阴性选择, 单克隆抗体对于识别与特定细胞谱系和/或分化阶段相关的标志物特别有用。

[1012] 较大比例的终末分化的细胞可以通过相对较粗的分离在最初除去。例如, 最初可以使用磁珠分离, 以除去大量不相关的细胞。优选地, 至少约 80%、通常至少 70% 的总造血细胞将在细胞分离之前被除去。

[1013] 分离方法包括, 但不限于, 密度梯度离心; 重调 (resetting); 与改变细胞密度的颗粒结合; 用涂有抗体的磁珠进行磁性分离; 亲和色谱; 与 mAb 结合或联合使用的细胞毒性剂, 其包括但不限于补体和细胞毒素; 和用附着于例如板、芯片的固体基质的抗体淘选、淘析或任何其他传统的技术。

[1014] 分离和分析技术包括, 但不限于, 流式细胞术, 其可以具有不同程度的改进, 例如多种色彩通道、低角度和钝角光散射检测通道、阻抗通道。

[1015] 可以通过使用与死细胞相关的染料比如碘化丙啶 (PI), 相对于死细胞来选择细胞。优选地, 将细胞收集在包括 2% 胎牛血清 (FCS) 或 0.2% 牛血清白蛋白 (BSA) 的培养基或任何其它合适的优选为无菌的等渗介质中。

[1016] IV. 载体

[1017] 免疫应答细胞 (例如, T 细胞、CTL 细胞、NK 细胞) 的遗传修饰可以通过将基本上均质的细胞组成用重组 DNA 或 RNA 构建体转导来实现。载体可以是逆转录病毒载体 (例如, γ 逆转录病毒), 其用于将 DNA 或 RNA 构建体引入到宿主细胞基因组中。例如, 可以将编码靶向 BCMA 的 CAR 的多核苷酸克隆到逆转录病毒载体中, 并且可以由其内源性启动子、逆转录病毒长末端重复序列或者替代的内部启动子驱动表达。

[1018] 也可使用非病毒载体或 RNA。可以使用随机染色体整合或靶向整合 (例如使用核酸酶、转录激活因子样效应因子核酸酶 (TALEN)、锌指核酸酶 (ZFN)、和/或成簇的规律间隔的短回文重复物 (CRISPR) 或转基因表达 (例如使用天然或化学修饰的 RNA))。

[1019] 对于细胞的初始遗传修饰以提供表达靶向 BCMA 的 CAR 的细胞, 通常使用逆转录病毒载体进行转导, 然而可以使用任何其它合适的病毒载体或非病毒递送系统。对于细胞的后续遗传修饰以提供包括有包括至少两种共刺激配体的抗原递呈复合物的细胞, 逆转录病毒基因转移 (转导) 同样证明是有效的。逆转录病毒载体和合适的包装系的组合也是合适的, 其中衣壳蛋白作用于感染人细胞。已知各种产生双嗜性病毒的细胞系, 其包括但不限于 PA12 (Miller 等人 (1985) Mol. Cell. Biol. 5:431~437); PA317 (Miller 等人 (1986)

Mol.Cell.Biol.6:2895~2902);和CRIP(Danos等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:6460~6464)。非嗜性颗粒也是合适的,例如,用VSVG、RD114或GALV外壳假型化的颗粒和本领域已知的任何其它颗粒。

[1020] 可能的转导方法还包括将细胞与生产细胞直接共培养,例如,通过Bregni等人(1992)Blood 80:1418~1422的方法,或者在存在或不存在合适的生长因子和聚阳离子的情况下与单独的病毒上清液或浓缩载体储备液一起培养,例如通过Xu等人(1994)Exp.Hemat.22:223~230;和Hughes等人(1992)J.Clin.Invest.89:1817的方法。

[1021] 转导病毒载体可用于在免疫应答细胞中表达共刺激共刺激配体(例如4-1BBL和IL-12)。优选地,所择的载体表现出高的感染效率和稳定的整合和表达(参见例如Cayouette等人,Human Gene Therapy 8:423~430,1997;Kido等人,Current Eye Research 15:833~844,1996;Bloomer等人,Journal of Virology 71:6641~6649,1997;Naldini等人,Science 272:263~267,1996;和Miyoshi等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 94:10319,1997)。可以使用的其他病毒载体包括例如腺病毒、慢病毒和腺相关病毒载体、牛痘病毒、牛乳头瘤病毒或疱疹病毒,例如Epstein-Barr病毒(另外参见例如,以下的载体:Miller,Human Gene Therapy 15-14,1990;Friedman,Science 244:1275~1281,1989;Eglitis等人,BioTechniques 6:608~614,1988;Tolstoshev等人,Current Opinion in Biotechnology 1:55~61,1990;Sharp,The Lancet 337:1277~1278,1991;Cornetta等人,Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36:311~322,1987;Anderson,Science 226:401~409,1984;Moen,Blood Cells 17:407~416,1991;Miller等,Biotechnology 7:980~990,1989;Le Gal La Salle等,Science 259:988~990,1993;和Johnson,Chest 107:77S~83S,1995)。逆转录病毒载体已被特别好地开发,并已用于临床环境中(Rosenberg等人,N.Engl.J.Med 323:370,1990;Anderson等人,美国专利第5,399,346号)。

[1022] 在某些非限定性实施方式中,表达本发明公开的靶向BCMA的CAR的载体是逆转录病毒载体,例如,293galv9逆转录病毒载体。

[1023] 也可以使用非病毒方法在细胞中表达蛋白质。例如,通过在脂质转染的存在下给予核酸(Feigner等人,Proc.Nat'l.Acad.Sci.U.S.A.84:7413,1987;Ono等人,Neuroscience Letters 17:259,1990;Brigham等人,Am.J.Med.Sci.298:278,1989;Staubinger等人.,Methods in Enzymology 101:512,1983),通过脱唾液酸血清类粘蛋白-多赖氨酸缀合(Wu等人,Journal of Biological Chemistry 263:14621,1988;Wu等人,Journal of Biological Chemistry 264:16985,1989),或者通过在外科手术条件下微注射(Wolff等人,Science 247:1465,1990),可以将核酸分子引入到细胞中。其他用于基因转移的非病毒方式包括使用磷酸钙、DEAE葡聚糖、电穿孔和原生质体融合在体外转染。脂质体对于将DNA递送至细胞中也可以是潜在有益的。通过将正常核酸转移至可培养的细胞型(例如,自体或异种原代细胞或其子代)中,之后将细胞(或其后代)注射到靶标组织或全身注射,也可以实现将正常基因移植到受试者的受感染组织中。也可以使用转座酶或靶向核酸酶(例如,锌指核酸酶、大范围核酸酶或TALE核酸酶)得到或获得重组受体。通过RNA电穿孔可以获得暂时的表达。

[1024] 用于多核苷酸治疗方法的cDNA表达可以由任何合适的启动子(例如人巨细胞病毒

(CMV)、猿猴病毒(SV40)或金属硫蛋白启动子)指导,并可以通过任何合适的哺乳动物调控元件或内含子(例如延长因子1 α 增强子/启动子/内含子结构)调节。例如,如果需要,可以使用已知偏好在特定细胞类型中指导基因表达的增强子,以指导核酸的表达。使用的增强子可以包括,但不限于,鉴定为组织或细胞特异性增强子的那些增强子。另外可选地,如果使用基因组克隆作为治疗构件,则可以通过同源的调控序列,或者如果需要的话通过源自异源性来源的调控序列,包括任意上述的启动子或调控元件,对调节进行介导。

[1025] 所得的细胞可以在与未修饰细胞类似的条件下生长,从而可以将修饰的细胞扩增,并用于多种目的。

[1026] V. 多肽和类似物和多核苷酸

[1027] 本发明公开的主题中还包括与BCMA(例如人BCMA)特异性结合的细胞外抗原结合结构域(例如,scFv(例如人scFv)、Fab或(Fab)₂、CD3 ζ 、CD8、CD28等多肽或其片段、以及编码其的多核苷酸,它们以当在免疫应答细胞中表达时增强其抗肿瘤活性的方式被修饰。本发明公开的主题提供了通过产生序列中的改变来优化氨基酸序列或核酸序列的方法。此类改变包括某些突变、缺失、插入或翻译后修饰。本发明公开的主题还包括本发明公开主题的任何天然存在的多肽的类似物。类似物可以通过氨基酸序列差异、通过翻译后修饰或通过两者而不同于本发明公开主题的天然存在的多肽。本发明公开主题的类似物通常可以表现出与本发明公开主题的天然存在的氨基酸序列的全部或部分至少约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更高的同一性。序列比较的长度为至少5、10、15、20、25、50、75、100或更多个氨基酸残基。此外,在确定同一性程度的示例性方法中,可以使用BLAST程序, e^{-3} 和 e^{-100} 之间的概率得分表示密切相关的序列。修饰包括多肽的体内和体外化学衍生,例如乙酰化、羧化、磷酸化或糖基化;此类修饰可以在多肽合成或用分离的修饰酶的处理中或处理之后发生。类似物还可以通过一级序列的改变而不同于本发明公开主题的天然多肽。这些改变包括天然和诱导的遗传变体(例如,产生自通过照射或暴露于甲磺酸乙酯的随机突变,或者通过定点突变,如以下文献所述: Sambrook, Fritsch和Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第二版) CSH Press, 1989; 或Ausubel等人, 同上)。另外包括的是含有除L-氨基酸外的残基例如D-氨基酸或非天然存在的或合成的氨基酸例如 β 或 γ 氨基酸的环肽、分子和类似物。

[1028] 除全长多肽以外,本发明公开的主题还提供本发明公开主题的多肽或肽结构域中任一者的片段。片段可以是至少5、10、13或15个氨基酸。在某些实施方式中,片段是至少20个连续氨基酸、至少30个连续氨基酸或至少50个相连的氨基酸。在某些实施方式中,片段是至少60至80、100、200、300或更多个相连的氨基酸。本发明公开主题的片段可以通过本领域普通技术人员已知的方法产生,或者可以由普通的蛋白质加工产生(例如从新生多肽中除去生物活性不需要的氨基酸,或者通过另外可选的mRNA剪接或另外可选的蛋白质加工事件除去氨基酸)。

[1029] 非蛋白质类似物具有设计成模拟本发明蛋白质的功能活性的化学结构。这些类似物根据本发明公开主题的方法而施用。这些类似物可以超过原始多肽的生理活性。类似物设计方法是本领域公知的,并且可以根据这些方法通过修饰化学结构进行类似物的合成,使得当在免疫应答细胞中表达时,所生成的类似物增加原始多肽的抗肿瘤活性。这些化学修饰包括但不限于取代另外可选的R基团,和改变参考多肽特定碳原子的饱和度。蛋白质类

似物可以相对耐受体内降解,导致施用治疗效果更加延长。用于测量功能活性的试验包括但不限于下面实施例中描述的那些。

[1030] 根据本发明公开的主题,编码与BCMA(例如,人BCMA)特异性结合的细胞外抗原结合结构域(例如scFv(例如人scFv)、Fab或(Fab)₂)、CD3 ζ 、CD8、CD28)的多核苷酸可以通过密码子优化进行修饰。密码子优化可以改变天然存在的和重组的基因序列,以在任何给定的表达系统中实现最高可能水平的生产能力。涉及蛋白质表达不同阶段的因素包括密码子适应性、mRNA结构以及转录和翻译中的各种顺式元件。本领域技术人员已知的任何合适的密码子优化方法或技术均可用于修饰本发明公开主题的多核苷酸,其包括,但不限于,OptimumGeneTM、Encor优化和Blue Heron。。

[1031] VI. 给药

[1032] 可以全身性地或直接地向受试者提供本发明公开主题的靶向BCMA的CAR和表达它的免疫应答细胞,用于治疗或预防瘤形成。在某些实施方式中,将靶向BCMA的CAR和表达它的免疫应答细胞直接注射到所关注的器官(例如,受瘤形成影响的器官)中。另外可选地或额外地,将靶向BCMA的CAR和表达它的免疫应答细胞通过例如施用到循环系统中(例如,肿瘤血管系统)间接地提供至所关注的器官。可以在细胞和组合物给药之前、过程中或之后,提供扩增剂和分化剂,以增加体外或体内T细胞的产生。

[1033] 本发明公开主题的靶向BCMA的CAR和表达它的免疫应答细胞可以在任何生理学可接受的媒介物中给药,通常是血管内给药,尽管它们也可以被引入骨或细胞可以找到合适的再生和分化位点的其他方便的位点中(例如,胸腺)。通常,可以施用至少 1×10^5 个细胞,最终达到 1×10^{10} 个或更多。包括表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞的细胞群可以包括纯化的细胞群。本领域技术人员可以很容易地使用各种公知的方法例如荧光激活细胞分选(FACS)确定细胞群中免疫应答细胞的百分比。包含经遗传修饰的表达BCMA特异性CAR的免疫应答细胞的细胞群中的纯度范围可以是约50%至约55%、约55%至约60%、约65%至约70%、约70%至约75%、约75%至约80%、约80%至约85%、约85%至约90%、约90%至约95%或约95至约100%。本领域技术人员可以容易地调整剂量(例如,纯度降低可能需要增加剂量)。免疫应答细胞可通过注射、导管等引入。如果需要,还可以包括因子,其包括,但不限于,白细胞介素,例如IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21以及其它白细胞介素,集落刺激因子,例如G-、M-和GM-CSF,干扰素,例如 γ -干扰素。

[1034] 本发明公开主题的组合物包括药物组合物,其包括表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞和药学可接受的载体。给药可以是自体的或非自体的。例如,表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞和包含它的组合物可以从一个受试者获得,并施用给相同受试者或不同的相容的受试者。可以通过局部注射,包括导管给药、全身性注射、局部注射、静脉内注射或胃肠外给药来给予本发明公开主题的源自外周血的T细胞或其子代(例如,体内、先体外后体内或体外获得的)。当施用本发明公开主题的药物组合物(例如,包括表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞的药物组合物)时,可以将其配制成单位剂量可注射形式(溶液、混悬液、乳液)。

[1035] VII. 制剂

[1036] 本发明公开主题的通常表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞和包含其的组合物可以方便地作为无菌液体制剂提供,例如等渗水溶液、混悬液、乳液、分散液或粘性组合物,其可以缓冲至选定的pH。液体制剂通常比凝胶、其它粘性组合物和固体组合物更容易制备。此

外,液体组合物在一定程度上更方便给药,特别是通过注射。另一方面,粘性组合物可以在适当的粘度范围内配制,以提供与特定组织的更长的接触时间。液体或粘性组合物可以包括载体,其可以是含有例如水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)及其适当混合物的溶剂或分散介质。

[1037] 无菌可注射溶液可以通过以下方法来制备:将包括表达本发明公开主题的靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞的组合物引入到所需量的合适溶剂与如果需要的各种量的其它成分中。这些组合物可以与合适的媒介物、稀释剂或赋形剂如无菌水、生理盐水、葡萄糖、右旋糖等混合。组合物也可以冻干。根据给药途径和所需制剂,组合物可以含有辅助性物质,例如润湿剂、分散剂或乳化剂(例如甲基纤维素)、pH缓冲剂、凝胶化或增粘添加剂、防腐剂、调味剂、着色剂等。可以参考标准教科书,例如在此并入本文以供参考的“REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE”,第17版,1985,以制备合适的制剂,而无需过度的实验。

[1038] 可以加入增强组合物稳定性和无菌性的各种添加剂,包括抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂。通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保防止微生物的作用。可注射药物形式的延长吸收可以通过使用延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶实现。然而,根据本发明,使用的任何载体、稀释剂或添加剂必须与本发明公开主题的通常表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞相容。

[1039] 组合物可以是等渗的,即它们可以具有与血液和泪液相同的渗透压。本发明公开主题的组合物所需的等渗性可以使用氯化钠或其它药学上可接受的试剂例如右旋糖、硼酸、酒石酸钠、丙二醇或其它无机或有机溶质实现。氯化钠对于含有钠离子的缓冲液来说特别优选。

[1040] 如果需要,组合物的粘度可以使用药学上可接受的增稠剂保持在选定的水平。可以使用甲基纤维素,因为它容易购得且经济可行并且易于操作。其它合适的增稠剂包括,例如,黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆等。增稠剂的浓度可以取决于所选择的试剂。要点在于使用将会实现所选粘度的量。显然,合适的载体和其它添加剂的选择将取决于确切的给药途径和特定剂型例如液体剂型的性质,(例如,是否将组合物配制成溶液、混悬液、凝胶或其他液体形式,例如延时释放形式或液体填充形式)。

[1041] 本领域技术人员会认识到,组合物的组分应当选择成在化学上呈惰性,并且不会影响如本发明公开主题所述的免疫应答细胞的存活力或功效。这一点对于化学和药学原理的技术人员来说将不存在问题,或者从本公开内容和本文引用的文献通过参考标准教科书或通过简单实验(不涉及过度实验),可以容易地避免问题。

[1042] 关于本发明公开主题的免疫应答细胞的治疗用途的一个考虑是获得最佳效果所必需的细胞的量。要施用的细胞的量将根据所治疗的受试者而变化。在某些实施方式中,将约 10^4 至约 10^{10} 、约 10^5 至约 10^9 或约 10^6 至约 10^8 个本发明公开主题的免疫应答细胞施用至受试者。更有效的细胞可以以甚至更少的量施用。在某些实施方式中,将至少约 1×10^8 、至少约 2×10^8 、约 3×10^8 至约 4×10^8 和约 5×10^8 个本发明公开的免疫应答细胞施用至人类受试者。何为有效剂量的精确确定可以基于对于每个受试者而言独立的因素,包括具体受试者的体型大小、年龄、性别、体重和病症。剂量可以由本领域技术人员从本公开内容和本领域的知识中容易地确定。

[1043] 本领域技术人员可以容易地确定组合物中以及要在本发明公开主题的方法中施

用的细胞和任选的添加剂、媒介物和/或载体的量。通常,任何添加剂(除了活性细胞和/或试剂之外)在磷酸盐缓冲盐水中以约0.001wt%至约50wt%的溶液的量存在,活性成分以微克至毫克的数量级存在,例如约0.0001wt%至约5wt%、约0.0001wt%至约1wt%、约0.0001wt%至约0.05wt%、约0.001wt%至约20wt%、约0.01wt%至约10wt%或者约0.05wt%至约5wt%。对于要给予动物或人的任何组合物,以及对于任何具体的给药方法,应当确定毒性,例如通过在合适的动物模型例如啮齿动物如小鼠中测定致死剂量(LD)和LD₅₀;和引起适当应答的组合物剂量、其中组分的浓度和给予组合物的时机来确定毒性。此类确定根据本领域技术人员的知识、本公开内容和本文引用的文献并不需要过度实验。并且,可以在没有过度实验的情况下确定依序给药的时间。

[1044] VIII. 治疗方法

[1045] 肿瘤微环境。肿瘤具有敌对于宿主免疫应答的微环境,其涉及恶性细胞一系列机制以保护自身免于免疫识别和清除。这种“敌对的肿瘤微环境”包括多种免疫抑制因子,包括浸润性调节性CD4⁺T细胞(Treg)、骨髓衍生抑制细胞(MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、包括IL-10和TGF- β 的免疫抑制性细胞因子,以及靶向由活化T细胞(CTLA-4和PD-1)表达的免疫抑制性受体的配体的表达。这些免疫抑制机制在维持耐受性和抑制不适当的免疫应答中起作用,然而在肿瘤微环境内,这些机制阻止有效的抗肿瘤免疫应答。总之,在遇到靶向的肿瘤细胞时这些免疫抑制因子可以诱导过继转移的CAR修饰的T细胞显著的无效能化或凋亡。

[1046] 肿瘤免疫学的挑战。有效的肿瘤免疫需要肿瘤抗原识别和免疫效应细胞的无对抗的肿瘤清除。肿瘤抗原必须包含由肿瘤递呈并且可以被特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTL)识别的肽表位。引发的CTL必须扩增到足够数量并迁移至肿瘤位点,在其中它们成熟为效应物以发挥其功能,这种功能通过辅助性T细胞增强并被Treg和抑制性巨噬细胞抑制。

[1047] 用改造的T淋巴细胞的靶向T细胞治疗。T细胞改造是开创性的策略,以潜在解决许多以前观察到的早期免疫治疗方法的缺陷。在过去一年中,研究人员报道了用靶向指定抗原(分别为CD19和NY-ESO-1)的自体外周血T细胞获得了在复发16,17、化学耐药性(chemorefractory)白血病和转移性黑色素瘤¹⁸⁻²⁰中的显著的完全缓解。

[1048] 遗传方法的原理:细胞工程可以用于将T细胞重定向至肿瘤抗原并增强T细胞功能。遗传性T细胞修饰的一个动力是增强T细胞存活和扩增并抵消T细胞死亡、无效能化和免疫抑制的潜力。还可以改进T细胞的遗传靶向以防止正常组织的不期望的破坏。

[1049] 嵌合抗原受体(CAR):通过转移编码CAR的基因,可以产生肿瘤特异性T细胞²¹⁻²⁶。第二代CAR包括与能够激活T细胞的细胞内信号转导结构域融合的肿瘤抗原结合结构域,以及设计成增强T细胞效能和持续性的共刺激结构域²⁷。因此CAR设计可以协调抗原识别与信号转导——生理上由两个单独的复合物TCR异质二聚体和CD3复合物承担的两种功能。CAR的细胞外抗原结合结构域通常来源于鼠单克隆抗体(mAb)或来自受体或其配体。因此,抗原识别是非MHC限制的^{28,29},因此使用相同的CAR可以适用于表达靶标抗原的任何患者。通过CAR的抗原结合触发细胞内结构域中基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM)的磷酸化,启动溶细胞诱导、细胞因子分泌和增殖所需的信号转导级联。由于抗原识别的MHC限制被绕开,CAR靶向T细胞的功能不受HLA下调或抗原加工机制中缺陷的影响。

[1050] T细胞对于扩增和存活的要求:肿瘤特异性T细胞的增殖在体内外(ex vivo)是需

要的,并且在体内可以说是希望有的。T细胞增殖必须伴随有T细胞的存活,以允许绝对的T细胞扩增和持续。为了响应于抗原而增殖,T细胞必须接收两种信号。一种是由抗原递呈细胞(APC)表面上展示的抗原肽/MHC复合物的TCR识别提供²⁵。另一种由T细胞共刺激受体例如CD28或4-1BB受体提供。虽然T细胞的溶细胞活性不需要伴随的共刺激,但如先前所证明,对于提供共刺激信号以维持过继转移T细胞的抗肿瘤功能,存在关键需求^{23,27,30-32}。

[1051] **免疫监测**:淋巴细胞是多功能“药物”,其在输注后表现出动态变化效应。在遇到抗原时,肿瘤特异性T细胞激活和/或释放多种可以触发肿瘤杀伤、T细胞增殖和其它免疫细胞的募集或免疫调节的蛋白质。因此,测量哪些蛋白质从哪些细胞以什么数量及在什么时间点分泌,对于具体患者为什么应答或不应答可以提供深入理解,并且为设计更有效的试验提供关键反馈。这些试验系统将允许直接和有意义的临床方法比较,从而有助于设计合理的下一代治疗策略。

[1052] 对于治疗,给予的量是产生所需效果有效的量。可以在一次或系列给药中提供有效量。可以在推注或通过连续灌注提供有效量。

[1053] “有效量”(或“治疗有效量”)是足以在治疗时影响有益或期望的临床结果的量。有效的量可以在一个或多个剂量中给予受试者。在治疗方面,有效量是足以减轻、改善、稳定、逆转或减缓疾病的进展或以其它方式减少疾病的病理学后果的量。有效量通常由医生根据具体情况确定,并且在本领域技术范围内。当确定合适剂量以达到有效量时,通常考虑若干因素。这些因素包括受试者的年龄、性别和体重、所治疗的病症、病症的严重程度以及给予的免疫应答细胞的剂型和有效浓度。

[1054] 对于使用抗原特异性T细胞的过继免疫治疗,通常输注约 10^6 至约 10^{10} (例如约 10^9)范围内的细胞剂量。当免疫应答细胞被给予受试者并随后分化时,免疫应答细胞诱导为特异性地针对一种特定抗原(例如,BCMA)。T细胞的“诱导”可以包括例如通过缺失或无效能化实现的抗原特异性T细胞的失活。失活对于建立或重建比如在自身免疫性疾病中的耐受性特别有用。本发明公开主题的免疫应答细胞可以通过本领域已知的任何方法给药,包括但不限于胸膜给药、静脉内给药、皮下给药、结节内给药、肿瘤内给药、鞘内给药、胸膜内给药、腹膜内给药和直接施用于胸腺。在某些实施方式中,免疫应答细胞和包括其的组合物在静脉内施用于需要的受试者。

[1055] 本发明公开的主题提供使用表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞(例如,T细胞)的各种方法。例如,本发明公开的主题提供减少受试者的肿瘤负荷的方法。在一个非限定性实例中,减少肿瘤负荷的方法包括将有效量的本发明公开的免疫应答细胞给予受试者,从而在受试者中诱导肿瘤细胞死亡。本发明公开的免疫应答细胞可以减少受试者的肿瘤细胞的数量、减小肿瘤尺寸和/或根除肿瘤。合适的肿瘤的非限定性例子包括多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。

[1056] 本发明公开的主题还提供增加或延长患有瘤形成的受试者的存活的方法。在一非限定性实例中,增加或延长患有瘤形成的受试者的存活的方法包括将有效量的本发明公开的免疫应答细胞给予受试者,从而增加或延长受试者的存活。该方法可以减少或根除受试者的肿瘤负荷。本发明公开的主题进一步提供用于治疗或预防受试者的瘤形成的方法,其包括将本发明公开的免疫应答细胞给予受试者。

[1057] 本文使用的术语“瘤形成”是指特征在于细胞或组织的病理增殖及其随后向其它组织或器官迁移或侵袭的疾病。瘤形成生长通常是不受控制的和进行性的,并且在不会引起或将导致正常细胞繁殖停止的条件下发生。瘤形成可以影响多种细胞类型、组织或器官,包括但不限于选自膀胱、结肠、骨、脑、乳腺、软骨、神经胶质、食管、输卵管、胆囊、心脏、肠、肾脏、肝脏、肺、淋巴结、神经组织、卵巢、胸膜、胰腺、前列腺、骨骼肌、皮肤、脊髓、脾、胃、睾丸、胸腺、甲状腺、气管、泌尿生殖道、输尿管、尿道、子宫、和阴道的器官,或其组织或细胞类型。瘤形成包括癌症,例如肉瘤(sarcomas)、癌(carcinoma)或浆细胞瘤(浆细胞的恶性肿瘤)。

[1058] 使用本发明公开主题的免疫应答细胞可以抑制其生长的癌症包括通常对免疫治疗有应答的癌症。治疗的癌症的非限定性例子包括多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤。

[1059] 另外,本发明公开的主题提供响应于受试者中的癌细胞而增加免疫激活细胞因子产生的方法。在一非限定性实例中,该方法包括将本发明公开的免疫应答细胞给予受试者。免疫激活细胞因子可以是粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、干扰素调节因子7(IRF7)及其组合。在某些实施方式中,本发明公开主题的包括BCMA特异性CAR的免疫应答细胞增加GM-CSF、IFN- γ 和/或TNF- α 的产生。

[1060] 进行治疗的合适的人受试者通常包括可以通过临床标准区分的两个治疗组。具有“重度疾病”或“高肿瘤负荷”的受试者是具有临床可测量的肿瘤(例如多发性骨髓瘤)的受试者。临床可测量的肿瘤是可以基于肿瘤质量而检测(例如通过触诊、CAT扫描、声波图、乳房X线照片或X射线;阳性生化或组织病理学标志物本身不足以识别该群体)的肿瘤。将本发明公开主题所包含的药物组合物给予这些受试者,以引起抗肿瘤应答,目的是减轻他们的病症。理想地,结果是发生肿瘤质量的减少,但是任何临床改善均构成益处。临床改善包括降低风险或进展速率或者减少肿瘤(例如多发性骨髓瘤)的病理后果。

[1061] 第二组合适的受试者在本领域中称为“辅助组”。他们是具有瘤形成史(例如多发性骨髓瘤)、但已对另一治疗方式有响应的个体。先前的治疗可以包括,但不限于,手术切除、放疗和传统化疗。结果,这些个体没有临床可测量的肿瘤。然而,他们被怀疑在原始肿瘤位点附近或通过转移而处于疾病进展的风险中。该组可以进一步细分为高风险个体和低风险个体。根据在初始治疗之前或之后观察到的特征进行细分。这些特征在临床领域是已知的,并且针对每种不同的瘤形成有适当的定义。通常的高风险亚组典型的特征是肿瘤(例如多发性骨髓瘤)已侵入邻近组织或者显示牵涉到淋巴结的那些。另一组具有瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的遗传易感性,但尚未证实瘤形成的临床体征。例如,对于在乳腺癌相关的基因突变测试中呈阳性、但仍处于育龄年纪的妇女,可以希望预防性地接受本文所述的一种或多种抗原结合片段以防止瘤形成的发生,直到适合于进行预防性手术。

[1062] 受试者可以具有进展形式的疾病(例如多发性骨髓瘤),在这种情况下,治疗目标可以包括缓解或逆转疾病进展和/或减轻副作用。受试者可以具有病史,例如他们已经经过治疗,在这种情况下,治疗目标通常包括复发风险的降低或延迟。

[1063] 可以对表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞(例如,T细胞)引入进一步修饰,以避

免或最小化免疫并发症(被称为“恶性T细胞转化”)例如移植物抗宿主病(GvHD)的风险,或者当健康组织表达与肿瘤细胞相同的靶标抗原时,导致与GvHD相似的结果的风险。这个问题的潜在解决方案是将自杀基因改造到表达CAR的T细胞中。合适的自杀基因包括,但不限于,单纯疱疹病毒胸苷激酶(hsv-tk)、诱导型半胱天冬酶9自杀基因(iCasp-9)和截短的人表皮生长因子受体(EGFRt)多肽。在某些实施方案中,自杀基因是EGFRt多肽。EGFRt多肽可以通过施用抗EGFR单克隆抗体(例如西妥昔单抗(cetuximab))来使T细胞清除。EGFRt可以共价连接到靶向BCMA的CAR的细胞内结构域的3'端。自杀基因可以包括在包括编码本发明公开的靶向BCMA的CAR的核酸的载体中。以这种方式,施用设计成在恶性T细胞转化期间(例如GvHD)激活自杀基因的前药(例如,可以激活iCasp-9的AP1903),引发自杀基因激活的表达CAR的T细胞的凋亡。

[1064] IX. 药盒

[1065] 本发明公开的主题提供用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的药盒。在某些实施方式中,药盒包括治疗性或预防性组合物,该组合物包括有效量的单位剂量形式的包含靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞。在具体实施方式中,细胞进一步表达至少一种共刺激配体。在一些实施方式中,药盒包括含有治疗性或预防性疫苗的无菌容器;此类容器可以是盒、安瓿、瓶、小瓶、管、袋子、小袋、泡罩或本领域已知的其它合适的容器形式。此类容器可以由塑料、玻璃、层压纸、金属箔或适合于容纳药物的其它材料制成。

[1066] 如果需要,将免疫应答细胞与用于将细胞施用至具有瘤形成(例如多发性骨髓瘤)或有其发生风险的受试者的说明书一起提供。说明书通常包括关于组合物用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的使用的信息。在其它实施方式中,说明书包括以下中的至少一种:对治疗剂的说明;用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)或其症状的剂量方案和给药方法;注意事项;警告;适应症;禁忌症;过量信息;不良反应;动物药理学;临床研究;和/或参考文献。说明书可以直接印在容器上(当存在时),或作为标签贴到容器上,或作为单独的纸张、小册子、卡片或折叠式印刷品,在容器中或与容器一起提供。

[1067] 实施例

[1068] 除非另有说明,本发明的实施采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术,其均在本领域技术人员知晓的范围内。此类技术在文献中有充分解释,比如“Molecular Cloning: A Laboratory Manual”,第二版(Sambrook, 1989);“Oligonucleotide Synthesis”(Gait, 1984);“Animal Cell Culture”(Freshney, 1987);“Methods in Enzymology”“Handbook of Experimental Immunology”(Weir, 1996);“Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells”(Miller和Calos, 1987);“Current Protocols in Molecular Biology”(Ausubel, 1987);“PCR: The Polymerase Chain Reaction”, (Mullis, 1994);“Current Protocols in Immunology”(Coligan, 1991)。这些技术适用于生产本发明的多核苷酸和多肽,因此可以在制备和实施本发明时考虑。在下面的部分中将讨论用于具体实施方式的特别有用的技术。

[1069] 给出以下实施例,以便为本领域普通技术人员提供如何进行和利用本发明的试验、筛选和治疗方法的充分公开和说明,并且无意于限定发明人视作其发明的范围。

[1070] 实施例1-不同组织中的BCMA表达

[1071] 通过考察数据库例如癌细胞系百科全书和BioGPS中的基因表达图谱,在各种恶性

和正常组织中评价人BCMA的表达。如图2所示,人BCMA在淋巴瘤和多发性骨髓瘤中得到高度表达,但在其他恶性组织中没有。正常表达似乎限于B-细胞和浆细胞。基于发明人的靶向CD19的CAR T细胞的患者经验,这些正常细胞类型潜在的靶向BCMA的CAR T细胞根除可能没有显著的不良反应。任何生理抗体产生的缺乏可以用静脉内免疫球蛋白治疗来解决。

[1072] 实施例2-BCMA特异性28z CAR的构建

[1073] 产生多种独特的针对BCMA的完整人scFv,并产生基于这些scFv的CAR。通过用BCMA-Fc融合蛋白然后是表达人BCMA的3T3细胞筛选完整人scFv噬菌体文库($>6 \times 10^{10}$ scFv),识别出多种scFv。进行测序之后,从79个测序的阳性克隆中发现57个独特的BCMA-Fc阳性克隆;独特克隆率为72%。针对BCMA-3T3的噬菌体抗体克隆和亲代3T3细胞系的FACS分析导致确认了25个独特的阳性克隆。

[1074] 分别使用ET140-153 scFv(或“ET140-3 scFv”)、ET140-174 scFv(或“ET140-24 scFv”)、ET140-187 scFv(或“ET140-37 scFv”)、ET140-190 scFv(或“ET140-40 scFv”)和ET140-204 scFv(或“ET140-54 scFv”)产生靶向BCMA的28z CAR 3、24、37、40和54。这些靶向BCMA的28z CAR具有类似的结构,例如,各自均具有包括CD28多肽的跨膜结构域、和细胞内结构域,该细胞内结构域包括:CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区,如图1所示。将各个这些靶向BCMA的CAR克隆到逆转录病毒载体中。然后可以将这些病毒载体转导到HEK 293galv9病毒包装细胞中,以产生用于产生CAR⁺T细胞的稳定的包装系。

[1075] 将人T细胞(来自健康供体的未选择的(CD4和CD8)人T细胞)用逆转录病毒转导,以表达这些靶向BCMA的CAR中的每一种,使得T细胞表达这些靶向BCMA的28z CAR。靶向BCMA的CAR在人T细胞的细胞表面表达通过结合缀合A647的BCMA-Fc融合蛋白确定。评价靶向BCMA的28z CAR24的细胞表面表达,并通过流式细胞术验证细胞表面检测,如图3所示。

[1076] 评价17种人scFv在人BCMA和小鼠BCMA之间的交叉反应活性。如图4所示,某些scFv例如ET140-153 scFv(或“ET140-3 scFv”)和ET140-192 scFv(或“ET140-42 scFv”)与小鼠BCMA交叉反应,因此,该scFv可以用于同系小鼠研究。

[1077] 实施例3-BCMA特异性CAR的活性

[1078] 对本发明公开的BCMA特异性28z CAR的抗肿瘤活性进行评价。体外数据显示,BCMA特异性CAR特异性地杀死呈递BCMA的细胞,包括MM细胞系。例如,如图5所示,表达BCMA特异性28z CAR24的T细胞杀死过量表达BCMA的3T3细胞(但不杀死过量表达无关抗原的对照3T3)。如图6所示,表达BCMA特异性28z CAR 24、40和54的T细胞杀死人MM细胞系。

[1079] 实施例4-抗BCMA抗体的筛选数据

[1080] ELISA筛选:图21显示了使用特异性scFv噬菌体抗体克隆(ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40和ET140-54)针对BCMA抗原进行蛋白质ELISA筛选的代表性结果。将ELISA板分别用人BCMA ECD-Fc融合蛋白、对照-Fc融合蛋白或者作为空白对照的仅PBS涂覆。将来自针对BCMA ECD-Fc融合蛋白富集的噬菌体展示淘选池的各个噬菌体克隆在涂覆的板中孵育。通过缀合HRP的抗M13抗体检测噬菌体克隆的结合,并使用TMB底物显色。读取在450nm的吸光度。

[1081] FACS筛选:图22显示了BCMA特异性噬菌体抗体克隆ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40和ET140-54的FACS分析的代表性的图。将噬菌体克隆与3T3-BCMA细胞系一起孵育,然后与抗M13小鼠抗体一起孵育。最后,再次洗涤之后,将APC标记的抗小鼠IgG第二抗体

加入到反应中。利用FACS测量结合,并表示为平均荧光强度(MFI)。将细胞与单独的第二抗体、与M13 K01辅助噬菌体一起孵育、以及仅细胞用作阴性对照。

[1082] 实施例5-BCMA特异性BBz CAR的构建

[1083] 产生多种独特的针对BCMA的完整人scFv,如实施例2所述。分别使用ET140-153 scFv(或“ET140-3 scFv”)、ET140-174 scFv(或“ET140-24 scFv”)、ET140-187 scFv(或“ET140-37 scFv”)、ET140-190 scFv(或“ET140-40 scFv”)和ET140-204 scFv(或“ET140-54 scFv”)产生靶向BCMA的28z CAR 3、24、37、40和54。这些靶向BCMA的BBz CAR各自均具有包括CD8多肽的跨膜结构域、和细胞内结构域,该细胞内结构域包括:CD3 ξ 多肽和包括4-1BB多肽的共刺激信号区,如图7所示。将各个这些靶向BCMA的CAR克隆到SFG逆转录病毒载体中,作为例子,含有CAR载体的4-1BB如图8-12所示。

[1084] 实施例6-靶向BCMA的CAR T细胞的活性

[1085] 如图13所示,与无关地靶向4h11-28z MUC16的靶向CAR T细胞相比较,BCMA特异性28z CAR24溶解人MM细胞系L363、NCL-H929和U266。所观察的BCMA特异性28z CAR24表现出的细胞毒性对BCMA有特异性,因为它并不溶解BCMA阴性、CD19阳性的Raji Burkett淋巴瘤细胞系,如图13所示。

[1086] 实施例7-通过靶向BCMA的CAR T细胞诱导细胞因子分泌

[1087] 将靶向BCMA的28z CAR24 T细胞特异性地与MM细胞系共培养,诱导与T细胞激活一致的细胞因子分泌图谱。图14显示了将CAR T细胞与人肿瘤细胞系共培养24h(E:T比1:1)之后的IL-2分泌。具有靶向CD19的CAR T细胞(阳性对照)的淋巴浆细胞性淋巴瘤(CD19⁺)和具有靶向BCMA的28z CAR24 T细胞的MM细胞系显示细胞因子产生的增加。IFN γ 、IL-6、TNF α 、sCD40L、GM-CSF均具有类似的分泌图谱(数据未示出)。

[1088] 实施例8-靶向BCMA的CAR T细胞的抗肿瘤活性

[1089] 1×10^7 U266人骨髓瘤细胞系细胞在第0天将IV注射到NSG小鼠。在第4天将 1×10^6 靶向BCMA或靶向CD19的二代CAR T细胞注射IV。第11天的图像(第7天s/p CAR T细胞注射)显示与不相关的靶向(CD19)的CAR T细胞,靶向BCMA28z CAR54 T细胞可以介导抗肿瘤应答。参见图15。

[1090] 实施例9-靶向BCMA的CAR T细胞的活性

[1091] 测试了靶向BCMA的CAR T细胞的特异性溶解人骨髓瘤细胞系(HMCL)的能力。靶向CD19的CAR T细胞或靶向BCMA的28z CAR24T细胞与表达GFP的肿瘤细胞系SET2(急性骨髓性白血病(AML),CD19⁻BCMA⁻);BCWM1(淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL),CD19⁻BCMA⁻);L363(多发性骨髓瘤(MM),CD19⁻BCMA⁺)一起孵育。在时间0,GFP⁺肿瘤系的百分比示于图16A。在36小时阳性对照靶向CD19的CAR T细胞已经特异性地杀死了GFP⁺LPL系,并且类似地靶向BCMA的28z CAR24 T细胞已经特异性地杀死了GFP⁺MM系。参见图16B。

[1092] 实施例10-抗BCMA抗体的表位定位

[1093] 基于具有N-端生物素+SGSG接头+具有1个氨基酸间隔的15个氨基酸的ECD序列对BCMA多肽进行排序。肽库示于表24中。

[1094] 表24

[1095]

ET140-p1	SGSGLQMAGQCSQNEYFDS [SEQ ID NO: 236]	ET140-p21	SGSGIPCQLRCSSTNPPLT [SEQ ID NO: 256]
ET140-p2	SGSGQMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 237]	ET140-p22	SGSGPCQLRCSSTNPPLTC [SEQ ID NO: 257]
ET140-p3	SGSGMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 238]	ET140-p23	SGSGCQLRCSSTNPPLTCQ [SEQ ID NO: 258]
ET140-p4	SGSGAGQCSQNEYFDSLH [SEQ ID NO: 239]	ET140-p24	SGSGQLRCSSTNPPLTCQR [SEQ ID NO: 259]
ET140-p5	SGSGGQCSQNEYFDSLHA [SEQ ID NO: 240]	ET140-p25	SGSGLRCSSTNPPLTCQRY [SEQ ID NO: 260]
ET140-p6	SGSGQCSQNEYFDSLHAC [SEQ ID NO: 241]	ET140-p26	SGSGRCSSTNPPLTCQRYC [SEQ ID NO: 261]
ET140-p7	SGSGCSQNEYFDSLHACI [SEQ ID NO: 242]	ET140-p27	SGSGCSSTNPPLTCQRYCN [SEQ ID NO: 262]
ET140-p8	SGSGSQNEYFDSLHACIP [SEQ ID NO: 243]	ET140-p28	SGSGSSTNPPLTCQRYCNA [SEQ ID NO: 263]
ET140-p9	SGSGQNEYFDSLHACIPC [SEQ ID NO: 244]	ET140-p29	SGSGSSTNPPLTCQRYCNAS [SEQ ID NO: 264]
ET140-p10	SGSGNEYFDSLHACIPCQ [SEQ ID NO: 245]	ET140-p30	SGSGNTPLTCQRYCNASV [SEQ ID NO: 265]
ET140-p11	SGSGEYFDSLHACIPCQL [SEQ ID NO: 246]	ET140-p31	SGSGTPPLTCQRYCNASVT [SEQ ID NO: 266]
ET140-p12	SGSGYFDSLHACIPCQLR [SEQ ID NO: 247]	ET140-p32	SGSGPPLTCQRYCNASVTN [SEQ ID NO: 267]
ET140-p13	SGSGFDSLHACIPCQLRC [SEQ ID NO: 248]	ET140-p33	SGSGPLTCQRYCNASVTNS [SEQ ID NO: 268]
ET140-p14	SGSGDSLHACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 249]	ET140-p34	SGSGLTQRYCNASVTNSV [SEQ ID NO: 269]
ET140-p15	SGSGSLHACIPCQLRCSS [SEQ ID NO: 250]	ET140-p35	SGSGTCQRYCNASVTNSVK [SEQ ID NO: 270]
ET140-p16	SGSGLLHACIPCQLRCSSN [SEQ ID NO: 251]	ET140-p36	SGSGCQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 271]
ET140-p17	SGSGIHACIPCQLRCSSNT [SEQ ID NO: 252]	ET140-p37	SGSGQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 272]
ET140-p18	SGSGHACIPCQLRCSSNTP [SEQ ID NO: 253]	ET140-p38	SGSGRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 273]
ET140-p19	SGSGACIPCQLRCSSNTPP [SEQ ID NO: 254]	ET140-p39	SGSGYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 274]
ET140-p20	SGSGCIPCQLRCSSNTPPL [SEQ ID NO: 255]		

[1096] 将肽在PBST (PBS+0.05% Tween-20) 中以2 μ g/mL涂覆在链霉亲和素板上。洗涤并用3% BSA阻断之后,进行洗涤,然后分别向孔中加入1 μ g/mL ET140-3、ET140-24、ET140-54或ET901 mIgG1。所有实施例中使用的“mIgG1”表示可变区是完整人序列且Fc部分是小鼠IgG1。然后将HRP抗小鼠IgG检测抗体加入到每个孔中。最后,使用TMB底物显色。记录A₄₅₀用于数据分析。结果示于图17-20。如图17和图20所示,ET140-3与SEQ ID NO: 71的多肽7-13 (即,氨基酸8-22、9-23、10-24、11-25、12-26、13-27和14-28) 结合。如图18和图19所示,对于ET140-24或ET140-54没有发现线性表位。

[1097] 总结:将3ET140抗体 (mIgG1) 与同种型对照ET901 mIgG1一起测试其对于BCMA-ECD的结合表型。使用由39种肽 (N-端生物素+SGSG接头+15个氨基酸,1个氨基酸偏移) 组成的肽库用于表位定位ELISA。这使得可以搜索BCMA-ECD的线性结合表位。使用ET901 mIgG1作为每个肽的背景参考。仅ET140-3可以识别其表位区:包括SEQ ID NO: 71的氨基酸14-22的区域,例如SEQ ID NO: 71的氨基酸8-28。

[1098] ET140-24和ET140-54没有显示任何显著的对于肽库的结合。这表明这两种抗体识别构象表位,而不是BCMA的线性表位。

[1099] 实施例11-通过表面等离子体共振的抗BCMA抗体重组抗原

[1100] ET140-153 mIgG1 (或“ET140-3 mIgG1”)、ET140-174 mIgG1 (或“ET140-24 mIgG1”)、ET140-204 mIgG1 (或“ET140-54 mIgG1”) 和BCMA重组抗原之间相互作用的动力学使用BIAcore X100仪器测量。简言之,通过使Biotin CAPture试剂以2 μ L/min流过流动池5分钟,将50 μ g/mL修饰的链霉亲和素固定在传感芯片Chip CAP上。将10 μ g/mL生物素酰化BCMA-Fc蛋白质以30 μ L/min的速率上样到流动池上3分钟。按照动力学标准方案,进行0.6至15 μ g/mL的ESK1系列注射,每一步由以30 μ L/min注射3分钟和解离3分钟组成。之后,将表面用由75% v/v 8M胍-HCl和25% v/v 1M NaOH组成的溶液再生2分钟。使用BIAcore X100评价软件 (2.0.1版) 通过全局拟合 (1:1 Langmuir结合模型) 得出动力学常数。结合亲和力数据示于表25。

[1101] 表25

	蛋白质	KD
[1102]	ET140-24 mIgG1	KD: 4.8 nM (BiaCore)
	ET140-54 mIgG1	KD: 8.1 nM (BiaCore)
	ET140-3 mIgG1	KD: 1.2nM (BiaCore)

[1103] 尽管前述本发明公开的主题已经出于清楚理解的目的通过说明和实施例进行了相当程度的说明,说明书和实施例均不应当理解成对本发明公开的主题进行限定。在此将本文引用的所有专利和科学文献的公开内容明确地全文并入作为参考。

[1104] 参考文献

[1105] 1.Frigyesi,I.,et al.Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma.Blood 123,1336-1340(2014) .

[1106] 2.Tai,Y.T.,et al.Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen-monomethyl auristatin F antibody-drug conjugate (GSK2857916) induces potent and selective anti-multiple myeloma activity.Blood(2014) .

[1107] 3.Carpenter,R.O.,et al.B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma.Clinical cancer research:an official journal of the American Association for Cancer Research 19,2048-2060(2013) .

[1108] 4.Brentjens,R.J.,et al.Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias.Blood 118,4817-4828(2011) .

[1109] 5.Brentjens,R.J.,et al.Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15.Nature medicine 9,279-286(2003) .

[1110] 6.Brentjens,R.J.,et al.CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.Science translational medicine 5,177ra138(2013) .

[1111] 7.Davila,M.L.,et al.Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.Science translational medicine 6,224ra225(2014) .

[1112] 8.Siegel,R.,Naishadham,D.&Jemal,A.Cancer statistics,2013.CA:a cancer journal for clinicians 63,11-30(2013) .

[1113] 9.Boyd,K.D.,et al.The clinical impact and molecular biology of del (17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy.Genes,chromosomes&cancer 50,765-774(2011) .

[1114] 10.Shaughnessy,J.D.,Jr.,et al.A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes

mapping to chromosome 1. *Blood* 109,2276-2284(2007) .

[1115] 11.Gahrton,G.,et al.Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma.European Group for Bone Marrow Transplantation.The New England journal of medicine 325,1267-1273(1991) .

[1116] 12.Pegram,H.J.,et al.Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning.*Blood* 119,4133-4141 (2012) .

[1117] 13.Sabrina Bertilaccio,M.T.,et al.Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By Reverting T-Cell Defects In Vivo.*Blood* 122,4171 (2013) .

[1118] 14.Bataille,R.,et al.The phenotype of normal,reactive and malignant plasma cells.Identification of "many and multiple myelomas"and of new targets for myeloma therapy.*Haematologica* 91,1234-1240 (2006) .

[1119] 15.Morgan,R.A.,et al.Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2.*Molecular therapy:the journal of the American Society of Gene Therapy* 18,843-851 (2010) .

[1120] 16.Brentjens,R.J.,et al.Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias.*Blood* 118,4817-4828(2011) .

[1121] 17.Brentjens,R.J.,et al.CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia.*Science translational medicine* 5,177ra138(2013) .

[1122] 18.Hunder,N.N.,et al.Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+T cells against NY-ESO-1.*N.Engl.J.Med.*358,2698-2703 (2008) .

[1123] 19.Rosenberg,S.A.,Restifo,N.P.,Yang,J.C.,Morgan,R.A.&Dudley,M.E.Adoptive cell transfer:a clinical path to effective cancer immunotherapy.*Nat.Rev.Cancer* 8,299-308 (2008) .

[1124] 20.Dudley,M.E.,et al.Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma:evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens.*J Clin Oncol* 26,5233-5239 (2008) .

[1125] 21.Brentjens,R.J.,et al.Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts.*Clin.Cancer Res.*13,5426-5435 (2007) .

[1126] 22.Gade,T.P.,et al.Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes.*Cancer Res.*65,9080-9088 (2005) .

[1127] 23.Maher,J.,Brentjens,R.J.,Gunset,G.,Riviere,I.&Sadelain,M.Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor.*Nat.Biotechnol.*20,70-75 (2002) .

- [1128] 24.Kershaw,M.H.,et al.Gene-engineered T cells as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer.J Immunol 173,2143-2150 (2004) .
- [1129] 25.Sadelain,M.,Brentjens,R.&Riviere,I.The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors.Curr Opin Immunol(2009) .
- [1130] 26.Hollyman,D.,et al.Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy.J Immunother 32,169-180 (2009) .
- [1131] 27.Sadelain,M.,Brentjens,R.&Riviere,I.The basic principles of chimeric antigen receptor design.Cancer discovery 3,388-398 (2013) .
- [1132] 28.Riviere,I.,Sadelain,M.&Brentjens,R.J.Novel strategies for cancer therapy:the potential of genetically modified T lymphocytes.Curr Hematol Rep 3,290-297 (2004) .
- [1133] 29.Stephan,M.T.,et al.T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto-and transco-stimulation,resulting in potent tumor rejection.Nat.Med.13,1440-1449 (2007) .
- [1134] 30.Krause,A.,et al.Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes.J Exp Med 188,619-626 (1998) .
- [1135] 31.Gong,M.C.,et al.Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen.Neoplasia.1,123-127 (1999) .
- [1136] 32.Lyddane,C.,et al.Cutting Edge:CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization.J.Immunol.176,3306-3310 (2006) .
- [1137] 33.Carpenter et al.,B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma.Clin Cancer Res.2013 Apr 15; 19(8):2048-60.
- [1138] 34.WO2013/154760
- [1139] 35.Maus et al.,Cancer Immunol Res (2003);1(1):26-31
- [1140] 从前面的描述中,显然可以对本文所述的本发明进行变化和修改,以使其适用于各种用途和条件。这些实施方式也在所附权利要求的范围内。
- [1141] 本说明书中提到的所有专利和出版物以及通过登录号或参考号提到的序列均并入本文以供参考,其程度如同每个独立的专利和出版物以及序列被具体地单独指明并入本文以供参考。

序列表

<110> 纪念斯隆-凯特琳癌症中心

尤里卡治疗公司

<120> 靶向B-细胞成熟抗原的嵌合抗原受体及其用途

<130> 072734.0360

<140> PCT/US2015/064112

<141> 2015-12-04

<150> 62/088,309

<151> 2014-12-05

<160> 280

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 2

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

<210> 3

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 3

```
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtcacctat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtca ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300
cgccagggtt actcttacta cggttactct gatgtttggg gtcaaggtag tctggtgacc 360
gtctcctca 369
```

<210> 4

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 4

```
cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgtagccc ccaggcagag ggtagccatc 60
```

tcgtgttctg gaagcagctc caacatcgga cataatgatg taagctggta ccagcatctc 120
 ccagggaagg ctcccagact cctcatctat tttgatgacc tgctgccgtc aggggtctct 180
 gaccgattct ctgcctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tgcctttgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 5

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 5

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

<210> 6

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 6

Gln	Pro	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Glu	Ala	Pro	Arg	Gln
1				5					10					15	
Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn
		20					25						30		

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

<210> 7

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 7

caggtagacg tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
 acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
 cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
 aatgattatg cagtatctgt gaaaagtca ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
 cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300
 cgctacgggt tctctgggtc tcgtttctac gatacttggg gtcaaggtac tctggtgacc 360
 gtctcctca 369

<210> 8

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 8

cagcctgtgc tgactcagcc accctcgggtg tetgaagccc ccaggcagag ggtagcaccatc 60
 tcctgttctg gaagcagctc caacatcgga aataatgctg taaactggta ccagcagctc 120
 ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tttgatgac tgctgtctc aggggtctct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
 tctgaagatg aggtgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 9

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 9

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

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 10

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

				85				90				95			
Ser	Gly	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	
				100				105				110			
<210> 11															
<211> 366															
<212> DNA															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列描述:合成多核苷酸															
<400> 11															
gaggtccagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60															
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120															
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180															
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240															
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt 300															
tactctaaat ctatcgtttc ttacatggat tactggggtc aaggtactct ggtgaccgtc 360															
tcctca 366															
<210> 12															
<211> 333															
<212> DNA															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列描述:合成多核苷酸															
<400> 12															
ctgcctgtgc tgactcagcc cccctccacg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccgtc 60															
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatgttg tattctggta ccagcagctc 120															
ccaggcacgg ccccaaaact tgtcatctat aggaataatc aacggccctc aggggtccct 180															
gaccgattct ctgtctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240															
tccgaggacg aggctgatta ttattgtgca gcttgggatg acagcctgag tggttatgtc 300															
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333															
<210> 13															
<211> 118															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列描述:合成多肽															
<400> 13															
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala															
				5				10				15			
1															

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

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 14

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

<210> 15

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 15

gaggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300
tgggggtggtg ttctggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 16

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 16

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcagtg ggagcagctc caacatcggg gcacgttatg atgttcagtg gtaccagcag 120
cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tttgtaaca acaatcggcc ctcaggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acgtcagcct ccctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgccttcg 300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggt 336

<210> 17

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 17

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 18

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 18

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

<210> 19

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 19

caggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcactggt 300

tacgaatcctt ggggttctta cgaagttatc gatcgttggg gtcaaggtac tctggtgacc 360
gtctcctca 369

<210> 20

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 20

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccggcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtgtgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 21

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 21

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

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 22

```

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

```

<210> 23

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 23

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtggt 300
tactactctc atgacatgtg gtctgaagat tgggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360
tca 363

```

<210> 24

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 24

```
ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gacgcagttc caacatcggg agtaattctg ttaactggta tcgacaactc 120
ccaggagcgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccccc aggggtccct 180
gtgcgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatgggatg acaatctgaa tgttcactat 300
gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcacgctc ctaggt 336
```

<210> 25

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 25

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

<210> 26

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 26

```
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
```

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

<210> 27

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 27

```

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
acctgcggtg tctctggtgg ctccatcagc aatagtaact ggtggagttg ggtccgccag 120
ccccccggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaagtac 180
aaccctgtccc tcaggagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagtttctcc 240
ctaaaattga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtat attactgtgc gagacgagat 300
aactggaaga ccccccactac caaaattgat ggttttgata tctggggcca aggacaatg 360
gtcaccgtct cttca 375

```

<210> 28

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 28

```

cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60
acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtacca gcagagacca 120
gggaagggcc cccggtttgt gatgcgagtg ggcactggtg ggattgtggg atccaagggg 180

```

gatggcatcc ctgatcgctt ctcagtccttg ggctcaggcc tgaatcggta cctgaccatc 240
 aagaacatcc aggaagaaga tgagggtgac tatcactgtg gggcagacca tggcagtggg 300
 agcaacttcg tgtatgtctt cggaactggg accaaggtca ccgtcctagg t 351

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 29

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

<210> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 30

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

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

<210> 31

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 31

cagggtccagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300
 tggggttcctt cttgggatta ctgggggtcaa ggtactcttg tgaccgtctc ctca 354

<210> 32

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 32

gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 33

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

<210> 34

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 34

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

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 35

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 35

gaggtgcagc tgggtggagtc cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gcgctcttct 300
taccatctgt acggttacga ttcttgggggt caaggtactc tggtgaccgt ctctca 357

<210> 36

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 36

cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggctcactctc 60
acctgcaccc tgagcaacga ctacactaat tataaagtgg actggtacca gcagagacca 120
gggaagggcc cccggtttgt gatgcgagtg ggccctgggtg ggattgtggg atccaagggg 180
gatggcatcc ctgatcgctt ctcagtcttg ggctcaggcc tgaatcgata cctgaccatc 240
aagaacatcc aggaggagga tgagagtac taccactgtg gggcggacca tggcaccggg 300
agcaacttcg tgtacgtgtt cggcggaggg accaagctga ccgtcctagg t 351

<210> 37

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 37

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

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

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 38

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

<210> 39

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 39

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttagtagt agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgccagccg 300
tggacttggg actctccgta cgatcagtgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360

<210> 40

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 40

cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60
acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtatca acagagacca 120
gggaagggcc cccggtttct gatgagagta gacaccggtg ggattgtggg atccaagggg 180
gatggcatcc ctgatcgctt ctgagtctcg ggctcaggtc tgaatcggtg cctgaccatc 240
aagaacattc aggaagagga tgagagtac taccactgtg gggcagacca tggcagtggg 300
agcaacttcg tgtgggtgtt cggcggaggg accaagctga ccgtcctagg t 351

<210> 41

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 41

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

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

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 42

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

Arg

<210> 43

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 43

gaggtgcagc tgggtggagac tgggggaggc ctggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgctg cctctggatt cacctttagc acctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactcctg gtggtgatcg cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg tttcactatc tccagagaca attccaggaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctactac 300
ggttacatga tcgatatgtg gggtaaggt actctgggtga ccgtctcttc a 351

<210> 44

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 44

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagctctctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggaa atcaaactgt 339

<210> 45

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 45

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

<210> 46

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 46

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Trp Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 47

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 47

cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctattatg tacactgggtt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcaacccta acagtggcgg cacaacaat 180

gcacaggagt ttcaaggcag gatcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300

tggggtggtta cttacgatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 48

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 48

tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcaggtc 120
 ccaggaacgg cccccaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcc tcagcctccc tggccatcag ttggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 49

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 49

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

<210> 50

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 50

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

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

<210> 51

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 51

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
 tcttgtaagg gttctggata tgactttacc acctactgga tcgggtgggt gcgccagatg 120
 cccgggaagg gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
 agccccgtccg tccgaggccg ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctat 240
 ttgcagtgga gtagcctgga ggcctccgac accgcatgt attactgtgc gcgcatgtgg 300
 actttctctc aggatgggtg gggtaaggt actctggtga ccgtctctc a 351

<210> 52

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 52

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagtc caacatcgga agttatactg taagctggtg ccagcaactc 120
 ccaggaacgg cccccaatt cctcatctat tctaataatc agcgccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgct gcatgggatg acagcctgaa tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 53

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

<210> 54

<211> 105

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 54

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

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 55

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 55

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag atgaagaagc ctggggcctc actgaagctc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcate gactactatg tatactggat gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtc catgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac accgccatgt attactgtgc gcgctcccag 300
cgtgacgggtt acatggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 56

<211> 315

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 56

caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgcgtctc ctggacagtc gatcgccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg tggtatcaac agcaccaggc caaagccccc 120
aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg tttctaatac cttctctggc 180
tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc atctctgggc tccaggctga ggacgaggct 240
gattattact gcagctcaaa tacaagaagc agcactttgg tgttcggcgg agggaccaag 300
ctgaccgtcc taggt 315

<210> 57

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 57

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

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

<210> 58

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 58

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

<210> 59

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 59

caggtccagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaac ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 gcacagaagt ttcaggacag gatcaccgtg accagggaca cctccagcaa cacaggctac 240
 atggagctga ccaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctccg 300
 tactctggtg ttctggataa atgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 60

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 60

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttttg atgtacactg gtaccagcag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatgtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttat 300
 gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 61

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 62

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 62

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

<210> 63

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 63

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt 300

tacggttcctt accgttggga agattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360

<210> 64

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 64

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattacg tattctggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaaact cctcatctat agtaataate agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggtcccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgccctcttat 300
gttttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336

<210> 65

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 65

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

<210> 66

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 66

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

<210> 67

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 67

```
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
agccccgtcct tccaaggcca cgtcaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctcggac accgcatgt attactgtgc gcgctactct 300
ggttcttttcg ataactgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348
```

<210> 68

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 68

tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatg 60
tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtcactctg taaactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tggctctggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 69

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 69

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Glu Met Ala

20

<210> 70

<211> 63

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成寡核苷酸

<400> 70

tctagaggtg gtggtggtag cggcggcggc ggctctggtg gtggtggatc cctcgagatg 60
gcc 63

<210> 71

<211> 184

<212> PRT

<213> 智人

<400> 71

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr

20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu

50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile			
65	70	75	80
Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu			
	85	90	95
Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu			
	100	105	110
Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys			
	115	120	125
Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe			
	130	135	140
Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys			
	145	150	155
Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu			
	165	170	175
Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg			
	180		

<210> 72

<211> 255

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 72

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

Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val
130						135					140				
Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser
145					150				155					160	
Val	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser
			165					170						175	
Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr
		180						185					190		
Asn	Asp	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp
	195						200						205		
Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu
	210						215					220			
Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gln	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Tyr	Gly
225				230						235					240
Tyr	Ser	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			245						250					255	

<210> 73

<211> 255

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 73

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

Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val
130						135					140				
Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser
145					150				155					160	
Val	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser
			165					170						175	
Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr
		180						185					190		
Asn	Asp	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp
	195						200						205		
Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu
	210					215					220				
Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Gly	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
225				230					235						240
Phe	Tyr	Asp	Thr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			245					250						255	

<210> 74

<211> 254

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 74

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

Leu	Glu	Met	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
130						135					140				
Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr
145					150					155					160
Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
				165					170					175	
Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr
			180					185					190		
Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Glu	Asp	Thr	Ser	Thr
		195					200					205			
Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala
		210				215					220				
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Lys	Ser	Ile	Val	Ser	Tyr
225					230					235					240
Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
				245						250					

<210> 75

<211> 251

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 75

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

Ser	Leu	Glu	Met	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
130							135					140			
Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
145						150				155					160
Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
						165				170					175
Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser
						180				185					190
Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser
						195				200					205
Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
						210				215					220
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gln	Trp	Gly	Gly	Val	Leu	Asp	Tyr
225						230				235					240
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
						245				250					

<210> 76

<211> 255

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 76

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

Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
130						135					140				
Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr
145					150					155					160
Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
				165					170					175	
Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr
			180					185					190		
Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr
		195					200					205			
Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala
		210				215					220				
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr	Gly	Tyr	Glu	Ser	Trp	Gly	Ser	Tyr	Glu
225					230					235					240
Val	Ile	Asp	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
				245					250					255	

<210> 77

<211> 254

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 77

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

Ser	Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
130						135					140				
Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly
145						150				155					160
Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
						165				170					175
Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Asn
						180				185					190
Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser
						195				200					205
Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
						210				215					220
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Ser	His	Asp	Met	Trp
225						230				235					240
Ser	Glu	Asp	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
						245				250					

<210> 78

<211> 263

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 78

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu
 130 135 140
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys
 145 150 155 160
 Gly Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val
 165 170 175
 Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His
 180 185 190
 Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile
 195 200 205
 Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
 210 215 220
 Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Asn Trp
 225 230 235 240
 Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 245 250 255
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 260

<210> 79

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 79

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
 115 120 125
 Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
 130 135 140
 Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly
 145 150 155 160
 Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys
 180 185 190
 Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala
 195 200 205
 Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 80

<211> 257

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 80

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

Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu		
130	135	140
Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys		
145	150	155
Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg		
165	170	175
Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn		
180	185	190
Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met		
195	200	205
Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu		
210	215	220
Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Tyr His		
225	230	235
Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
245	250	255

Ser

<210> 81

<211> 258

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 81

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

100	105	110
Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln		
130	135	140
Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys		
145	150	155
Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg		
165	170	175
Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile		
180	185	190
Phe Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met		
195	200	205
Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu		
210	215	220
Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Pro Trp Thr		
225	230	235
Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
245	250	255
Ser Ser		
<210> 82		
<211> 251		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述:合成多肽		
<400> 82		
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1	5	10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser		
20	25	30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala		
85	90	95

Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
100				105				110							
Arg	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
115				120				125							
Gly	Ser	Leu	Glu	Met	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Gly	Gly
130				135				140							
Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly
145				150				155				160			
Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr	Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly
165				170				175							
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ala	Ile	Thr	Pro	Gly	Gly	Asp	Arg	Thr
180				185				190							
Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn
195				200				205							
Ser	Arg	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp
210				215				220							
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Met	Ile	Asp	Met
225				230				235				240			
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
245				250											

<210> 83

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 83

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

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser		
100	105	110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
115	120	125
Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys		
130	135	140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr		
145	150	155
Phe Thr Gly Tyr Tyr Val His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly		
165	170	175
Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Asn		
180	185	190
Ala Gln Glu Phe Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile		
195	200	205
Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala		
210	215	220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr Trp		
225	230	235
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
245	250	

<210> 84

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 84

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

Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser		
100	105	110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
115	120	125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys		
130	135	140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp		
145	150	155
Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly		
165	170	175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr		
180	185	190
Ser Pro Ser Val Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile		
195	200	205
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Glu Ala Ser Asp Thr Ala		
210	215	220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly Trp Gly		
225	230	235
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
245		

<210> 85

<211> 244

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 85

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

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
 115 120 125
 Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
 130 135 140
 Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
 145 150 155 160
 Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
 165 170 175
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
 180 185 190
 Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 195 200 205
 Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 86

<211> 251

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 86

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

100	105	110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val		
130	135	140
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
145	150	155
Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln		
165	170	175
Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn		
180	185	190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser		
195	200	205
Ser Asn Thr Gly Tyr Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr		
210	215	220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys		
225	230	235
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
245	250	

<210> 87

<211> 253

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 87

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

100	105	110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val		
130	135	140
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly		
145	150	155
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln		
165	170	175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn		
180	185	190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser		
195	200	205
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr		
210	215	220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu		
225	230	235
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
245	250	

<210> 88

<211> 248

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 88

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

100	105	110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
115	120	125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys		
130	135	140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser		
145	150	155
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly		
165	170	175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr		
180	185	190
Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile		
195	200	205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala		
210	215	220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln		
225	230	235
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		240
245		

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 89

Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 90

Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 91

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 91

Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val

1 5 10

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 92

Ser Ser Asn Ile Gly His Asn Asp

1 5

<210> 93

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 93

Phe Asp Asp

1

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 94

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Ala Phe Val

1 5 10

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 95
Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5
<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 96
Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
1 5
<210> 97
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 97
Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg Phe Tyr Asp Thr
1 5 10
<210> 98
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 98
Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala
1 5
<210> 99
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 99
Phe Asp Asp

1
<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 100
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val
1 5 10
<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 101
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 102
Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala
1 5
<210> 103
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 103
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 104
<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 104

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Val

1 5

<210> 105

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 105

Arg Asn Asn

1

<210> 106

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 106

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 107

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 108

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 108

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 109

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 110

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg Tyr Asp

1 5

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 111

Gly Asn Asn

1

<210> 112

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 112

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

1	5	10
<210> 113		
<211> 8		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述:合成肽		
<400> 113		
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala		
1	5	
<210> 114		
<211> 8		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述:合成肽		
<400> 114		
Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala		
1	5	
<210> 115		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述:合成肽		
<400> 115		
Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg		
1	5	10 15
<210> 116		
<211> 8		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述:合成肽		
<400> 116		
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr		
1	5	
<210> 117		
<211> 3		

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 117

Ser Asn Asn

1

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 118

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val

1

5

10

<210> 119

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 119

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1

5

<210> 120

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 120

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

1

5

<210> 121

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 121

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp

1 5 10

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 122

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser

1 5

<210> 123

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 123

Ser Asn Asn

1

<210> 124

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 124

Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Asn Val His Tyr Val

1 5 10

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 125

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp

1 5
<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 126
Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr
1 5
<210> 127
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 127
Ala Arg Arg Asp Asn Trp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe
1 5 10 15
Asp Ile
<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 128
Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
1 5
<210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 129
Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly
1 5
<210> 130

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 130

Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val

1 5 10

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 131

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 132

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 133

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr

1 5 10

<210> 134

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 134

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 135

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 135

Ala Ala Ser

1

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 136

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 137

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 137

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 138

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 139

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 139

Ala Arg Ser Ser Tyr His Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser

1 5 10

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 140

Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 141

Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly

1 5

<210> 142

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 142

Gly Ala Asp His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val

1 5 10

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 143

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1

5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 144

Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala

1

5

<210> 145

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 145

Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln

1

5

10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 146

Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys

1

5

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 147

Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly

1 5

<210> 148

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 148

Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val

1 5 10

<210> 149

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 149

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala

1 5

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 150

Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr

1 5

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 151

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met

1 5 10

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 152

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 153

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 153

Leu Gly Ser

1

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 154

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 155

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 155

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 156

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 156
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
1 5
<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 157
Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr
1 5 10
<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 158
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
1 5
<210> 159
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 159
Ser Asn Asn
1
<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 160

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 161

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 161

Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr Trp

1 5

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 162

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

1 5

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 163

Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly

1 5 10

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 164

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr

1 5

<210> 165

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 165

Ser Asn Asn

1

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 166

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 167

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 167

Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 168

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 169

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 169
Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 170
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
1 5
<210> 171
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 171
Glu Asp Ser
1
<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 172
Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val
1 5 10
<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 173

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 174

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 175

Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys

1 5 10

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 176

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp

1 5

<210> 177

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 177

Gly Asn Ser

1

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 178

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1

5

10

<210> 179

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 179

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1

5

<210> 180

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 180

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala

1

5

<210> 181

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 181

Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser

1

5

10

<210> 182

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 182

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1

5

<210> 183

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 183

Ser Asn Asn

1

<210> 184

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 184

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ser Tyr Val

1

5

10

<210> 185

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 185

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp

1

5

<210> 186

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 186

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 187

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn

1 5

<210> 188

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 188

Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ser

1 5

<210> 189

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 189

Thr Asn Asn

1

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 190

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Gly Leu Val

1 5 10

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 191

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg

20

<210> 192

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成寡核苷酸

<400> 192

atggctctcc cagtgcactgc cctactgctt cccctagcgc ttctcctgca tgcagctcgt 60

<210> 193

<211> 220

<212> PRT

<213> 智人

<400> 193

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr

20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser

35 40 45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu

50 55 60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser

65 70 75 80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr

85 90 95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys

				100					105					110					
Lys	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser				
				115					120					125					
Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro				
				130					135					140					
Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly				
				145										155					160
Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile				
				165						170					175				
Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met				
				180						185				190					
Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro				
				195						200				205					
Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser								
				210						215				220					

<210> 194

 $\langle 211 \rangle$ 321

⟨212⟩ DNA

〈213〉 智人

<400> 194

```
attgaagtta tgtatcctcc tccttaccta gacaatgaga agagcaatgg aaccattatc 60
catgtgaaag ggaaacacct ttgtccaagt cccctatttc ccggaccttc taagcccttt 120
tggttgctgg tggtggttgg tggagtcctg gcttgctata gcttgctagt aacagtggcc 180
tttattatct tctgggtgag gagtaagagg agcaggctcc tgcacagtga ctacatgaac 240
atgactcccc gccgccccgg gccacccgc aagcattacc agccctatgc cccaccacgc 300
gacttcgcag cctatcgctc c 321
```

<210> 195

<211> 163

<212> PRT

〈213〉 智人

<400> 195

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

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 65 70 75 80
 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 85 90 95
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 100 105 110
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 115 120 125
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 130 135 140
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 145 150 155 160

Pro Pro Arg

<210> 196

<211> 339

<212> DNA

<213> 智人

<400> 196

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60
 tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttgacaa gagacgtggc 120
 cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180
 gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240
 cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300
 tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgctaa 339

<210> 197

<211> 255

<212> PRT

<213> 智人

<400> 197

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

Thr	Ser	Asn	Ala	Glu	Cys	Asp	Cys	Thr	Pro	Gly	Phe	His	Cys	Leu	Gly	
				85					90					95		
Ala	Gly	Cys	Ser	Met	Cys	Glu	Gln	Asp	Cys	Lys	Gln	Gly	Gln	Glu	Leu	
				100					105					110		
Thr	Lys	Lys	Gly	Cys	Lys	Asp	Cys	Cys	Phe	Gly	Thr	Phe	Asn	Asp	Gln	
				115					120					125		
Lys	Arg	Gly	Ile	Cys	Arg	Pro	Trp	Thr	Asn	Cys	Ser	Leu	Asp	Gly	Lys	
				130					135					140		
Ser	Val	Leu	Val	Asn	Gly	Thr	Lys	Glu	Arg	Asp	Val	Val	Cys	Gly	Pro	
				145					150					155		
Ser	Pro	Ala	Asp	Leu	Ser	Pro	Gly	Ala	Ser	Ser	Val	Thr	Pro	Pro	Ala	
				165					170					175		
Pro	Ala	Arg	Glu	Pro	Gly	His	Ser	Pro	Gln	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	
				180					185					190		
Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	
				195					200					205		
Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	
				210					215					220		
Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	
				225					230					235		
Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu		
				245					250					255		

<210> 198

<211> 277

<212> PRT

<213> 智人

<400> 198

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

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
 100 105 110
 Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys
 115 120 125
 Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
 130 135 140
 Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
 145 150 155 160
 Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
 165 170 175
 Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
 180 185 190
 Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
 195 200 205
 Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val
 210 215 220
 Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu
 225 230 235 240
 Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
 245 250 255
 Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
 260 265 270
 Thr Leu Ala Lys Ile
 275

<210> 199

<211> 199

<212> PRT

<213> 智人

<400> 199

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

Lys	Phe	Cys	His	Ser	Gln	Leu	Ser	Asn	Asn	Ser	Val	Ser	Phe	Phe	Leu
				85					90					95	
Tyr	Asn	Leu	Asp	His	Ser	His	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Phe	Cys	Asn	Leu	Ser
			100					105					110		
Ile	Phe	Asp	Pro	Pro	Pro	Phe	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Gly	Gly	Tyr	Leu
			115				120					125			
His	Ile	Tyr	Glu	Ser	Gln	Leu	Cys	Cys	Gln	Leu	Lys	Phe	Trp	Leu	Pro
			130			135					140				
Ile	Gly	Cys	Ala	Ala	Phe	Val	Val	Val	Cys	Ile	Leu	Gly	Cys	Ile	Leu
145					150				155					160	
Ile	Cys	Trp	Leu	Thr	Lys	Lys	Lys	Tyr	Ser	Ser	Ser	Val	His	Asp	Pro
				165				170					175		
Asn	Gly	Glu	Tyr	Met	Phe	Met	Arg	Ala	Val	Asn	Thr	Ala	Lys	Lys	Ser
			180				185					190			
Arg	Leu	Thr	Asp	Val	Thr	Leu									
			195												
<210>	200														
<211>	223														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	200														
Met	Ala	Cys	Leu	Gly	Phe	Gln	Arg	His	Lys	Ala	Gln	Leu	Asn	Leu	Ala
1			5					10					15		
Thr	Arg	Thr	Trp	Pro	Cys	Thr	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Leu	Phe	Ile	Pro
			20				25					30			
Val	Phe	Cys	Lys	Ala	Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala
			35			40					45				
Ser	Ser	Arg	Gly	Ile	Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly
	50				55				60						
Lys	Ala	Thr	Glu	Val	Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln
65				70					75					80	
Val	Thr	Glu	Val	Cys	Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr
			85				90				95				
Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val
			100				105					110			
Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile
			115			120						125			
Cys	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly
			130			135					140				

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
 145 150 155 160
 Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
 165 170 175
 Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
 180 185 190
 Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
 195 200 205
 Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
 210 215 220

<210> 201

<211> 288

<212> PRT

<213> 智人

<400> 201

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

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro		
195	200	205
Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly		
210	215	220
Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro		
225	230	235
Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly		
	245	250
Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg		
	260	265
Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu		
	275	280
<210> 202		
<211> 525		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 202		
Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp		
1	5	10
Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val		
	20	25
Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile		
	35	40
Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln		
	50	55
His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu		
65	70	75
Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro		
	85	90
Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly		
	100	105
Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln		
	115	120
Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala		
	130	135
Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys		
145	150	155
Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro		
	165	170
		175

Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser		
180	185	190
Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln		
195	200	205
Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser		
210	215	220
Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly		
225	230	235
Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn		
245	250	255
Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala		
260	265	270
Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val		
275	280	285
Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly		
290	295	300
Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu		
305	310	315
Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His		
325	330	335
Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr		
340	345	350
Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu		
355	360	365
Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser		
370	375	380
Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala		
385	390	395
Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln		
405	410	415
Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser		
420	425	430
Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly		
435	440	445
His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu		
450	455	460
Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro		
465	470	475
Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln		

			485					490					495					
Ser	Lys	Ile	Glu	Glu	Leu	Glu	Gln	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro			
			500					505					510					
Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Gln	Leu						
			515					520					525					
<210>			203															
<211>			370															
<212>			PRT															
<213>			智人															
<400>			203															
Met	Leu	Gly	Gln	Val	Val	Thr	Leu	Ile	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Lys	Val			
1				5					10					15				
Tyr	Gln	Gly	Lys	Gly	Cys	Gln	Gly	Ser	Ala	Asp	His	Val	Val	Ser	Ile			
			20					25					30					
Ser	Gly	Val	Pro	Leu	Gln	Leu	Gln	Pro	Asn	Ser	Ile	Gln	Thr	Lys	Val			
			35					40					45					
Asp	Ser	Ile	Ala	Trp	Lys	Lys	Leu	Leu	Pro	Ser	Gln	Asn	Gly	Phe	His			
			50					55					60					
His	Ile	Leu	Lys	Trp	Glu	Asn	Gly	Ser	Leu	Pro	Ser	Asn	Thr	Ser	Asn			
65				70					75					80				
Asp	Arg	Phe	Ser	Phe	Ile	Val	Lys	Asn	Leu	Ser	Leu	Leu	Ile	Lys	Ala			
			85					90					95					
Ala	Gln	Gln	Gln	Asp	Ser	Gly	Leu	Tyr	Cys	Leu	Glu	Val	Thr	Ser	Ile			
			100					105					110					
Ser	Gly	Lys	Val	Gln	Thr	Ala	Thr	Phe	Gln	Val	Phe	Val	Phe	Glu	Ser			
			115					120					125					
Leu	Leu	Pro	Asp	Lys	Val	Glu	Lys	Pro	Arg	Leu	Gln	Gly	Gln	Gly	Lys			
			130					135					140					
Ile	Leu	Asp	Arg	Gly	Arg	Cys	Gln	Val	Ala	Leu	Ser	Cys	Leu	Val	Ser			
145				150					155					160				
Arg	Asp	Gly	Asn	Val	Ser	Tyr	Ala	Trp	Tyr	Arg	Gly	Ser	Lys	Leu	Ile			
			165					170					175					
Gln	Thr	Ala	Gly	Asn	Leu	Thr	Tyr	Leu	Asp	Glu	Glu	Val	Asp	Ile	Asn			
			180					185					190					
Gly	Thr	His	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Ser	Asn	Pro	Val	Ser	Trp	Glu			
			195					200					205					
Ser	His	Thr	Leu	Asn	Leu	Thr	Gln	Asp	Cys	Gln	Asn	Ala	His	Gln	Glu			
			210					215					220					
Phe	Arg	Phe	Trp	Pro	Phe	Leu	Val	Ile	Ile	Val	Ile	Leu	Ser	Ala	Leu			

225	230	235	240
Phe Leu Gly Thr	Leu Ala Cys Phe Cys Val Trp Arg Arg Lys Arg Lys		
	245	250	255
Glu Lys Gln Ser	Glu Thr Ser Pro Lys Glu Phe Leu Thr Ile Tyr Glu		
	260	265	270
Asp Val Lys Asp	Leu Lys Thr Arg Arg Asn His Glu Gln Glu Gln Thr		
	275	280	285
Phe Pro Gly Gly	Gly Ser Thr Ile Tyr Ser Met Ile Gln Ser Gln Ser		
	290	295	300
Ser Ala Pro Thr	Ser Gln Glu Pro Ala Tyr Thr Leu Tyr Ser Leu Ile		
305	310	315	320
Gln Pro Ser Arg	Lys Ser Gly Ser Arg Lys Arg Asn His Ser Pro Ser		
	325	330	335
Phe Asn Ser Thr	Ile Tyr Glu Val Ile Gly Lys Ser Gln Pro Lys Ala		
	340	345	350
Gln Asn Pro Ala	Arg Leu Ser Arg Lys Glu Leu Glu Asn Phe Asp Val		
	355	360	365
Tyr Ser			
370			
<210> 204			
<211> 289			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 204			
Met Lys Thr Leu	Pro Ala Met Leu Gly Thr Gly Lys Leu Phe Trp Val		
1	5	10	15
Phe Phe Leu Ile	Pro Tyr Leu Asp Ile Trp Asn Ile His Gly Lys Glu		
	20	25	30
Ser Cys Asp Val	Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His Ser Ile		
	35	40	45
Leu Ala Gly Asp	Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr Cys Ala		
	50	55	60
Asn Arg Pro His	Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr Cys Val		
65	70	75	80
Lys Leu Glu Asp	Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn Ile Ser		
	85	90	95
Phe Phe Ile Leu	His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn Gly Ser		
	100	105	110
Tyr Arg Cys Ser	Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser His Ser		

115					120					125						
Thr	Thr	Leu	Tyr	Val	Thr	Asp	Val	Lys	Ser	Ala	Ser	Glu	Arg	Pro	Ser	
130					135					140						
Lys	Asp	Glu	Met	Ala	Ser	Arg	Pro	Trp	Leu	Leu	Tyr	Arg	Leu	Leu	Pro	
145					150					155					160	
Leu	Gly	Gly	Leu	Pro	Leu	Leu	Ile	Thr	Thr	Cys	Phe	Cys	Leu	Phe	Cys	
165					170					175						
Cys	Leu	Arg	Arg	His	Gln	Gly	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Asp	Thr	Ala	
180					185					190						
Gly	Arg	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Asp	Ala	His	Leu	Lys	Ser	Glu	Gln	Thr	
195					200					205						
Glu	Ala	Ser	Thr	Arg	Gln	Asn	Ser	Gln	Val	Leu	Leu	Ser	Glu	Thr	Gly	
210					215					220						
Ile	Tyr	Asp	Asn	Asp	Pro	Asp	Leu	Cys	Phe	Arg	Met	Gln	Glu	Gly	Ser	
225					230					235					240	
Glu	Val	Tyr	Ser	Asn	Pro	Cys	Leu	Glu	Glu	Asn	Lys	Pro	Gly	Ile	Val	
245					250					255						
Tyr	Ala	Ser	Leu	Asn	His	Ser	Val	Ile	Gly	Pro	Asn	Ser	Arg	Leu	Ala	
260					265					270						
Arg	Asn	Val	Lys	Glu	Ala	Pro	Thr	Glu	Tyr	Ala	Ser	Ile	Cys	Val	Arg	
275					280					285						

Ser

205

 $\langle 211 \rangle$ 20

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列描述:合成肽

〈400〉 205

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1

5

10

15

Gly Ser Thr Gly

20

206 $\langle 210 \rangle$

$\langle 211 \rangle$ 60

⟨212⟩ DNA

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列描述:合成寡核苷酸

<400> 206

atggaaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt ggggtgccagg atccacagga 60

<210> 207

<211> 1398

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 207

caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgctctc ctggacagtc gatcgccatc 60
 tcctgcaactg gaaccagcag tgacgttggt tggtatcaac agcaccagg caaagccccc 120
 aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg tttctaactg cttctctggc 180
 tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc atctctgggc tccaggctga ggacgaggt 240
 gattattact gcagctcaaa tacaagaagc agcactttgg tgttcggcgg agggaccaag 300
 ctgaccgtcc taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggtc tggtggtggt 360
 ggatccctcg agatggccga agtgacgtg gtgcagtctg gggctgagat gaagaagcct 420
 ggggcctcac tgaagctctc ctgcaaggct tctggataca cttcatcga ctactatgta 480
 tactggatgc gacaggcccc tggacaaggg cttgagtcca tgggatgat caaccctaac 540
 agtggtggca caaactatgc acagaagttt cagggcaggg tcacatgac cagggacacg 600
 tccatcagca cagcctacat ggagctgagc aggctgagat ctgacgacac cgccatgtat 660
 tactgtgcgc gctcccagcg tgacggttac atggattact ggggtcaagg tactctggtg 720
 accgtctcct cagcggccgc aattgaagtt atgtatcctc ctccctacct agacaatgag 780
 aagagcaatg gaaccattat ccatgtgaaa gggaaacacc tttgtccaag tcccctat 840
 cccggacctt ctaagccctt ttgggtgctg gtggtggtg gtggagtcct ggcttgctat 900
 agcttgctag taacagtggc ctttattatt ttctgggtga ggagtaagag gagcaggctc 960
 ctgcacagtg actacatgaa catgactccc cgccgccccg ggcccacccg caagcattac 1020
 cagccctatg ccccaccacg cgacttcgca gcctatcgct ccagagtga gttcagcagg 1080
 agcgcagacg ccccgcgta ccagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta 1140
 ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg 1200
 ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggctgtaca atgaactgca gaaagataag 1260
 atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac 1320
 gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc cttcacatg 1380
 caggccctgc cccctcgc 1398

<210> 208

<211> 1419

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 208

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttttg atgtacactg gtaccagcag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttat 300
 gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggttcta gaggtgggtg tggtagcggc 360
 ggcggcggct ctggtgggtg tggatccctc gagatggccc aggtccagct ggtacagtct 420
 ggggctgagg tgaagaagcc tggggcctca gtgaaggctt cctgcaaggc ttctggatac 480
 accttcaccg actactatat gcactgggtg cgacaggccc ctggacaacg gcttgagtgg 540
 atgggatgga tcaaccctaa cagtgggtgg acaactatg cacagaagtt tcaggacagg 600
 atcaccgtga ccaggacac ctccagcaac acaggtaca tggagctgac caggctgaga 660
 tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgcg cgctctccgt actctgggtg tctggataaa 720
 tggggtaag gtactctggt gaccgtctcc tcagcggccg caattgaagt tatgtatcct 780
 cctccttacc tagacaatga gaagagcaat ggaaccatta tccatgtgaa agggaaacac 840
 ctttgtccaa gtcccctatt tcccggacct tctaagccct tttgggtgct ggtggtggtt 900
 ggtggagtcc tggcttgcta tagcttgcta gtaacagtgg cctttattat tttctgggtg 960
 aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgcccccc 1020
 gggcccacc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 1080
 tccagagtga agttcagcag gagcgcagac gccccgcgt accagcaggg ccagaaccag 1140
 ctctataacg agctcaatct aggacgaaga gaggagtacg atgttttgga caagagacgt 1200
 ggccgggacc ctgagatggg gggaaagccg agaaggaaga accctcagga aggctgtac 1260
 aatgaactgc agaaagataa gatggcggag gcctacagtg agattgggat gaaaggcgag 1320
 cgccggagg gcaaggggca cgatggcctt taccagggtc tcagtacagc caccaaggac 1380
 acctacgacg cccttcacat gcaggccctg cccctcgc 1419

<210> 209

<211> 1410

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 209

tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatg 60
 tcttggtctg gaaccagctc caacatcggg agtcaactctg taaactggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggaacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tggctctggta 300
 ttccggcgag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtgggtg tagcggcggc 360
 ggccggtctg gtggtgggtg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt gcagtctgga 420

gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
 tttaccagct actggatcgg ctgggtgctg cagatgcccc ggaaaggcct ggagtggatg 540
 gggatcatct atcctgggtga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccacgtc 600
 accatctcag ctgacaagtc catcagcact gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
 tcggacaccg ccatgtatta ctgtgctgct tactctgggt ctttcgataa ctgggggtcaa 720
 ggtactctgg tgaccgtctc ctcagcggcc gcaattgaag ttatgtatcc tcctccttac 780
 ctagacaatg agaagagcaa tggaaccatt atccatgtga aagggaaca cttttgtcca 840
 agtccccat ttcccggacc ttctaagccc ttttgggtgc tgggtgggtg tgggtggatc 900
 ctggcttgct atagcttgct agtaacagt gcctttatta ttttctgggt gaggagtaag 960
 aggagcaggc tcctgcacag tgactacatg aacatgactc cccgccgcc cgggcccacc 1020
 cgcaagcatt accagcccta tgccccacca cgcgacttc cagcctatcg ctccagagt 1080
 aagttcagca ggagcgcaga cgccccgcg taccagcagg gccagaacca gctctataac 1140
 gagctcaatc taggacgaag agaggagtac gatgttttgg acaagagacg tggccgggac 1200
 cctgagatgg ggggaaagcc gagaaggaag aaccctcagg aaggcctgta caatgaactg 1260
 cagaaagata agatggcgga ggcctacagt gagattggga tgaaaggcga gcgccggagg 1320
 ggcaaggggc acgatggcct ttaccagggt ctcagtacag ccaccaagga cacctacgac 1380
 gcccttcaca tgcaggccct gccccctcgc 1410

<210> 210

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 210

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 211

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成寡核苷酸

<400> 211

ggtggaggtg gatcaggtgg aggtggatct ggtggaggtg gatct 45

<210> 212

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 212

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 213

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 214

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 215

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 215

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 216

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 216

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly Ser
<210> 217
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 217
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20
<210> 218
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 218
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25
<210> 219
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成多肽
<400> 219
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30
<210> 220
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 220

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
1				5					10					15	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
			20					25					30		
Gly	Gly	Ser													
		35													

<210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 221

Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
1				5					10				15	

<210> 222

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 222

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
1				5					10				15		
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro								
			20												

<210> 223

<211> 62

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 223

Glu	Leu	Lys	Thr	Pro	Leu	Gly	Asp	Thr	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Arg	Cys
1				5					10				15		
Pro	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Thr	Pro	Pro	Pro	Cys	Pro	Arg	Cys	Pro

	20		25		30										
Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Thr	Pro	Pro	Pro	Cys	Pro	Arg	Cys	Pro	Glu
	35		40		45										
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Thr	Pro	Pro	Pro	Cys	Pro	Arg	Cys	Pro		
	50		55		60										

<210> 224
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 224
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5
 <210> 225
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 225
 Ala Ala Ala
 1
 <210> 226
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 226
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
 20 25 30
 Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
 35 40 45
 Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
 50 55 60
 Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
 65 70 75 80
 Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp

	85		90		95
Thr Phe Val	Leu Thr Leu Ser Asp	Phe Arg Arg Glu Asn	Glu Gly Cys		
	100		105		110
Tyr Phe Cys	Ser Ala Leu Ser Asn	Ser Ile Met Tyr Phe	Ser His Phe		
	115		120		125
Val Pro Val	Phe Leu Pro Ala Lys	Pro Thr Thr Thr	Pro Ala Pro Arg		
	130		135		140
Pro Pro Thr	Pro Ala Pro Thr Ile	Ala Ser Gln Pro	Leu Ser Leu Arg		
145		150		155	160
Pro Glu Ala	Cys Arg Pro Ala Ala	Gly Gly Ala Val	His Thr Arg Gly		
	165		170		175
Leu Asp Phe	Ala Cys Asp Ile Tyr	Ile Trp Ala Pro	Leu Ala Gly Thr		
	180		185		190
Cys Gly Val	Leu Leu Leu Ser Leu	Val Ile Thr Leu	Tyr Cys Asn His		
	195		200		205
Arg Asn Arg	Arg Arg Val Cys Lys	Cys Pro Arg Pro	Val Val Lys Ser		
	210		215		220
Gly Asp Lys	Pro Ser Leu Ser Ala	Arg Tyr Val			
225		230		235	

<210> 227

<211> 213

<212> DNA

<213> 智人

<400> 227

```

cccaccacga cgccagcgcc gcgaccacca accccggcgc ccacgatcgc gtcgcagccc 60
ctgtccctgc gcccagaggc gtgccggcca gcggcggggg gcgcagtgca cacgaggggg 120
ctggacttcg cctgtgatat ctacatctgg gcgcccctgg ccgggacttg tggggtcctt 180
ctcctgtcac tggttatcac cttttactgc aac 213

```

<210> 228

<211> 126

<212> DNA

<213> 智人

<400> 228

```

aaacggggca gaaagaagct cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60
actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120
gaactg 126

```

<210> 229

<211> 7671

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成多核苷酸

<400> 229

```
ccttctctag gcgcccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60
gtaaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gcccctctct ccaagctcac 120
ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180
gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac tgctgtgtct gactcagcca ccctcagcgt 300
ctgggacccc cgggcagagg gtcaccatct cttgttctgg acgcagttcc aacatcgga 360
gtaattctgt taactggtat cgacaactcc caggagcggc ccccaaactc ctcatctata 420
gtaataatca gcgcccccca ggggtccctg tgcgattctc tggtccaag tctggcacct 480
cagcctccct ggccatcagt gggtccagt ctgaagatga ggccacttat tactgtgcaa 540
catgggatga caatctgaat gttcactatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc 600
taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggctc tgggtggtgt ggatccctcg 660
agatggccca ggtgcagctg gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct gggtcctcgg 720
tgaaggctct ctgcaaggct tctggaggca cttcagcag ctatgctatc agctgggtgc 780
gacaggcccc tggacaaggg cttgagtgga tgggaaggat catccctatc cttggtatag 840
caaactacgc acagaagtcc cagggcagag tcacgattac cgcgacaaa tccacgagca 900
cagcctacat ggagctgagc agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcgc 960
gcggtggtta ctactctcat gacatgtggt ctgaagattg gggtaaggt actctggtga 1020
ccgtctcctc agcggccgca cccaccacga cgccagcgcc gcgaccacca accccggcgc 1080
ccacgatcgc gtcgcagccc ctgtccctgc gccagaggc gtgccggcca gcggcggggg 1140
gcgcagtgca cacgaggggg ctggacttcg cctgtgatat ctacatctgg gcgcccctgg 1200
ccgggacttg tggggtcctt ctctgtcac tggttatcac cttttactgc aacaaacggg 1260
gcagaaagaa gctcctgtat atattcaaac aaccatttat gagaccagta caaactactc 1320
aagaggaaga tggctgtagc tgccgatttc cagaagaaga agaaggagga tgtgaactga 1380
gagtgaagtt cagcaggagc gcagagcccc ccgcgtacca gcagggccag aaccagctct 1440
ataacgagct caatctagga cgaagagagg agtacgatgt tttggacaag agacgtggcc 1500
gggacctga gatgggggga aagccgagaa ggaagaacct tcaggaaggc ctgtacaatg 1560
aactgcagaa agataagatg gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa ggcgagcgcc 1620
ggaggggcaa ggggcacgat ggcttttacc aggtctcag tacagccacc aaggacacct 1680
acgacgccct tcacatgcag gccctgcccc ctgcctaaca gccactcgag gatccggatt 1740
agtccaattt gttaaagaca ggatatcagt ggtccaggct ctagttttga ctcaacaata 1800
tcaccagctg aagcctatag agtacgagcc atagataaaa taaaagattt tatttagtct 1860
ccagaaaaag gggggaatga aagacccac ctgtaggttt ggcaagctag cttaagtaac 1920
gccattttgc aaggcatgga aaaatacata actgagaata gagaagttca gatcaaggct 1980
aggaacagat ggaacagctg aatatgggcc aaacaggata tctgtggtaa gcagttcctg 2040
ccccggctca gggccaagaa cagatggaac agctgaatat gggccaaca ggatatctgt 2100
```

```

ggtaagcagt tcctgccccg gctcagggcc aagaacagat ggtccccaga tgcggtccag 2160
ccctcagcag tttctagaga accatcagat gtttcagggt tgccccaagg acctgaaatg 2220
accctgtgcc ttatttgaac taaccaatca gttcgcttct cgcttctgtt cgcgcgcttc 2280
tgctccccga gctcaataaa agagcccaca acccctcact cggggcgcca gtcctccgat 2340
tgactgagtc gcccgggtac ccgtgtatcc aataaacctt cttgcagttg catccgactt 2400
gtgggtctcgc tgttccttgg gagggctctc tctgagtgat tgactaccgg tcagcggggg 2460
tctttcacac atgcagcatg tatcaaaatt aatttggttt tttttcttaa gtatttacat 2520
taaattggcca tagtacttaa agttacattg gcttccttga aataaacatg gagtattcag 2580
aatgtgtcat aaatatttct aattttaaga tagtatctcc attggctttc tactttttct 2640
tttatttttt tttgtcctct gtcttccatt tgttgttgtt gttgtttgtt tgtttgtttg 2700
ttggttgggt ggtaatttt tttttaaaga tcctacacta tagttcaagc tagactatta 2760
gctactctgt aaccagggt gacctgaag tcatgggtag cctgctgttt tagccttccc 2820
acatctaaga ttacaggtat gagctatcat ttttgg tata ttgattgatt gattgattga 2880
tgtgtgtgtg tgtgattgtg tttgtgtgtg tgactgtgaa aatgtgtgta tgggtgtgtg 2940
tgaatgtgtg tatgtatgtg tgtgtgtgag tgtgtgtgtg tgtgtgtgca tgtgtgtgtg 3000
tgtgactgtg tctatgtgta tgactgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 3060
tgtgtgtgtg ttgtgaaaaa atattctatg gtagtgagag ccaacgctcc ggctcaggtg 3120
tcaggttggg ttttgagaca gagtcttca cttagcttgg aattcactgg ccgtcgtttt 3180
acaacgtcgt gactgggaaa accctggcgt tacccaactt aatcgcttg cagcacatcc 3240
ccctttcgcc agctggcgta atagcgaaga ggccgcacc gatcgccctt cccaacagtt 3300
gcgcagcctg aatggcgaaat ggcgctgat gcggtatttt ctcttacgc atctgtgcgg 3360
tatttcacac cgcatatggt gcactctcag tacaatctgc tctgatgccg catagttaag 3420
ccagccccga caccgcca caccgctga cgcgcctga cgggcttgct tgctcccggc 3480
atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc 3540
gtcatcaccg aaacgcgcga tgacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt ttataggtta 3600
atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg 3660
gaaccctat ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat 3720
aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc 3780
gtgtcgccct tattcccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa 3840
cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac 3900
tggtatctcaa cagcggtaag atccttgaga gtttcgccc cgaagaacgt tttccaatga 3960
tgagcacttt taaagtctg ctatgtggcg cggattatc ccgtattgac gccgggcaag 4020
agcaactcgg tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca 4080
cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgtc gccataacca 4140
tgagtataaa cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa 4200
ccgttttttt gcacaacatg ggggatcatg taactcgctt tgatcgttgg gaaccggagc 4260
tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa 4320
cgttgcgcaa actattaact ggcgaaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag 4380
actggatgga ggcgataaaa gttgcaggac cacttctgcg ctcggccctt ccggttggt 4440

```

```

ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac 4500
tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa 4560
ctatggatga acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctactgatt aagcattggt 4620
aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat 4680
ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaatac ccttaacgtg 4740
agttttcggt ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc 4800
ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcggtgg 4860
tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag 4920
cgcagatacc aaataactgtc cttctagtgt agccgtagt aggccaccac ttcaagaact 4980
ctgtagcacc gcctacatac ctgctctgc taatcctgt accagtggct gctgccagt 5040
gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccgat aaggcgcagc 5100
ggtcgggctg aacggggggg tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg 5160
aactgagata cctacagcgt gagcattgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg 5220
cggacaggta tccggtaacg ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag 5280
ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc 5340
gatttttgtg atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcgcct 5400
ttttacgggt cctggccttt tgctggcctt ttgctcatat gttctttcct gcgttatccc 5460
ctgattctgt ggataaccgt attaccgcct ttgagtgage tgataccgct cgccgcagcc 5520
gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgage aggaagcgga agagcgcca atacgaaac 5580
cgctctccc cgcgcttg cggattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact 5640
ggaaagcggg cagtgagec aacgcaatta atgtagttg gctactcat taggcacccc 5700
aggctttaca ctttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat 5760
ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt acgccaagct ttgctcttag gagtttccta 5820
atacatccca aactcaaata tataaagcat ttgacttggt ctatgcccta gggggcgggg 5880
ggaagctaag ccagcttttt ttaacattta aaatgttaat tccattttta atgcacagat 5940
gtttttattt cataagggtt tcaatgtgca tgaatgtgc aatattcctg ttaccaaagc 6000
tagtataaat aaaaatagat aaacgtggaa attacttaga gtttctgtca ttaacgtttc 6060
cttcctcagt tgacaacata aatgcgtgc tgagcaagcc agtttgcac tgtcaggatc 6120
aatttcccat tatgccagtc atattaatta ctagtcaatt agttgatttt tatttttgac 6180
atatacatgt gaatgaaaga cccacactgt aggtttggca agctagctta agtaacgcca 6240
ttttgcaagg catggaaaaa tacataactg agaatagaaa agttcagatc aaggtcagga 6300
acagatggaa cagctgaata tgggccaac aggatctctg tggtaagcag ttctgcccc 6360
ggctcagggc caagaacaga tggaacagct gaatatgggc caaacaggat atctgtggta 6420
agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc ccagatgcg gtccagccct 6480
cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc ccaaggacct gaaatgacct 6540
tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgt tctgttcgag cgcttatgct 6600
ccccgagctc aataaaagag cccacaaccc ctactcggg gcgccagtc tccgattgac 6660
tgagtcgccc gggtagccgt gtatccaata aaccctcttg cagttgcac cgacttgtag 6720
tctcgtgtt ccttgggagg gtctcctctg agtgattgac taccgctcag cggggtctt 6780

```


tcatttgggg gctcgtccgg gatcgggaga cccctgcccc gggaccaccg acccaccacc 6840
 gggaggtaag ctggccagca acttatctgt gtctgtccga ttgtctagtg tctatgactg 6900
 attttatgcg cctgcgtcgg tactagttag ctaactagct ctgtatctgg cggaccctgt 6960
 gtggaactga cgagttcggg acacccggcc gcaaccctgg gagacgtccc agggacttcg 7020
 ggggccgttt ttgtggcccc acctgagtcc taaaatcccc atcgttttagg actctttggt 7080
 gcacccccct tagaggaggg atatgtgggt ctggtaggag acgagaacct aaaacagttc 7140
 ccgcctccgt ctgaattttt gctttcgggt tgggaccgaa gccgcgccgc gcgtcttgct 7200
 tgctgcagca tcgttctgtg ttgtctctgt ctgactgtgt ttctgtattt gtctgaaaat 7260
 atgggccccg gctagactgt taccactccc ttaagtttga ccttaggtca ctggaaagat 7320
 gtcgagcgga tcgctcacia ccagtcggta gatgtcaaga agagacgttg ggttaccttc 7380
 tgctctgcag aatggccaac ctttaacgtc ggatggccgc gagacggcac ctttaaccga 7440
 gacctcatca cccagggtta gatcaaggtc tttcacctg gcccgcatgg acaccagac 7500
 caggctccct acatcgtgac ctgggaagcc ttggcttttg accccctcc ctgggtcaag 7560
 ccctttgtac accctaagcc tccgcctcct ctctctccat ccgccccgtc tctccccctt 7620
 gaacctcctc gttcgacccc gcctcgatcc tccctttatc cagccctcac t 7671

<210> 230

<211> 7653

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 230

ggccctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgccccctt 60
 gtaaacttcc ctgacctga catgacaaga gttactaaca gcccctctct ccaagctcac 120
 ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctacaa 180
 gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
 tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggat cctatgagct gactcagcca ccctcagcgt 300
 ctgggacccc cgggcagagg gtcaccatgt cttgttctgg aaccagctcc aacatcgaa 360
 gtcactctgt aaactggtac cagcagctcc caggaaaggc ccccaaactc ctcatctata 420
 ctaataatca gcggccctca ggggtccctg accgattctc tggtccaag tctggcacct 480
 cagcctccct ggccatcagt ggccctcagt ctgaggatga ggctgattat tactgtgcag 540
 catgggatgg cagcctgaat ggtctgggtat tcggcggagg gaccaagctg accgtcctag 600
 gttctagagg tgggtggtgt agcggcggcg gcggctctgg tgggtggtgga tccctcgaga 660
 tggccgaggt gcagctgggt cagtctggag cagaggtgaa aaagcccgga gagtctctga 720
 agatctcctg taagggttct ggatacagct ttaccagcta ctggatcggc tgggtgcgcc 780
 agatgcccgg gaaaggcctg gagtggatgg ggatcatcta tcctggtgac tctgatacca 840
 gatacagccc gtccttccaa ggccacgtca ccatctcagc tgacaagtcc atcagcactg 900
 cctacctgca gtggagcagc ctgaaggcct cggacaccgc catgtattac tgtgcgcgct 960
 actctggttc tttcgataac tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc tcagcggccg 1020

caccaccac gacgccagcg ccgcgaccac caaccccgcc gccacgac gcgtcgcagc 1080
ccctgtccct gcgcccagag gcgtgccggc cagcggcgagg gggcgagctg cacacgaggg 1140
ggctggactt cgctgtgat atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggctc 1200
ttctcctgtc actggttata accctttact gcaacaaacg gggcagaaag aagctcctgt 1260
atatattcaa acaaccattt atgagaccag taaaactac tcaagaggaa gatggctgta 1320
gctgccgatt tccagaagaa gaagaaggag gatgtgaact gagagtgaag ttcagcagga 1380
gcgcagagcc ccccgctac cagcagggcc agaaccagct ctataacgag ctcaatctag 1440
gacgaagaga ggagtacgat gttttggaca agagacgtgg ccgggaccct gagatggggg 1500
gaaagccgag aaggaagaac cctcaggaag gcctgtacaa tgaactgcag aaagataaga 1560
tgccggaggc ctacagttag attgggatga aaggcgagcg ccggaggggc aaggggcacg 1620
atggccttta ccagggtctc agtacagcca ccaaggacac ctacagcgc cttcacatgc 1680
aggccctgcc ccctcgctaa cagccactcg aggatccgga ttagtccaat ttgttaaaga 1740
caggatatca gtgtccagg ctctagtttt gactcaacaa taccaccagc tgaagcctat 1800
agagtacgag ccatagataa aataaaagat tttatttagt ctccagaaaa aggggggaat 1860
gaaagacccc acctgtaggt ttggcaagct agcttaagta acgcatcttt gcaaggcatg 1920
gaaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg tcaggaacag atggaacagc 1980
tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaaag 2040
aacagatgga acagctgaat atgggcaaaa caggatatct gtggtagca gttcctgccc 2100
cggctcaggg ccaagaacag atggtcccca gatgcggtcc agccctcagc agtttctaga 2160
gaaccatcag atgtttccag ggtgccccaa ggacctgaaa tgacctgtg cttattttga 2220
actaaccaat cagttcgctt ctgcgttctg ttgcgcgctt tctgctcccc gagctcaata 2280
aaagagccca caacccctca ctcggggcgc cagtcctccg attgactgag tcgcccgggt 2340
accctgttat ccaataaacc ctctgcagt tgcacccgac ttgtggtctc gctgttcctt 2400
gggaggggtc cctctgagt attgactacc cgtcagcggg ggtctttcac acatgcagca 2460
tgtatcaaaa ttaatttggg ttttttctt aagtatttac attaatggc catagtactt 2520
aaagttacat tggcttcctt gaaataaaca tggagtattc agaatgtgtc ataaatat 2580
ctaattttta gatagtatct ccattggctt tctacttttt cttttatttt tttttgtcct 2640
ctgtcttcca tttgtgttg ttgtgtttg tttgtttgt ttgtgtgttg ttgtttaatt 2700
tttttttaaa gatcctacac tatagttcaa gtagactat tagctactct gtaaccagc 2760
gtgacctga agtcatgggt agcctgctgt ttagccttc ccacatctaa gattacaggt 2820
atgagctatc atttttggta tattgattga ttgattgatt gatgtgtgtg tgtgtgattg 2880
tgtttgtgtg tgtactgtg aaaatgtgtg tatgggtgtg tgtgaatgtg tgtatgtatg 2940
tgtgtgtgtg agtgtgtgtg tgtgtgtgtg catgtgtgtg tgtgtgactg tgtctatgtg 3000
tatgactgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tttgtgaaa 3060
aaatattcta tggtagtgag agccaacgct ccggctcagg tgcaggttg gtttttgaga 3120
cagagtcttt cacttagctt ggaattcact ggccgtcgtt ttacaacgct gtgactggga 3180
aaaccctggc gttaccaaac ttaatcgct tgcagcatat cccctttcgc ccagctggcg 3240
taatagcgaa gagggccgca ccgatcgccc ttcccaacag ttgcgcagcc tgaatggcga 3300
atggcgccctg atgcggtatt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg 3360

```

gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacacccgcc 3420
aacacccgct gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccc gcatccgctt acagacaagc 3480
tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc 3540
gatgacgaaa gggcctcgtg atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg 3600
tttcttagac gtcaggtggc acttttcggg gaaatgtgcg cggaaccctt atttgtttat 3660
ttttctaaat acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc 3720
aataatatgg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc cttattccct 3780
tttttgccgc attttgcctt cctgtttttg ctcaccaga aacgctggtg aaagtaaaag 3840
atgctgaaga tcagttgggt gcacgagtgg gttacatcga actggatctc aacagcggtg 3900
agatccttga gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagtcc 3960
tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgccgggca agagcaactc ggtcgccgca 4020
tacactattc tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg 4080
atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacactgcgg 4140
ccaacttact tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca 4200
tggggggatca tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa 4260
acgacgagcg tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac aacgttgcg aaactattaa 4320
ctggcgaaact acttactcta gttccccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata 4380
aagttgcagg accacttctg cgctcggccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat 4440
ctggagccgg tgagcgtggg tctcgcggtg tcattgcagc actggggcca gatggtaagc 4500
cctcccgtat cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata 4560
gacagatcgc tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt 4620
actcatatat actttagatt gatttaaaac ttcatTTTTA atttaaaagg atctaggtga 4680
agatcctttt tgataatctc atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag 4740
cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa 4800
tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccgatcaag 4860
agctaccaac tctttttccg aaggtaactg gttcagcag agcgcagata ccaaatactg 4920
tccttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat 4980
acctcgctct gctaatcctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta 5040
ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg 5100
gttcgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc 5160
gtgagcattg agaaaagcgcc acgcttcccg aaggggagaaa ggccggacagg tatccggtaa 5220
gcggcagggg cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc aggggggaaac gcctgggtatc 5280
tttatagtcg tgtcgggttt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt 5340
cagggggggc gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcttgacct 5400
tttgctggcc ttttgctcac atgttttttc ctgcgttatt ccctgattct gtggataacc 5460
gtattaccgc ctttgagtga gctgataccg ctgcgccgag ccgaacgacc gagegcagcg 5520
agtcagtgag cgaggaagcg gaagagcgcc caatacgcaa accgcctctc cccgcgcgtt 5580
ggccgattca ttaatgcagc tggcacgaca ggtttccgca ctggaaagcg ggcagtgagc 5640
gcaacgcaat taatgtgagt tagctcactc attaggcacc ccaggcttta cactttatgc 5700

```

ttccggctcg tatgttgtgt ggaattgtga gcggataaca atttcacaca ggaaacagct 5760
atgaccatga ttacgccaag ctttgctctt aggagtttcc taatacatcc caaactcaaa 5820
tatataaagc atttgacttg ttctatgccc tagggggcgg ggggaagcta agccagcttt 5880
ttttaacatt taaaatgtta attccatttt aaatgcacag atgtttttat ttcataaggg 5940
tttcaatgtg catgaatgct gcaatattcc tgttaccaa gctagtataa ataaaaatag 6000
ataaacgtgg aaattactta gagtttctgt cattaacgtt tccttcctca gttgacaaca 6060
taaatgcgct gctgagcaag ccagtttgca tctgtcagga tcaatttccc attatgccag 6120
tcatattaat tactagtcaa ttagttgatt tttatttttg acatatacat gtgaatgaaa 6180
gacccacact gtaggtttgg caagctagct taagtaacgc ctttttgcaa ggcattggaaa 6240
aatacataac tgagaataga aaagttcaga tcaaggtcag gaacagatgg aacagctgaa 6300
tatgggccaac acaggatata tgtggtaagc agttcctgcc ccggctcagg gccagaaca 6360
gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc 6420
tcagggccaac gaacagatgg tccccagatg cgggtccagc ctcagcagtt tctagagaac 6480
catcagatgt ttccagggtg cccaaggac ctgaaatgac cctgtgcctt atttgaacta 6540
accaatcagt tcgcttctcg cttctgttcg cgcgcttatg ctccccgagc tcaataaaag 6600
agcccacaac ccctcactcg gggcgccagt cctccgattg actgagtcgc ccgggtaccc 6660
gtgtatccaa taaaccctct tgcagttgca tccgacttgt ggtctcgtg ttccttggga 6720
gggtctcctc tgagtgattg actaccgctc agcgggggtc tttcatttg gggctcgtcc 6780
gggatcgga gacccctgcc cagggaccac cgaccacca ccgggaggta agctggccag 6840
caacttatct gtgtctgtcc gattgtctag tgtctatgac tgattttatg cgcctgcgtc 6900
ggtactagtt agctaactag ctctgtatct ggcgaccggc tgggtggaact gacgagttcg 6960
gaacacccgg ccgcaaccct gggagacgtc ccagggactt cgggggcccgt ttttgtggcc 7020
cgacctgagt cctaaaatcc cgatcgttta ggactctttg gtgcaccccc cttagaggag 7080
ggatatgtgg ttctggtagg agacgagaac ctaaaacagt tcccgcctcc gtctgaattt 7140
ttgctttcgg tttgggaccg aagccgcgcc gcgcgtcttg tctgctgcag catcgttctg 7200
tgttgtctct gtctgactgt gtttctgtat ttgtctgaaa atatgggccc gggctagact 7260
gttaccactc ccttaagttt gacctaggt cactggaaag atgtcgagcg gatcgctcac 7320
aaccagtcgg tagatgtcaa gaagagacgt tgggttacct tctgctctgc agaattggcca 7380
acctttaacg tcggatggcc gcgagacggc acctttaacc gagacctcat caccaggtt 7440
aagatcaagg tcttttcacc tggcccgcat ggacaccag accaggtccc ctacatcgtg 7500
acctgggaag ccttggcttt tgacccccct ccctgggtca agccctttgt acaccctaag 7560
cctccgcctc ctcttcctcc atccgccccg tctctcccc ttgaacctcc tcgttcgacc 7620
ccgcctcgat cctcccttta tccagcctc act 7653

<210> 231

<211> 7668

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 231

```

ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60
gtaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gcccctctct ccaagctcac 120
ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180
gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac aggtctgtgt gactcagcca ccctcagcgt 300
ctgggacccc cgggcagagg gtcaccatct cttgttctgg aagcagctcc aacatcgaa 360
gtaattacgt attctggtac cagcagctcc caggaaaggc ccccaaactc ctcatctata 420
gtaataatca gcggccctca ggggtccctg accgattctc tggctccaag tctggcacct 480
cagcctccct ggccatcagt gggctccggt ccgaggatga ggctgattat tactgtgcag 540
catgggatga cagcctgagt gcctcttatg ttttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc 600
taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggtc tgggtggtgt ggatccctcg 660
agatggccca ggtgcagctg gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct gggctcctcg 720
tgaaggcttc ctgcaaggct tctggaggca cttcagcag ctatgctatc agctgggtgc 780
gacaggcccc tggacaaggg cttgagtgga tgggaaggat catccctatc cttggtacag 840
caaaactacgc acagaagttc cagggcagag tcacgattac cgcgacgaa tccacagca 900
cagcctacat ggagctgagc agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcgc 960
gctctggtta cggttcttac cgttgggaag attcttgggg tcaaggtact ctggtgaccg 1020
tctcctcagc ggccgcaccc accacgacgc cagcgccgcg accaccaacc ccggcgccca 1080
cgatcgctc gcagcccctg tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcggggggcg 1140
cagtgcacac gagggggctg gacttcgcct gtgatatcta catctggcg cccctggccg 1200
ggacttgtgg ggtccttctc ctgtcactgg ttatcacctt ttactgcaac aaacggggca 1260
gaaagaagct cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa actactcaag 1320
aggaagatgg ctgtagctgc cgatttcag aagaagaaga aggaggatgt gaactgagag 1380
tgaagttcag caggagcgca gagcccccg cgtaccagca gggccagaac cagctctata 1440
acgagctcaa tctaggacga agagaggagt acgatgtttt ggacaagaga cgtggccggg 1500
accctgagat ggggggaaag ccgagaagga agaaccctca ggaaggcctg tacaatgaac 1560
tgcagaaaga taagatggcg gaggcctaca gtgagattgg gatgaaaggc gagcgccgga 1620
ggggcaaggg gcacgatggc ctttaccagg gtctcagtag agccaccaag gacacctacg 1680
acgcccttca catgcaggcc ctgcccctc gctaacagcc actcaggat ccgattagt 1740
ccaatttgtt aaagacagga tatcagtgggt ccaggctcta gttttgactc aacaatatca 1800
ccagctgaag cctatagagt acgagccata gataaaataa aagattttat ttagtctcca 1860
gaaaaagggg ggaatgaaag accccacctg taggtttggc aagctagctt aagtaacgcc 1920
attttgcaag gcatggaaaa atacataact gagaatagag aagttcagat caaggtcagg 1980
aacagatgga acagctgaat atgggcaaaa caggatatct gtggtaaagca gttcctgccc 2040
cggctcaggg ccaagaacag atggaacagc tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt 2100
aagcagttcc tgccccggt cagggccaag aacagatggt cccagatgc ggtccagccc 2160
tcagcagttt ctagagaacc atcagatggt tccagggtgc ccaaggacc tgaatgacc 2220
ctgtgcctta ttgaaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc 2280

```

```

tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg ggcgccagtc ctccgattga 2340
ctgagtcgcc cgggtacccg tgtatccaat aaaccctctt gcagttgcat ccgacttggtg 2400
gtctcgtctgt tccttgggag ggtctcctct gagtgattga ctacccgtca gcgggggtct 2460
ttcacacatg cagcatgtat caaaattaat ttggtttttt ttcttaagta tttacattaa 2520
atggccatag tacttaaaagt tacattggct tccttgaaat aaacatggag tattcagaat 2580
gtgtcataaa tatttctaata ttaagatag tatctccatt ggctttctac tttttctttt 2640
attttttttt gtcctctgtc ttccatttgt tgttgttgtt gtttgtttgt ttgtttgttg 2700
gttggttggt taattttttt ttaaagatcc tacactatag ttcaagctag actattagct 2760
actctgtaac ccagggtgac cttgaagtca tgggtagcct gctgttttag cttcccaca 2820
tctaagatta caggtatgag ctatcatttt tgggtatattg attgattgat tgattgatgt 2880
gtgtgtgtgt gatttgtgtt gtgtgtgtga ctgtgaaat gtgtgtatgg gtgtgtgtga 2940
atgtgtgtat gtatgtgtgt gtgtgagtgt gtgtgtgtgt gtgtgcatgt gtgtgtgtgt 3000
gactgtgtct atgtgtatga ctgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 3060
gtgtgtgttg tgaaaaaata ttctatggta gtgagagcca acgctccggc tcaggtgtca 3120
ggttggtttt tgagacagag tctttcactt agcttggat tcactggccg tcgttttaca 3180
acgtcgtgac tgggaaaacc ctggcgttac ccaacttaat cgccttgcat cacatcccc 3240
tttcgccagc tggcgtaata gcgaagaggc ccgcaccgat cgccttccc aacagttgcg 3300
cagcctgaat ggcgaaatgg gcctgatgcg gtattttctc cttacgcac tgtgcggtat 3360
ttcacaccgc atatggtgca ctctcagtac aatctgctct gatgccgat agttaagcca 3420
gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg gcttgtctgc tcccggcatc 3480
cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg tgtcagaggt tttaccgtc 3540
atcaccgaaa cgcgcatga cgaaagggcc tcgtgatacg cctattttta taggttaatg 3600
tcatgataat aatggtttct tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa 3660
cccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac 3720
cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg 3780
tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt gccttctgt ttttgctcac ccagaaacgc 3840
tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg 3900
atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga 3960
gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg tattatcccc tattgacgcc gggcaagagc 4020
aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga atgacttgggt tgagtactca ccagtcacag 4080
aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg cagtgtgcc ataaccatga 4140
gtgataacac tgcgccaac ttactttctga caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg 4200
cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa ccggagctga 4260
atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt 4320
tgcgcaaact attaaactgg gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact 4380
ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac ttctgcgtc ggcccttcg gctggctggt 4440
ttattgctga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg 4500
ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt caggcaacta 4560
tggtatgaacg aaatagacag atcgctgaga taggtgcctc actgattaag catttgtaac 4620

```

tgtcagacca agtttactca tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta 4680
aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt 4740
tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt 4800
tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt 4860
gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc 4920
agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg 4980
tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg 5040
ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggg 5100
cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac 5160
tgagatacct acagcgtgag cattgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg 5220
acaggtatcc ggtaagcggc aggttcggaa caggagagcg cacgaggag cttccagggg 5280
gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat 5340
ttttgtgatg ctctgcaggg gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt 5400
tacggttcct ggccctttgc tggccttttg ctcacatgtt ctttctgcg ttatccccctg 5460
attctgtgga taaccgtatt accgcctttg agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa 5520
cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg aagcggaaga gcgccaata cgcaaaccgc 5580
ctctccccgc gcgttggccg attcattaat gcagctggca cgacaggttt cccgactgga 5640
aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg tgagttagct cactcattag gcaccccagg 5700
ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat tgtgagcggg taacaatttc 5760
acacaggaaa cagctatgac catgattacg ccaagctttg ctcttaggag tttcctaata 5820
catcccaaac tcaaataatat aaagcatttg acttgttcta tgccctaggg ggcgggggga 5880
agctaagcca gcttttttta acatttaaaa tgtaattcc attttaaatg cacagatgtt 5940
tttatttcat aagggtttca atgtgcatga atgctgcaat attcctgtta ccaaagctag 6000
tataaataaa aatagataaa cgtggaaatt acttagagtt tctgtcatta acgtttcctt 6060
cctcagttga caacataaat gcgctgctga gcaagccagt ttgcatctgt caggatcaat 6120
ttcccattat gccagtcata ttaattacta gtcaattagt tgatttttat ttttgacata 6180
tacatgtgaa tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt 6240
tgcaaggcat ggaaaaatac ataactgaga atagaaaagt tcagatcaag gtcaggaaca 6300
gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc 6360
tcagggccaa gaacagatgg aacagctgaa tatgggccaa acaggatatac tgtggtaagc 6420
agttcctgcc ccggctcagg gccaaagaca gatgggtccc agatgcggtc cagccctcag 6480
cagtttctag agaaccatca gatgtttcca gggtgccca aggacctgaa atgacctgt 6540
gccttatttg aactaaccaa tcagtctgct tctcgcttct gttegcgcgc ttatgctccc 6600
cgagctcaat aaaagagccc acaaccctc actcggggcg ccagtctctc gattgactga 6660
gtcggccggg taccgtgta tccaataaac cctcttgca ttcgatccga cttgtggtct 6720
cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt gattgactac ccgtcagcgg gggcttttca 6780
tttgggggct cgtccgggat cgggagaccc ctgcccagg accaccgacc caccaccggg 6840
aggtaagctg gccagcaact tatctgtgtc tgtccgattg tctagtgtct atgactgatt 6900
ttatgcgcct gcgtcggtag tagttagcta actagctctg tatctggcgg acccgtggtg 6960

gaactgacga gttcgggaaca cccggccgca accctgggag acgtcccagg gacttcgggg 7020
 gccgtttttg tggcccgacc tgagtcctaa aatccccgac gtttaggact ctttggtgca 7080
 ccccccttag aggagggata tgtggttctg gtaggagacg agaacctaaa acagttcccg 7140
 cctccgtctg aatttttgct ttcggtttgg gaccgaagcc gcgccgcgcg tcttgtctgc 7200
 tgcagcatcg ttctgtgttg tctctgtctg actgtgtttc tgtatttgtc tgaaaatatg 7260
 ggccccgggct agactgttac cactccctta agtttgacct taggtcactg gaaagatgtc 7320
 gagcggatcg ctcacaacca gtcggtagat gtcaagaaga gacgttgggt taccttctgc 7380
 tctgcagaat ggccaacctt taacgtcgga tggccgcgag acggcacctt taaccgagac 7440
 ctcacacccc aggttaagat caaggtcttt tcacctggcc cgcattggaca cccagaccag 7500
 gtcccctaca tcgtgacctg ggaagccttg gcttttgacc cccctccctg ggtcaagccc 7560
 tttgtacacc ctaagcctcc gcctcctctt cctccatccg ccccgctctt ccccttgaa 7620
 cctcctcgtt cgacccccgc tcgacccctc ctttatccag ccctcact 7668

<210> 232

<211> 7662

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 232

ccttctctag gcgcccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60
 gtaaacttcc ctgacctga catgacaaga gttactaaca gcccctctct ccaagctcac 120
 ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180
 gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
 tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac agtctgtgct gacgcagccg ccctcagtgt 300
 ctggggcccc agggcagagg gtcaccatct cctgcaactg gagcagctcc aacatcgggg 360
 caggttttga tgtacactgg taccagcagc ttccaggaac agccccaaa ctcctcatct 420
 atggtaacag caatcggccc tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca 480
 cctcagcctc cctggccatc actgggctcc aggetgagga tgaggctgat tattactgcc 540
 agtcctatga cagcagcctg agtggttatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc 600
 taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggtc tggtggtggt ggatccctcg 660
 agatggccca ggtccagctg gtacagtctg gggctgaggt gaagaagcct ggggcctcag 720
 tgaaggctc ctgcaaggt tctggataca cttcaccga ctactatatg cactgggtgc 780
 gacaggcccc tggacaacgg cttgagtga tgggatggat caaccctaac agtggtggca 840
 caaactatgc acagaagttt caggacagga tcaccgtgac caggacacc tccagcaaca 900
 caggctacat ggagctgacc aggetgagat ctgacgacac ggccgtgtat tactgtgcgc 960
 gctctccgta ctctggtgtt ctggataaat ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct 1020
 cagcggccgc acccaccacg acgccagcgc cgcgaccacc aaccccgcg cccacgatcg 1080
 cgctgcagcc cctgtccctg cgcccagagg cgtgccggcc agcggcgggg ggcgcagtgc 1140
 acacgagggg gctggacttc gcctgtgata tctacatctg ggcgcccctg gccgggactt 1200


```

gtggggctct tctcctgtca ctggttatca ccctttactg caacaaacgg ggcagaaaga 1260
agctcctgta tataattcaaa caaccattta tgagaccagt acaaactact caagaggaag 1320
atggctgtag ctgccgattt ccagaagaag aagaaggagg atgtgaactg agagtgaagt 1380
tcagcaggag cgcagagccc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc tataacgagc 1440
tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc cgggaccctg 1500
agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat gaactgcaga 1560
aagataagat ggcgagggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc cggaggggca 1620
aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc tacgacgccc 1680
ttcacatgca ggccctgccc cctcgttaac agccactcga ggatccgat tagtccaatt 1740
tgttaaagac aggatatcag tgggtccaggc tctagttttg actcaacaat atcaccagct 1800
gaagcctata gagtacgagc catagataaa ataaaagatt ttatttagtc tccagaaaaa 1860
ggggggaatg aaagacccca cctgtaggtt tggcaagcta gcttaagtaa cgccattttg 1920
caaggcatgg aaaaatacat aactgagaat agagaagttc agatcaaggc caggaaacaga 1980
tggaacagct gaatatgggc caaacaggat atctgtggtg agcagttcct gccccggctc 2040
aggccaaga acagatggaa cagctgaata tgggccaac aggatatctg tggtaagcag 2100
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacaga tgggtccccag atgcggtcca gccctcagca 2160
gtttctagag aaccatcaga tgtttccagg gtgccccaa gacctgaaat gaccctgtgc 2220
cttatttgaa ctaaccaatc agttcgcttc tcgcttctgt tcgcgcgctt ctgctccccg 2280
agctcaataa aagagcccac aaccctcac tcggggcgcc agtcctccga ttgactgagt 2340
cgccccggta cccgtgtatc caataaaccc tcttgagtt gcatccgact tgttgtctcg 2400
ctgttccttg ggagggcttc ctctgagtga ttgactacce gtcagcgggg gtctttcaca 2460
catgcagcat gtatcaaaat taatttggtt tttttctta agtatttaca ttaaattggc 2520
atagtactta aagttacatt ggcttccttg aaataaacat ggagtattca gaatgtgtca 2580
taaataatttc taattttaag atagtatctc cattggcttt ctactttttc ttttattttt 2640
ttttgtcctc tgtcttccat ttgttggtgt tgttggtgtt ttgtttgttt gttggttggt 2700
tggttaattt ttttttaaag atcctacact atagttcaag ctagactatt agctactctg 2760
taaccagggt tgacctgaa gtcattgggt gctgtgtgtt ttagccttcc cacatctaag 2820
attacaggta tgagctatca tttttggtat attgattgat tgattgattg atgtgtgtgt 2880
gtgtgattgt gtttgtgtgt gtgactgtga aaatgtgtgt atgggtgtgt gtgaatgtgt 2940
gtatgtatgt gtgtgtgtga gtgtgtgtgt gtgtgtgtgc atgtgtgtgt gtgtgactgt 3000
gtctatgtgt atgactgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 3060
gttggtgaaaa aatattctat ggtagtgaga gccaacgctc cggctcagggt gtcaggttgg 3120
tttttgagac agagtctttc acttagcttg gaattcactg gccgtcgttt tacaacgtcg 3180
tgactgggaa aaccctggcg ttacccaact taatcgctt gcagcacatc cccctttcgc 3240
cagctggcgt aatagcgaag aggcccgcac cgatcgccct tcccaacagt tgcgcagcct 3300
gaatggcgaa tggcgctga tgcggtatct tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca 3360
ccgcataatg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagccccg 3420
acaccgcca acaccgctg acgcgcctg acgggcttgt ctgctcccgg catccgctta 3480
cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc 3540

```

gaaacgcgcg atgacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga 3600
taataatggg ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcmc ggaaccccta 3660
tttgttttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat 3720
aaatgcttca ataatatga aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc 3780
ttattccctt ttttgccgca ttttgccctc ctgtttttgc tcaccagaa acgctgggtga 3840
aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cagcagtggt ttacatcgaa ctggatctca 3900
acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt 3960
ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg 4020
gtcgcgcgat acactattct cagaatgact tgggttagta ctcaccagtc acagaaaagc 4080
atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtata 4140
acactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt 4200
tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag 4260
ccatacaaaa cgacgagcgt gacaccacga tgctgtagc aatggcaaca acgttgccga 4320
aactattaac tggcgaacta ctactctag cttcccgcca acaattaata gactggatgg 4380
aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcgccct tccggtggc tggttttattg 4440
ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctgcggtat cattgcagca ctggggccag 4500
atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg gtagtcaggca actatggatg 4560
aacgaaatag acagatcgct gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag 4620
accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga 4680
tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgacaaaaat cccttaacgt gagttttcgt 4740
tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cttttttttc 4800
tgccgctaata ctgctgcttg caaacaacaa aaccaccgct accagcgggtg gtttgtttgc 4860
cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggttaactgg cttcagcaga gcgcagatac 4920
caaatactgt ccttctagt tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac 4980
cgcttacata cctcgtcttg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt 5040
cgtgtcttac cgggttgac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct 5100
gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat 5160
acctacagcg tgagcattga gaaagcgcca cgcttccga agggagaaaag gcggacaggt 5220
atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca ggggaaacg 5280
cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt 5340
gatgctcgtc aggggggcgg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt 5400
tcctggcctt ttgctggcct tttgtcaca gtgtttttc tgctttatcc cctgattctg 5460
tggtataaccg tattaccgcc tttgagttag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg 5520
agcgcagcga gtcagttagc gaggaagcgg aagagcggcc aatacgcaaa ccgcctctcc 5580
ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg 5640
gcagttagcg caacgcaatt aatgtgagtt agctcactca ttaggcaccc caggttttac 5700
actttatgct tccggctcgt atgttgtgtg gaattgtgag cggataacaa tttcacacag 5760
gaaacagcta tgaccatgat tacgccaagc tttgctctta ggagtttcct aatacatccc 5820
aaactcaaat atataaagca tttgacttgt tctatgcctt agggggcggg gggaagctaa 5880

gccagctttt tttaacattt aaaatgttaa ttccatttta aatgcacaga tgttttttatt 5940
 tcataaggggt ttcaatgtgc atgaatgctg caatattcct gttaccaaag ctagtataaa 6000
 taaaaataga taaacgtgga aattacttag agtttctgtc attaacgttt ccttcctcag 6060
 ttgacaacat aaatgcgctg ctgagcaagc cagtttgcat ctgtcaggat caatttccca 6120
 ttatgccagt catattaatt actagtcaat tagttgattt ttatttttga catatacatg 6180
 tgaatgaaaag accccacctg taggtttggc aagctagctt aagtaacgcc attttgcaag 6240
 gcatggaaaa atacataact gagaatagaa aagttcagat caaggtcagg aacagatgga 6300
 acagctgaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca gttcctgccc cggctcaggg 6360
 ccaagaacag atggaacagc tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt aagcagttcc 6420
 tgccccggct cagggccaaag aacagatggg cccagatgc ggtccagccc tcagcagttt 6480
 ctagagaacc atcagatggt tccagggtgc cccaaggacc tgaaatgacc ctgtgcctta 6540
 tttgaactaa ccaatcagtt cgtttctcgc ttctgttcgc gcgcttatgc tccccgagct 6600
 caataaaaaga gcccacaacc cctcactcgg ggccagtc ctccgattga ctgagtcgcc 6660
 cgggtacccg tgtatccaat aaaccctctt gcagttgcat ccgacttggt gtctcgtgt 6720
 tccttgggag ggtctcctct gagtgattga ctaccctca gcgggggtct ttcatttggg 6780
 ggctcgtccg ggatcgggag acccctgccc agggaccacc gaccaccac cgggaggtaa 6840
 gctggccagc aacttatctg tgtctgtccg attgtctagt gtctatgact gattttatgc 6900
 gcctgcgtcg gtactagtta gctaactagc tctgtatctg gcggaccctg ggtggaactg 6960
 acgagttcgg aacaccggc cgcaaccctg ggagacgtcc cagggaactt gggggccgtt 7020
 tttgtggccc gacctgagtc ctaaaatccc gatcgtttag gactctttgg tgcaccccc 7080
 ttagaggagg gatatgtggt tctggtagga gacgagaacc taaaacagtt cccgcctccg 7140
 tctgaatttt tgctttcggg ttgggaccga agccgcgccg cgcgtcttgt ctgctgcagc 7200
 atcgttctgt gttgtctctg tctgactgtg tttctgtatt tgtctgaaaa tatgggccc 7260
 ggctagactg ttaccactcc cttaagttt accttaggtc actggaaaga tgctgagcgg 7320
 atcgtcaca accagtcggt agatgtcaag aagagacgtt gggttacctt ctgctctgca 7380
 gaatggccaa cctttaacgt cggatggccg cgagacggca cctttaaccg agacctcatc 7440
 acccaggtta agatcaaggt cttttcacct ggcccgcag gacaccaga ccaggtcccc 7500
 tacatcgtga cctgggaagc cttggctttt gacccccctc cctgggtcaa gccctttgta 7560
 caccctaagc ctccgcctcc tcttctcca tccgccccgt ctctccccct tgaacctcct 7620
 cgttcgaccc cgctcgatc ctccctttat ccagccctca ct 7662
 <210> 233
 <211> 7641
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成多核苷酸
 <400> 233
 ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60
 gtaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gccctctctt ccaagctcac 120

```

ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctacca 180
gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac aatctgcctt gactcagcct gcctccgtgt 300
ctgcgtctcc tggacagtcg atcgccatct cctgcactgg aaccagcagt gacgttggtt 360
ggtatcaaca gcacccaggc aaagccccc aactcatgat ttatgaggac agtaagcggc 420
cctcaggggt ttctaatacg tttctctggc ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca 480
tctctgggct ccaggctgag gacgaggctg attattactg cagctcaa atacaagaagca 540
gcacttttgt gttcggcgga gggaccaagc tgaccgtcct aggttctaga ggtggtggtg 600
gtagcggcgg cggcggctct ggtggtggtg gatccctcga gatggccgaa gtgcagctgg 660
tgcagtctgg ggctgagatg aagaagcctg gggcctcact gaagctctcc tgcaaggctt 720
ctggatacac cttcatcgac tactatgtat actggatgcg acaggccctt ggacaagggc 780
ttgagtccat gggatggatc aaccetaaca gtggtggcac aaactatgca cagaagtttc 840
agggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg gagctgagca 900
ggctgagatc tgacgacacc gccatgtatt actgtgcgcg ctcccagcgt gacggttaca 960
tggtactact ggggtcaagg actctggtga ccgtctctc agcggccgca cccaccacga 1020
cgccagcgcc gcgaccacca accccggcgc ccacgatcgc gtcgcagccc ctgtccctgc 1080
gcccagaggc gtgccggcca gcggcggggg gcgcagtga cacgaggggg ctggacttcg 1140
cctgtgatat ctacatctgg gcgcccctgg ccgggacttg tggggtcctt ctctgtcac 1200
tggttatcac ctttactgc aacaaacggg gcagaaagaa gtcctgtat atattcaaac 1260
aaccatttat gagaccagta caaactactc aagaggaaga tggctgtagc tgccgatttc 1320
cagaagaaga agaaggagga tgtgaactga gagtgaagtt cagcaggagc gcagagcccc 1380
ccgcgtacca gcagggccag aaccagctct ataacgagct caatctagga cgaagagagg 1440
agtacgatgt tttggacaag agacgtggcc gggaccctga gatgggggga aagccgagaa 1500
ggaagaaccc tcaggaaggc ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg gcggaggcct 1560
acagtgagat tgggatgaaa ggcgagcgcc ggaggggcaa ggggcacgat ggcctttacc 1620
agggtctcag tacagccacc aaggacacct acgacgccct tcacatgcag gccctgcccc 1680
ctcgctaaca gccactcgag gatccggatt agtccaattt gttaaagaca ggatatcagt 1740
ggtccaggct ctagttttga ctcaacaata tcaccagctg aagcctatag agtacagacc 1800
atagataaaa taaaagattt tatttagtct ccagaaaaag gggggaatga aagacccac 1860
ctgtaggttt ggcaagctag cttaagtaac gccattttgc aaggcatgga aaaatacata 1920
actgagaata gagaagttca gatcaaggct aggaacagat ggaacagctg aatatgggcc 1980
aaacaggata tctgtggtaa gcagttcctg ccccggtcga gggccaagaa cagatggaac 2040
agctgaatat gggccaaaca ggatatctgt ggtaagcagt tctgccccg gctcagggcc 2100
aagaacagat ggtccccaga tgcggtccag ccctcagcag tttctagaga accatcagat 2160
gtttccaggg tgccccagg acctgaaatg accctgtgcc ttatttgaac taaccaatca 2220
gttcgcttct cgcttctgtt cgcgcgttc tgctccccga gctcaataaa agagcccaca 2280
acccctcact cggggcgcca gtccctccgat tgactgagtc gcccggtac ccgtgtatcc 2340
aataaacctt cttgcagttg catccgactt gtggtctcgc tgttccttgg gaggtctcc 2400
tctgagtgat tgactaccg tcagcggggg tctttcacac atgcagcatg tatcaaaatt 2460

```

aatttggttt tttttcttaa gtatttacat taaatggcca tagtacttaa agttacattg 2520
gcttccttga aataaacatg gagtattcag aatgtgtcat aaatatttct aattttaaga 2580
tagtatctcc attggctttc tactttttct tttatttttt tttgtcctct gtcttccatt 2640
tgttgttgtt gttgtttgtt tgtttgtttg ttggttggtt ggtaaatTTT tttttaaaga 2700
tcctacacta tagttcaagc tagactatta gctactctgt aaccagggt gacctgaag 2760
tcatgggtag cctgctgttt tagccttccc acatctaaga ttacaggtat gagctatcat 2820
ttttggtata ttgattgatt gattgattga tgtgtgtgtg tgtgattgtg tttgtgtgtg 2880
tgactgtgaa aatgtgtgta tgggtgtgtg tgaatgtgtg tatgtatgtg tgtgtgtgag 2940
tgtgtgtgtg tgtgtgtgca tgtgtgtgtg tgtgactgtg tctatgtgta tgactgtgtg 3000
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg ttgtgaaaa atattctatg 3060
gtagtgagag ccaacgctcc ggctcaggtg tcaggttggT ttttgagaca gagtctttca 3120
cttagcttgg aattcaactg ccgtcgtttt acaacgtcgt gactgggaaa accctggcgt 3180
taccacaactt aatcgcttg cagcacatcc ccttttcgcc agctggcgta atagcgaaga 3240
ggcccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg aatggcgaat ggcgctgat 3300
gcggtatTTT ctcttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatatggt gactctcag 3360
tacaatctgc tctgatgcc catagttaag ccagccccga caccgcca caccgctga 3420
cgcgccctga cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc 3480
cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc gtcacaccg aaacgcgca tgacgaaagg 3540
gcctcgtgat acgcctatTT ttataggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt 3600
caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttatTT ttctaaatac 3660
attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa 3720
aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt tttgcggcat 3780
tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc 3840
agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaa tggtatctaa cagcggtaa atccttgaga 3900
gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagttctg ctatgtggcg 3960
cggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgata cactattctc 4020
agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcattgacag 4080
taagagaatt atgcagtgt gccataacca tgagtataa cactgcggcc aacttacttc 4140
tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgttttttt gcacaacatg ggggatcatg 4200
taactcgctt tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg 4260
acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggcgaaactac 4320
ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac 4380
cacttctgcg ctcgccctt cgggtggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 4440
agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg 4500
tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg 4560
agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 4620
tttagattga tttaaaactt catTTTaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctTTTTg 4680
ataatctcat gacaaaaatc ccttaacgtg agTTTTcgtt ccactgagcg tcagaccccg 4740
tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc cTTTTttct gcgcgtaatc tgctgcttgc 4800

```

aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc 4860
tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt 4920
agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc 4980
taatcctggt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 5040
caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggg tctgacacac 5100
agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagcattgag 5160
aaagcggcac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc ggcagggtcg 5220
gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtctctg 5280
tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gattttttgt atgctcgtca ggggggcgga 5340
gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt 5400
ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgcct 5460
ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcagc tcagtgagcg 5520
aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgctctctcc cgcgcggttg ccgattcatt 5580
aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta 5640
atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggttttaca ctttatgctt ccggtcgtta 5700
tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt 5760
acgccaagct ttgctcttag gagtttctta atacatccca aactcaaata tataaagcat 5820
ttgacttggt ctatgcccta gggggcgggg ggaagctaag ccagcttttt ttaacattta 5880
aaatgttaat tccattttaa atgcacagat gtttttattt cataagggtt tcaatgtgca 5940
tgaatgctgc aatatccctg ttaccaaagc tagtataaat aaaaatagat aaacgtggaa 6000
attacttaga gtttctgtca ttaacgtttc ctctctcagt tgacaacata aatgcgctgc 6060
tgagcaagcc agtttgcatc tgtcaggatc aatttcccat tatgccagtc atattaatta 6120
ctagtcaatt agttgatttt tatttttgac atatacatgt gaatgaaaga cccacctgt 6180
aggtttggca agctagctta agtaacgcca ttttgcaagg catggaaaaa tacataactg 6240
agaatagaaa agttcagatc aaggtcagga acagatggaa cagctgaata tgggccaac 6300
aggatatctg tggtaagcag ttctgcccc ggctcagggc caagaacaga tggaacagct 6360
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gcccggctc agggccaaga 6420
acagatggtc cccagatgcg gtccagccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 6480
ccagggtgcc ccaaggacct gaaatgacct tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc 6540
gcttctcgct tctgttcgcg cgcttatgct cccgagctc aataaaagag cccacaaccc 6600
ctcactcggg gcgccagtcc tccgattgac tgagtcgccc gggtagccgt gtatccaata 6660
aaccctcttg cagttgcatc cgacttggtg tctcgtgttt ccttgggagg gtctcctctg 6720
agtgattgac taccggtcag cgggggtctt tcatttgggg gctcgtccgg gatcgggaga 6780
cccctgcca gggaccaccg acccaccacc gggaggtaa ctggccagca acttatctgt 6840
gtctgtccga ttgtctagt tctatgactg attttatgcg cctgcgtcgg tactagttag 6900
ctaactagct ctgtatctgg cggacccgtg gtggaactga cgagttcgga acaccggcc 6960
gcaaccctgg gagacgtccc agggacttcg ggggccgttt ttgtggccc acctgagtc 7020
taaaatccc atcgtttagg actcttttgt gcacccccct tagaggaggg atatgtggtt 7080
ctggtaggag acgagaacct aaaacagttc ccgcctccgt ctgaattttt gctttcggtt 7140

```

tgggaccgaa gccgcgccgc gcgtcttgct tgctgcagca tcgttctgtg ttgtctctgt 7200
ctgactgtgt ttctgtatct gtctgaaaat atgggcccgg gctagactgt taccactccc 7260
ttaagtttga ccttaggtca ctggaaagat gtcgagcgga tcgctcacia ccagtcggta 7320
gatgtcaaga agagacgttg ggttaccttc tgctctgcag aatggccaac ctttaacgtc 7380
ggatggccgc gagacggcac ctttaaccga gacctcatca cccagggtta gatcaaggct 7440
ttttcacctg gcccgcattg acaccagac cagggtccct acatcgtgac ctgggaagcc 7500
ttggcttttg acccccctcc ctgggtcaag cctttgtac accctaagcc tccgcctcct 7560
cttcctccat ccgccccgtc tctccccctt gaacctctc gttcgacccc gcctcgatcc 7620
tccctttatc cagccctcac t 7641

<210> 234

<211> 1491

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 234

atggaaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga 60
ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 120
tcttgttctg gacgcagttc caacatcggg agtaattctg ttaactggta tcgacaactc 180
ccaggagcgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccccc aggggtccct 240
gtgcgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 300
tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatgggatg acaatctgaa tgttcactat 360
gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcacctgc ctaggttcta gaggtggtgg tggtagcggc 420
ggcggcggct ctggtggtgg tggatccctc gagatggccc aggtgcagct ggtgcagtct 480
ggggctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggaggc 540
accttcagca gctatgctat cagctgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg 600
atgggaagga tcatccctat ccttggtata gcaactacg cacagaagtt ccagggcaga 660
gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc acagcctaca tggagctgag cagcctgaga 720
tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg cgcggtggtt actactctca tgacatgtgg 780
tctgaagatt ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct cagcggccgc aattgaagtt 840
atgtatcctc ctccttacct agacaatgag aagagcaatg gaaccattat ccatgtgaaa 900
gggaaacacc tttgtccaag tcccctatct cccggacctt ctaagccctt ttgggtgctg 960
gtggtggttg gtggagtcct ggcttgctat agcttgctag taacagtggc ctttattatt 1020
ttctgggtga ggagtaagag gagcaggtc ctgcacagtg actacatgaa catgactccc 1080
cgccgccccg ggcccacccg caagcattac cagccctatg ccccaccacg cgacttcgca 1140
gcctatcgct ccagagtga gttcagcagg agcgcagacg ccccgcgta ccagcagggc 1200
cagaaccagc tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggagtacga tgttttgac 1260
aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa 1320
ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattgggatg 1380

aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac gatggccttt accagggtct cagtacagcc 1440
accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg caggccctgc cccctcgcta a 1491

<210> 235

<211> 1488

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 235

atggaaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga 60
caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 120
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattacg tattctggta ccagcagctc 180
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 240
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 300
tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgccctcttat 360
gttttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggttcta gaggtggtgg tggtagcggc 420
ggcggcggtc ctggtggtgg tggatccctc gagatggccc aggtgcagct ggtgcagtct 480
ggggctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggaggc 540
accttcagca gctatgctat cagctgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg 600
atgggaagga tcatccctat ccttggtaca gcaaaactac cacagaagtt ccagggcaga 660
gtcacgatta ccgcggacga atccacgagc acagcctaca tggagctgag cagcctgaga 720
tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg cgctctggtt acggttctta ccgttgggaa 780
gattcttggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctcag cggccgcaat tgaagttatg 840
tatcctcctc cttacctaga caatgagaag agcaatggaa ccattatcca tgtgaaaggg 900
aaacaccttt gtccaagtcc cctatttccc ggaccttcta agcccttttg ggtgctggtg 960
gtggttggtg gagtcctggc ttgctatagc ttgctagtaa cagtggcctt tattattttc 1020
tgggtgagga gtaagaggag caggctcctg cacagtgact acatgaacat gactccccgc 1080
cgccccgggc ccacccgcaa gcattaccag ccctatgccc caccacgca cttcgcagcc 1140
tatcgctcca gagtgaagtt cagcaggagc gcagacgccc ccgcgtacca gcagggccag 1200
aaccagctct ataacgagct caatctagga cgaagagagg agtacgatgt tttggacaag 1260
agacgtggcc gggaccctga gatgggggga aagccgagaa ggaagaacct tcaggaaggc 1320
ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa 1380
ggcgagcgcc ggaggggcaa ggggcacgat ggcttttacc aggttctcag tacagccacc 1440
aaggacacct acgacgccct tcacatgcag gcctgcccc ctcgctaa 1488

<210> 236

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 236

Ser Gly Ser Gly Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr

1 5 10 15

Phe Asp Ser

<210> 237

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 237

Ser Gly Ser Gly Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe

1 5 10 15

Asp Ser Leu

<210> 238

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 238

Ser Gly Ser Gly Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Ser Leu Leu

<210> 239

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 239

Ser Gly Ser Gly Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

Leu Leu His

<210> 240

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 240

Ser Gly Ser Gly Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu
1 5 10 15

Leu His Ala

<210> 241

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 241

Ser Gly Ser Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Cys

<210> 242

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 242

Ser Gly Ser Gly Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His
1 5 10 15

Ala Cys Ile

<210> 243

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 243

Ser Gly Ser Gly Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala
1 5 10 15

Cys Ile Pro

<210> 244

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 244

Ser Gly Ser Gly Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys

1 5 10 15

Ile Pro Cys

<210> 245

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 245

Ser Gly Ser Gly Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile

1 5 10 15

Pro Cys Gln

<210> 246

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 246

Ser Gly Ser Gly Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro

1 5 10 15

Cys Gln Leu

<210> 247

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 247

Ser Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys

1 5 10 15

Gln Leu Arg

<210> 248

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 248

Ser Gly Ser Gly Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln

1 5 10 15

Leu Arg Cys

<210> 249

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 249

Ser Gly Ser Gly Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu

1 5 10 15

Arg Cys Ser

<210> 250

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 250

Ser Gly Ser Gly Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg

1 5 10 15

Cys Ser Ser

<210> 251

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 251

Ser Gly Ser Gly Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys

1 5 10 15

Ser Ser Asn

<210> 252

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 252

Ser Gly Ser Gly Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser

1 5 10 15

Ser Asn Thr

<210> 253

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 253

Ser Gly Ser Gly His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser

1 5 10 15

Asn Thr Pro

<210> 254

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 254

Ser Gly Ser Gly Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn

1 5 10 15

Thr Pro Pro

<210> 255

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 255

Ser Gly Ser Gly Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr

1 5 10 15

Pro Pro Leu

<210> 256

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 256

Ser Gly Ser Gly Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro

1 5 10 15

Pro Leu Thr

<210> 257

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 257

Ser Gly Ser Gly Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro

1 5 10 15

Leu Thr Cys

<210> 258

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 258

Ser Gly Ser Gly Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu

1 5 10 15

Thr Cys Gln

<210> 259

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 259

Ser Gly Ser Gly Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr

1 5 10 15

Cys Gln Arg

<210> 260

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 260

Ser Gly Ser Gly Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys

1 5 10 15

Gln Arg Tyr

<210> 261

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 261

Ser Gly Ser Gly Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln

1 5 10 15

Arg Tyr Cys

<210> 262

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 262

Ser Gly Ser Gly Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Cys Asn

<210> 263

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 263

Ser Gly Ser Gly Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr

1	5	10	15
---	---	----	----

Cys Asn Ala
<210> 264
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 264
Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys

1	5	10	15
---	---	----	----

Asn Ala Ser
<210> 265
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 265
Ser Gly Ser Gly Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn

1	5	10	15
---	---	----	----

Ala Ser Val
<210> 266
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 266
Ser Gly Ser Gly Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Val Thr
<210> 267
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 267

Ser Gly Ser Gly Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser
1 5 10 15

Val Thr Asn

<210> 268

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 268

Ser Gly Ser Gly Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val
1 5 10 15

Thr Asn Ser

<210> 269

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 269

Ser Gly Ser Gly Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr
1 5 10 15

Asn Ser Val

<210> 270

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 270

Ser Gly Ser Gly Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn
1 5 10 15

Ser Val Lys

<210> 271

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 271

Ser Gly Ser Gly Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 272

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 272

Ser Gly Ser Gly Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Thr

<210> 273

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 273

Ser Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly Thr Asn

<210> 274

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 274

Ser Gly Ser Gly Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

Thr Asn Ala

<210> 275

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 275

Thr Ser Gly Gln Ala Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr

1 5 10 15

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser

20 25

<210> 276

<211> 75

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成寡核苷酸

<400> 276

actagtggcc aggccggcca gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc gtacgacgtt 60

ccggactacg cttct 75

<210> 277

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人

<400> 277

Tyr Val Lys Met

1

<210> 278

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 278

Ser Gly Ser Gly

1

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 279

Gly Ser Ser Ser Ser

1 5
<210> 280
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成多肽
<400> 280
Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu
1 5 10 15
Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro
20 25 30
Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val
35 40 45
Lys Gly Thr Asn Ala
50

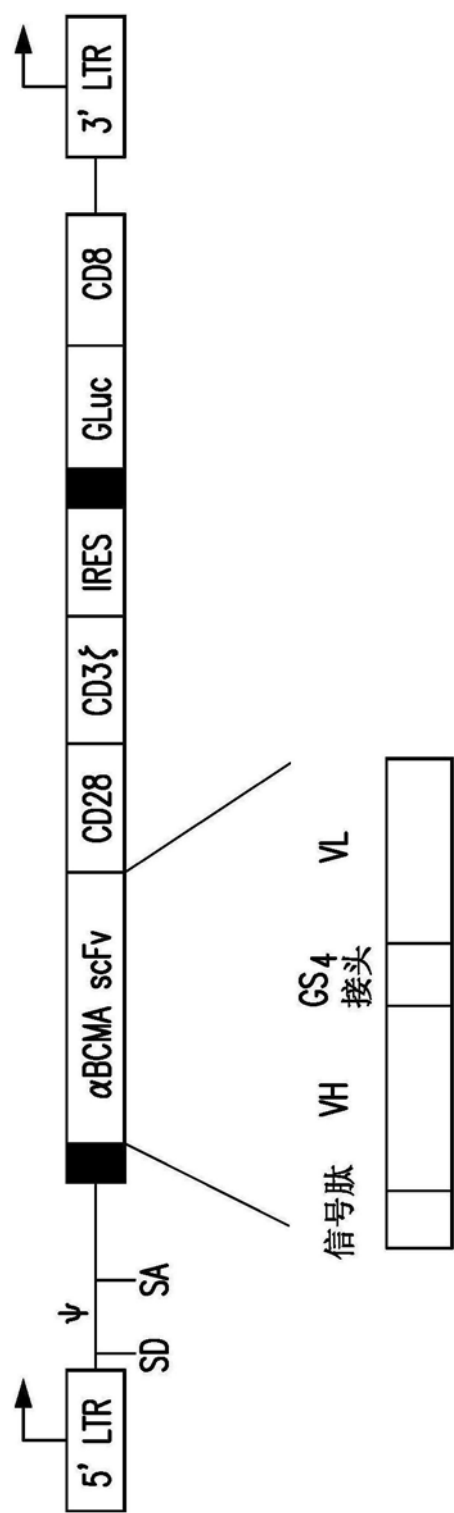


图1

BCMA (TNFRSF17) Entrez ID: 608

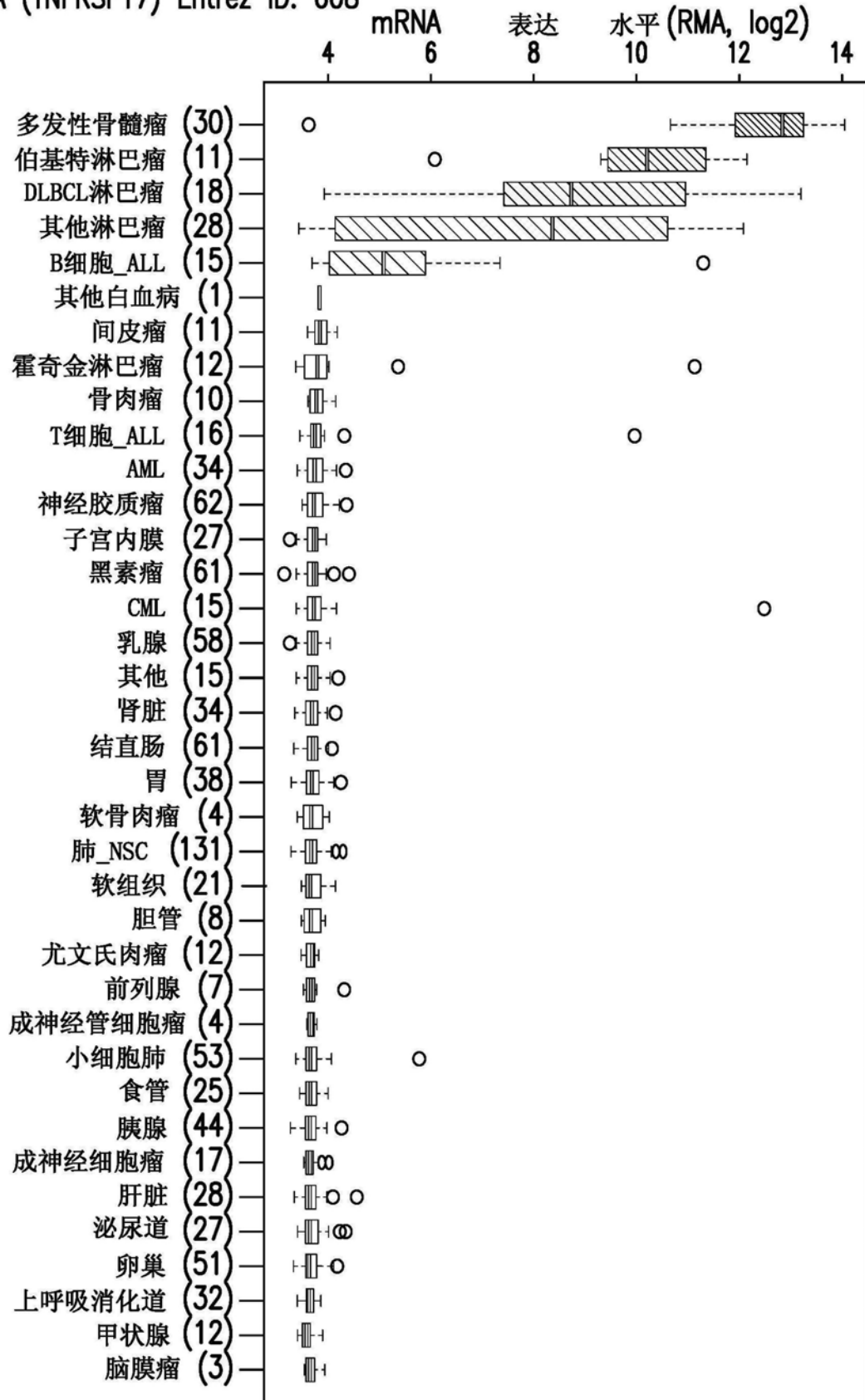


图2A

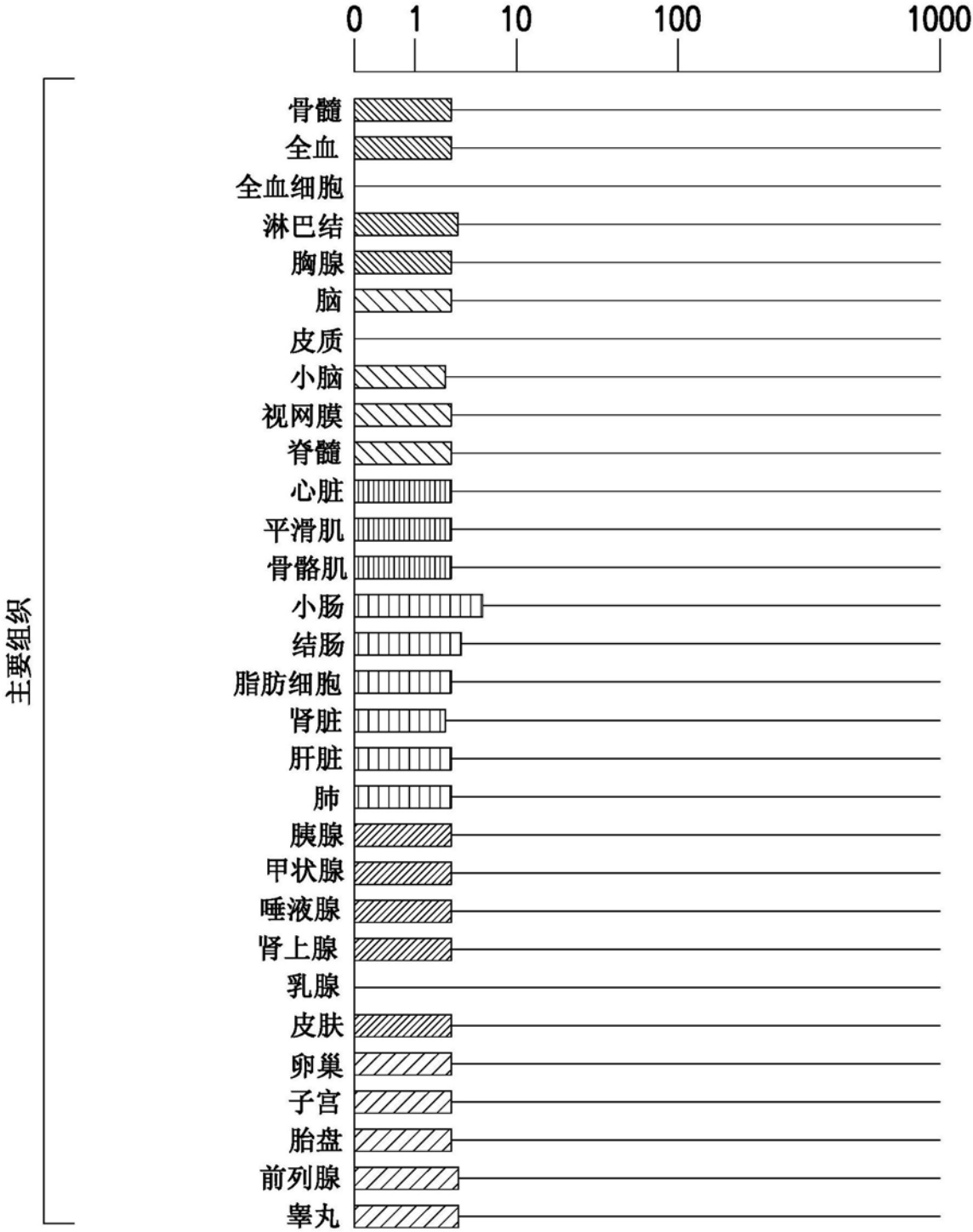


图2B

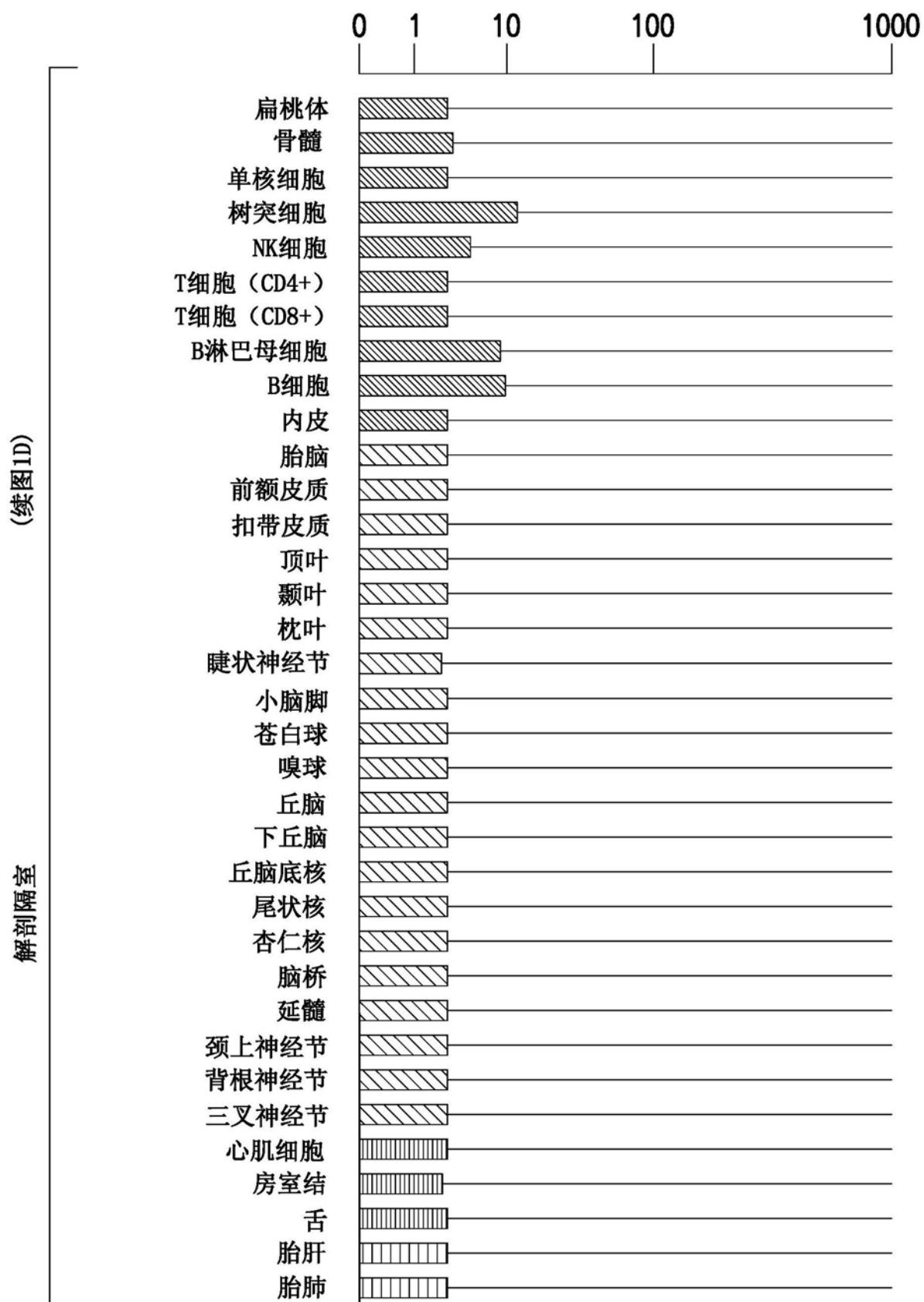


图2C

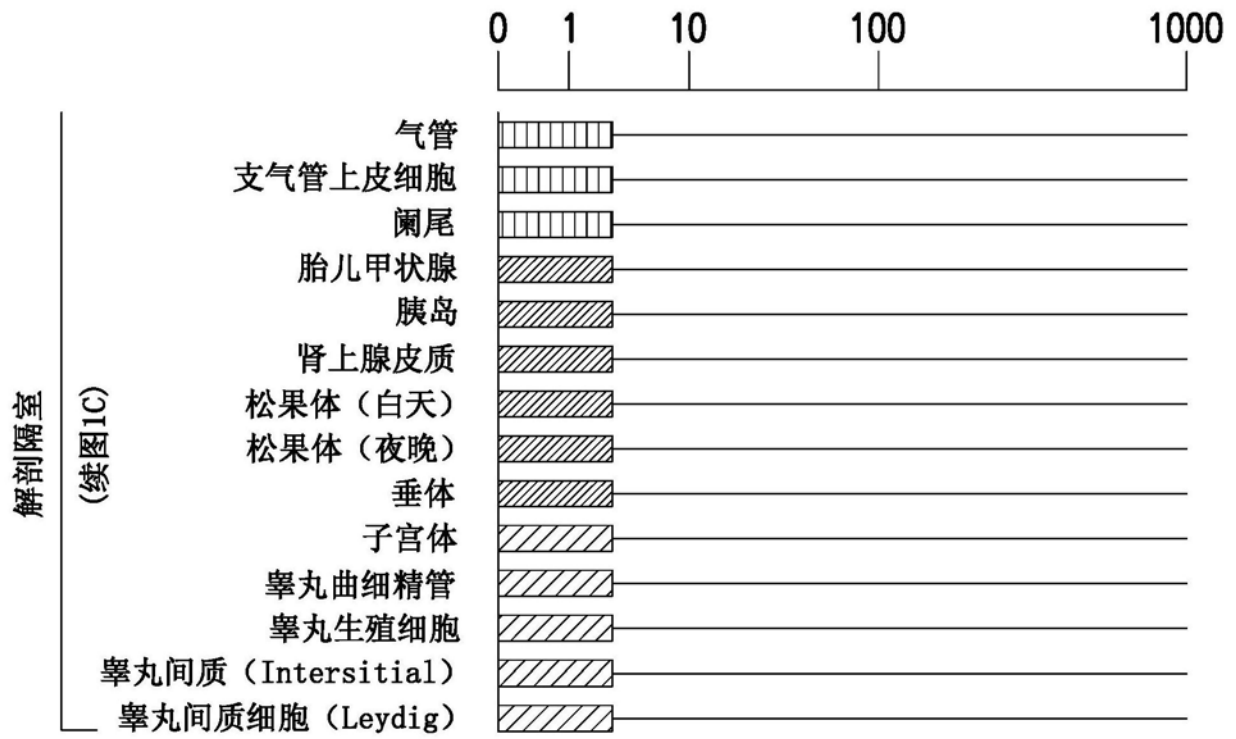


图2D

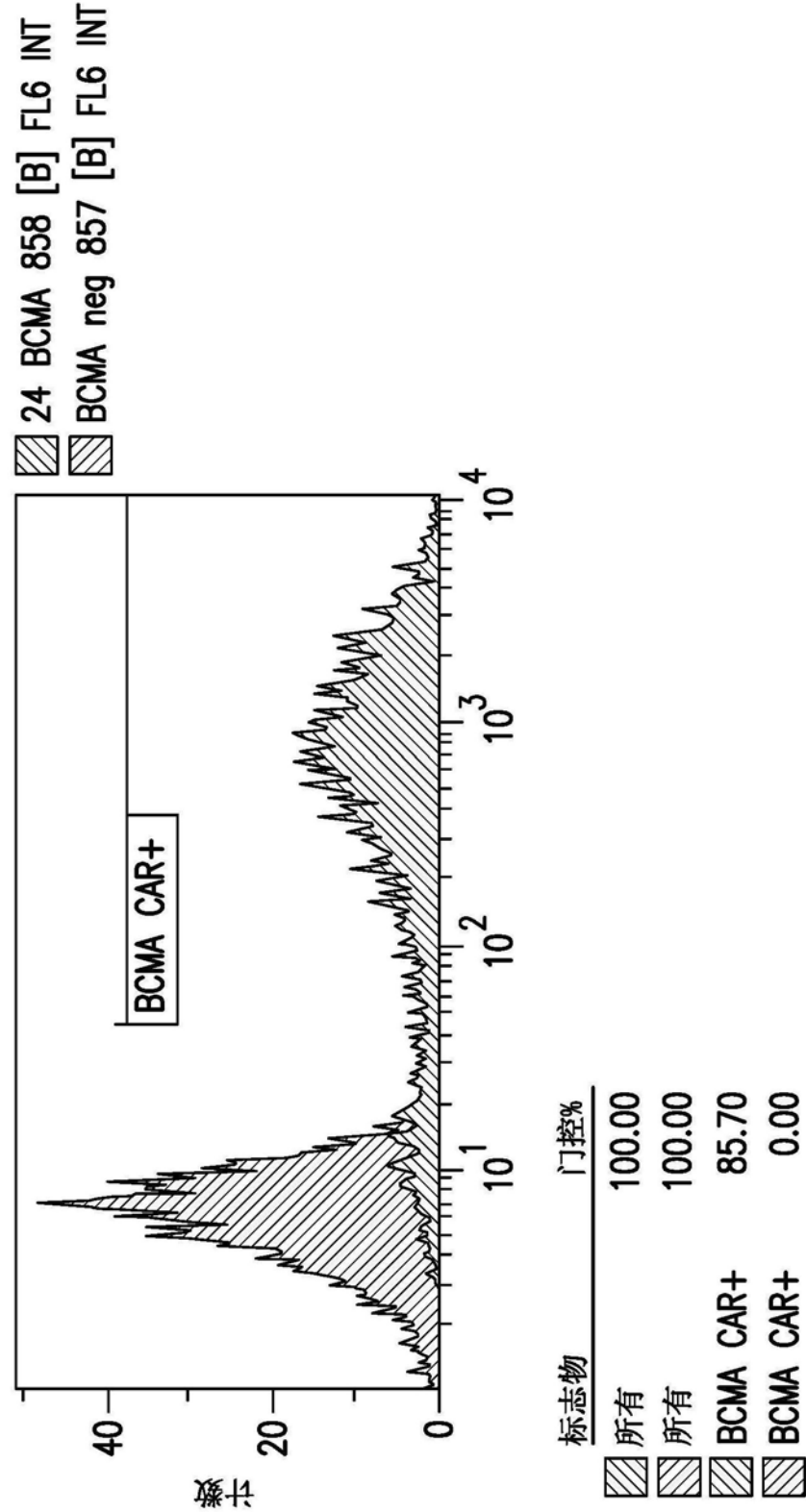


图3

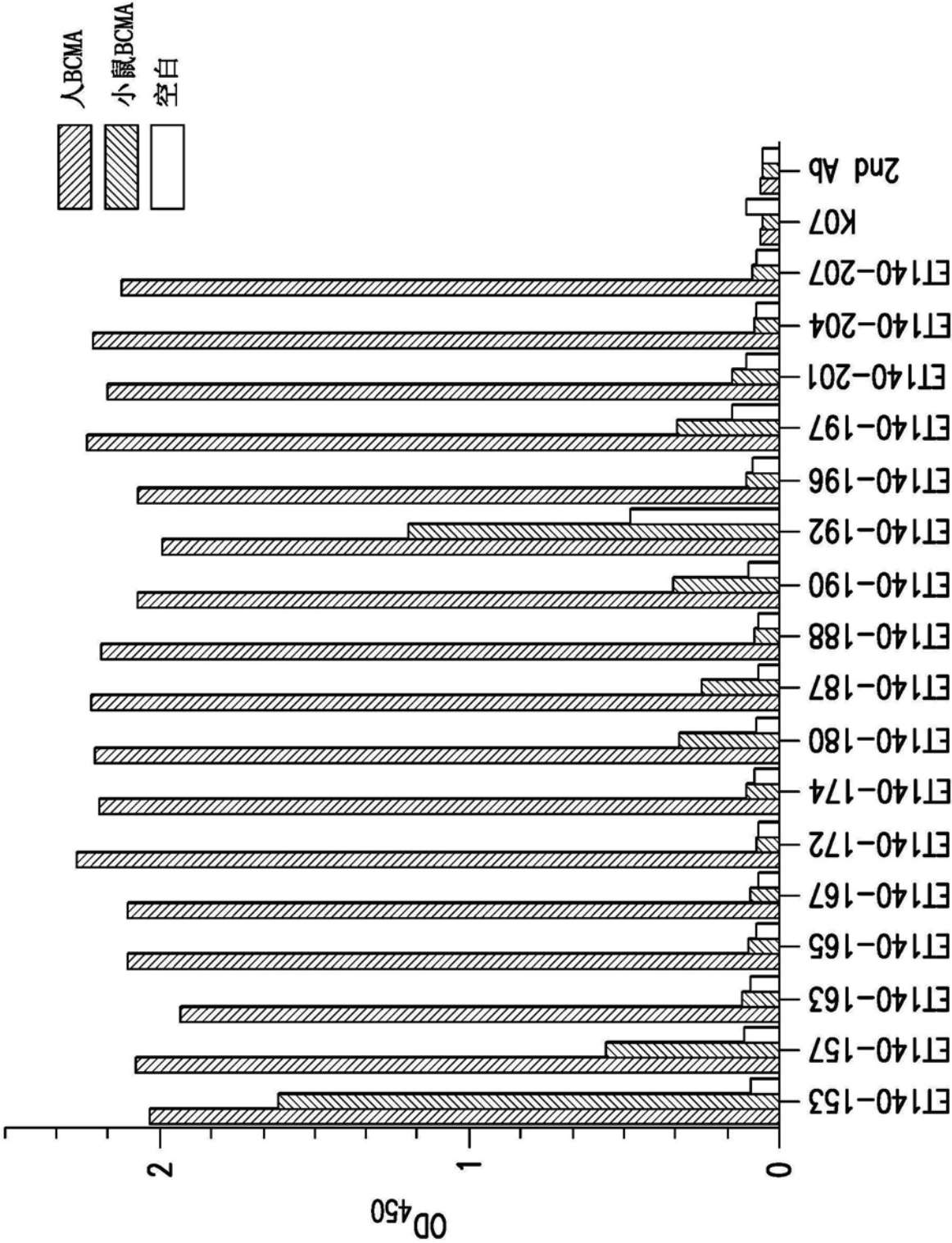


图4

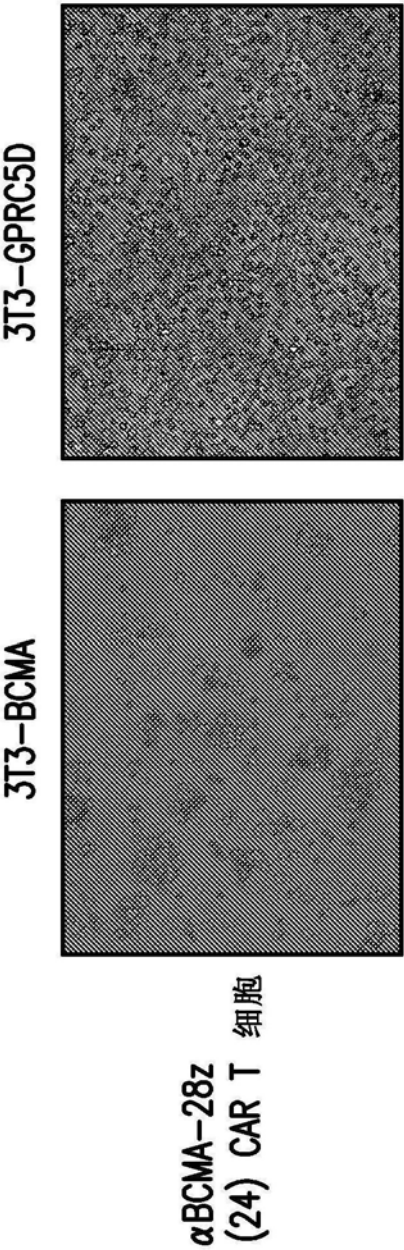


图5

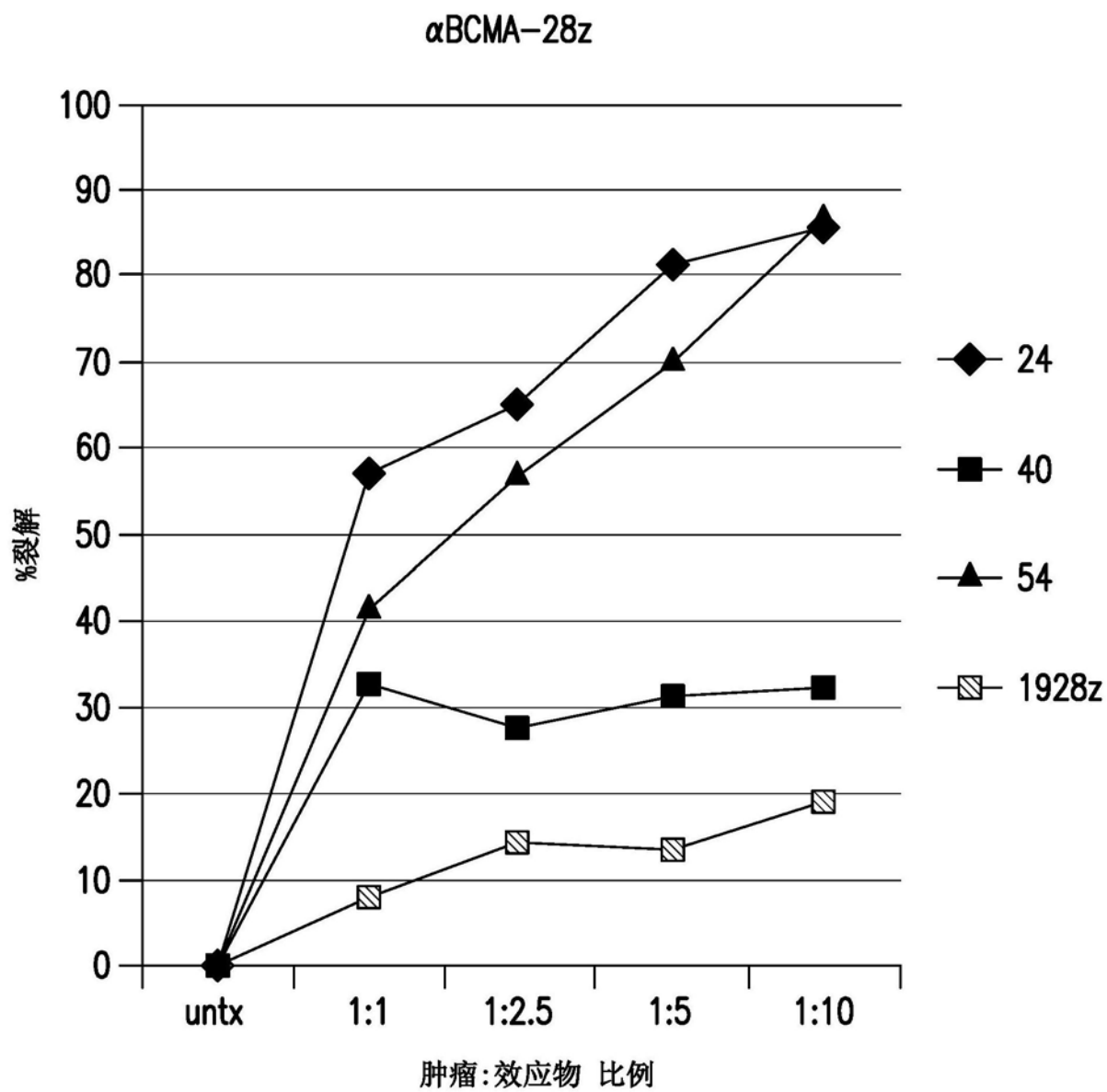


图6

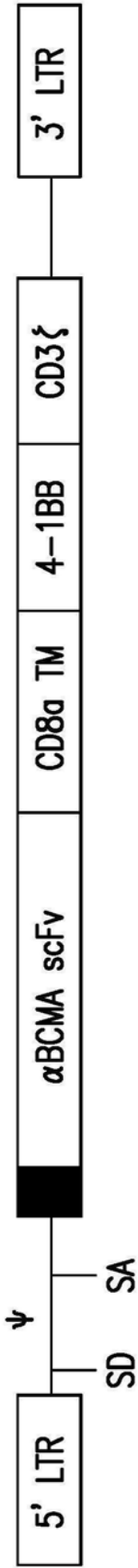


图7

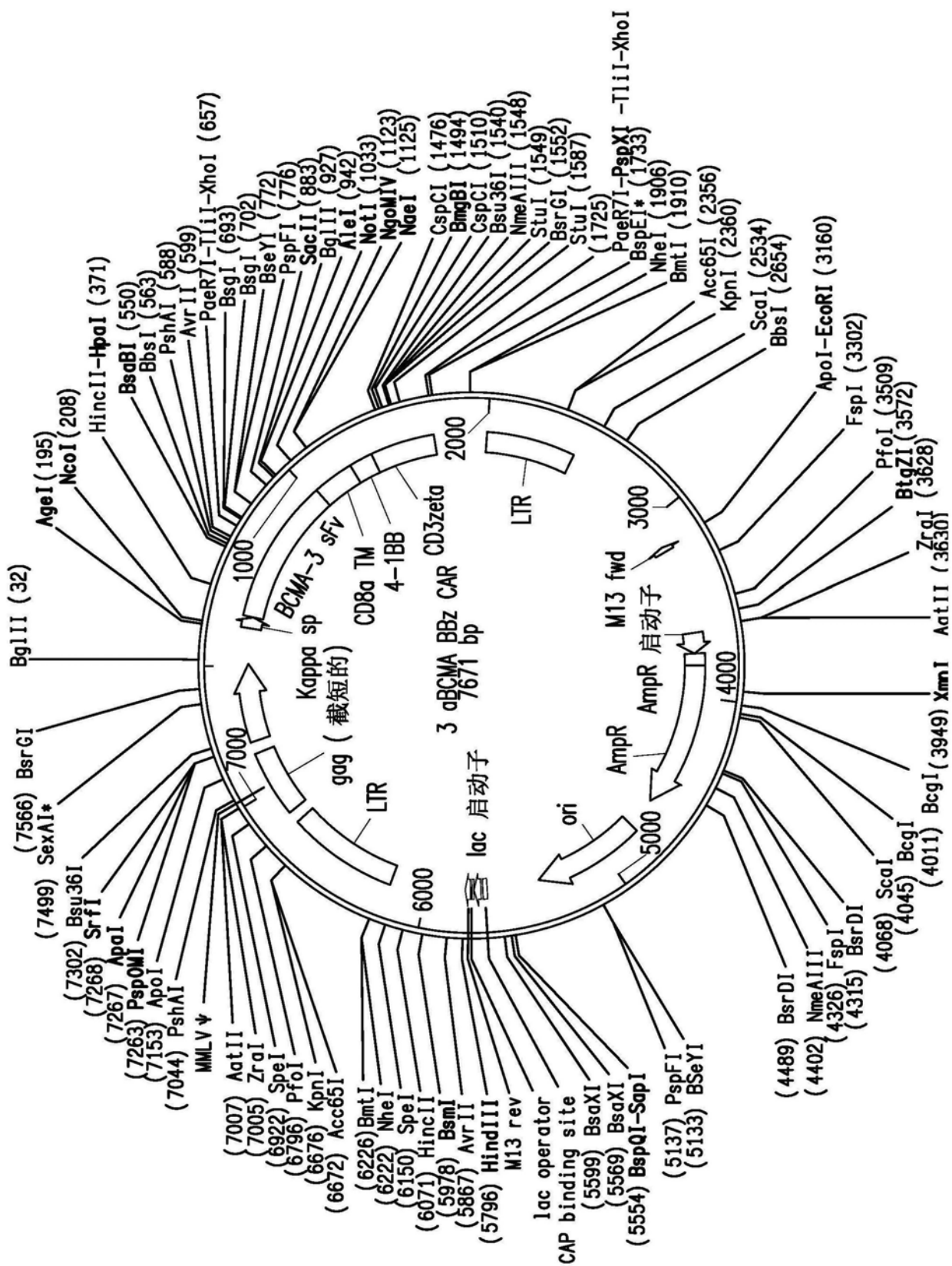


图8

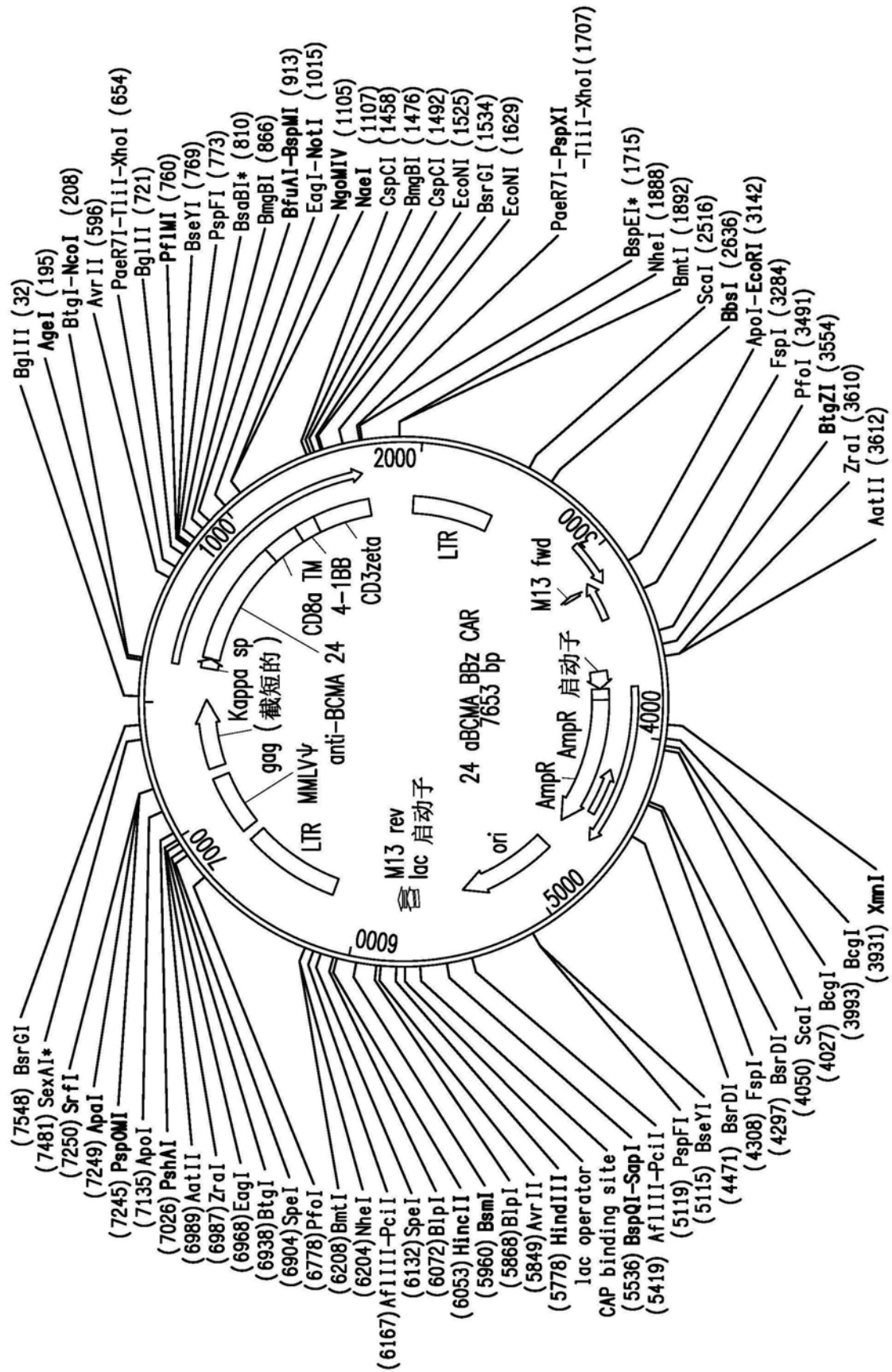


图9

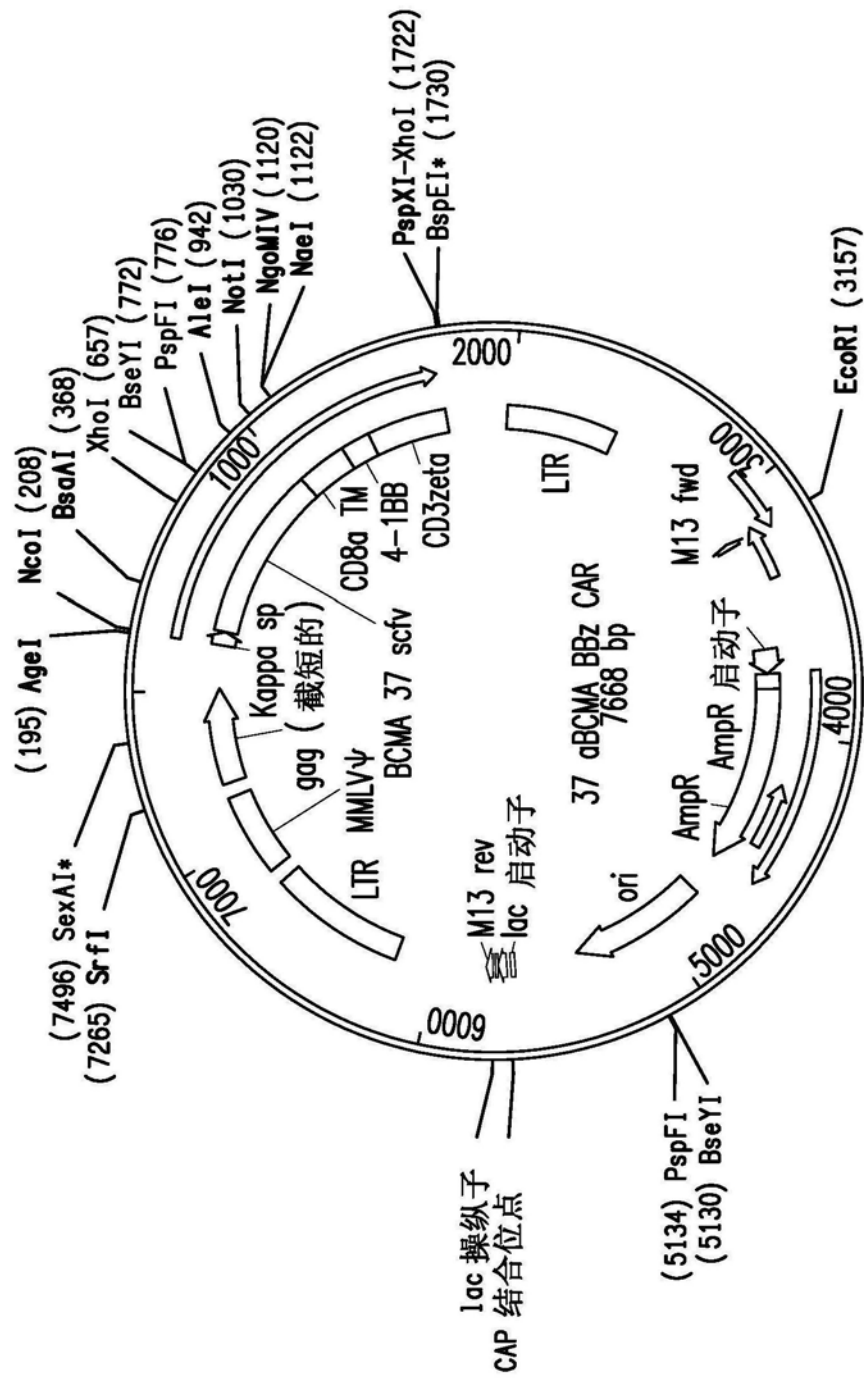


图10

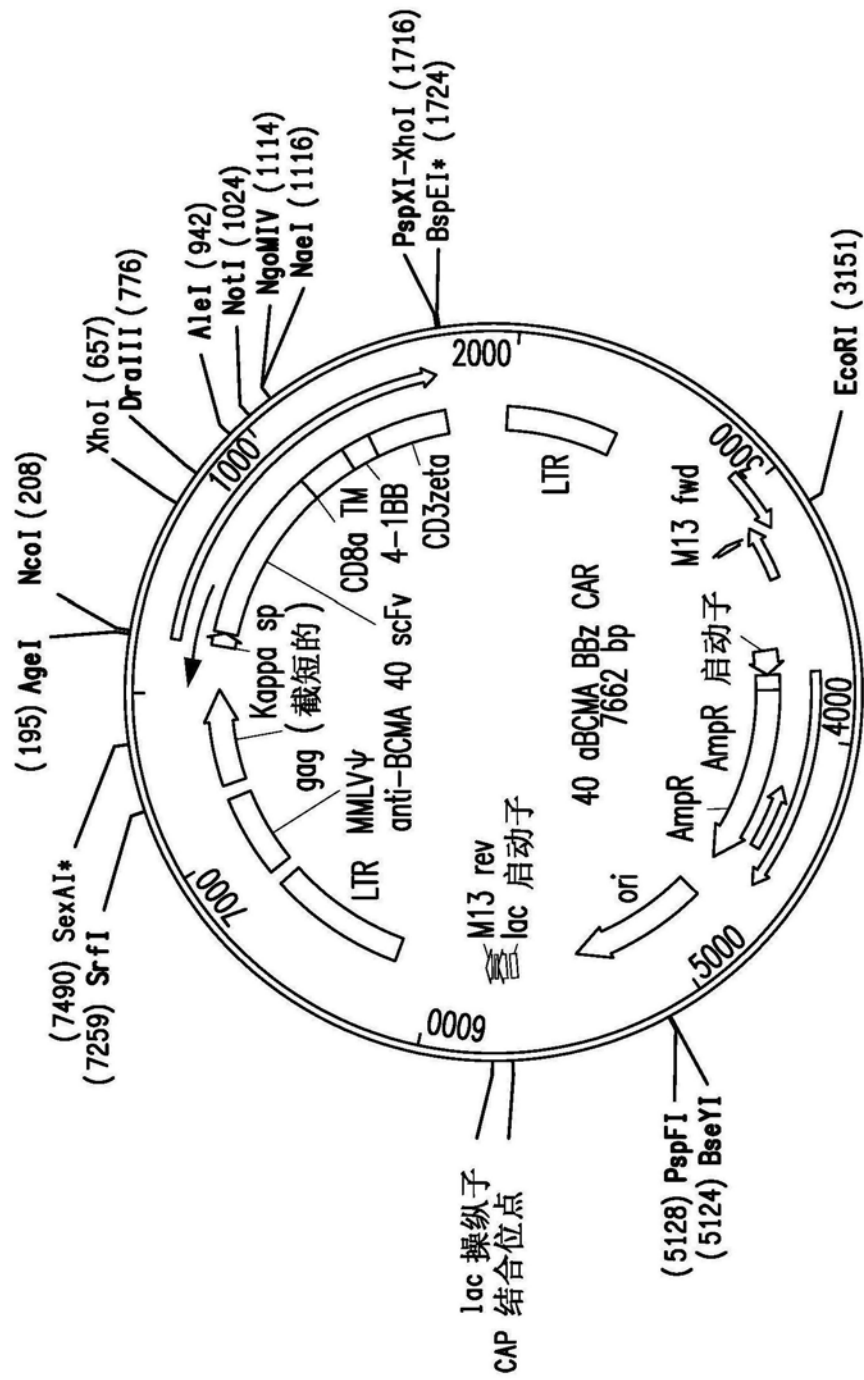


图11

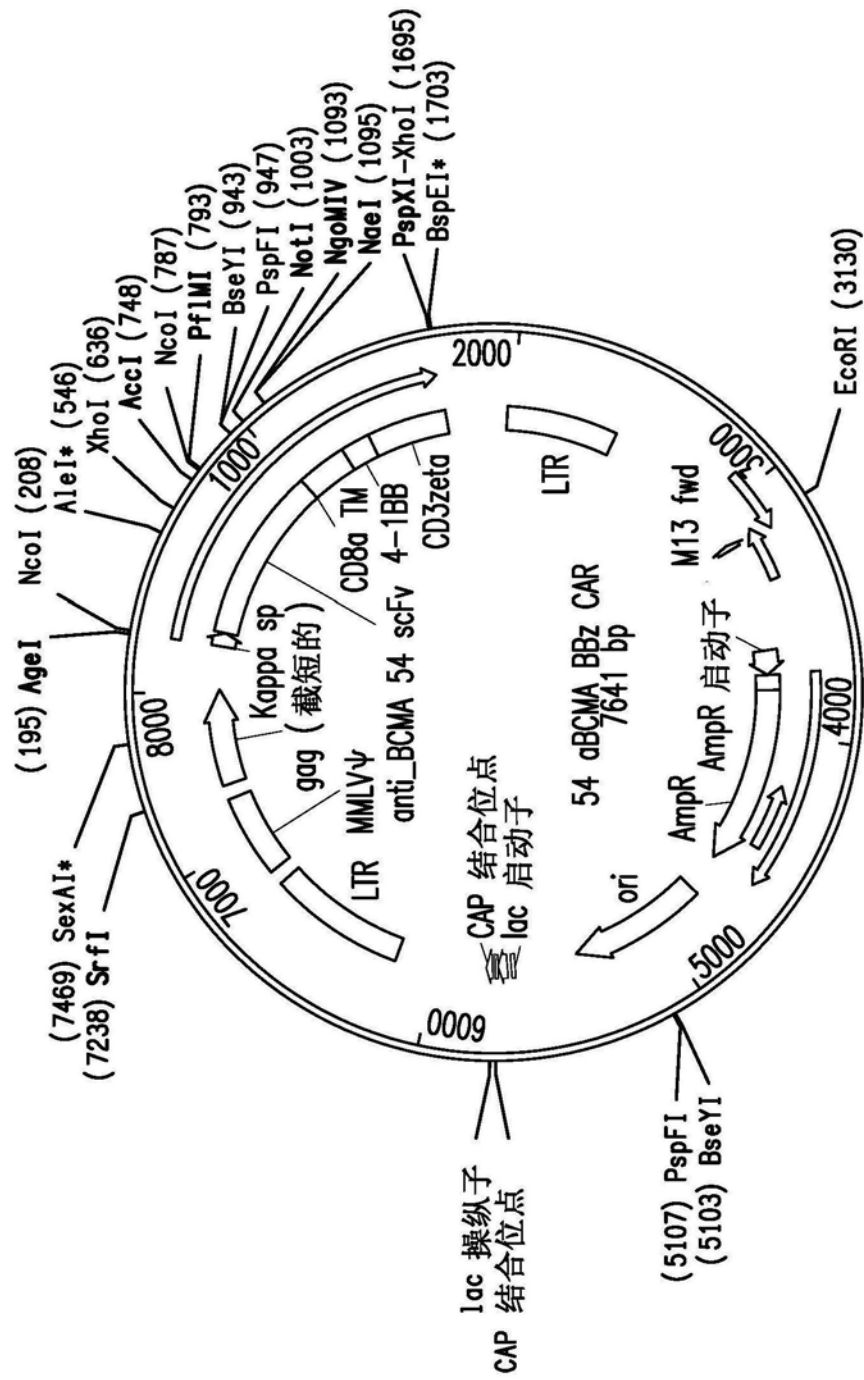


图12

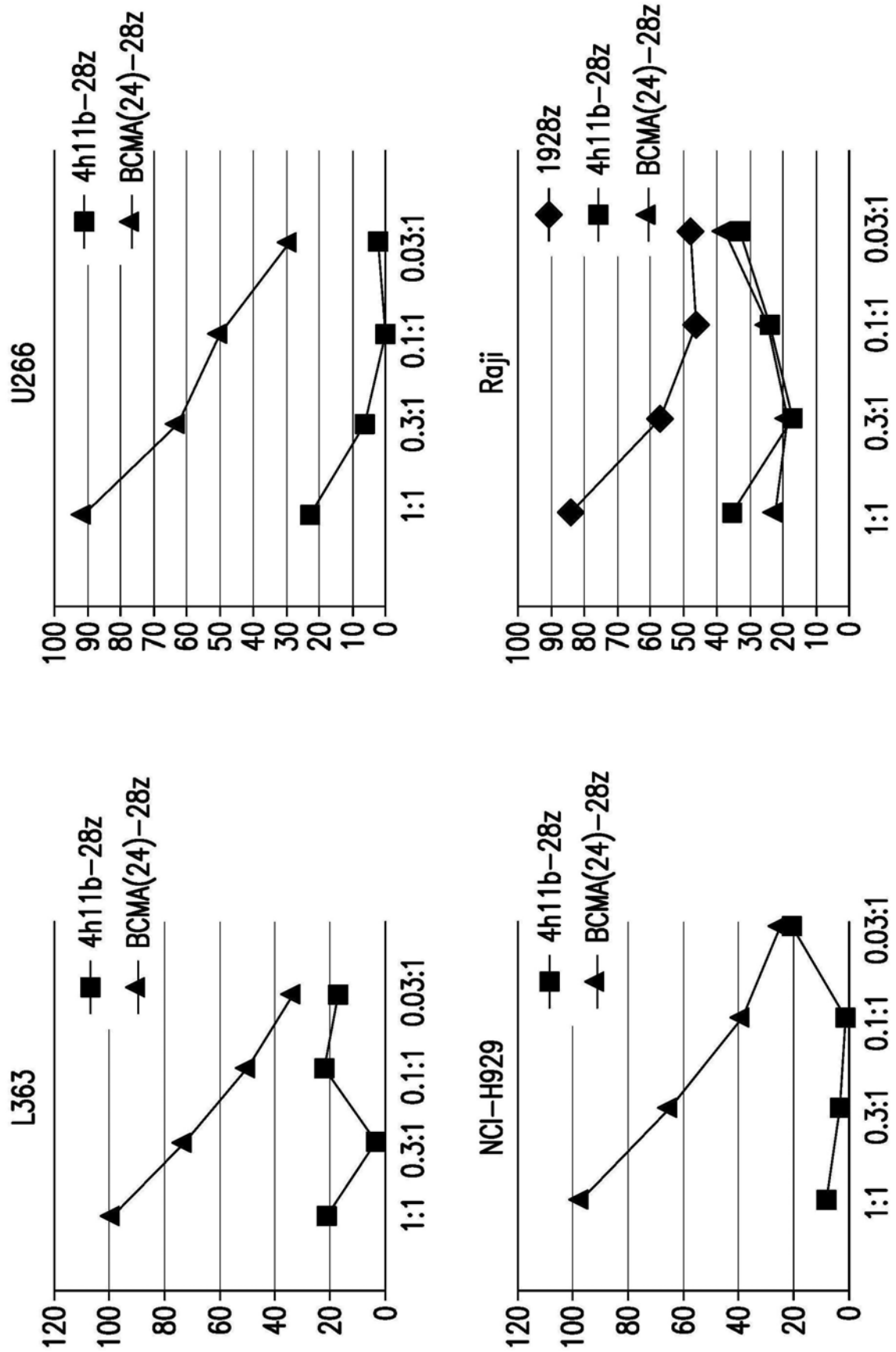


图13

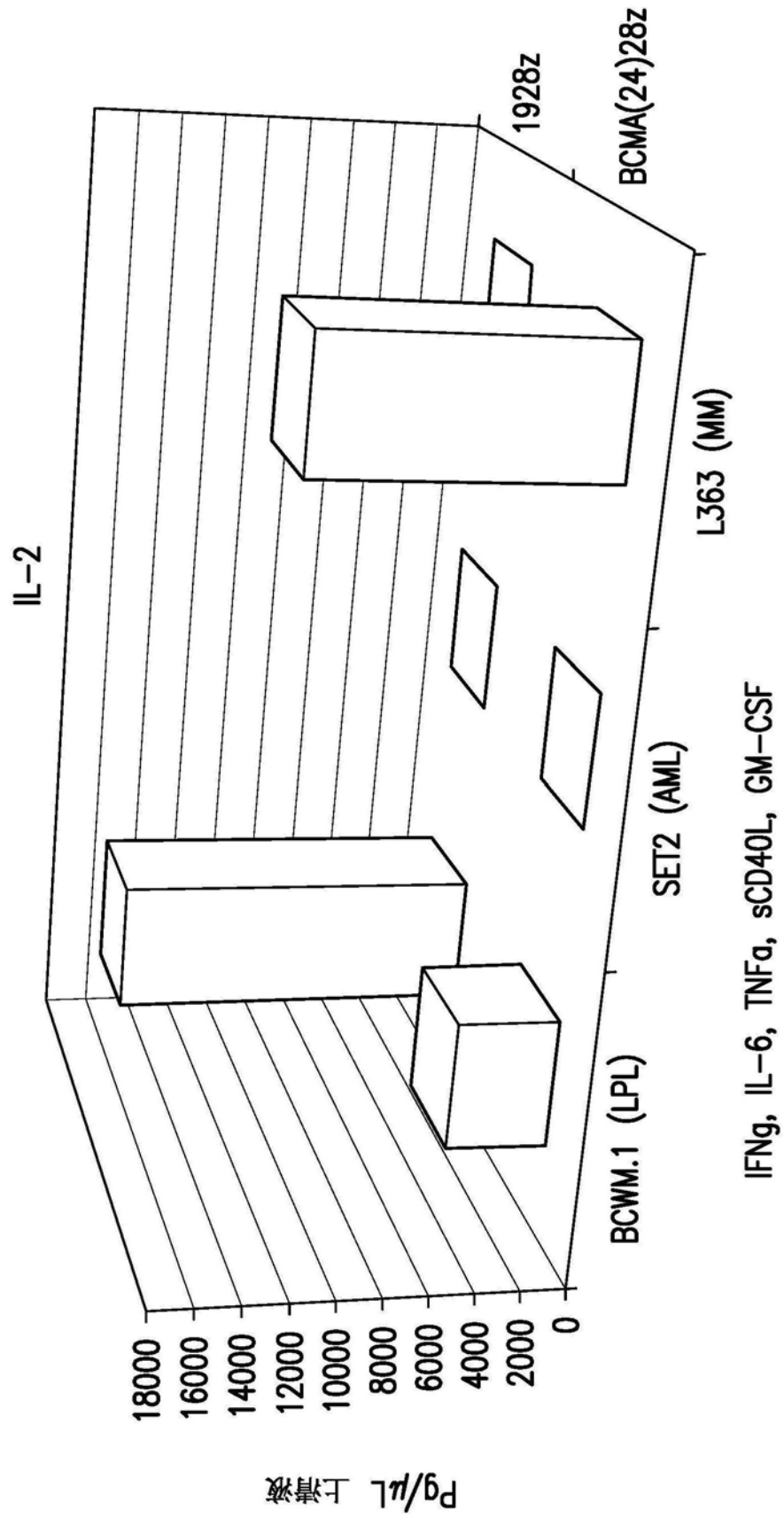


图14

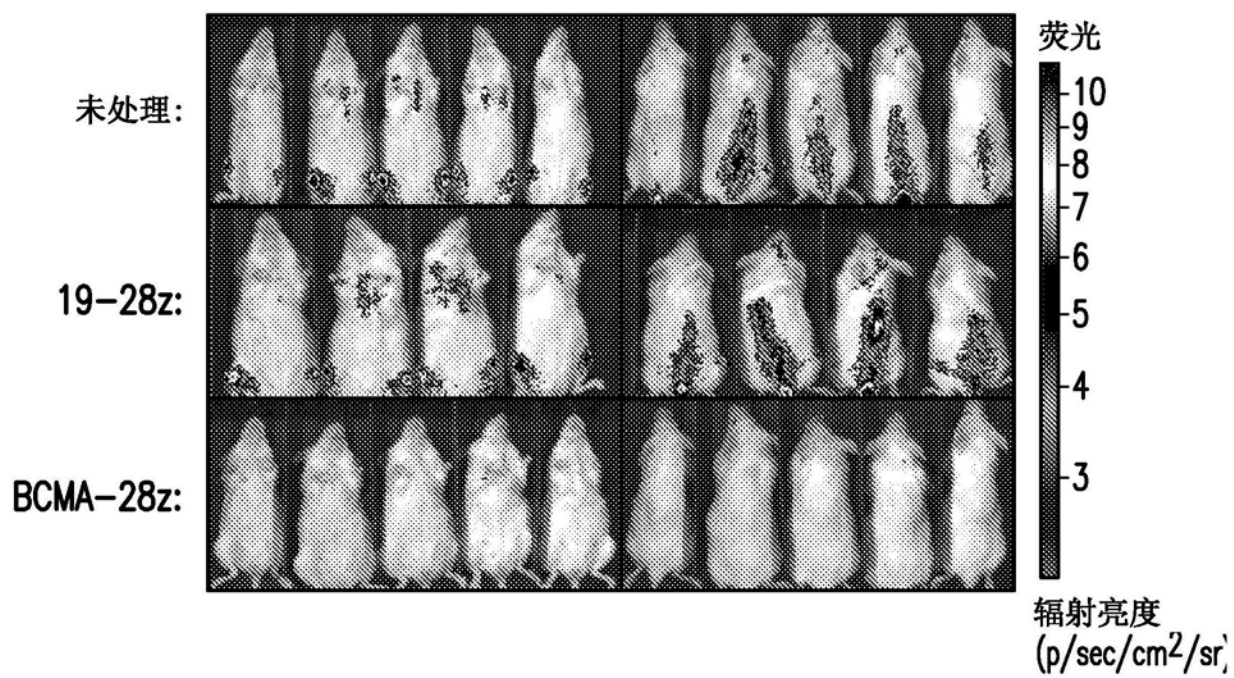


图15

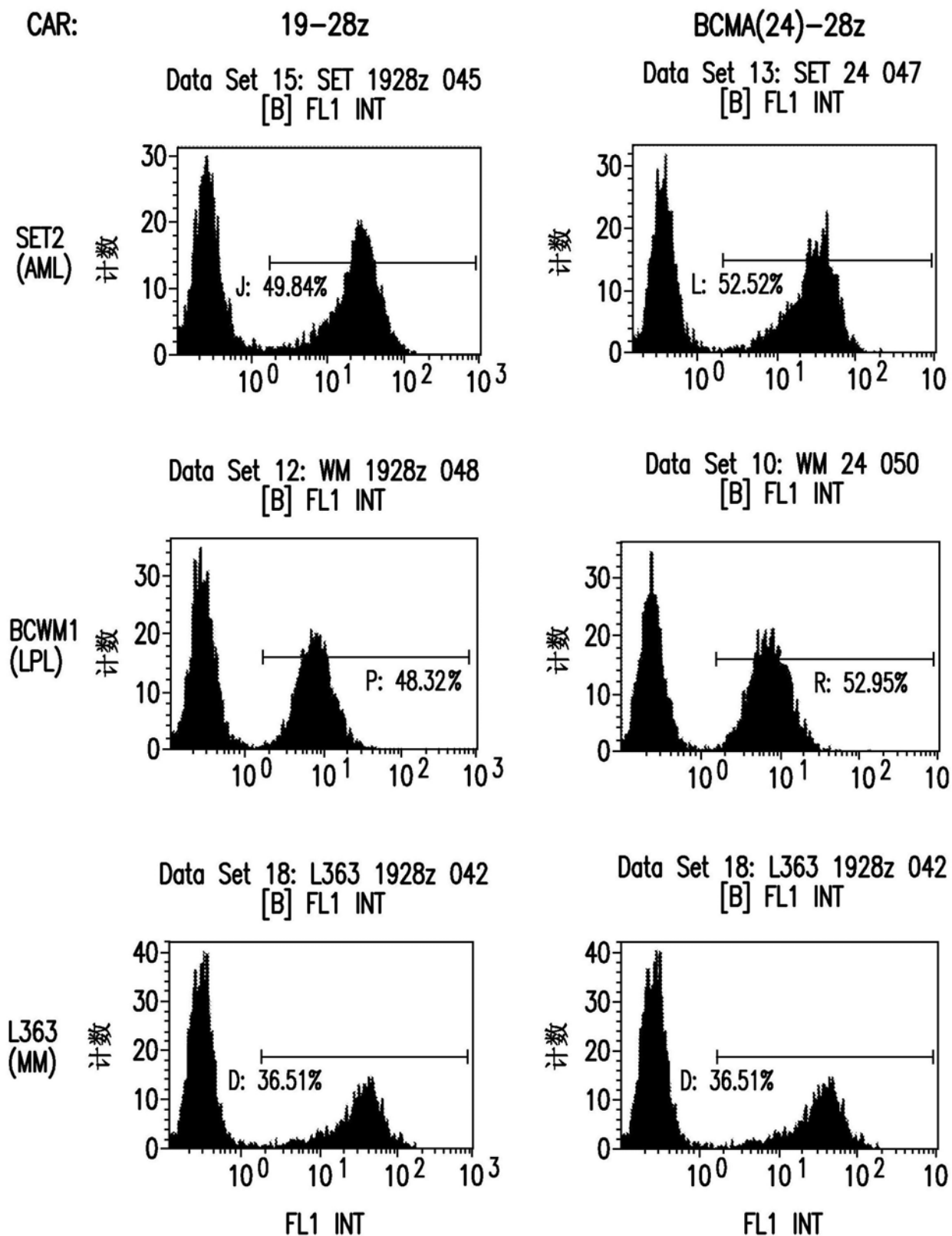


图16A

CAR:

19-28z

BCMA(24)-28z

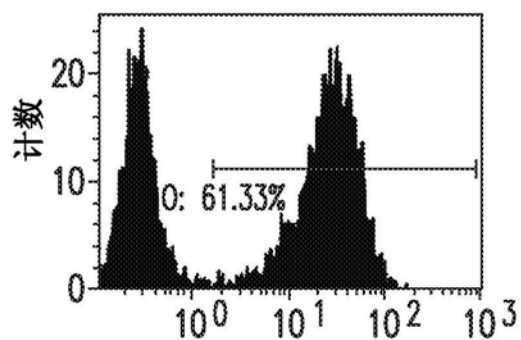
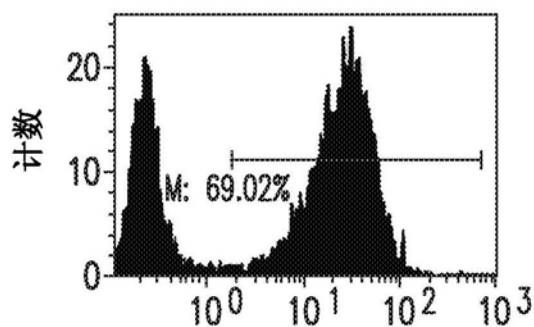
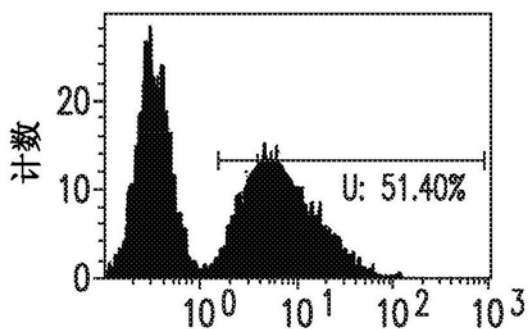
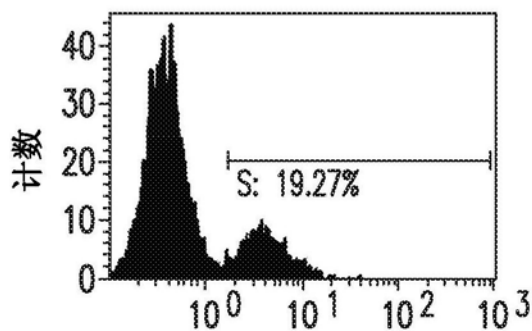
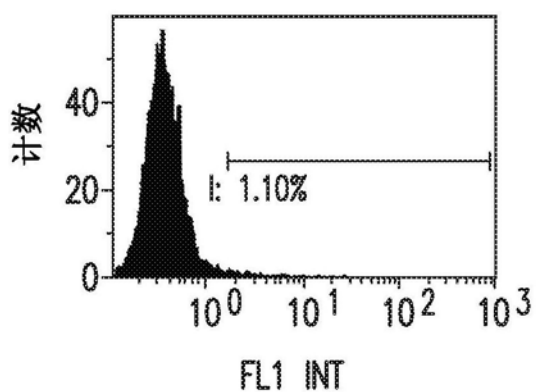
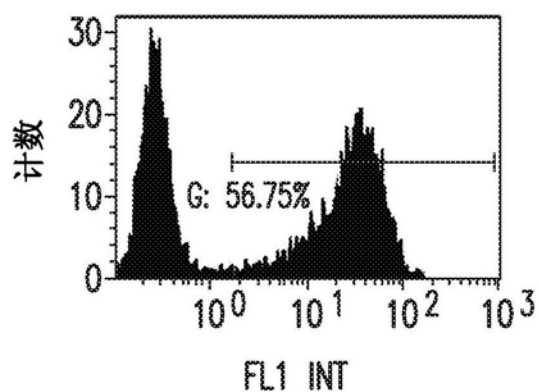
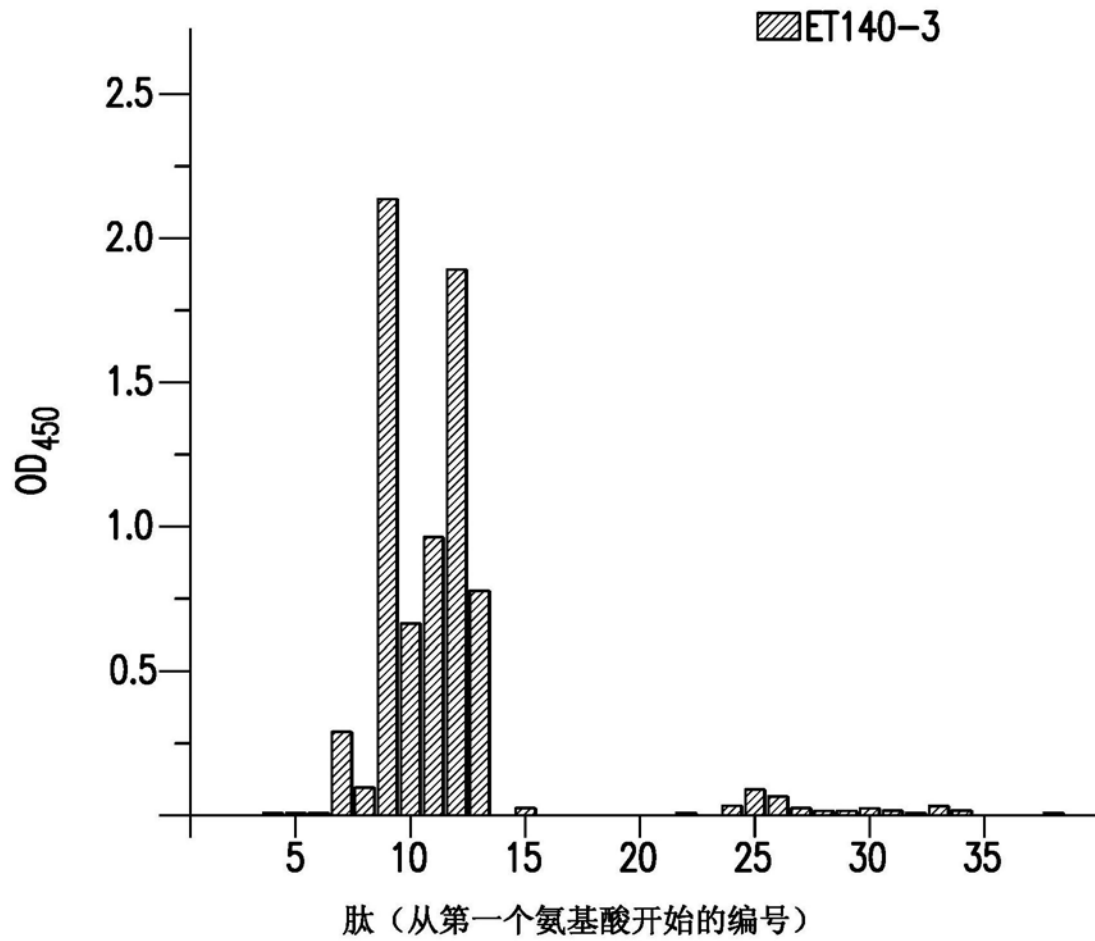
Data Set 6: SET 1928z099
[B] FL1 INTData Set 4: SET 24 101
[B] FL1 INTSET2
(AML)Data Set 3: WM 1928z 102
[B] FL1 INTData Set 1: WM 24 104
[B] FL1 INTBCWM1
(LPL)Data Set 9: SET 1928z 096
[B] FL1 INTData Set 7: L363 24 098
[B] FL1 INTL363
(MM)

图16B



表位: 氨基酸 #7-27

1 11 21 31 41 51
 LQMAQQ CSQN EYFDSLLHAC IPCQLRCSSN TPPLTCQRYC NASVTNSVKG TNA

图17

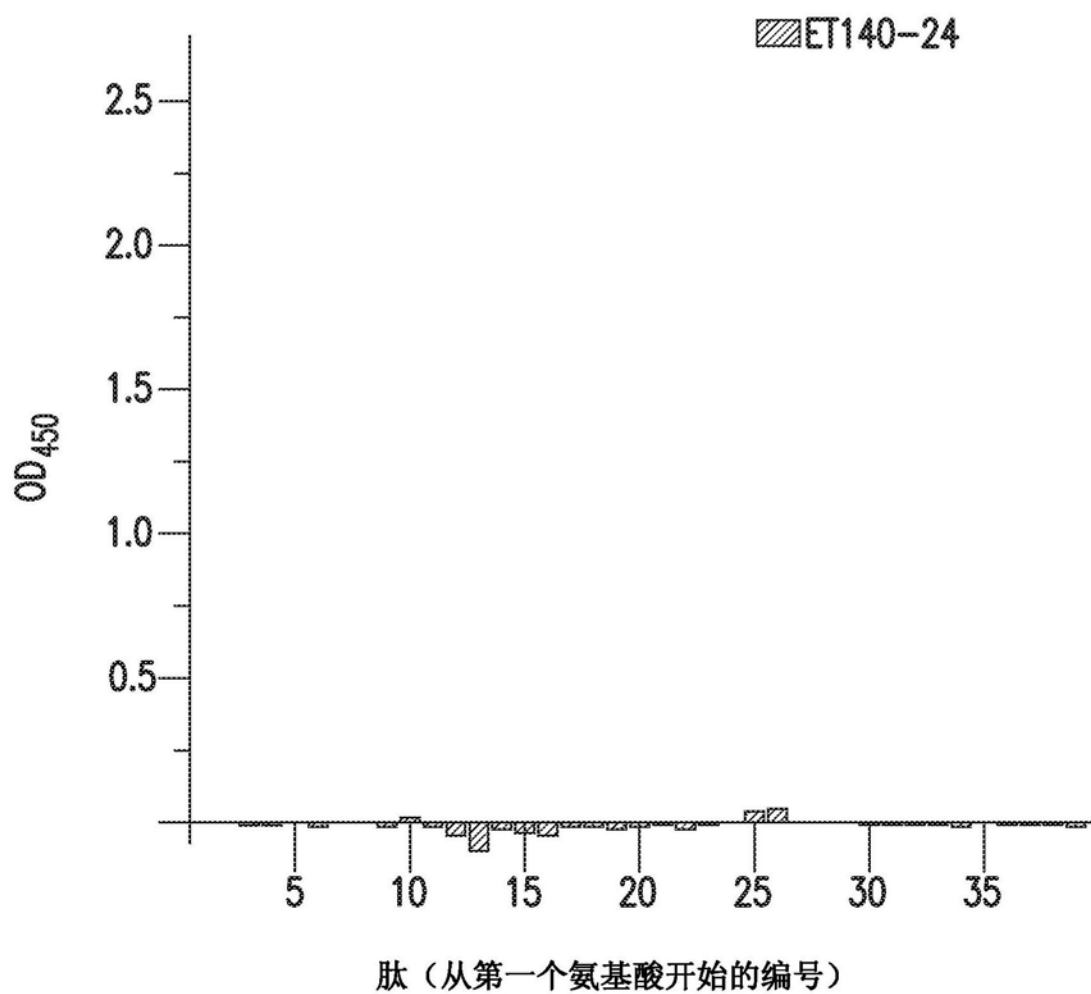


图18

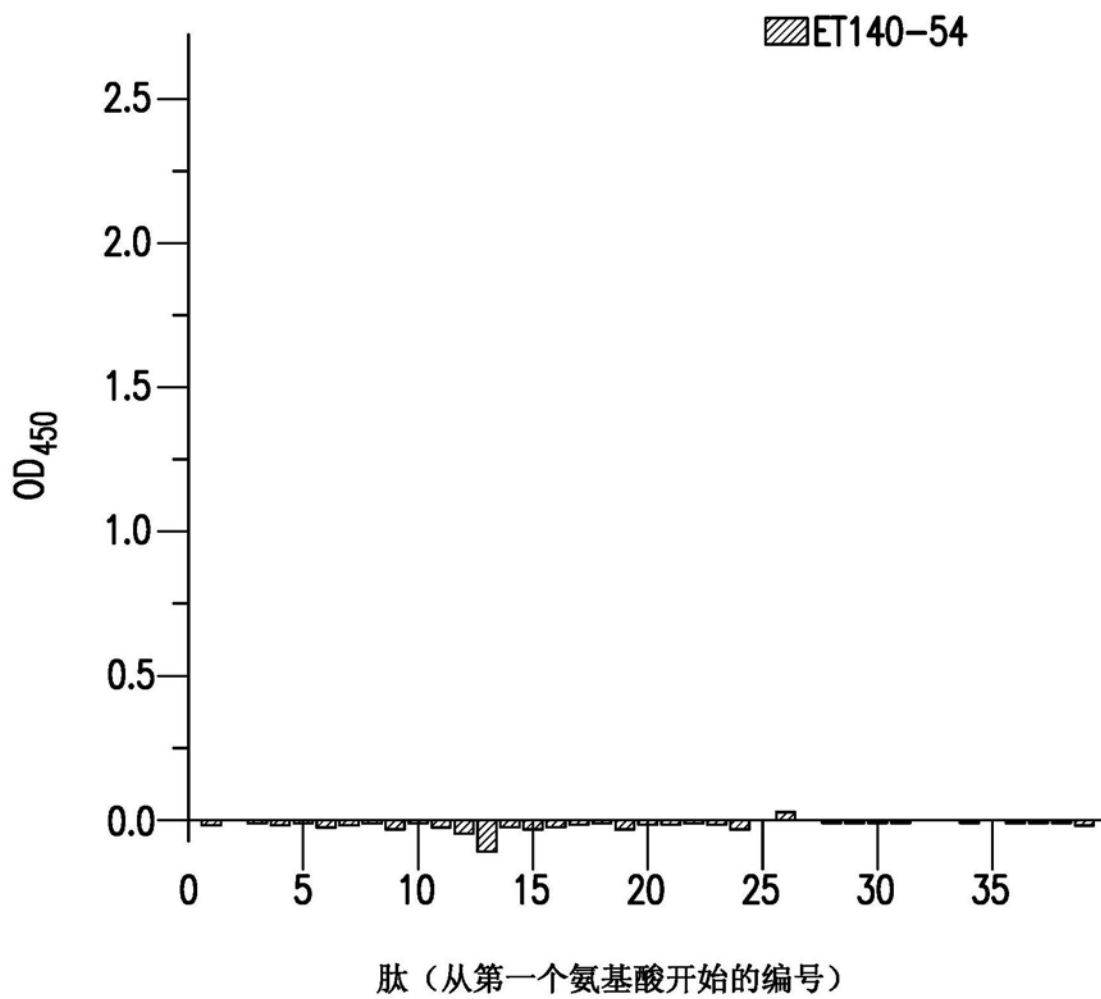


图19

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ET140-3 mlgG	0.084	0.076	0.086	0.094	0.08	0.127	0.381	0.178	2.249	0.758	1.067	2.08
ET140-24 mlgG	0.084	0.079	0.08	0.081	0.073	0.105	0.087	0.083	0.104	0.115	0.094	0.137
ET140-54 mlgG	0.069	0.076	0.083	0.073	0.069	0.095	0.075	0.073	0.087	0.087	0.085	0.139
901mlgG	0.084	0.075	0.089	0.088	0.073	0.118	0.087	0.078	0.116	0.094	0.108	0.186
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ET140-3 mlgG	1.027	0.124	0.328	0.266	0.155	0.097	0.098	0.087	0.089	0.131	0.113	0.382
ET140-24 mlgG	0.143	0.105	0.268	0.231	0.15	0.099	0.104	0.083	0.086	0.098	0.109	0.357
ET140-54 mlgG	0.138	0.104	0.276	0.263	0.146	0.105	0.099	0.081	0.077	0.111	0.101	0.325
901mlgG	0.252	0.126	0.305	0.282	0.162	0.112	0.126	0.094	0.089	0.12	0.114	0.354

	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
ET140-3 mlgG	0.583	0.225	0.12	0.109	0.109	0.111	0.107	0.099	0.116	0.099	0.072	0.089
ET140-24 mlgG	0.537	0.212	0.1	0.101	0.09	0.083	0.085	0.092	0.083	0.069	0.076	0.084
ET140-54 mlgG	0.494	0.2	0.103	0.093	0.083	0.08	0.08	0.092	0.084	0.07	0.071	0.085
901mlgG	0.492	0.162	0.098	0.096	0.09	0.086	0.087	0.094	0.086	0.079	0.072	0.088
	37	38	39									
ET140-3 mlgG	0.085	0.08	0.072	0.074	0.07	0.066	0.068	0.072	0.074	0.065	0.07	0.069
ET140-24 mlgG	0.086	0.071	0.071	0.079	0.092	0.084	0.077	0.077	0.078	0.068	0.064	0.069
ET140-54 mlgG	0.083	0.069	0.074	0.078	0.065	0.065	0.07	0.069	0.066	0.067	0.069	0.061
901 mlgG	0.09	0.075	0.085	0.083	0.084	0.078	0.071	0.075	0.068	0.066	0.064	0.066

图20

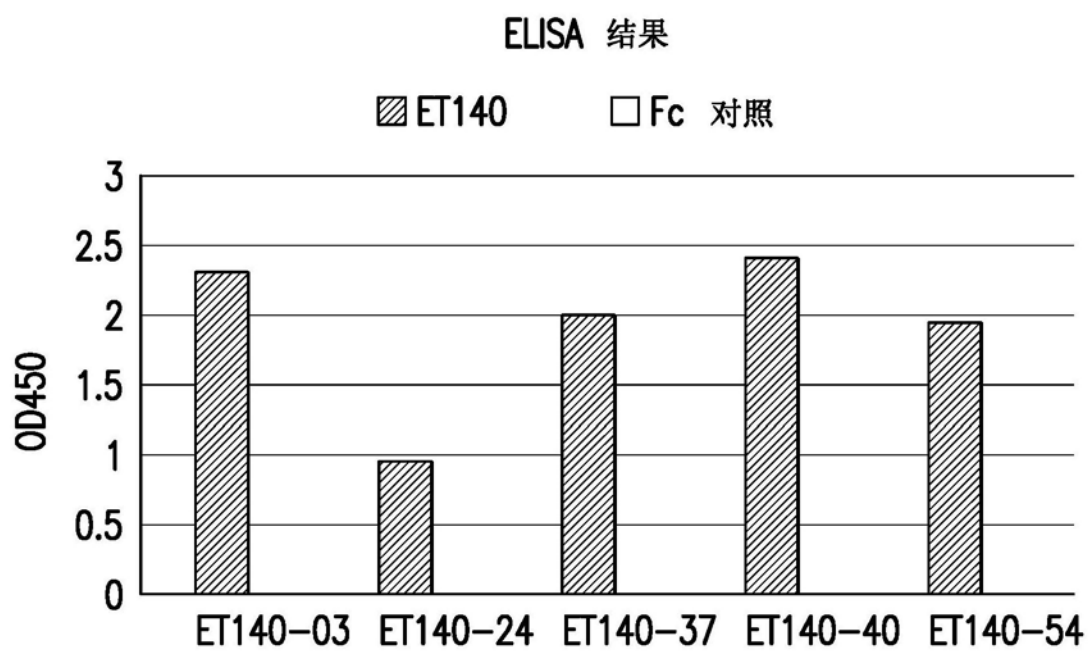
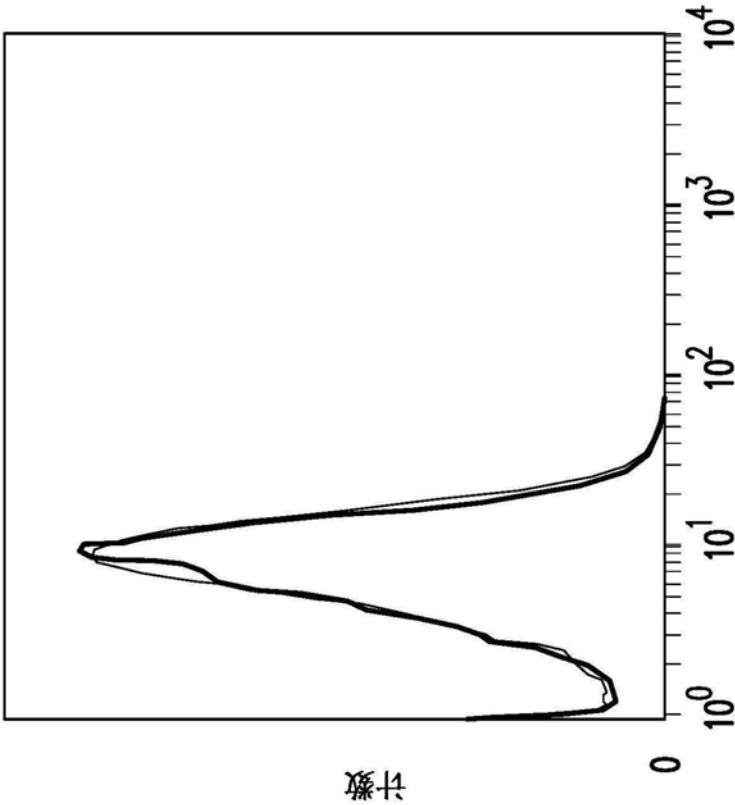


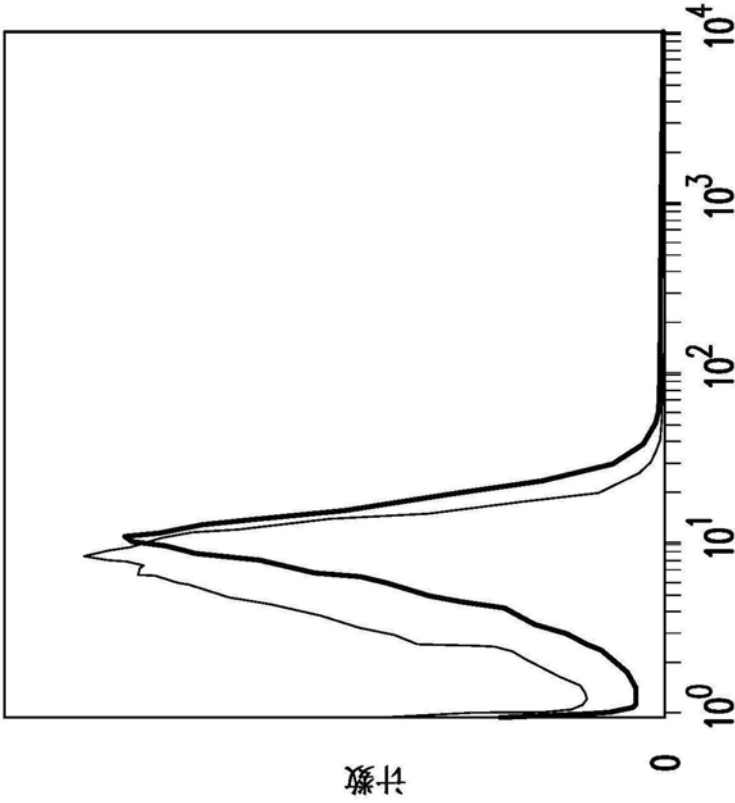
图21

第二抗体



	样品名	几何平均
—	ET 140 3T3 2nd-Ab.028	7.54
---	3T3 2nd-Ab.039	7.85

仅细胞



	样品名	几何平均
—	ET 140 3T3 cell only.027	8.88
---	3T3 cell only.038	6.01

图22A

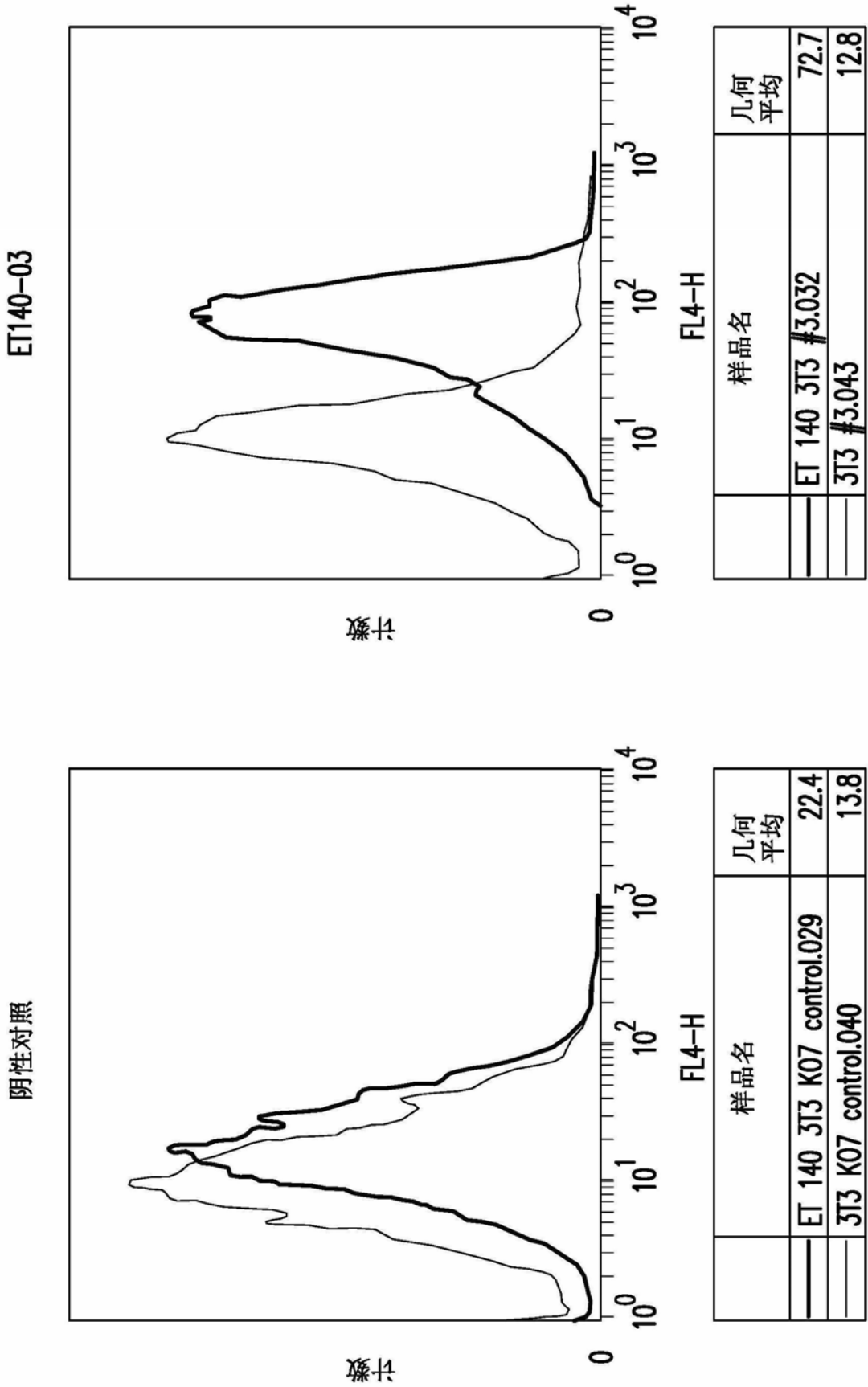


图22B

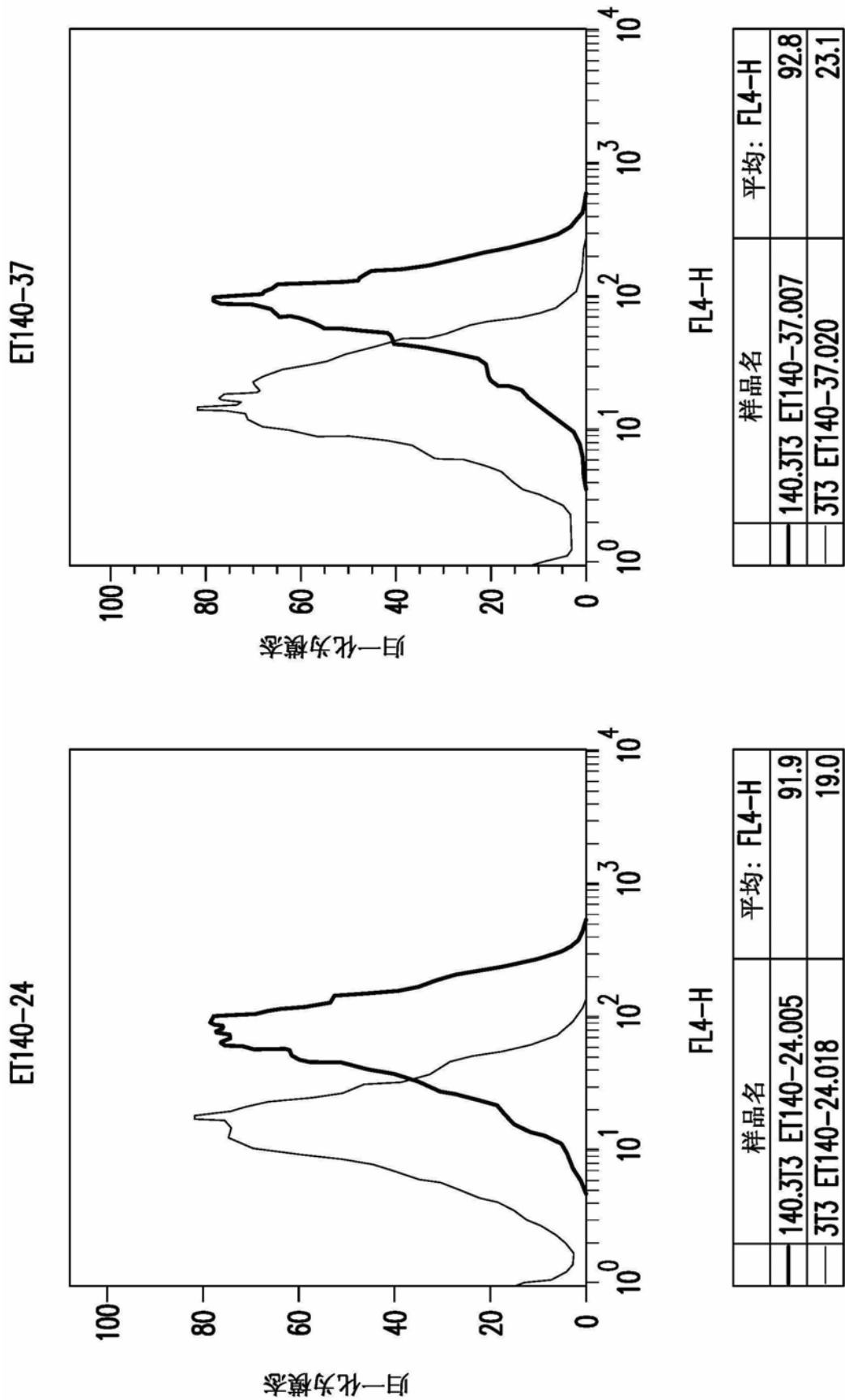


图22C

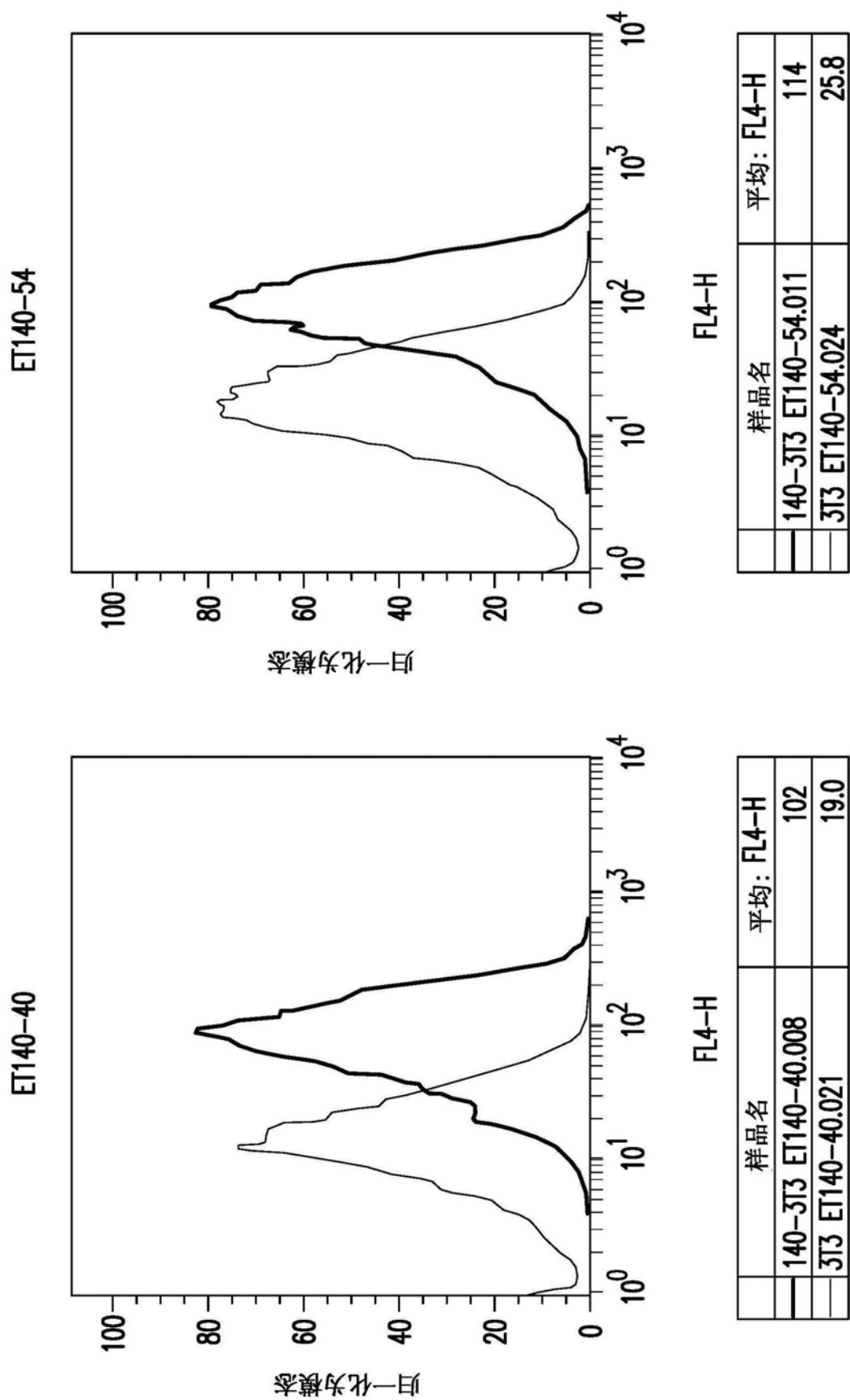


图22D